

【原著・臨床】

グリコペプチド系抗菌薬の TDM に関する全国アンケート調査

—抗菌薬 TDM ガイドラインとの比較—

植田 貴史¹⁾・竹末 芳生¹⁾・中嶋 一彦¹⁾・一木 薫¹⁾・土井田明弘¹⁾
 和田 恭直¹⁾・土田 敏恵¹⁾・高橋 佳子²⁾・石原 美佳²⁾・木村 健²⁾

¹⁾ 兵庫医科大学病院感染制御部*

²⁾ 同 薬剤部

(平成 26 年 11 月 12 日受付・平成 27 年 3 月 4 日受理)

2012 年に抗菌薬 TDM ガイドライン (以下, TDM ガイドライン) が作成された。今回, vancomycin (VCM) および teicoplanin (TEIC) について, 臨床現場における TDM の実施状況と TDM ガイドラインを比較検討するためにアンケート調査を実施した。対象は全国 419 施設の病院の薬剤師として, VCM および TEIC の TDM に関するアンケート調査用紙を配布して, VCM は 345 施設 (82.3%), TEIC は 300 施設 (71.6%) より回答を得た。TDM 実施率に関して, 「81%~100%」の施設は VCM で 61.4%, TEIC で 55.3% であり, とともに 50% 以上の施設で認められたが, VCM のほうが全体として有意に高い TDM 実施率を示した ($p=0.011$)。初回の血中濃度の採血日に関して, VCM は「3 日目」が 63.0%, TEIC は「4 日目」が 50.3% で最も高率であった。VCM の目標トラフ値に関して, 「通常の創感染」では約 90% の施設が「12.5~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」前後であり, 「感染性心内膜炎・院内肺炎などの重症感染」では「15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」が約 80% で認められた。一方, TEIC では, 「通常の創感染」では「15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」が約 75% であり, 重症感染では「20~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」が約 50% で認められた。初期投与設計 (腎機能正常, 体重 60 kg の場合) に関して, VCM は TDM ガイドラインで推奨されている「15~20 mg/kg (または 1 g) 1 日 2 回」が 31.9% であり, 「シミュレーションソフトを用いて設計している」が 53.8% と最も高い割合であった。一方, TEIC のローディングドーズは TDM ガイドラインで推奨されている「400 mg 1 日 2 回 2 日間」が 38.0% で最も高率であったが, さらなる高用量負荷投与である「600 mg 1 日 2 回 2 日間」や「800 mg 1 日 2 回 1~2 日間」を実施している施設も認められた。初回の血中濃度の採血日や目標値は TDM ガイドラインで推奨されている内容と整合性が取れていたが, 依然として高いシミュレーションソフトへの依存や TEIC における高用量負荷投与の設定など, 今後改善すべき課題も明らかとなった。

Key words: therapeutic drug monitoring, vancomycin, teicoplanin, national survey

2012 年に公益社団法人日本化学療法学会 (以下, 日本化学療法学会), 日本 TDM 学会から合同で「抗菌薬 TDM ガイドライン」(以下, TDM ガイドライン) が作成された¹⁾。TDM ガイドラインは vancomycin (VCM) および teicoplanin (TEIC) のグリコペプチド系薬をはじめとする TDM (Therapeutic Drug Monitoring) が必要な抗菌薬の TDM の実施方法 (血中濃度採血のタイミングや, 採血ポイントなど), TDM 目標値および初期投与設計等の標準化を目的として作成されたガイドラインである。

TDM ガイドラインの登場により, 各施設で TDM や Infection Control Team (ICT) にかかわる薬剤師の日々の業務に活用されていると考えられるが, 実際にどの程度 TDM ガイドラインどおりに TDM が実施されているのかは現在のところ不明である。また, TDM ガイドラインで推奨されていても,

施設の規模等の理由により, TDM ガイドラインに記載された内容を多少修正して TDM を実施している可能性も考えられる。例えば, TEIC に関して, 初回血中濃度採血は「3 日間投与後, 4 日目の投与前」が推奨されているが, 血中濃度測定を外注委託しているため検査結果の報告に数日を要する場合は, その点を考慮して 3 日目に測定している可能性もある。また, 投与量に関しても, TDM ガイドラインで推奨されている「400 mg (6 mg/kg) \times 2 回/日の 2 日間連続投与」では, 初回から 15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に達するためには不十分で, さらなる高用量が必要であるとの報告²⁾などもあり, TDM ガイドラインの推奨投与量を超えて投与する必要性も考えられる。このような TDM の実施状況について, TDM ガイドライン発表前における全国的なアンケート調査はこれまでに報告されているが³⁾, TDM ガイドライン発表後の全国的なアンケート調査

*兵庫県西宮市武庫川町 1-1

Table 1. Number of hospital beds in the institutions of respondents for the questionnaire survey

Number of hospital beds	Vancomycin (n = 345)	Teicoplanin (n = 300)
≤99 beds	10 (2.9%)	7 (2.3%)
100-199 beds	44 (12.8%)	28 (9.3%)
200-499 beds	180 (52.2%)	157 (52.3%)
500-799 beds	83 (24.1%)	82 (27.3%)
≥800 beds	28 (8.1%)	26 (8.7%)

は現在のところ報告されていない。今後、TDMガイドラインをより良く改訂していくためにも、現在、各施設でどのようにTDMが実施されているかの調査、そして問題点の抽出が必要であると考えられる。

今回、TDMガイドラインに記載されている抗菌薬のなかでも実際に臨床現場で使用頻度が高く、抗MRSA薬の標準治療薬でもあるグリコペプチド系のVCM、TEICについて、使用症例数、TDM実施状況、TDM目標値および初期投与設計などについて全国アンケート調査を実施した。

I. 材料と方法

1. 対象

2013年2月から3月の期間で、無作為に選択した全国419施設の病院の薬剤師に対してVCMおよびTEICのTDMに関するアンケート調査用紙を配布した。回答は任意として、アンケート調査用紙に記入後、アンケート用紙の直接回収を行った。そして、調査項目すべてに回答が得られた施設のみを対象として、集計および解析を行った。また、各施設のTDMへの取り組み状況を調べるために、各施設における抗菌化学療法認定薬剤師の所属の有無をアンケートによって確認した。

2. 調査項目

VCMおよびTEICに関して、①使用症例数、②TDMの実施状況、③最終目標トラフ値、④初期投与設計、⑤シミュレーションソフトの使用について調査した。①使用症例数では、1カ月平均使用症例数(術後感染予防投与を除く)について、「使用しない月もある」「1~2例」「3~5例」「6~9例」「10例以上」より選択とした。②TDMの実施状況では、②-1:TDMの実施率について「10%以下」「11%~40%」「41%~60%」「61%~80%」「81%~100%」、②-2:血中濃度測定について「院内測定」「外注委託」、②-3:TDM検査結果の判明時期について「当日中」「2日目」「3日目」「4日目以降」、②-4:成人における初回の血中濃度測定の採血日(休日などを除く、通常の日)について「2日目(1日間投与後)」「3日目(2日間投与後)」「4日目(3日間投与後)」「決めていない」「その他」、からそれぞれ選択とした。③の最終目標トラフ値では、③-1:通常の創感染など、③-2:感染性心内膜炎、院内肺炎などについて「7.5~10 μg/mL」「10~12.5 μg/mL」「12.5~15 μg/mL」「15~17.5 μg/mL」「17.5~20 μg/mL」「20~22.5 μg/mL」「22.5~25 μg/mL」「25~27.5 μg/mL」

「25~27.5 μg/mL」「27.5~30 μg/mL」「それ以外」からそれぞれ選択とした。④の初期投与設計では、腎機能正常で体重60 kg程度の症例に対して、VCMでは「15~20 mg/kg(または1 g)1日2回(ローディングドーズなし)」「ルーチンとして、初回のみローディングドーズを行う(25~30 mg/kg)」「重症例、複雑性感染症の場合のみ、初回のみローディングドーズを行う(25~30 mg/kg)」「シミュレーションソフトを用いて設計している」「その他」から選択とした。一方、TEICでは、重症度に関係なく腎機能正常で体重60 kg程度の症例に対する一般的な投与設計として、ローディングドーズについては「ローディングドーズはしない」「200 mg 1日2回1日間」「200 mg 1日2回2日間」「400 mg 1日2回1日間」「400 mg 1日2回2日間」「600 mg 1日2回1日間」「600 mg 1日2回2日間」「800 mg 1日2回1~2日間」「その他」、維持投与量については「200 mg」「400 mg」「600 mg」「その他」のそれぞれから選択とした。⑤シミュレーションソフトの使用では「原則使用していない」「初期投与設計時に、ルーチンに使用」「初期投与設計時に、腎機能低下例、特殊病態例にのみ使用」「TDM結果に基づいた投与、設計変更時に、ルーチンに使用」「TDM結果に基づいた投与、設計変更時に、予測から外れた場合のみ使用」「定常状態前にTDMを実施した場合」「その他」から選択とした。回答に際しては、対象施設で推奨しているものを選択肢から1つとしたが、必要に応じて複数選択も可能とした。複数選択に関して、2カ所を選択した場合は0.5施設、3カ所を選択した場合は0.33施設、4カ所を選択した場合は0.25施設として集計を行った。

3. 統計学的解析

VCMとTEICの回答の分布について、使用症例数、TDMの実施率および検査結果の判明日はCochran-Armitage trend検定、院内測定については χ^2 検定を行い、p値<0.05を統計学的に有意とした。

II. 結果

1. 施設背景

調査用紙を配布した419施設のうち、405施設(96.7%)より回答を得た。そのなかで、調査項目すべてに回答が得られたのは、VCMで345施設(82.3%)、TEICで300施設(71.6%)であり、VCMとTEIC両方を回答した施設は283施設(67.5%)だった。また、調査項目すべてに

Table 2. Monthly number of patients in whom TDM was performed for glycopeptides

Number of patients/months	Vancomycin (n = 345)	Teicoplanin (n = 300)
TDM is not performed routinely in one month	69.0 (20.0%)	173 (57.7%)
1-2 patients	71.0 (20.6%)	69 (23.0%)
3-5 patients	100.3 (29.1%)	39 (13.0%)
6-9 patients	33.3 (9.7%)	11 (3.7%)
≥10 patients	71.3 (20.7%)	8 (2.7%)

Vancomycin vs teicoplanin; $p < 0.001$

Table 3. Implementation of TDM in patients in whom glycopeptide are used

% of TDM performance	Vancomycin (n = 345)	Teicoplanin (n = 300)
≤10%	44.0 (12.8%)	67.5 (22.5%)
11%-40%	18.0 (5.2%)	22.5 (7.5%)
41%-60%	22.5 (6.5%)	21.0 (7.0%)
61%-80%	48.5 (14.1%)	23.0 (7.7%)
81%-100%	212.0 (61.4%)	166.0 (55.3%)

Vancomycin vs teicoplanin; $p = 0.011$

Table 4. Measurement of TDM: in hospital vs outsourcing

Measurement of TDM	Vancomycin (n = 345)	Teicoplanin (n = 300)
Hospital measurement	189.5 (54.9%)	65 (21.7%)
Outsourcing	155.5 (45.1%)	235 (78.3%)

Vancomycin vs teicoplanin; $p = 0.001$

Table 5. Delay of reporting of the TDM results from the date of blood sampling

Reporting of the TDM	Vancomycin (n = 345)	Teicoplanin (n = 300)
Current day	185.5 (53.8%)	59.0 (19.7%)
Second day	82.0 (23.8%)	94.5 (31.5%)
Third day	47.0 (13.6%)	106.0 (35.3%)
After the fourth day	30.5 (8.8%)	40.5 (13.5%)

Vancomycin vs teicoplanin; $p < 0.001$

Table 6. Timing of TDM after initial administration of glycopeptides

Timing of TDM	Vancomycin (n = 345)	Teicoplanin (n = 300)
2 days after initiation	19.0 (5.5%)	2.0 (0.7%)
3 days after initiation	217.5 (63.0%)	98.0 (32.7%)
4 days after initiation	74.0 (21.4%)	151.0 (50.3%)
Not specified	32.0 (9.3%)	45.0 (15.0%)
Other	2.5 (0.7%)	4.0 (1.3%)

回答が得られた施設のなかで、抗菌化学療法認定薬剤師の所属施設は VCM で 98 施設 (28.4%)、TEIC で 92 施設 (30.7%) であった。アンケート回答施設の病床数の分布を Table 1 に示した。

2. 使用症例数

1 カ月の使用症例数は VCM で有意に多かった ($p < 0.001$) (Table 2)。また、VCM と TEIC の両方を回答した 283 施設では、VCM を多く使用しているのは 206 施設

(72.8%)、TEIC を多く使用しているのは 5 施設 (1.8%) であった。

3. TDM の実施状況

TDM 実施率が「81%~100%」の施設は VCM、TEIC ともに 50% 以上で認められたが、VCM のほうが全体の分布として有意に高い TDM 実施率を示した ($p = 0.011$) (Table 3)。血中濃度測定の方法に関して、「院内測定」の割合は VCM で有意に高率であった ($P < 0.001$) (Table

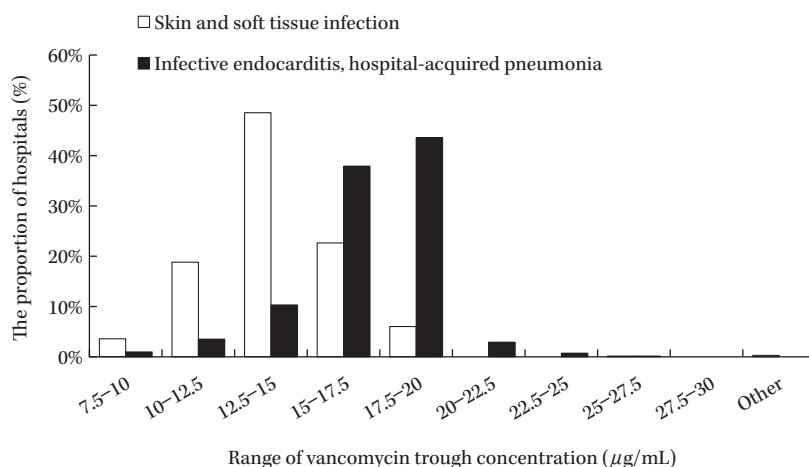


Fig. 1. Targeted therapeutic range of vancomycin in skin and soft tissue infection and infective endocarditis, hospital-acquired pneumonia.

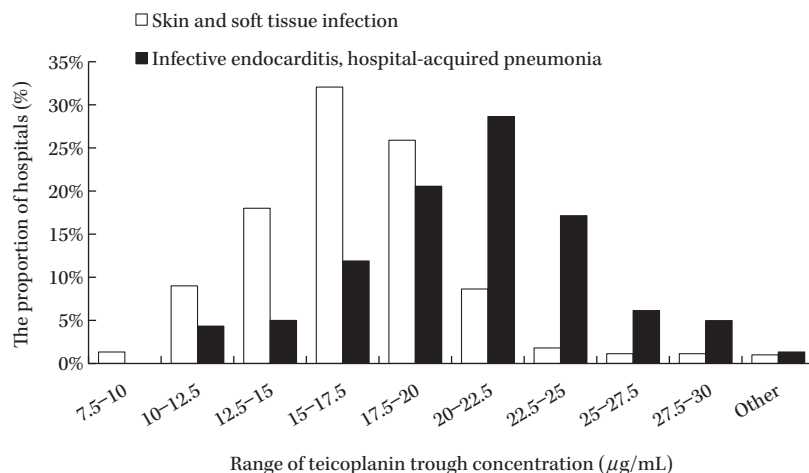


Fig. 2. Targeted therapeutic range of teicoplanin in skin and soft tissue infection and infective endocarditis, hospital-acquired pneumonia.

4)。また、500床以上と500床未満の施設での「院内測定」の割合は、VCMでは500床以上で88.3% (98/111施設)、500床未満で39.1% (91.5/234施設) ($p < 0.001$)、TEICではおのおの38.9% (42/108施設)、12.0% (23/192施設) ($p < 0.001$)であり、VCM、TEICともに500床以上の施設で有意に「院内測定」の割合が高率であった。TDM検査結果の判明時期に関して、VCMは「当日中」が185.5施設 (53.8%)、TEICは「3日目」が106.0施設 (35.3%)で最も高率であり、TDMの結果報告はVCMのほうが有意に早期であった ($p < 0.001$) (Table 5)。初回の血中濃度測定の採血日に関して、VCMは「3日目」が217.5施設 (63.0%)、TEICは「4日目」が151.0施設 (50.3%)で最も高率であり、TDMガイドラインで推奨されている採血日と同じであった (Table 6)。

4. 最終目標トラフ値

VCMに関して、通常の創感染では「12.5~15 µg/mL」が167.4施設 (48.5%)で最も高い割合を示し、「10~12.5

µg/mL」「15~17.5 µg/mL」はそれぞれ約20%であり、全体の約90%の施設が「12.5~15 µg/mL」前後の目標値に設定されていた (Fig. 1)。感染性心内膜炎・院内肺炎などの重症感染では「17.5~20 µg/mL」が150.3施設 (43.6%)で最も高い割合を示し、「15~20 µg/mL」が全体の約80%を示していた (Fig. 1)。一方、TEICでは、通常の創感染では「15~17.5 µg/mL」が96.2施設 (31.9%)で最も高く、「15~30 µg/mL」が全体の約75%を示した。感染性心内膜炎・院内肺炎などの重症感染では「20~22.5 µg/mL」が85.9施設 (28.6%)で最も高い割合を示し、「20~30 µg/mL」が全体の約50%を示した (Fig. 2)。TEICはVCMと比較して、それぞれの疾患において2.5 µg/mLずつ高い目標値が設定されていた。

5. 初期投与設計

VCMに関して、抗菌薬TDMガイドラインで推奨されている「15~20 mg/kg (または1 g) 1日2回」は110.2施設 (31.9%)、「重症例に対して初回のみローディング

Table 7. Initial dosing of vancomycin

	Vancomycin (n = 345)
15-20 mg/kg (or 1 g) given every 12 hour	110.2 (31.9%)
A loading dose of 25-30 mg/kg at only initial administration	31.2 (9.0%)
Routinely	5.8 (1.7%)
In the case of patients with serious or complicated infections	25.3 (7.3%)
Planning with simulation software	185.7 (53.8%)
Other	18.0 (5.2%)

Table 8-1. Loading dose of teicoplanin

	Teicoplanin (n = 300)
No loading dose	11.0 (3.7%)
200 mg twice daily for 1 day	14.5 (4.8%)
200 mg twice daily for 2 days	5.5 (1.8%)
400 mg twice daily for 1 day	88.0 (29.3%)
400 mg twice daily for 2 days	114.0 (38.0%)
600 mg twice daily for 1 day	9.5 (3.2%)
600 mg twice daily for 2 days	42.5 (14.2%)
800 mg twice daily for 1-2 days	9.0 (3.0%)
Other	6.0 (2.0%)

Table 8-2. Maintenance dose of teicoplanin

	Teicoplanin (n = 300)
200 mg	35.5 (11.8%)
400 mg	243 (81.0%)
600 mg	14.5 (4.8%)
Other	7.0 (2.3%)

Table 9. The use of simulation software

	Vancomycin (n = 345)	Teicoplanin (n = 300)
Not in principle use	37.0 (10.7%)	66.0 (22.0%)
Used for initial administration plan	178.2 (51.7%)	96.1 (32.0%)
Routinely	149.6 (43.4%)	77.1 (25.7%)
In the case of patients with impaired renal function, particular clinical conditions	28.6 (8.3%)	19.0 (6.3%)
Use based on TDM results, administration plan changes	109.7 (31.8%)	124.1 (41.4%)
Routinely	86.3 (25.0%)	98.3 (32.8%)
In the case of patients who deviate from the prediction	23.5 (6.8%)	25.8 (8.6%)
Before the steady state	13.6 (3.9%)	10.3 (3.4%)
Other	6.2 (1.8%)	3.3 (1.1%)

ドーズ」は 25.3 施設 (7.2%), 「シミュレーションソフトを用いて設計している」が 185.7 施設 (53.8%) だった (Table 7)。TEIC のローディングドーズは Table 8-1, 維持投与量は Table 8-2 に示した。抗菌薬 TDM ガイドラインで推奨されている「400 mg 1 日 2 回 2 日間」が 114.0 施設 (38.0%) で最も高率であった。さらなる高用量負荷投与の「600 mg 1 日 2 回 2 日間」は 42.5 施設 (14.2%), 「800 mg 1 日 2 回 1-2 日間」は 9.0 施設 (3.0%) で認められた。

6. シミュレーションソフトの使用

VCM は「初期投与設計時にルーチン使用」が 149.6 施設 (43.4%), TEIC は「TDM 結果に基づいた投与, 設計変更時に, ルーチンに使用」が 98.3 施設 (32.8%) で最も高率であり, 「原則使用しない」は VCM で 37.0 施設 (10.7%), TEIC で 66.0 施設 (22.0%) であった (Table 9)。

III. 考 察

今回, グリコペプチド系の VCM, TEIC の TDM に関

して, 全国の薬剤師に対してアンケート調査を行い, 集計対象となった調査項目すべてに回答が得られた施設は VCM で 345 施設, TEIC で 300 施設であった。2010 年に化学療法学会から報告された「抗 MRSA 薬の TDM に関するアンケート調査」の 302 施設数とほぼ同等の施設数であり³⁾, また幅広い病床数の病院から回答が得られ, さらに抗菌化学療法認定薬剤師の所属施設が約 30% 程度であることから, 現在の日本の臨床現場における VCM および TEIC の TDM の現状をほぼ反映しているものと考えられる。

各施設における TDM 検査結果の判明時期に関して, 「当日中」は VCM の 53.8% に対して, TEIC はわずか 19.7% であり, TEIC は約 80% の施設が 2 日目以降の判明となっていた。この TDM 結果の判明時期の違いは, 血中濃度測定の内院測定が VCM で高い割合を示したことと関係しており, 自施設にて血中濃度を測定できることが当日中に検査結果を判明させることに寄与していると考えられる。さらに, 院内測定の割合が VCM, TEIC

ともに500床未満と比較して500床以上の病院で高率であることから、500床以上の大規模病院であれば設備や人員が充実しているため院内測定が可能な施設が多く、小規模病院では院内測定が難しいのではないかと考えられる。TEICの院内測定の割合が低かったことに関して、これまではTDXアナライザー[®](Abbott社)を用いた蛍光偏光免疫測定法(Fluorescence polarization immunoassay: FPIA法)による測定方法が一般的であり⁴⁾、院内測定は難しく外注に委託せざるをえなかったため、TEICの院内測定の割合が低かったと考えられる。しかし、FPIA法の測定キットの廃止に伴い、近年、汎用自動分析装置に搭載可能なラテックス凝集免疫比濁法(latex agglutination turbidimetric immunoassay: LATIA法)を原理とした測定試薬が供給されたため^{5,6)}、今後TEICの院内測定の施設も増えて、それによりTDMの検査結果が当日中に判明する施設も増加すると考えられる。また、TDMの実施率がTEICよりVCMで高率であったことは、まず腎機能障害などの有害事象がTEICでは少なく、目標とする治療域が広いことが原因と推察される。さらに、先に述べたVCMのほうが院内測定の割合が高率であったことも影響していると考えられ、この点についても今後TEICの院内測定の割合が増えてくれば、TEICのTDMの遵守率も上昇されると考えられる。

初回の血中濃度測定の採血日に関して、VCMは「3日目」が217.5施設(63.0%)、TEICは「4日目」が151.0施設(50.3%)で最も高率であり、多くの施設でTDMガイドラインに沿った採血が行われていた¹⁾。TEICの採血が「3日目」に実施されている施設が32.7%に認められている要因の一つとして、施設によっては当日中に検査結果が出ないため、3日目では定常状態に達していないことを考慮して、早めに採血している可能性が考えられる。

VCMの最終目標トラフ値に関して、米国のTDMコンセンサスレビュー⁷⁾および米国感染症学会が発表したMRSA感染症治療ガイドライン⁸⁾で推奨されているように、TDMガイドラインでも菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、肺炎、重症皮膚軟部組織感染などの重症感染では目標トラフ値は「15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」を推奨している¹⁾。今回のアンケート結果では、重症感染における目標トラフ値は「15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」が約80%を占めており、ほとんどの施設においてTDMガイドラインで推奨されている目標トラフ値に設定されていた。また、通常の創感染での目標値は「12.5~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」前後で重症感染症より低く設定されていたが、これはトラフ値20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では腎毒性の発現が高率となるため⁹⁾、重症感染症以外では主に安全性を考慮した目標トラフ値を設定していると考えられる。一方、TEICに関して、TDMガイドラインでは「目標トラフ値は10~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定するが、専門家は15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を推奨している」と記載されてお

り¹⁾、アンケート結果では通常の創感染は「15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」が約75%を占めていることから、多くの施設でTDMガイドラインに準じて15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に設定していた。重症感染に関して、TDMガイドラインではトラフ値は20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上が推奨されており¹⁾、アンケート結果では「20~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」の割合は約50%であったことから、TDMガイドラインにおおむね準じていた。また、TEICの目標値はVCMより2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ずつ高い目標値であったことは、VCMと比較してTEICは腎機能障害のリスクが低いことを考慮して^{10,11)}、TEICのほうが高め目標値に設定されたと考えられる。

VCMの初期投与設計に関して、TDMガイドラインでは「腎機能正常例では1回15~20 mg/kg(実測体重)を12時間ごとに投与、重篤な感染症や複雑性感染症の場合は、初回のみローディングドーズ25~30 mg/kgを考慮する」と記載されているが¹⁾、アンケート結果では、重症例に対しての初回ローディングドーズを実施している施設はまだまだ少なく、腎機能正常で体重が60 kg程度の症例であっても「シミュレーションソフトを用いて設計している」が53.8%で最も高い割合であった。シミュレーションソフトの使用に関するアンケートでも「初期投与設計時にルーチン使用」が高い割合であったことから、現在、VCMの初期投与時からルーチンにシミュレーションソフトを使用している施設が多いことが明らかとなった。TDMの結果による投与設計の変更などシミュレーションソフトの有用性は否定しないが、それを上手に活用するうえで押さえておかなければならない基本的な知識がいくつかある。VCMの抗菌薬TDMガイドラインでは¹²⁾、日本におけるガイドラインの必要性の一つに、シミュレーションソフトが広く普及している日本においてTDMの方法や初期投与設計は必ずしも統一されていないことをあげており、シミュレーションソフトへの過度の依存を危惧している。

TEICの初期投与設計に関して、TDMガイドラインで推奨されている「400 mg(6 mg/kg) \times 2回/日の2日間連続投与」は38.0%の約3分の1の施設で認められた。しかし、初回から15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に達するためにはガイドラインの投与量では不十分であるためさらなる高用量の負荷投与(600 mgを1日2回2日間、3日目1回)の有用性も報告されている²⁾。アンケート結果では1回600~800 mgの負荷投与は約20%であり、TDMガイドラインの推奨投与量を超えた負荷投与を行っている施設も認められた。一方、添付文書に記載されている400 mgの初日のみの負荷投与も約30%で実施されており、TEICの投与量に関しては各施設で投与量の設定に大きくバラツキが認められた。TDMガイドライン作成以前まではTEICの高用量負荷投与についてのエビデンスも少なく、TDMガイドラインには「さらなる高用量レジメンに関して検討されている」との記載であったが、

TDM ガイドライン作成以降, さらなる高用量負荷投与に関して各施設で報告されているため, 今後 TDM ガイドライン改訂の際にはさらなる高用量負荷投与量について具体的な推奨投与量が記載されれば, 現在バラツキのある TEIC の投与量についても標準化に繋がると考えられる。

今回, わが国におけるグリコペプチド系の VCM および TEIC の TDM の実態調査を実施した。回答の多くが TDM ガイドラインで推奨されている内容と整合性が取れており, TDM ガイドラインの登場によって, わが国の TDM は標準化に実現しつつあると考えられる。一方で, 依然として高いシミュレーションソフトへの依存や TEIC における高用量負荷投与の設定など, 今後改善すべき課題も明らかとなった。

利益相反自己申告: 共著者 竹末芳生は大正富山医薬品株式会社, ファイザー株式会社, 塩野義製薬株式会社, 大日本住友製薬株式会社, MSD 株式会社, アステラス製薬株式会社, 第一三共株式会社, 武田薬品工業株式会社から資金援助を受けている。筆頭著者を含むその他の著者は申告すべきものなし。

文 献

- 1) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—: 抗菌薬 TDM ガイドライン。日化療会誌 2012; 60: 393-445
- 2) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Komatsu M, et al: High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *J Infect Chemother* 2014; 20: 43-7
- 3) 小林昌宏, 竹末芳生, 谷川原祐介, 三嶋廣繁, 木村利美, 平田純生, 他: 抗 MRSA 薬の TDM に関する全国アンケート調査。日化療会誌 2010; 58: 119-24
- 4) Rybak M J, Bailey E M, Reddy V N: Clinical evaluation of teicoplanin fluorescence polarization immunoassay. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1586-90
- 5) 諸岡美里, 早田峰子, 山本香織, 井上賢二, 田代恭子, 梶村克成, 他: 汎用自動分析装置によるテイコプラニン血中濃度測定試薬「ナノピア®TDM テイコプラニン」の評価。日臨検自動化会誌 2013; 38: 79-82
- 6) 笹野真希, 木村茂樹, 松井昌彦, 末久悦次, 日高 洋: 血漿中テイコプラニン濃度測定試薬「ナノピア (R) TDM テイコプラニン」の基礎的検討。日臨検自動化会誌 2014; 39: 243-9
- 7) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J C, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82-98
- 8) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al: Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18-55
- 9) Kullar R, Davis S L, Levine D P, Rybak M J: Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 975-81
- 10) Svetitsky S, Leibovici L, Paul M: Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4069-79
- 11) 田久保慎吾, 竹末芳生, 高橋佳子, 中嶋一彦, 植田貴史, 木村 健: 高トラフ値に達した症例における腎障害発現に関する teicoplanin と vancomycin の比較検討。日化療会誌 2013; 61: 157-61
- 12) Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, et al: Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother* 2013; 19: 365-80

Therapeutic drug monitoring questionnaire survey of glycopeptide agents in Japan
—Comparison with the TDM guidelines for antimicrobial drugs—

Takashi Ueda¹⁾, Yoshio Takesue¹⁾, Kazuhiko Nakajima¹⁾, Kaoru Ichiki¹⁾,
Akihiro Doita¹⁾, Yasunao Wada¹⁾, Toshie Tsuchida¹⁾, Yoshiko Takahashi²⁾,
Mika Ishihara²⁾ and Takeshi Kimura²⁾

¹⁾ Department of Infection Control and Prevention, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo, Japan

²⁾ Department of Pharmacy, Hyogo College of Medicine

In 2012, the therapeutic drug monitoring (TDM) guidelines for antimicrobial drugs were prepared. In this study, we conducted a questionnaire survey to compare the clinical application of TDM and the TDM guidelines for vancomycin (VCM) and teicoplanin (TEIC). The subjects were pharmacists working for 419 hospitals throughout Japan. A questionnaire regarding the TDM for VCM and TEIC was sent to them. Concerning VCM, responses were collected from 345 hospitals (82.3%) and from 300 hospitals (71.6%) for TEIC. The TDM performance rates (81%–100%) for VCM and TEIC were 61.4 and 55.3%, respectively, and a high TDM performance rate was achieved in more than 50% of the hospitals. VCM showed a significantly higher TDM performance rate ($p = 0.011$). For the timing of TDM after the initial administration of VCM and TEIC, blood was collected on Day 3 in 63.0% of the hospitals and on Day 4 in 50.3%, respectively, showing the highest percentages. The target trough level of VCM for skin and soft tissue infection was approximately 12.5 to 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in approximately 90% of the hospitals. That for severe infection such as infective endocarditis and hospital-acquired pneumonia was 15 to 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in approximately 80% of the hospitals. On the other hand, the target trough level of TEIC for skin and soft tissue infection was 15 to 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in approximately 75% of the hospitals. That for severe infection was 20 to 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in approximately 50% of the hospitals. Concerning the initial administration design (normal kidney function, body weight: 60 kg), VCM was administered at 15 to 20 mg/kg (or 1 g) twice a day, as recommended in the TDM guidelines, in 31.9% of the hospitals. Initial dosing was designed using simulation software in 53.8% of the hospitals, showing the highest percentage. On the other hand, the loading dose of TEIC was 400 mg twice daily for 2 days, as recommended in the TDM guidelines, in 38.0% of the hospitals, showing the highest percentage. However, high-dose loading administration (600 mg twice daily for 2 days or 800 mg twice daily for 1 to 2 days) was performed in some hospitals. The date of blood collection for initial blood level monitoring and the target level were consistent with the recommendations in the TDM guidelines, but issues such as dependence on simulation software and high-dose loading with TEIC should be resolved in the future.