ゲンタマイシン硫酸塩注射液の使用状況に関するアンケート調査結果について

本邦で長年にわたって使用されているアミノグリコシド系抗菌薬であるゲンタマイシン硫酸塩注射液(注射用GM)は、国内における承認用量が海外よりかなり少ないことから、一般社団法人日本感染症学会および日本感染症教育研究会が医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して用法・用量の変更を要望した。これを受けて、厚生労働省より注射用GMの製造販売会社であるMSD株式会社に対して注射用GMの最大投与量の変更について開発要請がなされ(平成22年12月13日付薬食審査発1213第1号)、高用量の開発が開始された。

今回、一般社団法人日本感染症学会ならびに公益社団法人日本化学療法学会に対して MSD 株式会社から注射用 GM の使用状況に関する調査への協力依頼があり、注射用 GM の使用実態を把握することおよび適正使用の推進活動に役立てることを目的として注射用 GM の使用状況を調査したので報告する。

平成 25 年 5 月

一般社団法人日本感染症学会理事長 岩田 敏 公益社団法人日本化学療法学会理事長 渡辺 彰

ゲンタマイシン硫酸塩注射液の使用状況に関するアンケート調査結果

大西 健児 (東京都立墨東病院感染症科) 三鴨 廣繁 (愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学)

要 旨

Gentamicin Sulfate 注射液(注射用 GM と略す)は、国内での承認用量が海外と大きく異なり、海外よりかなり少ないことから、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して用法・用量の変更が要望され、国内でも高用量の開発が開始された。そこで、注射用 GM の使用実態を把握すべく、日本感染症学会認定の感染症専門医ならびに日本化学療法学会認定の抗菌化学療法認定医・指導医を対象に注射用 GM の使用状況に関するアンケート調査を実施した。

有効回答は 38.0%(719/1,891 名)から得られ、2011 年の 1 年間に注射用 GM を使用した医師は約 30%であった。成人での主な投与対象疾患は敗血症および感染性心内膜炎で、菌種は緑膿菌、ブドウ球菌属、腸球菌およびレンサ球菌属が多く、国内未承認の疾患や菌種に対しても一部で注射用 GM が使用されていた。投与経路は主に点滴静注で、投与回数は国内未承認の 1 日 1 回が多かった。用法・用量については、国内承認用量の上限以下の固定用量(120 mg/day 以下)で投与した医師もいたが、海外での一般的な承認用量である $3\sim5$ mg/kg/day で投与した医師が最も多かった。TDM を実施した医師は実施しなかった医師より多く、1 日 $2\sim3$ 回投与時の目標血中濃度は、トラフ濃度はほとんどが 2μ g/mL 以下、ピーク濃度は $4\sim10\mu$ g/mL の範囲内が多かった。注射用 GM は特に敗血症および感染性心内膜炎で他の注射用抗菌薬と併用されており、敗血症ではペニシリン系およびカルバペネム系、感染性心内膜炎ではペニシリン系との併用が多かった。特に注意した副作用は、腎機能障害と回答した医師が最も多かった。

本調査により、国内既承認の用法・用量で注射用 GM を使用している医師だけでなく、海外の承認用量と同様の高用量を使用している医師が多数いるという実態が明らかとなった。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に寄せられた要望を裏付ける使用実態が確認されたことから、わが国においても海外と同様の用量が早期に承認されることが望まれる。

Key words: gentamicin, high dose therapy, therapeutic drug monitoring

序 文

注射用 GM は、国内では 1968 年に筋肉内投与(成人および小児)が、1986 年に静脈内投与(成人)が承認され、数十年以上にわたって使用されているアミノグリコシド系抗菌薬である。

注射用 GM の成人に対する承認用量は、国内では固定用量(mg/day)で規定されており、海外では体重換算用量(mg/kg/day)で規定されている。国内で承認されている成人に対する 1 日最大用量は 120 mg($2\sim3$ 回に分割)であるが、米国では 5 mg/kg(体重 60 kg の場合、1 日最大用量は 300 mg)、英国およびドイツでは 6 mg/kg(体重 60 kg の場合、1 日最大用量は 360 mg)までの用量が承認されている。国内での承認用量が海外よりかなり少なく、また、緑膿菌をはじめとする多くの細菌が β -ラクタム薬の耐性を獲得しつつあり注射用 GM の感染症治療における重要性が高まっていることから、一般社団法人日本感染症学会および日本感染症教育研究会が医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して注射用 GM の用法・用量の変更を要望した。これを受け、既承認の用法・用量では目標血中ピーク濃度に達しないという報告もあり、本剤の効果が十分に発揮される濃度で投与できるように増量が必要であるとの評価がなされ、2010 年 12 月に厚生労働省より注射用 GM の製造販売会社である MSD 株式会社に対して注射用 GM の最大投与量の変更について開発が要請され(平成 22 年 12 月 13 日付薬食審査発 1213 第 1 号)、高用量の開発が開始された。

そこで、注射用 GM の使用実態の把握および適正使用の推進活動に役立てることを目的として、一般社団法人日本 感染症学会、公益社団法人日本化学療法学会および MSD 株式会社が合同で注射用 GM の使用状況を調査した。本調 査では、成人だけでなく、小児における注射用 GM の使用状況も調査した。

対象と方法

本調査は、一般社団法人日本感染症学会認定の感染症専門医ならびに公益社団法人日本化学療法学会認定の抗菌化学療法認定医・指導医のいずれかの認定資格を有する 1,891 名を対象に無記名で行った。回答者背景を含む書込み式のアンケート用紙(付録)を郵送して、2011年の1年間における注射用 GM の使用状況を調査した。本アンケート用

付録. 注射用 GM の使用状況に関するアンケート質問項目

本調査では、2011年の1年間における『GM;注射用』の使用状況 │ Q9 先生が、正常腎機能患者に『GM;注射用』を投与する場合 についてご回答下さい。 の1日あたりの投与回数を、重症度(軽症~中等症、重症)別 Q1 先生は、感染症を治療する際に、『GM;注射用』を使用され にお知らせ下さい。(複数回答可能) ていますか。 11回 1 はい ⇒ O2 ~ 22~3回 2 いいえ \Rightarrow 最終ページ * へ 3.4回以上 O10 先生が、『GM:注射用』を投与する場合の投与日数を、重症 O2 先生は、どのような場合に『GM:注射用』を使用されていま すか。(複数回答可能) 度(軽症~中等症、重症)別にお知らせ下さい。(複数回答可 1 第一選択薬として使用 能) 2 重症例に使用 11~3日 3 他剤で治療困難な場合に使用 2.4~7日 4 他剤と併用して使用 38~14日 5 その他(415日以上 O3 先生は、『GM:注射用』を成人(15歳以上)・小児(15歳未満) O11 先生は、『GM;注射用』を投与する際、治療薬物モニタリン のどちらに使用されていますか。 グ (TDM) を実施されていますか。 1 成人の $\rightarrow Q4\sim Q13$ と最終ページ * にご回答下さい 1 実施している ⇒ SQ11-1~SQ11-2 にご回答下さい 2 成人および小児 ⇒ すべてのページにご回答下さい 2 実施していない ⇒ O12 へ 3 小児のみ \Rightarrow Q14~Q17 と最終ページ*にご回答下さい SQ11-1 先生は、どのような時に『GM;注射用』の治療薬物モニ 【成人に対して】 タリングを実施されていますか。(複数回答可能) Q4 先生が、2011年の1年間に『GM;注射用』を投与した患者数 1 必ず実施している 2 腎機能低下例で実施している をお知らせ下さい。 Q5 先生が、『GM;注射用』を投与している感染症の疾患名をお 3 高用量使用時に実施している 知らせ下さい。(複数回答可能) 4 長期投与時に実施している 1 敗血症 5 その他(2 外傷・熱傷および手術創等の二次感染 SQ11-2 『GM;注射用』を1日あたり2~3 回投与する場合の目標 3 肺炎 血中濃度の範囲(ピーク濃度:____μg/mL ~ _ ____μg/mL/ ト ラフ濃度: ____µg/mL \sim ____µg/mL) を、お知らせ下さい。 4 感染性心内膜炎(本邦では保険適応外) Q12 先生が、『GM; 注射用』を投与する際の、他の注射用抗菌薬 5 膀胱炎 の併用状況についてお知らせ下さい。先生が『GM;注射用』 6 腎盂腎炎 7 腹膜炎 を投与している感染症の疾患名「敗血症、外傷・熱傷および 8 中耳炎 手術創等の二次感染、肺炎、感染性心内膜炎(本邦では保険 9 その他(適応外)、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、中耳炎、その他(Q6 先生が、『GM;注射用』を投与している感染症の菌種をお知 ごとに、『GM;注射用』を投与した全患者さんを100とした らせ下さい。(複数回答可能) 場合の併用薬剤数 [併用しない(『GM;注射用』を単独投与)、 1 ブドウ球菌属 1剤と併用、2剤以上と併用] 別構成比を記載し、併用する他 の注射用抗菌薬の該当する番号に○を付して下さい(複数回 2 レンサ球菌属(本邦では保険適応外) 3 腸球菌 (本邦では保険適応外) 答可能、『GM;注射用』を投与していない感染症の疾患名の 4 クレブシエラ属 欄は空欄とする)。 1 カルバペネム系 5 大腸菌 6 エンテロバクター属 2 ニューキノロン系 7 セラチア属 3 ペニシリン系 8 プロテウス属 4 セフェム系 9 緑膿菌 5 アミノグリコシド 6 その他注射用抗菌薬 Q7 先生は、『GM;注射用』をどの投与経路で投与されています Q13 先生が、『GM;注射用』の使用に際し、特に注意されている か。『GM:注射用』を投与した全患者さんを100とした場合の 副作用についてお知らせください。(複数回答可能) 投与経路(点滴静注、筋肉内注射)別構成比をお知らせ下さ 1 腎機能障害 2 第8脳神経障害 O8 先生は、『GM;注射用』の1日投与量を決定する際、患者さん 3 その他(の体重で投与量を換算されていますか。 【小児に対して】 1 体重換算していない \Rightarrow SQ8-1 にご回答ください Q14 先生が、2011年の1年間に『GM;注射用』を投与した患者数 2 一部で体重換算する:どういう場合に体重換算するか、お をお知らせ下さい。 Q15 先生は、『GM;注射用』をどの投与経路で投与していますか。 知らせ下さい。(_ 『GM;注射用』を投与した全患者さんを100とした場合の投 ⇒ SQ8-1 および SQ8-2 にご回答ください 3 必ず体重換算している ⇒ SQ8-2 にご回答ください 与経路(点滴静注、筋肉内注射)別構成比をお知らせ下さい。 SQ8-1 先生が、正常腎機能患者に『GM;注射用』を投与する場合 Q16 先生が、正常腎機能患者に『GM;注射用』を投与する場合 の1日投与量 (mg/day) はどのくらいですか。正常腎機能患者 の投与量の範囲を、mg/kg/day の単位でお知らせ下さい。 Q17 先生が、正常腎機能患者に『GM;注射用』を投与する場合 に『GM;注射用』を投与した全患者さんを100とした場合の、 1日投与量 (≦120 mg/day、>120 mg/day) 別構成比をお知ら の1日あたりの投与回数を、重症度(軽症~中等症、重症)別 せ下さい。 にお知らせ下さい。(複数回答可能) SQ8-2 先生が、正常腎機能患者に『GM;注射用』を投与する場合 11回 の1日投与量 (mg/kg/day) はどのくらいですか。正常腎機能患 22~3回 者に『GM;注射用』を投与した全患者さんを100とした場合 34回以上 の、1日投与量 (<3 mg/kg/day、3~5 mg/kg/day、>5 mg/kg/day) 別構成比をお知らせ下さい。

^{*} 最終ページ:回答者背景に関する質問

紙は、2012年5月25日に発送し、同年6月25日を締切りとして郵送による回答を依頼した。1問以上回答が記載されたアンケートを有効回答とし、有効回答を対象に設問ごとに集計を行った。集計にあたっては、適宜カテゴリーを設定して傾向を示した。

結 果

1. 回答者背景

回答率は38.1%(720/1,891名),有効回答率は38.0%(719/1,891名)であった。

有効回答者の背景を Table 1 に示した。有効回答者が有する認定資格は、感染症専門医が 62.9%、抗菌化学療法指導医が 18.4%、抗菌化学療法認定医が 38.7%であった(重複資格者あり)。所属施設は私立病院、大学病院および公立病院が多く($25.5\% \sim 26.7\%$)、公称ベッド数は 500 床以上が最も多かった(38.5%)。臨床経験年数は 20 年以上 30 年未満(38.4%)、10 年以上 20 年未満(24.3%)の順であった。海外での臨床経験があるのは 6.3%で、その平均年数は 2.4年であった。また、感染制御チーム(ICT)を有する施設は 74.0%で、所属科は呼吸器(内)科が最も多く(25.3%)、次いで一般内科(22.4%)であった。

2. 注射用 GM の使用状況

2011年の1年間における注射用 GM の使用状況について回答した医師のうち、注射用 GM を使用した医師は30.6% (219/716名),使用しなかった医師は69.4% (497/716名)であった。回答者背景別の注射用 GM の使用率は、所属施設別では大学病院 [50.0% (92/184名)]で、公称ベッド数別では500 床以上 [48.7% (135/277名)]で最も高かった。臨床経験年数別では、5年未満が最も高く [66.7% (2/3名)]、次いで10年以上20年未満45.7% (80/175名)であった。海外での臨床経験の有無別の使用率は、海外臨床経験がある医師のほうが、経験がない医師よりも高かった [それぞれ、44.4% (20/45名) および28.6% (190/664名)]。ICT の有無別の使用率は、ICT を有する施設の医師のほうが、有さない施設の医師よりも高かった [それぞれ、37.8% (201/532名) および4.7% (8/171名)]。また、所属科別の使用率は、臨床検査部が最も高く [87.5% (7/8名)]、次いで感染症科 [72.2% (57/79名)] であった。なお、回答者背景の各分類に含まれる回答者数には偏りがあることから、比較する際には注意が必要である (Table 1)。注射用 GM を使用したと回答した医師における使用目的は、「他剤と併用して使用」が最も多く84.0% (184/219名)で、次いで「重症例に使用」が32.9% (72/219名)、「他剤で治療困難な場合に使用」が28.3% (62/219名)、「第一選択薬として使用」が4.6% (10/219名)、「その他」が9.1% (20/219名) であった。また、注射用 GM を使用した対象患者について回答した医師のうち、成人 (15歳以上)のみに使用した医師は86.3% (177/205名)、成人および小児(15歳未満)に使用した医師は3.4% (7/205名)、小児のみに使用した医師は10.2% (21/205名) であった。なお、集計にあたっては、成人および小児に使用したと回答した医師は、成人に使用および小児に使用の両分類に含めた。

3. 成人における注射用 GM の使用状況

注射用 GM を使用した 219 名中. 成人に使用した 184 名の回答を集計した。

1) 患者数,投与対象疾患および菌種

2011 年の 1 年間に注射用 GM を投与した患者数は、 $1\sim10$ 人が最も多く 87.9%で、次いで $11\sim20$ 人が 7.7%、 $21\sim30$ 人が 2.7%、 $41\sim50$ 人が 1.1%、 $31\sim40$ 人が 0.5%であった。患者数の平均は 7.0 人、中央値は 5.0 人(最小値~最大値: $1\sim50$ 人)であった。注射用 GM を投与した感染症の疾患名は敗血症が最も多く 63.9%で、次いで感染性心内膜炎 60.1%、肺炎 33.3%、腎盂腎炎 27.9%、外傷・熱傷および手術創等の二次感染 7.7%、腹膜炎 7.1%、膀胱炎 1.6%、中耳炎 0%、その他 9.3%であった。菌種は緑膿菌が最も多く 59.8%で、次いでブドウ球菌属 48.9%、腸球菌 46.2%、レンサ球菌属 38.6%、大腸菌 25.5%、クレブシエラ属 17.9%、エンテロバクター属 14.1%、セラチア属 11.4%、プロテウス属 8.7%、その他 4.3%であった。

2) 投与経路. 1日投与回数および投与日数

注射用 GM の投与経路について,点滴静注と筋肉内注射の構成比(合計 100%)の平均は,点滴静注が 98.4%,筋肉内注射が 1.6%であった。また,点滴静注のみで使用した医師は 94.6%,点滴静注および筋肉内注射で使用した医師は 4.9%,筋肉内注射のみで使用した医師は 0.5%であった。

注射用 GM の 1 日投与回数は、軽症~中等症の患者の場合は 1 回が最も多く 75.3%で、2~3 回が 33.1%、4 回以上が 0%であり、重症の患者の場合も 1 回が最も多く 59.4%で、2~3 回が 52.5%、4 回以上が 1.3%であった。

注射用 GM の投与日数は、軽症~中等症の患者の場合は 4~7 日が最も多く 55.8%で、8~14 日が 30.1%、1~3 日が 25.2%、15 日以上が 4.9%であり、重症の患者の場合は 8~14 日が最も多く 57.7%で、4~7 日が 34.5%、15 日以上が

Table 1. Backgrounds of the respondents and use rate of GM Injection

			spondents and tage in each e item (N = 719)	Number of respondents who used "GM Injection" and the percentage in each category*		
Item	Category	n	%	n	%	
Certification (multiple an-	Infectious disease specialist	452	62.9	127	28.1	
swers included)	Instructor of antibiotic chemical treatment	132	18.4	66	50.0	
	Physician certified as specialist of antibiotic chemical treatment	278	38.7	92	33.1	
	No response/unknown	17	2.4	13	76.5	
Affiliation	University hospital	184	25.6	92	50.0	
	Public hospital	183	25.5	64	35.0	
	Private hospital	192	26.7	48	25.0	
	Clinic	115	16.0	2	1.7	
	Other	36	5.0	4	11.1	
	No response/unknown	10	1.4	9	90.0	
Nominal number of beds in	Not less than 500 beds	277	38.5	135	48.7	
the institution	400–499 beds	67	9.3	23	34.3	
	300–399 beds	83	11.5	17	20.5	
	200–299 beds	62	8.6	16	25.8	
	100–199 beds	67	9.3	12	17.9	
	Less than 100 beds	136	18.9	7	5.1	
	No response/unknown	27	3.8	9	33.3	
Presence/absence of infec-	Present	532	74.0	201	37.8	
tion control teams (ICT)	Absent	171	23.8	8	4.7	
	No response/unknown	16	2.2	10	62.5	
Years of clinical experience	Less than 5 years	3	0.4	2	66.7	
•	5≤-<10 years	53	7.4	24	45.3	
	10≤-<20 years	175	24.3	80	45.7	
	20≤-<30 years	276	38.4	75	27.2	
	30≤−<40 years	149	20.7	24	16.1	
	40 years or more	54	7.5	5	9.3	
	No response/unknown	9	1.3	9	100	
Clinical experience overseas	Absent	664	92.4	190	28.6	
-	Present	45	6.3	20	44.4	
	No response/unknown	10	1.4	9	90.0	
Department	Infectious diseases	79	11.0	57	72.2	
•	Respiratory (medicine)	182	25.3	47	25.8	
	Neurology	4	0.6	2	50.0	
	General internal medicine	161	22.4	31	19.3	
	Surgery	23	3.2	3	13.0	
	Pediatrics	136	18.9	25	18.4	
	Urology	35	4.9	6	17.1	
	Clinical Laboratory	8	1.1	7	87.5	
	Other	107	14.9	39	36.4	
	No response/unknown	9	1.3	9	100	

 $Answers \ from \ valid \ respondents \ were \ tallied. \ Multiple \ answers \ selected \ by \ the \ same \ respondent \ were \ respectively \ counted.$

^{*}Among responses regarding the use of GM Injection ("I used GM Injection," "I did not use GM Injection," or "No response/unknown"), the proportion of respondents who answered "I used GM Injection" alone was extracted for the table.

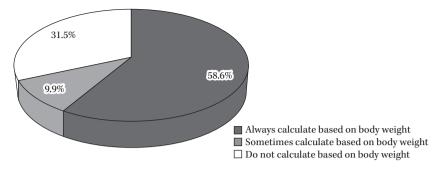


Fig. 1. Method to determine the dosage of GM Injection (for adults). Among valid respondents, the figure includes physicians who answered that they used GM Injection in adults.

Table 2A. Component ratio of daily dosage of GM Injection (mg/kg/day) calculated based on body weight (for adults)

Component ratio of daily dos	N=118	
Average component ratio \pm	<3 mg/kg/day	14.3 ± 30.89
standard deviation (%)	3-5 mg/kg/day	60.9 ± 42.90
	5 mg/kg/day<	24.8 ± 38.81

Among valid respondents, the table includes physicians who answered that they calculated based on body weight to use GM Injection in adults.

Table 2B. Component ratio of daily dosage of GM Injection (mg/day) not calculated based on body weight (for adults)

Component ratio of daily do	N = 70	
Average component ratio \pm	≤120 mg/day	78.9 ± 35.00
standard deviation (%)	120 mg/day<	21.1 ± 35.00

Among valid respondents, the table includes physicians who answered that they did not calculate based on body weight to use GM Injection in adults.

16.7%. 1~3 目が8.3%であった。

3) 投与量決定方法, 1日投与量および TDM

注射用 GM の投与量を決定する際に、必ず体重換算した医師は 58.6%、体重換算しなかった医師は 31.5%、一部で体重換算した医師は 9.9%であった(Fig. 1)。なお、集計にあたっては、一部で体重換算したと回答した医師は、体重換算したおよび体重換算しなかったの両分類に含めた。

体重換算した場合の 1 日投与量は海外での一般的な承認用量である $3\sim5$ mg/kg/day で、体重換算しなかった場合の 1 日投与量は国内で承認されている成人に対する最大用量である 120 mg/day で区切り、正常腎機能患者における投与量について調査した。

体重換算した医師の1日投与量別構成比 [3 mg/kg/day 未満, 3~5 mg/kg/day および5 mg/kg/day 超の構成比 (合計 100%)] の平均は、<math>3 mg/kg/day 未満が 14.3%、3~5 mg/kg/day が 60.9%、5 mg/kg/day 超が 24.8%であった (Table 2A)。体重換算しなかった医師の1日投与量別構成比 [120 mg/day 以下と 120 mg/day 超の構成比 (合計 100%)] の平均は、120 mg/day 以下が 78.9%、120 mg/day 超が 21.1%であった (Table 2B)。

注射用 GM の TDM を実施した医師は 55.0%, 実施しなかった医師は 45.0%であった。TDM 実施有無別の注射用 GM の投与量決定方法は、TDM を実施した医師では体重換算したのが 80.8%, 体重換算しなかったのが 26.3%であり、TDM を実施しなかった医師では体重換算したのが 53.2%, 体重換算しなかったのが 60.8%であった(Table 3)。また、TDM の実施有無により注射用 GM の 1 日投与量に違いがみられるかを確認するために、TDM 実施有無別の 1 日投与量別構成比を Table 4A および 4B に示した。体重換算用量を用いて投与した医師および固定用量を用いて投与した医師のいずれにおいても、TDM 実施有無と 1 日投与量の間に特徴的な傾向は認められなかった。

TDM 実施者における TDM の実施状況は、「必ず実施している」が最も多く 70.2%で、次いで「腎機能低下例で実施している」が 26.6%、「長期投与時に実施している」が 18.1%、「高用量使用時に実施している」が 14.9%、「その他」が 2.1%であった。

目標血中濃度は、注射用 GM を 1 日 $2\sim3$ 回投与した場合について調査した。この場合の目標血中トラフ濃度は、 $2\mu g/mL$ 以下との回答が 97.0%、 $2\mu g/mL$ を超えるとの回答が 3.0%であった。目標血中ピーク濃度は、下限値および上限値が $4\sim10\,\mu g/mL$ の範囲内との回答が最も多く 64.4%で、下限値が $4\,\mu g/mL$ 未満との回答が 18.6%、上限値が $10\,\mu g/mL$ を超えるとの回答が 16.9%であった。目標血中ピーク濃度の平均は、下限値が $5.8\,\mu g/mL$ 、上限値が

	N = 184									
		Presence/absence of TDM								
Presence/absence of		Response	No response/							
calculation based on body weight	Pres	sent	Absent		unknown					
body Weight	N = 99		N = 81		N = 4					
	n	%	n	%	n	%				
Response obtained	99	100	79	97.5	3	75.0				
Absent	26	26.3	48	60.8	1	33.3				
Present	80	80.8	42	53.2	2	66.7				
No response/unknown	0	0	2	2.5	1	25.0				

Table 3. Method to determine dosage of GM Injection according to presence/absence of TDM (for adults)

Among valid respondents, the table includes physicians who answered that they used GM Injection in adults.

Physicians responding occasionally calculated based on body weight were included in both categories, those who calculated based on body weight and those who did not calculate based on body weight.

Table 4A. Component ratio of daily dosage of GM Injection (mg/kg/day) calculated based on body weight according to presence/absence of TDM (for adults)

	N = 118						
Average compo-	Pre	sence/absenc	e of TDM				
nent ratio of daily dosage	Response	Response obtained					
(mg/kg/day) (%)	Present	Absent	unknown				
	n = 77	n = 39	n=2				
<3 mg/kg/day	11.1	21.3	0				
3–5 mg/kg/day	63.8	53.0	100				
5 mg/kg/day<	25.0	25.7	0				

Among valid respondents, the table includes physicians who answered that they calculated based on body weight to use GM Injection in adults.

Table 4B. Component ratio of daily dosage of GM Injection (mg/day) not calculated based on body weight according to presence/absence of TDM (for adults)

	N = 70							
Average compo-	Pre	Presence/absence of TDM						
nent ratio of daily dosage	Response	No response/						
(mg/day) (%)	Present	Absent	unknown					
	n = 23	n = 46	n = 1					
\leq 120 mg/day	79.1	78.3	100					
120 mg/day<	20.9	21.7	0					

Among valid respondents, the table includes physicians who answered that they did not calculate based on body weight to use GM Injection in adults.

 $10.1 \,\mu$ g/mL であった(Table 5)。

4) 他の注射用抗菌薬の併用状況

注射用 GM と他の注射用抗菌薬の併用状況は、疾患名ごとに「注射用 GM 単独投与(併用なし)」、「1 剤と併用」および「2 剤以上と併用」の構成比(合計 100%)を調査した。中耳炎および膀胱炎では「注射用 GM 単独投与(併用なし)」が最も多かった(それぞれ、71.4%および 70.6%)が、その他の疾患では「注射用 GM 単独投与(併用なし)」は少なく(11.8%~33.2%)、特に敗血症および感染性心内膜炎で他剤と併用されている割合が高かった(Table 6)。

敗血症では「注射用 GM 単独投与(併用なし)」が 11.8%, 「1 剤と併用」が 76.2%, 「2 剤以上と併用」が 11.9%であった(Table 6)。「1 剤と併用」の場合に多かった併用注射用抗菌薬はペニシリン系(65.5%)およびカルバペネム系(64.5%)で、「2 剤以上と併用」の場合に多かった併用注射用抗菌薬はカルバペネム系(67.7%)であった(Table 7A)。感染性心内膜炎では、「注射用 GM 単独投与(併用なし)」が 11.9%, 「1 剤と併用」が 78.0%, 「2 剤以上と併用」が 10.1%であった(Table 6)。「1 剤と併用」および「2 剤以上と併用」の場合に最も多かった併用注射用抗菌薬は、いずれもペニシリン系(それぞれ、87.3%および 63.2%)であった(Table 7A)。

また、敗血症、感染性心内膜炎に次いで注射用 GM が多く使用されていた肺炎では、「注射用 GM 単独投与(併用なし)」が 16.4%、「1 剤と併用」が 75.1%、「2 剤以上と併用」が 8.5%であった(Table 6)。多かった併用注射用抗菌薬はペニシリン系(1 剤と併用:64.4%、2 剤以上と併用:55.6%)、セフェム系(1 剤と併用:61.0%、2 剤以上と併用:66.7%)であった(Table 7B)。腎盂腎炎では、「注射用 GM 単独投与(併用なし)」が 33.2%、「1 剤と併用」が 64.2%、「2 剤以上と併用」が 2.6%であった

Table 5. Peak blood level in target in cases where GM Injection was administered 2–3 times a day (for adults)

	B	N = 99		
	Range of peak blood level in	n	%	
Re	sponse obtained	59	59.6	
	Lower limit is less than 4 μ g/mL	11	18.6	
	Within the range of 4–10 μg/mL (either	38	64.4	
	Upper limit exceeds 10 µg/mL		10	16.9
	A (1 1 (/)	5.8		
	Average of peak blood level (µg/mL)	Upper limit	10).1
No	No response/unknown			40.4

Among valid respondents, the table includes physicians who performed TDM to use GM Injection in adults.

Responses to a questionnaire about peak blood level is classified into each category.

Table 6. Current status of use of other injectable antimicrobial agents administered concomitantly with GM Injection (for adults)

Average component ratio (%)							
	n*	Monotherapy with GM Injection	Combination therapy with one agent	Combination therapy with more than one agent			
Sepsis	120	11.8	76.2	11.9			
Secondary infection due to trauma, burns and surgical wound	21	22.1	59.5	18.3			
Pneumonia	65	16.4	75.1	8.5			
Infective endocarditis †	110	11.9	78.0	10.1			
Cystitis	16	70.6	28.1	1.3			
Pyelonephritis	58	33.2	64.2	2.6			
Peritonitis	22	24.5	61.1	14.3			
Otitis media	7	71.4	17.1	11.4			

Among valid respondents, the table includes physicians who answered that they used GM Injection in adults, and who answered the component ratio as well.

(Table 6)。多かった併用注射用抗菌薬はセフェム系(1 剤と併用:70.7%,2 剤以上と併用:50.0%)およびペニシリン系(1 剤と併用:56.1%,2 剤以上と併用:62.5%)であった(Table 7B)。

5) 特に注意した副作用

注射用 GM を投与した場合に特に注意した副作用は、腎機能障害が 98.3%、第 8 脳神経障害が 63.9%、その他が 3.3%であった。その他の内訳は、神経筋ブロック、神経筋接合部遮断、筋力低下、重症筋無力症でないことを確認、ショック、長期使用に伴う耐性菌の出現が各 1 名ずつであった。

4. 小児における注射用 GM の使用状況

注射用 GM を使用した 219 名中, 小児に使用した 28 名の回答を集計した。

2011 年の 1 年間に注射用 GM を投与した患者数は、 $1\sim5$ 人が最も多く 68.0%で、次いで $6\sim10$ 人および 11 人以上がいずれも 16.0%であった。患者数の平均は 12.4 人、中央値は 5.0 人(最小値~最大値: $1\sim133$ 人)であった。

注射用 GM の投与経路はすべて点滴静注であり、筋肉内注射での使用はなかった。

注射用 GM の正常腎機能患者における1日投与量の範囲の上限値は、国内で承認されている最大用量である $2.4 \,\mathrm{mg/kg/day}$ 以下との回答が 23.1%, $2.4 \,\mathrm{mg/kg/day}$ を超えるとの回答が 76.9% であった。また、海外での一般的な承認用量である $4\sim7.5 \,\mathrm{mg/kg/day}$ で区切った場合、1日投与量の範囲の下限値が $4 \,\mathrm{mg/kg/day}$ 未満との回答が 61.5%、下

^{*}Number of respondents who answered the current status of concomitant use in respective diseases

[†]Off-label use in Japan

Table 7A. Current status of use of other injectable antimicrobial agents administered concomitantly with GM Injection: Sepsis and Infective endocarditis (for adults)

	Sepsis				Infective endocarditis*			
Breakdown of other injectable antimicro- bial agents in concomitant use	Combination therapy with one agent		Combination therapy with more than one agent		Combination therapy with one agent		Combination therapy with more than one agent	
Number of physicians who used concomitant agent (s) †	110 31		102		19			
Concomitant agent	n	%	n	%	n	%	n	%
Carbapenems	71	64.5	21	67.7	14	13.7	5	26.3
Fluoroquinolones	15	13.6	15	48.4	0	0	2	10.5
Penicillins	72	65.5	14	45.2	89	87.3	12	63.2
Cephems	65	59.1	15	48.4	37	36.3	7	36.8
Aminoglycosides	0	0	2	6.5	0	0	0	0
Other injectable antimicrobial agents	5	4.5	10	32.3	14	13.7	9	47.4

Among valid respondents, the table includes physicians who answered that they used GM Injection in adults, and also provided the current status of concomitant use of other injectable antimicrobial agents for appropriate indications.

Table 7B. Current status of use of other injectable antimicrobial agents administered concomitantly with GM Injection: Pneumonia and Pyelonephritis (for adults)

	Pneumonia				Pyelonephritis			
Breakdown of other injectable antimicrobial agents in concomitant use	Combination therapy with one agent		erapy with one therapy with more		Combination therapy with one agent		Combination therapy with more than one agent	
Number of physicians who used concomitant agent (s) *	59 18		41		8			
Concomitant agent	n	%	n	%	n	%	n	%
Carbapenems	35	59.3	12	66.7	21	51.2	3	37.5
Fluoroquinolones	10	16.9	10	55.6	6	14.6	3	37.5
Penicillins	38	64.4	10	55.6	23	56.1	5	62.5
Cephems	36	61.0	11	61.1	29	70.7	4	50.0
Aminoglycosides	0	0	2	11.1	0	0	0	0
Other injectable antimicrobial agents	2	3.4	5	27.8	1	2.4	2	25.0

Among valid respondents, the table includes physicians who answered that they used GM Injection in adults, and also provided the current status of concomitant use of other injectable antimicrobial agents for appropriate indications.

限値および上限値が $4\sim7.5\,\mathrm{mg/kg/day}$ の範囲内との回答が 38.5%で、上限値が $7.5\,\mathrm{mg/kg/day}$ を超えるとの回答は なかった(Table 8)。また、1 日投与量の範囲(下限値~上限値のいずれか)が $4\sim7.5\,\mathrm{mg/kg/day}$ の値を含むと回答したのは 73.1%であった。1 日投与量の範囲の平均は、下限値が $3.0\,\mathrm{mg/kg/day}$ 、上限値が $4.9\,\mathrm{mg/kg/day}$ であった(Table 8)。

注射用 GM の 1 日投与回数は、軽症~中等症の患者の場合は 2~3 回が最も多く 69.2%で、1 回が 53.8%、4 回以上 が 0%であり、重症の患者の場合も 2~3 回が最も多く 88.5%で、1 回が 34.6%、4 回以上が 0%であった。

考察

注射用 GM は、1968 年以来、長年にわたり臨床現場で用いられている重要なアミノグリコシド系抗菌薬の一つである。国内での承認用量が海外と大きく異なり、海外よりかなり少ない。今回、感染症の治療に対して専門性を有する医師を対象として注射用 GM の用法・用量、患者背景、TDM 等に関するアンケート調査を実施し、2011 年における使用状況が明らかとなった。

^{*}Off-label use in Japan

 $^{^\}dagger$ Number of respondents who answered that they administered any of the concomitant agents

 $^{{}^* \}text{Number of respondents who answered that they administered any of the concomitant agents}$

Range of daily dosage		= 28
		%
Response obtained	26	92.9
Lower limit is less than 4 mg/kg/day	16	61.5
Within the range of 4–7.5 mg/kg/day (either upper or lower limit)	10	38.5
Upper limit exceeds 7.5 mg/kg/day	0	0

Table 8. Range of daily dosage of GM Injection (for children)

Among valid respondents, the table includes physicians who answered that they used GM Injection in children.

Average of daily dosage (mg/kg/day)

No response/unknown

Lower limit

Upper limit

3.0

4.9

7.1

Responses to a questionnaire about range of daily dosage is classified into each category.

アンケートに回答した医師のうち約 30% が 2011 年の 1 年間に注射用 GM を使用しており、承認から数十年が経過した現在も、内科を中心として感染症治療の現場で広く使用されていた。主に ICT を有する施設の医師に使用されており、使用された疾患で最も多かったのは敗血症で、次いで感染性心内膜炎であった。敗血症では、一部教科書で感染巣が明確でない場合の抗菌薬治療として β -ラクタム薬と併用して注射用 GM を使用することが推奨されており、また、感染性心内膜炎では、感染性心内膜炎に関する国内外のガイドラインで他の抗菌薬と注射用 GM の 1 日複数回投与の併用療法が推奨されている $^{2-6}$ 。実臨床でも、注射用 GM がこれらの疾患の治療における選択肢の一つとなっていることが推察された。注射用 GM を使用した菌種で最も多かったのは緑膿菌で、次いでブドウ球菌属、腸球菌、レンサ球菌属の順であった。これらの菌種では、一部の菌株で耐性化が認められているっことから、感受性をよく確認したうえで注射用 GM を使用することが重要である。注射用 GM の感染性心内膜炎に対する適応は、海外では米国、英国およびドイツ等で承認されているが国内では承認されておらず、また、菌種では腸球菌およびレンサ球菌属に対する適応は承認されていない。しかしながら、注射用 GM は国内で承認されている疾患および菌種に対して使用されているだけでなく未承認の疾患および菌種に対しても一部で使用されているという実態が明らかとなった。また、注射用 GM は他剤と併用して使用されることが多く、特に敗血症および感染性心内膜炎でその割合が高かった。感染性心内膜炎における併用注射用抗菌薬で最も多かったのはペニシリン系であったが、これは感染性心内膜炎に関する国内外のガイドライン $^{2-6}$ で、主にペニシリン系との併用が推奨されていることによるものと推察された。

現在、成人に対する注射用 GM の国内承認用量は固定用量で規定されている(通常 1 日 80~120 mg)が、本調査では、固定用量のみを用いて注射用 GM を投与した医師は約 30%で、固定用量および体重換算用量の両方を用いて投与した医師が約 10%であった。固定用量投与時の注射用 GM の 1 日用量は、多くの医師が承認用量の上限以下(120 mg/day 以下)を用いていた。一方、体重換算用量のみを用いて投与した医師は約 60%で、一部で体重換算用量を用いて投与した医師を加えると、約 70%の医師が体重換算用量を用いて投与していた。体重換算用量投与時の注射用 GM の 1 日用量は、多くの医師が 3~5 mg/kg/day を用いていた。海外での一般的な承認用量である 3~5 mg/kg/day は、国内外のガイドラインおよび教科書等で推奨されている用量^{8~13)}とおおむね一致しており、数十年以上にわたって使用されているものである。本調査により、注射用 GM を国内で承認されている用法・用量で使用している医師だけでなく、海外の承認用量と同様の高用量を使用している医師も多数いるという実態が明らかとなった。

アミノグリコシドは、効果を得るには最高血中濃度(ピーク値)をできるだけ高く、副作用を回避するためには最低血中濃度(トラフ値)をできるだけ低く保つ必要があり 14 、国内外のガイドラインおよび教科書等で提唱されている1日複数回投与における目標血中濃度は、ピーク値がおおむね $4\sim10\,\mu\mathrm{g/mL}$ 、トラフ値が $2\,\mu\mathrm{g/mL}$ 未満である $^{8\sim13,15}$)。本調査では、注射用 GM の TDM を実施した医師は 55.0%であり、成人に注射用 GM を 1 日 $2\sim3$ 回投与した場合の目標血中濃度は、ピーク値は $4\sim10\,\mu\mathrm{g/mL}$ の範囲内、トラフ値は $2\,\mu\mathrm{g/mL}$ 以下と回答した医師が多かったことから、注射用 GM の TDM を実施した医師の大多数は、ガイドラインや教科書等で推奨されている血中濃度を目標としている状況が確認された。しかしながら、注射用 GM の TDM を実施しなかったと回答した医師も 45.0%に上った。TDM を実施した医師は体重換算用量を用いた割合が高かった。また、体重換算用量を用いて投与した医師および固定用量を用いて投与した医師のいずれにおいても、TDM を実施した医師と実施しなかった医師で 1 日投与量に大きな差は

なかった。注射用 GM は、体液量の変化が激しい患者では分布容積が変動すること等から、特に海外と同様の高用量を使用する場合は、TDM を実施して適切な血中濃度管理を行うことの重要性がよりいっそう高くなると考えられる。小児では、国内で承認されている注射用 GM の 1 日最大用量は 2.4 mg/kg(0.8 mg/kg を 3 回投与)であるが、米国、英国およびドイツでは年齢区分(新生児~青年)により 1 日最大 5~7.5 mg/kg までの用量が承認されており、成人同様に国内の承認用量は海外の承認用量と比較して低い。本調査で小児について得られたデータは限られていたが、注射用 GM の 1 日投与量の範囲の上限値は国内で承認されている最大用量である 2.4 mg/kg/day を超える用量を投与したと回答した医師が大半であり、1 日投与量の範囲は海外での一般的な承認用量である 4~7.5 mg/kg/day の範囲を含むと回答した医師が多かったことから、国内の承認用量ではその効果に不安感をいだいている医師が多いと推察された。また、小児における注射用 GM の投与経路はすべて点滴静注であった。国内では、成人では点滴静注および筋肉内注射の用法が承認されているものの、小児では筋肉内注射の用法しか承認されていない。しかしながら、点滴静注は、特に注射部位の疼痛や大腿四頭筋拘縮症が問題となる場合や、重症感染症や出血傾向の強い患者ですでに血管が確保されている場合等に望ましい投与経路となることから、臨床現場では主に点滴静注の用法が用いられていると推察された。

結 語

本調査により、国内既承認の用法・用量で注射用 GM を使用している医師だけでなく、成人および小児のいずれに対しても海外の承認用量と同様の高用量を使用している医師が多数いるという実態が明らかとなった。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に寄せられた要望を裏付ける使用実態が確認されたことから、わが国においても海外と同様の用量が早期に承認されることが望まれる。

謝辞

本調査の実施にあたり、アンケートにご協力いただきました先生方、ならびにご指導賜りました一般社団法人日本 感染症学会前理事長の岩本愛吉先生および公益社団法人日本化学療法学会前理事長の松本哲朗先生に、心より深謝い たします。なお、本論文の執筆には MSD 株式会社の協力を得ております。

利益相反自己申告:申告すべきものなし。

引用文献

- 1) 青木 眞: エンピリカルな抗菌薬の選択と投与。レジデントのための感染症診療マニュアル, 第 2 版, 医学書院, 2008: 1301-7
- 2) 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン作成委員会: 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2008 年改訂版)。循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2007 年度合同研究班報告), 日本循環器学会, 1-46
- 3) 光武耕太郎: (外科系感染症) 心臓血管外科領域。日本感染症学会、日本化学療法学会 編, 抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, 2005; 158-62
- 4) Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 267-76
- 5) Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2009; 30: 2369-413
- 6) Baddour L M, Wilson W R, Bayer A S, Fowler V G Jr, Bolger A F, Levison M E, et al: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. Circulation 2005; 111: e394-434
- 7) Watanabe A, Yanagihara K, Matsumoto T, Kohno S, Aoki N, Oguri T, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Surveillance Committee of Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Association for Infectious Diseases, and Japanese Society for Clinical Microbiology in 2009: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother 2012; 18: 609-20
- 8) Gilbert D N, Moellering R C, Eliopoulos G M, Chambers H F, Saag M S: アミノグリコシド系の1回/日投与および多数回/日投与法。In Gilbert D N, Moellering R C, Eliopoulos G M, Chambers H F, Saag M S (ed.), 日本

- 語版サンフォード感染症治療ガイド 2012 (第 42 版), ライフサイエンス出版, 2012; 169-70
- 9) Ritchie D J, Camins B C: Aminoglycosides. *In* Foster C, Mistry N F, Peddi P F, Sharma S (ed.), The Washington Manual of Medical Therapeutics, 33rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2010; 515-7
- 10) Gilbert D N, Leggett J E: Aminoglycosides. *In* Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (ed.), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., Churchill Livingstone, 2010; 359-84
- 11) 青木 眞: アミノグリコシド系抗生物質。レジデントのための感染症診療マニュアル, 第2版, 医学書院, 2008; 141-54
- 12) Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Whitehouse Station: Aminoglycosides: Bacteria and antibacterial drugs: Infectious diseases. The Merck Manuals for medical professionals [updated: 2009 July, cited: 2013 Jan 25].
 - http://www.merckmanuals.com/professional/print/infectious_diseases/bacteria_and_antibacterial_drugs/aminoglycosides.html
- 13) 西 圭史, 五十嵐正博, 岡田賢二, 竹末芳生: アミカシン・ゲンタマイシン・トブラマイシン (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― 編, 抗 菌薬 TDM ガイドライン)。日化療会誌 2012: 60: 429-35
- 14) 満田年宏: アミノグリコシド系抗菌薬の使い方。日本化学療法学会抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会 編, 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト, 日本化学療法学会, 2008; 112-22
- 15) 戸塚恭一: 抗菌薬の投与計画と血中薬物濃度モニタリング。日本感染症学会、日本化学療法学会 編, 抗菌薬使用のガイドライン、協和企画、2005: 10-4

Results of a questionnaire survey on the use of Gentamicin Sulfate Injection

Kenji Ohnishi¹⁾, Hiroshige Mikamo²⁾

Unlike what has been approved overseas, only a low dose is approved in Japan for the use of Gentamicin Sulfate Injection (hereinafter referred to as GM Injection). A change in dose and administration was requested to the Evaluation Committee on Unapproved or Off-labeled Drugs with High Medical Needs. As a consequence, high-dose GM Injection began to be developed in Japan. In order to assess the current use of GM Injection, a questionnaire survey was conducted among infectious disease specialists certified by the Japanese Association for Infectious Diseases, and physicians certified as specialists/instructors of antibiotic chemical treatment by the Japanese Society of Chemotherapy.

Valid responses were obtained from as many as 38.0% of questionnaire recipients (719/1,891 physicians). About 30% of the respondents used GM Injection in the year 2011. Major indications for adult patients included sepsis and infective endocarditis, and bacterial strains mainly included *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* and *Streptococcus* species. Some diseases and bacterial strains domestically unapproved as indications were also treated with GM Injection. GM Injection is administered mainly as an intravenous infusion, usually once daily, which is not approved in Japan. Some physicians administered a fixed dose of GM (120 mg/day or less), not more than the upper limit approved in Japan. The majority of physicians, however, adopted a dosage of 3–5 mg/kg/day, the standard dosage approved overseas. Physicians who implemented TDM outnumbered those who did not. The target blood level when administering 2–3 times a day was mostly 2 μ g/mL or less as the trough level, and 4–10 μ g/mL as the peak level. In particular, GM Injection was concurrently administered with other injectable antimicrobial agents to treat sepsis or infective endocarditis mainly in the following combinations: with penicillins or carbapenems for sepsis; with penicillins for infective endocarditis. Renal impairment was the most common adverse reaction requiring special care to be reported by the respondents.

The survey revealed the current status of use, which is that GM Injection is used at the dose and administration approved in Japan, and that high-dose GM Injection, equivalent to the dosage approved overseas, is also used by quite a few physicians. The current use supports the request submitted to the Evaluation Committee on Unapproved or Off-labeled Drugs with High Medical Needs. Therefore, the same dosage that is approved overseas is recommended to be approved as soon as possible in Japan.

¹⁾Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital

²⁾Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University Graduate School of Medicine