

アミカシン投与量設計に関する資料

■抗菌薬 TDM ガイドライン 2015 (H27年) Executive summary より

表4：腎機能に応じた GM/TOB、AMK の投与レジメン⁵³

eGFR* mL/min/ 1.73m ²	GM/TOB				AMK			
	① MIC=2 µg/mL, 重症		② MIC ≤ 1 µg/mL, 軽～中等症		① MIC=8 µg/mL, 重症		② MIC ≤ 4 µg/mL, 軽～中等症	
	1回量** (mg/kg)	間隔** (時間)	1回量 (mg/kg)	間隔 (時間)	1回量** (mg/kg)	間隔** (時間)	1回量 (mg/kg)	間隔 (時間)
≥80	7	24	5	24	20	24	15	24
70-79	5		4		15			
60-69	5		4		15			
50-59	4		3.5		12			
40-49	4		2.5		12			
30-39	5	48	2.5	48	15	48	4	48
20-29	4		4		12		7.5	
10-19	3		3		10		4	
透析	2.5 (維持1-1.7)	透析後	2 (維持1-1.7)	透析後	5-7.5 (維持同様)	透析後	5-7.5 (維持同様)	透析後

<ガイドラインの目次>

1. TDM の適応
2. PK-PD
3. TDM の方法
4. TDM の目標値
5. 初期投与設計
6. TDM に基づいた投与量の調整
7. 新生児・小児
8. 特殊病態
 - 腎機能低下、透析
9. 薬物間相互作用
10. 血中濃度測定法

■アミノグリコシド系

1. 血中濃度測定の意義

アミカシン (AMK) およびゲンタマイシン (GM) などアミノグリコシド系薬は濃度依存的な作用を示す抗菌薬で、点滴静注終了後血液-組織間濃度が平衡状態となった時の濃度であるピーク血中濃度 (C_{peak}) を一定水準以上に高めること、すなわち 1 回の投与量を多くして、C_{peak} と最小発育阻止濃度 (MIC) との比 (C_{peak}/MIC \geq 8~10) を大きくすることが有効性を確保するためには重要である。

またアミノグリコシド系薬は、PAE (Post-antibiotic Effect) をもつために、トラフ濃度は MIC 以上に保つ必要はなく、むしろ副作用を回避するためにできる限り下げることが望ましいとされている。したがって、アミノグリコシド系薬の有効性及び安全性を確認するためには薬物血中濃度モニタリング (TDM) が必要とされている。

2. 薬物血中濃度測定、治療濃度ならびに用法・用量

(1) 治療濃度

各アミノグリコシド系薬の目標 C_{peak} と血中トラフ濃度を以下に示す。

	抗菌薬	C peak	トラフ値
一般的感染症	AMK	56 ~ 64 μ g/mL	< 1 μ g/mL
	GM/(TOB)	20 (15 ~ 25 μ g/mL)	< 1 μ g/mL
細菌性心内膜炎	GM	3 ~ 5 μ g/mL	< 1 μ g/mL

副作用: 腎障害、聴力障害

(3) 用法・用量

成人患者において、添付文書用量通りに投与しても有効血中濃度を得ることはほとんどできない。従って、添付文書よりも高用量での投与が必要となる。

3. 参考

AMK および GM の用法・用量について、海外では PK/PD 理論に基づいて 1 日 1 回大量投与が推奨されており、サンフォード感染症治療ガイドには下表のように記載されている。

Ccr	>80	60~80	40~60	30~40	20~30	10~20	0~10
AMK	15 mg/kg (24hr 毎)	12 mg/kg (24hr 毎)	7.5 mg/kg (24hr 毎)	4 mg/kg (24hr 毎)	7.5 mg/kg (48hr 毎)	4 mg/kg (48hr 毎)	3mg/kg (72hr 毎ま たは透析 後)
GM	5.1 mg/kg (24hr 毎)	4 mg/kg (24hr 毎)	3.5 mg/kg (24hr 毎)	2.5 mg/kg (24hr 毎)	4 mg/kg (48hr 毎)	3 mg/kg (48hr 毎)	2mg/kg (72hr 毎ま たは透析 後)

Ccr: クレアチニンクリアランス (mL/min)

■抗菌薬 TDM ガイドライン Executive summary (平成 24 年 8 月 1 日更新)

1. TDM の適応

a. 5 日以上投与する可能性がある場合、下記の症例において TDM を行うことを推奨する

- 1) 添付文書用量を超えて使用する場合(欧米の標準量) 1 (C1-III)。
- 2) 感染性心内膜炎患者 3 (B-II)。
- 3) 日本における添付文書に基づいた投与症例では、腎機能低下例、腎毒性のある薬剤 [バンコマイシン (VCM)、アムホテリシン B、シクロスポリンなど] の併用や造影剤を使用している患者 4 (C1-III)。

b. 上記以外でも、高齢者や長期投与例では安全性の面から TDM 実施を考慮する 5-7 (C1-III)。

c. 1日分割投与例において、TDM の結果は安全性の評価とし、有効性評価に用いない 3 (C1-III)。

d. 投与量や投与間隔に関して投与方法を再考したい施設においては、啓発目的で上記以外でも TDM 実施を考慮する (C1-III)。

2. PK-PD

臨床効果および細菌学的効果は、ピーク濃度 (C_{peak}) / 最小発育阻止濃度 (MIC) または area under the time-concentration curve (AUC) / MIC と相関する。

アミカシン (AMK)、GM、トブラマイシン (TOB) では C_{peak} / MIC ≥ 8-10 が必要とされている 8-13 (B-II)。

3. TDM の方法(採血ポイントなど)

- a. Cpeak とトラフ値を測定する。Cpeak は有効性の評価、トラフ値は腎毒性発現の評価に用いる 14-16(B-II)。
- b. 定常状態に VCM やテイコプラニンなどよりも早期に達するため、腎機能正常者において初回 TDM は投与 2 日目でも可能である。ただし初回投与時間や腎機能の影響も考慮し、3 日目(1 日 1 回投与では 3 回目投与時)における TDM 実施は実際的である(C1-III)。
- c. 初回 TDM 後は少なくとも 1 週間に 1 回の TDM 実施を推奨する。ただし、以下の場合ではより頻回の測定が必要になる;TDM により投与計画変更、腎機能低下または不安定、腎障害ハイリスク、血行動態不安定 (C1-III)。
- d. トラフ値は投与前 30 分以内に採血を実施する。Cpeak を測定する場合には、組織分布が完了した時点における血中濃度とし、点滴開始 1 時間後(30 分で投与した場合、終了 30 分後)に採血を行うことを推奨する 8,9(C1-III)。
- e. TDM は腎毒性の頻度を減少させる 15,16(C1-III)。
- f. 耳毒性は遺伝的要因や投与期間・総投与量が関連していると考えられており、TDM による予防効果はコンセンサスが得られていない 17,18(C2-III)。

4. TDM の目標値

*; 20 µg/mL を目標に 5-7 mg/kg を投与した結果から、15-25 µg/mL の範囲を治療域の目安と考えることができる。

5. 初期投与設計(投与方法;投与量、投与間隔)

- a. 理想体重に基づいて投与設計を行う。病的肥満患者では補正体重を用いる 20(B-II)。

5. 特殊病態、新生児・小児

- a. 腎機能低下時:投与間隔または投与量を調節する。

b. 血液透析 (HD)

- 1) 一般に下記の投与方法が記載されているが、1 日 1 回投与を基準とした成績は示されていない。

AMK;1 回 3.0 mg/kg を 48 時間毎の投与を基本とし、透析日は透析後に投与し、TDM で調節する 23(C1-III)。