

薬剤師による TDM 関連検査オーダープロトコール

1 目的

近年、質の高い安心安全な医療を提供するにあたり、医療スタッフの専門性を十分に発揮できるよう様々なチーム医療の実践が広がっている。その一つに厚生労働省は、医政局長通知(H22.4.30)の中で薬剤師による薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査オーダーなどの業務を積極的に推進している。

それらを踏まえ、今回、抗 MRSA 薬の血中濃度モニタリング (TDM : Therapeutic Drug Monitoring) 業務に関するプロトコールを作成し、薬剤師による TDM 対象薬剤の血中濃度測定用採血のオーダーを実施する。

2 対象薬剤

- (1) 点滴静注用バンコマイシン 0.5 「MEEK」 : VCM
- (2) テイコプラニン点滴静注用 200mg 「日医工」 : TEIC
- (3) ハベカシン注射液 100mg : ABK

3 対象検査項目

上記 2 に該当する薬剤の薬物血中濃度測定

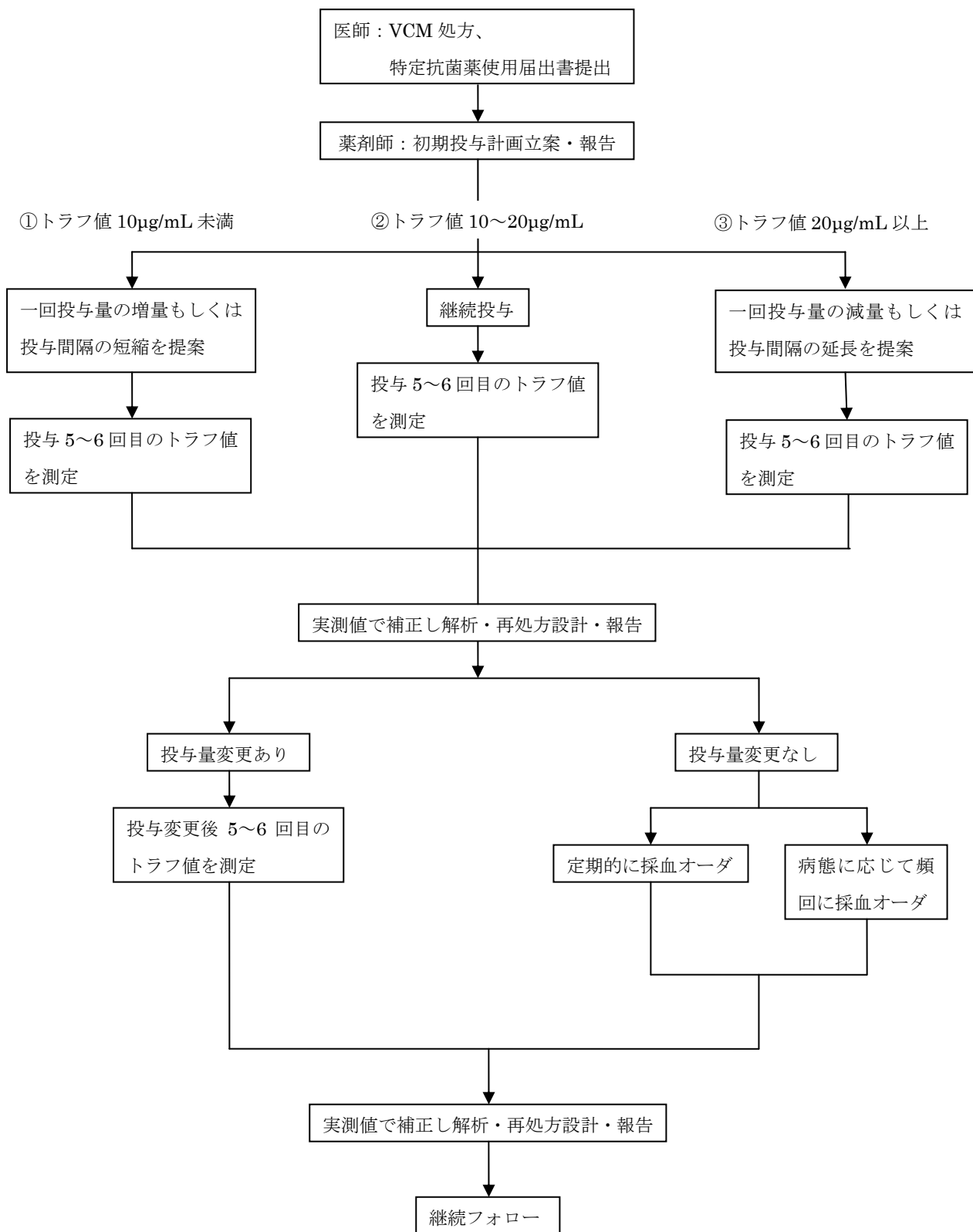
4 対象患者

上記 2 の薬剤を使用中の患者全て

ただし、主治医の意向等により薬剤師による採血オーダーが不要の場合等は除く。

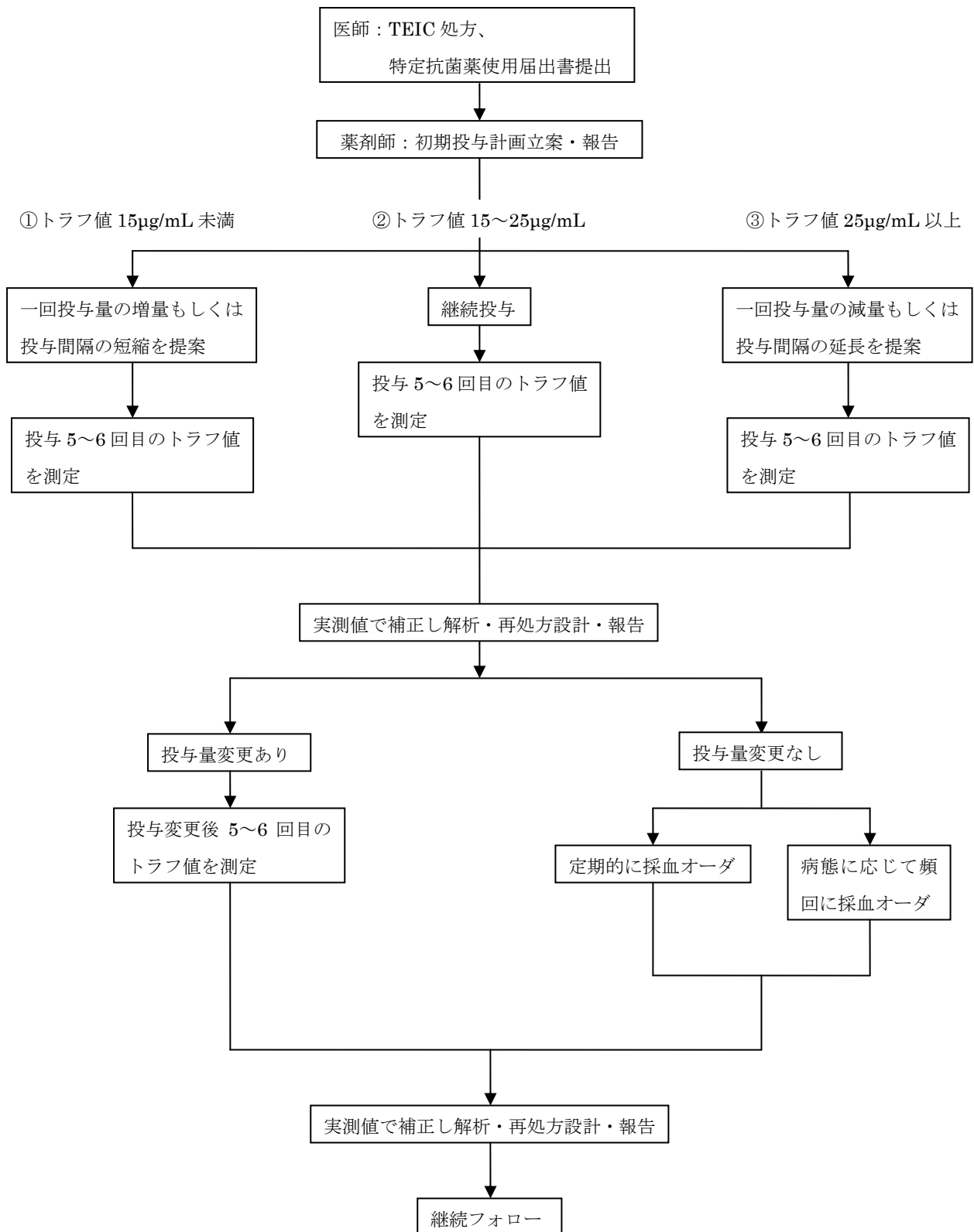
5 薬剤別業務手順

(1) VCM



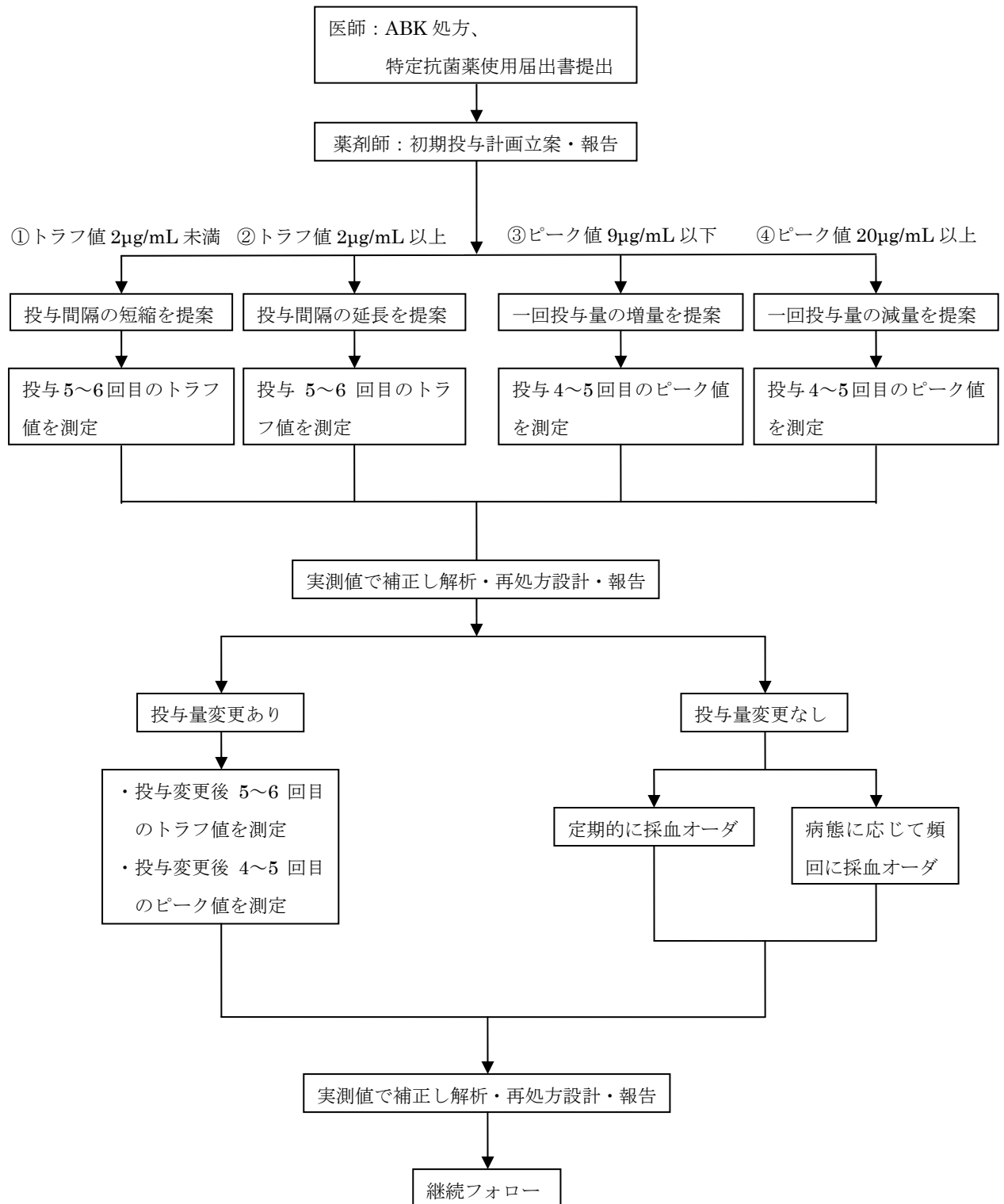
- ア 目標トラフ値は 10～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定する。
- イ MRSA 感染症治療の有効性を高め、また低感受性株を選択するリスクを避けるためにトラフ値 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を維持する。
- ウ トラフ値が 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えると腎毒性の発現が高率となり推奨しない。
- エ 菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、肺炎（院内肺炎、医療・介護関連肺炎）、重症皮膚軟部組織感染において、良好な臨床効果を得るためのトラフ値は、15～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を推奨する。
- オ 腎機能正常例においては 1 回 15～20 mg/kg （実測体重）を 12 時間毎に投与することを推奨する。ただし、1 日 3 g 以上の投与は慎重に行い、1 日 4 g を上限とする。
- カ 重篤な感染症や複雑性感染の場合は、早期に血中濃度を上昇させるために初回のみ負荷投与 25～30 mg/kg を考慮する。
- キ VCM の最小発育阻止濃度 (MIC) = 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MRSA が原因菌の場合は代替療法を考慮する。
- ク MIC = 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の場合は VCM 中等度耐性であり、他の抗 MRSA 薬を選択する。ただし TEIC では交叉耐性の可能性がある。

(2) TEIC



- ア 目標トラフ値は 15～25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定する。
- イ 重症例や複雑性感染症では良好な効果を得るために目標トラフ値を 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に設定する。
- ウ より早期に定常状態に達するために負荷投与を行う。
- エ トラフ値が 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上での高い有効率に関する報告はなく、30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で維持することは推奨しない。
- オ 初回の TDM でトラフ値を 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上とするためには、一般的な負荷投与（初日のみ 400mg を 2 回）では不十分であり、400mg（6mg/kg）を 1 日 2 回の 2 日連続投与を推奨する報告もある。

(3) ABK



ア 目標ピーク値は 9~20µg/mL に設定する。(ただし明確な定義はない)

イ 臨床及び細菌学的効果の評価はピーク値で行うことが望ましい。

ウ トラフ値は 2µg/mL 未満とする。

6 TDM 業務手順

別添資料参照

※土日、祝日、夜間に抗 MRSA 薬の処方があった場合、原則、初期投与計画の立案や採血オーダーは翌平日に行う。

7 TDM 解析フロー図

別添資料参照

8 その他

本プロトコールは必要に応じて改訂する。

参考資料

- 1) 厚生労働省医政局長通知：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
- 2) 抗菌薬・消毒薬 Q&A（じほう社）
- 3) 抗菌薬 TDM ガイドライン
- 4) 兵庫県立加古川医療センター「薬剤師による TDM 関連検査オーダープロトコール」
- 5) 兵庫県立西宮病院「薬剤師による TDM 関連検査オーダープロトコール」
- 6) 兵庫県立柏原病院「感染防止対策マニュアル」平成 24 年改訂版

改訂の記録

年月日	内容	備考
H25.7	制定	

TDM 業務手順

平成 25 年 7 月

1 TDM 対象薬剤

- (1) 点滴静注用バンコマイシン 0.5 「MEEK」：VCM
- (2) テイコプラニン点滴静注用 200mg 「日医工」：TEIC
- (3) ハベカシン注射液 100mg：ABK

2 手順

- ① TDM 対象薬剤がオーダされた際、調剤者は特定抗菌薬使用届出書の提出の有無を確認し、「抗 MRSA 薬使用開始のお知らせ」（特定抗菌薬使用届出書と共に置いてある）に必要な事項（病棟、患者 ID、患者名、使用薬剤、使用開始日）を記入し、該当病棟の所定の場所に入れる。
- ② 特定抗菌薬使用届出書が未提出の場合は主治医に連絡し、提出を促す。必要であれば届出書を添付して払い出す。後に特定抗菌薬使用届出書が薬剤部へ提出されたら、特定抗菌薬使用届出書提出記録に必要な事項（オーダ日、病棟、患者 ID、患者名、抗菌薬、提出確認）を記録する
- ③ 提出された特定抗菌薬使用届出書を 2 部コピーし、原本は ICT 担当薬剤師へ渡す。コピーのうち 1 枚を「特定抗菌薬使用届出書」ファイルに特定抗菌薬使用届出書提出記録用紙を一番上として、順に使用開始日が新しいものが上にくるように綴り、もう 1 枚を該当病棟の所定の場所に入れる（HCU の場合は ICT 担当薬剤師に渡す）。
- ④ 該当病棟の担当薬剤師は血中濃度解析ソフトウェア（バンコマイシンの場合：バンコマイシン「MEEK」TDM 解析ソフト Ver.2.0、アルベカシンの場合：ハベカシン TDM 解析ソフト Ver.2.0、テイコプラニンの場合：テイコプラニン解析支援ソフト Ver.2.0（薬剤部共通の調剤室内 NEC パソコンのデスクトップに貼り付けてある）を使用し、解析したデータは薬剤部 LAN の「全職員共通」→「血中濃度解析データ保存」フォルダへ保存する）を用いて初期投与計画を立案し、主治医へ直接、情報提供する。初期投与計画立案者が当該患者の担当薬剤師と異なる場合も解析結果を報告する。初期投与計画報告書は主治医に手渡すか、病棟に設置してある当該患者の文書ファイルに綴じる。なお、文書ファイルに綴じる際は主治医にその旨を伝えておく。初期投与計画内容は電子カルテに記載する。
- ⑤ 当該患者の病棟担当薬剤師は採血オーダを行う（HCU は ICT 担当薬剤師）。病棟担当薬剤師が不在の場合は、当日当該病棟の諸業務を担当する薬剤師あるいは ICT 担当薬剤師が採血オーダを行う。
- ⑥ 採血オーダを行った際は、担当看護師に採血の依頼と、「TDM 対象薬剤の血中濃度測定用採血時刻記入票」を手渡し、採血時刻の記入を依頼する。その際、電子カルテの患者掲示板に採血オーダがあること、採血実施予定日および採血実施予定時刻を記載する。

- ⑦ 採血検体は検査部から外注会社に送られ、分析が行われる。薬剤部には外注会社から FAX で結果が送信される。正式な測定結果は、後日検査部により電子カルテに掲載される。
- ⑧ FAX を受け付けた者は、その結果を該当病棟の所定の場所に入れるか、病棟担当薬剤師に手渡す。
- ⑨ 当該患者の病棟担当薬剤師（HCU は ICT 担当薬剤師）は、その結果と「TDM 対象薬剤の血中濃度測定用採血時刻記入票」への採血時刻を基に前述の血中濃度解析ソフトウェアを用いて、血中濃度解析を行い、投与量、投与方法、投与間隔等について、現投与方法が最適かどうか判断する。
- ⑧ 当該患者の病棟担当薬剤師（HCU は ICT 担当薬剤師）は、解析内容について、血中濃度解析ソフトウェアで作成した報告書の所見欄に記載し、薬剤師印を押印する。別の薬剤師がその内容について誤りがないか確認し、確認印を押印する。当該患者の病棟担当薬剤師（HCU は ICT 担当薬剤師）は、解析結果を直接主治医へ報告するとともに必要であれば処方提案を行う。解析内容は電子カルテに記載する。
- ⑨ 当該患者の病棟担当薬剤師（HCU は ICT 担当薬剤師）は必要に応じて次回の採血オーダーを行う。
- ⑩ 治療終了時点で「特定抗菌薬使用届出書」、血中濃度測定値が記載された FAX 用紙、血中濃度解析報告書、「TDM 対象薬剤の血中濃度測定用採血時刻記入票」をホチキスで留め、特定抗菌薬使用届出書の届出日時順に「TDM（抗 MRSA 薬）関係」ファイルに綴る。

※土日、祝日、夜間に抗 MRSA 薬の処方オーダーがあった場合、リスク防止や業務負担軽減の理由から原則、初期投与計画の立案や採血オーダーは翌平日に病棟担当薬剤師（HCU は ICT 担当薬剤師）が行うこと。

3 参考資料

(1) 投与における注意点と採血ポイント

ア 一般概論

- (ア) 原則 TDM は定常状態で行うこと。
- (イ) 定常状態への到達時間が遅延する薬剤を使用する場合や感染症が重篤で早期に血中濃度を上昇させる必要がある場合は、負荷投与を行うこと。
- (ウ) 腎排泄型の抗菌薬は、実測もしくは Cockcroft-Gault 式などから算出した Ccr を用いた初期投与設計を行うこと。
- (エ) Estimated GFR (eGFR) を用いた評価は抗菌薬投与設計には適さないので注意する。
- (オ) 薬物血中濃度の実測値と目標値に乖離があり、なおかつ初期投与計画が適切な場合は投与量を変更する前に以下の項目を確認する；薬物血中濃度測定のための採血時刻と抗菌薬投与時刻、胸水・腹水など血中濃度に影響を及ぼす病態、薬物相互作用、薬物代謝に及ぼす遺伝的要因など
- (カ) 初期投与設計が適切であっても、患者病態の変化などにより目標血中濃度と乖離することがある。
- (キ) 重症感染症や重篤な基礎疾患（熱傷等）では、諸因子により抗菌薬のクリアランスが影響を受けることを考慮する。
- (ク) 循環動態が不安定な患者や熱傷患者では、実測でない Ccr による評価が不正確な場合が

ある。

- (ケ) 腎排泄型抗菌薬では、腎機能に影響を与える薬剤（VCM、アミノグリコシド系薬、アムホテリシン B、シクロスポリン、シスプラチンなど）、非ステロイド性抗炎症薬、フロセミドなどの併用や造影剤を使用している患者では腎機能障害が発現しやすいため注意する。

イ 点滴時間

ボラス投与によるヒスタミンの遊離が原因で起こるレッドネック症候群（レッドマン症候群）を防ぐため VCM では 1 時間以上、TEIC では 30 分以上かけて点滴すること。

ウ トラフ値採血

血中の薬物濃度が最も低い（=組織内の薬物濃度が最も低い）値をトラフ値という。

VCM、TEIC、ABK とともに 5～6 回目投与直前に採血を行う。投与直前とは「投与前 30 分以内」であり、それ以前に採血された検体では正確なデータが得られない。

エ ピーク値採血

薬物濃度が最も高い値を一般にピーク値という。ただし、薬物が血中から組織内に移行するタイムラグを考慮し、組織内の薬物濃度が最も高くなる時点で採血を行う。これを考慮すると、VCM では 4～5 回目点滴終了 2 時間後となり、ABK は 4～5 回目点滴終了 1 時間後となる。また、TEIC は採血が不要である。

なお、初回 TDM 以降は週 1 回を目安に適時 TDM を行う。

以上、表 1 にまとめる。

表 1 TDM 対象薬剤の点滴時間とトラフ値及びピーク値の採血ポイント

薬物名	点滴時間	トラフ値採血	ピーク値採血
VCM	1 時間以上	5～6 回目投与直前	4～5 回目点滴終了 2 時間後
TEIC	30 分以上（～1 時間）	5～6 回目投与直前	不要
ABK	30 分～1 時間	5～6 回目投与直前	4～5 回目点滴終了 1 時間後

(2) 各 TDM 対象薬剤に対する目標血中濃度および副作用の危険が生じる血中濃度

TDM の有効性・安全性の指標濃度は、最近の知見では添付文書と一部異なる。VCM や TEIC は時間依存性抗菌薬に分類され、目標トラフ濃度を維持することが重要である。

反面、ピーク濃度やトラフ値の高値が持続すると副作用発現の危険性があるので注意を要する。

ア VCM

- (ア) 目標トラフ値は 10～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定する。
- (イ) MRSA 感染症治療の有効性を高め、また低感受性株を選択するリスクを避けるためにトラフ値 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を維持する。
- (ウ) トラフ値が 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えると腎毒性の発現が高率となり推奨しない。
- (エ) 菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、肺炎（院内肺炎、医療・介護関連肺炎）、重症皮膚

軟部組織感染において、良好な臨床効果を得るためのトラフ値は、15～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を推奨する。

- (オ) 腎機能正常例においては1回15～20 mg/kg （実測体重）を12時間毎に投与することを推奨する。ただし、1日3 g 以上の投与は慎重に行い、1日4 g を上限とする。
- (カ) 重篤な感染症や複雑性感染の場合は、早期に血中濃度を上昇させるために初回のみ負荷投与25～30 mg/kg を考慮する。
- (キ) VCMの最小発育阻止濃度（MIC）＝2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のMRSAが原因菌の場合は代替療法を考慮する。
- (ク) MIC＝4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の場合はVCM中等度耐性であり、他の抗MRSA薬を選択する。ただしTEICでは交叉耐性の可能性がある。

イ TEIC

- (ア) 目標トラフ値は15～25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定する。
- (イ) 重症例や複雑性感染症では良好な効果を得るために目標トラフ値を20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に設定する。
- (ウ) より早期に定常状態に達するために負荷投与を行う。
- (エ) トラフ値が30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上での高い有効率に関する報告はなく、30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で維持することは推奨しない。
- (オ) 初回のTDMでトラフ値を15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上とするためには、一般的な負荷投与（初日のみ400 mg を2回）では不十分であり、400 mg （6 mg/kg ）を1日2回の2日連続投与を推奨する報告もある。

ウ ABK

- (ア) 目標ピーク値は9～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定する。
- (イ) 臨床及び細菌学的効果の評価はピーク値で行うことが望ましい。
- (ウ) トラフ値は2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満とする。

以上、TDMの目標血中濃度および副作用の危険が生じる血中濃度を表2および表3にまとめる。

表2 TDM対象薬剤の目標血中濃度

薬物名	ピーク濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)	トラフ濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)
VCM	25～40	10～20
TEIC	—	15～25
ABK	9～20	2未満

表3 TDM対象薬剤の副作用の危険が生じる血中濃度

薬物名	ピーク濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)	トラフ濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)	備考
VCM	60～80以上	30以上	聴覚障害・腎障害の可能性
TEIC	—	60以上	聴覚障害・腎障害の可能性
ABK	20以上	2以上	第8脳神経障害・腎障害の可能性

TDM 解析フロー図

