(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
233: 231 - 238 (1997)

投与間隔設定用ノモグラムを利用したバンコマイシンの 処方適正化と添付文書記載内容の検討

森田邦彦, 小西廣己, 山路 昭
滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部†

Problems in the Descriptions in a Package Insert for Vancomycin Injection, and the Utility of the Nomogram Method to Determine Its Dosing Interval

KUNIIHIKO MORITA, HIROKI KONISHI and AKIRA YAMAJI
Department of Hospital Pharmacy, Shiga University of Medical Science†

(Received August 20, 1996)
(Accepted February 20, 1997)

To elucidate the factors leading to hindrance for the rationalization of dosage regimen of vancomycin (VCM), its therapeutic drug monitoring (TDM) data obtained from 64 patients were reviewed, and the utility of a nomogram method to determine the daily dosage of VCM (Nomogram_{Dose}) described in the package insert of VCM injection was examined in comparison with another nomogram method to determine the dosing interval (Nomogram_{Int}) which was reported by Matzke et al. Before starting the dosage regimen, the serum peak and trough levels of VCM in the almost patients deviated from their therapeutic ranges (peak, 25–40 µg/ml; trough, ≤ 10 µg/ml), because the uniform dosage based on the descriptions in the package insert were performed for the patients with various degrees of renal functions. The after dosage regimen by using Nomogram_{Int}, the serum peak and trough levels of VCM in the subjects were controlled within their therapeutic ranges as a result of the uniform dosing interval of 8 or 12 hours in the early step of dosing were corrected to 18–56 hours according to the values of creatinine clearance (CL_{Cr}) in the patients. On the other hand, the serum level of VCM was poorly controlled within its therapeutic ranges after starting the dosage regimen by using a Nomogram_{Dose}, because the nomogram provided only the daily dose but not the optimum dosing interval. To alert all physicians to the problem of the dosage regimen of VCM, a letter including these results was thus distributed to all wards in our hospital. Thereafter, the percentage of well controlled subjects, in the early dosage step increased to about 10-fold which was about as much as that before the information was disseminated.

Based on the present results we strongly recommend the package descriptions inside VCM package should thus be revised for adoption in clinical practice.

Key words — vancomycin, therapeutic drug monitoring, nomogram, package insert, creatinine clearance

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症に有効な塩酸バンコマイシン (VCM) の点滴静注に際しては、腎機能障害患者での排泄遅延や、腎毒性あるいは聴覚毒性の発現と血中濃度との関連性など、いくつかの留意すべき点のあることが知られている¹⁻⁶⁾。実際、これらの点を考慮して投与量を設定すべきことについては、VCM の添付文書にも詳述されており、処方医の認識も使用頻度とともに高まりつつあるといえよう。

一方、VCM の血中濃度モニタリング (TDM) にもとづいた研究報告のなかには、添付文書に記載されている腎機能低下患者への投与量設定用ノモグラム (用量法)³⁾の有用性を疑問視するもの⁷⁾や、添付文書に記載のない投与間隔の設定を推奨するもの⁸⁾が見られる。これらの報告を総合すると、添付文書の記述を指針とした現在の VCM の処方内容が、必ずしも適正とは言い切れない実態を含んでいることが推察される。

筆者らは、VCM の処方を適正化する上で障害となる要因を明らかにすべく、現在提唱されている患者のクレアチニン・クリアランス (CLcr) 値にもとづく二つのノモグラム法、すなわち添付文書記載の用量法 (Fig. 2) と、固定された投与量 (初回25mg/kg, 2回目以降19mg/kg) のもとに CLcr 値に応じた投与間隔を設定できる Matzke らの方法 (投与間隔法, Fig. 2)⁴⁾の有用性を比較し、その結果にもとづいた院内の広報活動の前後での処方内容および TDM データの変遷を調査した。

方 法

1. 対象

滋賀医科大学病院の入院患者のうち、1992年7月から1996年6月までの4年間に、VCM の TDM

が実施された64症例 (男性46名、女性18名、平均年齢 (±S.D.) 64.2±11.6歳) を対象とした。いずれの症例の場合も、VCM の投与開始後3～5日目に提出された血清検体のピークとトラフの各値の判定内容、投与スケジュール、および投与期間を通しての CLcr 値を調査した。また上記4年間の調査対象期間を、後述する「VCM 投与に際しての留意点」(「留意点」)と題した文書を全病棟に配布した1994年7月を境として、それ以前の2年間(前期、24症例)と配布後の2年間(後期、40症例)の2期に分け、各期間の TDM データおよび処方内容を比較した。

2. 各ノモグラムの有用性の比較

VCM の血中濃度コントロールが不良と判断された前期の症例のうち、12症例を対象とした。このうちの6症例には用量法を、残りの6症例には投与間隔法を、それぞれ用いて処方内容の変更を主治医に助言し、それに添って処方変更が実施された後3～8日目の血清ピークおよびトラフ濃度を評価した。この場合、いずれの患者群の CLcr 値も20～60ml/min 台にあり、用量法 (平均値±SD: 42.7±9.2ml/min) と投与間隔法 (同: 46.4±13.5ml/min) の群間の腎機能に有意差のない条件で実施した。

3. 血清 VCM 濃度の測定と TDM データの評価

血清 VCM 濃度の測定は、蛍光偏光免疫測定法にて行い、点滴静注終了後1時間目と次回投与の1時間前～直前の値を、それぞれピーク値およびトラフ値として評価の対象とした。ピーク値は25～40 μg/ml を、またトラフ値は MIC 以上かつ10 μg/ml 以下を、それぞれ有効・安全域の指標とした。VCM の血中動態シミュレーションは、塩野義製薬株式会社で開発されたコンピュータープログラム・塩酸バンコマイシン TDM 血中濃度データ解析システム (VCM-TDM) を用い、2-コンパートメントモデルにもとづく Rodvold らの母

† 大津市瀬田月輪町; Seta, Ohtsu, 520-21. Japan

集団パラメータ⁶⁾を組み込んだベイジアン法により実施した。

4. CLcr 値の算出

各患者の臨床検査データのうち、VCM 投与開始日からの血清クレアチニン値を経日的に抽出し、Cockcroft & Gault の換算式⁹⁾にあてはめて CLcr 値を算出した。

5. 統計処理

各群間の比較は、Student's t-test を用いた。

結果および考察

1. 各ノモグラム法の有用性の比較と、その結果にもとづく院内広報活動

投与開始期の処方設定が不適切なため、VCM の血中濃度がピークあるいはトラフの各指標から逸脱していた前期の症例のうち添付文書記載の用量法あるいは Matzke らの投与間隔法の各ノモグラムにより主治医に処方変更を促した全12症例の結果を Table 1 に示す。投与間隔法を用いた場合、Matzke らが提唱する用量設定（維持量19mg/kg/回）にしたがった1回の投与量は半数の症例で増量、残り半数は不変であったが、いずれの場合も投与間隔は1.5～4倍に延長され、その結果全例でピークとトラフの双方の値が指標域に良好にコントロールされた。一方、用量法を用いて1日の投与量を修正し、添付文書の記述にしたがって12時間ごとに分割した場合、ほとんどのケースで1日の用量は下方修正されたものの、その後もトラフとピークの双方の値が指標域にコントロールされた例はなく、一部を除いてトラフ値は依然として高値を保ったままで、逆にピーク値は指標域下限を下回ることになった。

Table 1 の症例のうち、典型的な4例についてのシミュレーション結果を Fig. 1 に示す。A(患者 No. 1)および B(患者 No. 7)は、いずれも CLcr 値が20ml/min 台の高度腎機能障害例であったにもかかわらず、初期の処方では VCM として2g/日を12時間ごとに分割投与された結果、血中濃度は指標域上限を大きく逸脱していた。投与間隔法を

あてはめた A の場合、1回の用量を維持量19mg/kg の条件に近似する1g とし、CLcr 値をノモグラムにあてはめて得られた48時間間隔での投与に変更した結果、その後はピーク値およびトラフ値ともに指標域内にコントロールさせることができた。一方、投与間隔の条件設定のない用量法をあてはめた B の場合は、CLcr 値に対応した用量である0.5g/日をノモグラムから読み取り、変更前の処方同様に12時間ごとに分割したところ、ピーク値は指標域に達せず、逆にトラフ値は指標上限値を上回ることになった。CLcr 値が50～60ml/min 台の軽度腎機能障害例である C(患者 No. 2)および D(患者 No. 8)の場合は、変更前の処方ではいずれも VCM として0.5g/日を12時間ごとに分割投与され、1回の用量が低すぎてピーク値が指標域に到達しなかった症例である。投与間隔法をあてはめた C の場合、1回の用量を維持量19mg/kg の条件に近似する0.75g とし、CLcr 値をノモグラムに当てはめて得られた18時間間隔での投与に変更した結果、その後のピークおよびトラフ値は、いずれも指標域内に良好にコントロールされた。一方、用量法をあてはめた D の場合は、ノモグラムから読み取られた0.8g/日の用量を初期処方同様に12時間ごとに分割した結果、ピーク値はその後も依然として指標域に達しなかった。

VCM の血清中濃度をトラフおよびピークの双方の至適領域に到達させることは、腎毒性などの副作用の回避とともに、MRSA を早期に陰性化させるために重要とされる。以上の検討の結果、VCM の投与設計には1回の用量と腎機能に応じた投与間隔という二つの要素の適切な設定が必要不可欠であり、添付文書に記載されている1日2g の分割投与法や用量設定用ノモグラムは、上記の要素を満たすものではないと判断された。

これらの VCM 療法上の問題点への注意を喚起するとともに、良好な成績を納めた投与間隔設定用ノモグラム法を処方設計に活用すべく、1994年7月、Fig. 2 に示す広報文書・「留意点」を当院

Table 1. 各ノモグラムによる投与スケジュール変更前後での VCM 血中濃度コントロールの良否判定

	患者No.	性別	年齢	体重		CLcr値 (ml/min)	投与スケジュール	日数	VCM 血中濃度(μg/ml)		コントロール判定 ^{a)}
									トラフ	ピーク	
投 与 間 隔 法	1	F	69	49	変更前	24.0	1.0 g/12 h	4	42.0	58.1	不良
					"後	26.0	1.0 g/48 h	8	9.8	27.9	良好
	2	F	68	45	変更前	62.0	0.25g/12 h	5	5.6	12.4	不良
					"後	62.0	0.75g/18 h	4	6.7	33.2	良好
	3	M	61	51	変更前	44.3	1.0 g/24 h	5	32.2	51.2	不良
					"後	43.0	1.0 g/48 h	6	10.0	29.7	良好
	4	M	64	56	変更前	48.0	1.0 g/12 h	5	26.3	46.5	不良
					"後	47.8	1.0 g/24 h	4	9.5	39.3	良好
	5	M	48	46	変更前	58.0	0.5 g/8 h	7	27.5	49.8	不良
					"後	55.3	1.0 g/24 h	10	7.8	35.9	良好
	6	M	51	75	変更前	42.1	1.0 g/12 h	3	17.0	45.0	不良
					"後	43.5	1.25g/36 h	7	5.6	32.1	良好
用 量 法	7	M	60	46	変更前	26.0	1.0 g/12 h	5	40.0	56.1	不良
					"後	28.0	0.25g/12 h	3	16.5	21.7	不良
	8	F	50	47	変更前	52.3	0.25g/12 h	3	8.3	13.6	不良
					"後	52.3	0.4 g/12 h	3	10.0	18.9	不良
	9	M	79	53	変更前	41.7	0.5 g/12 h	4	16.6	23.5	不良
					"後	42.0	0.3 g/12 h	3	15.6	19.9	不良
	10	F	75	38	変更前	42.0	0.5 g/12 h	4	14.6	21.1	不良
					"後	42.0	0.35g/12 h	3	10.4	16.5	不良
法	11	M	76	30	変更前	50.0	0.5 g/12 h	10	20.6	43.1	不良
					"後	50.2	0.35g/12 h	3	15.0	27.3	不良
	12	M	62	50	変更前	44.0	1.0 g/24 h	4	28.9	50.1	不良
					"後	40.7	0.4 g/12 h	5	26.5	36.7	不良

a) 血中濃度コントロールの良否は、トラフおよびピークの各値のいずれか一方でも指標域を逸脱していれば不良、双方がともに各指標域内にあれば良好とそれぞれ判定した。

Fig. 1. 処方変更前後での VCM 血清中濃度の推移

各患者 No. は、Table 1. の患者 No. に対応する。A および C は投与間隔法で、B および D は用量法で、それぞれ処方変更を実施した。一部はピークおよびトラフの各有効・安全指標域を、●部は各時点での実測値を、それぞれ示す。

の全病棟に配布し、投与開始期の処方の改善を促した。

2. 「留意点」配布前後での処方内容と TDM データの変遷

CLcr 値にもとづいて患者を腎機能別に 3 段階に分類し、「留意点」の配布を境として、それ以前と以後の各 2 年間の投与開始期の処方内容および TDM データを比較した結果を Table 2 に示す。前期の症例のうち、トラフおよびピークの各値が指標域に適正にコントロールされ、良好と判断された例は、腎機能正常 ($80 \leq \text{CLcr}$) 群中の 1 例のみで、軽中等度 ($40 \leq \text{CLcr} < 80$) および高度 ($\text{CLcr} < 40$) 腎機能障害患者群では、いずれも

全例が不良であった。不良例のうち、腎機能正常群ではピークが著しく低値であること、軽中等度障害群ではトラフが著しく高値であること、高度障害群ではトラフおよびピークの双方ともに高値であることが、それぞれ血中濃度の面から特徴づけられた。

一方、後期になると、各群とも良好例は 30% 台を占めるまでに増加した。これら良好例の処方内容は、前後期を問わず不良と判断された症例のそれとは明らかに異なっていた。すなわち 1 回の投与量は良好例 (平均 $17 \sim 20 \text{ mg/kg}$) が不良例 (平均 $10 \sim 14 \text{ mg/kg}$) より約 1.5 倍高く、投与間隔は良好例の場合、患者の腎機能の程度に応じて平均

MRSA感染症に対し塩酸バンコマイシン(VCM)療法を実施される際、特に下記の点にご留意下さい。

バンコマイシン添付文書の抜粋

【用法・用量】

通常、成人には塩酸バンコマイシンとして
1日2gを6時間ごと又は12時間ごとに
分割して、それぞれ60分以上かけて点滴静
注する。なお、年齢、体重、症状により適
宜増減する。

次の患者には慎重に投与すること

- (1) 腎障害のある患者
- (2) 肝障害のある患者
- (3) 高齢者
- (4) 未熟児、新生児

腎機能障害患者への投与法

腎機能障害患者では健常者より血中濃度の半減期が延長するので、投与量を修正して使用する必要がある。クレアチニン・クリアランスから投与量を修正する目安は下図により算出できる。

留意点

○対象患者のほとんどは高齢者であり、加齢による腎機能低下のため
1日2gでは過量投与となります。

○添付文書記載のノモグラムからは、
1日の総投与量は読み取れますが、
投与間隔の設定はできません。

これらの留意点を踏まえ、より適切なVCM療法を実施して頂くために、薬剤部ではVCMの血清中濃度を測定するとともに、下図に示す投与間隔を設定できるノモグラムを処方適正化への一助としております。

Matzke et al.: Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **25**, 433-437 (1984).

Fig. 2. 全病棟に配布した広報文書「VCM投与に際しての留意点」

18時間から60時間まで延長され、腎機能の良否によらず画一的(平均10~14)に設定された不良例に比べ、有意に長い間隔に設定されていた。この

ことは、「留意点」配布により、Matzkeらの提唱する用量(初回量25mg/kg、維持量19mg/kg)と投与間隔設定用ノモグラムが投与初期の段階から

Table 2. 患者の腎機能別にみた「留意点」配布前後でのVCMの用量、投与間隔および血中濃度コントロールの良否判定

Clcr値による 患者腎機能別 群分け	Clcr値による 腎機能別 群分け	期間	判定	例数 (%)	Clcr値 (ml/min)	1回用量 (mg/kg)	投与間隔 (h)	VCM血中濃度(μg/ml)	
								トラフ値	ピーク値
80 ≤ Clcr	前期	良好	1 (16.7)	159.0	14.5	12.0	7.9	29.3	
		不良	5 (83.3)	105.6 ± 8.0	10.1 ± 1.7	9.6 ± 3.3	7.2 ± 1.6	17.5 ± 3.5	p<0.01
	後期	良好	5 (35.7)	93.2 ± 2.4	20.3 ± 0.9	17.8 ± 2.5	6.8 ± 0.9	32.8 ± 2.5	p<0.01
		不良	9 (64.3)	101.1 ± 6.7	13.4 ± 2.1	12.0 ± 0.0	11.1 ± 2.1	24.8 ± 3.6	
40 ≤ Clcr < 80	前期	良好	0 (0.0)	-	-	-	-	-	
		不良	9 (100.0)	57.2 ± 3.5	12.2 ± 2.9	11.5 ± 1.7	20.8 ± 3.9	31.4 ± 4.9	p<0.05
	後期	良好	6 (33.3)	64.3 ± 3.0	17.1 ± 0.8	24.0 ± 0.0	6.7 ± 1.0	30.7 ± 1.5	p<0.001
		不良	12 (66.7)	60.3 ± 3.8	13.9 ± 1.6	13.6 ± 1.8	20.0 ± 4.0	38.1 ± 4.7	p<0.005
Clcr < 40	前期	良好	0 (0.0)	-	-	-	-	-	
		不良	9 (100.0)	22.8 ± 3.4	10.9 ± 2.2	12.0 ± 0.0	32.8 ± 9.3	44.8 ± 11.2	p<0.005
	後期	良好	3 (37.5)	24.0 ± 5.8	18.1 ± 2.0	56.0 ± 21.1	9.0 ± 0.6	31.5 ± 3.1	p<0.05
		不良	5 (62.5)	30.0 ± 2.4	11.4 ± 2.8	12.0 ± 0.0	21.6 ± 4.4	37.1 ± 7.3	

各値は、平均値 ± S.E.を示す。

処方医に活用され始めた結果と考えられた。しかし後期に入っても60%以上を占めた不良例は、それらの1回用量(11~14mg/kg)および投与間隔

(12~14時間)とも前期の処方内容と大差ないことから、配布した「留意点」の処方医への浸透は十分とはいえず、依然として「通常、成人には

VCMとして1日2gを6時間ごと、または12時間ごとに分割して～」との添付文書の画一的な用法・用量の項の表現¹⁰⁾が、初期処方指針とされる傾向の強いことが示唆された。

調査した症例の平均年齢が示すように、MRSA患者のほとんどは高齢者であることから、VCM投与は多くの場合、腎機能低下症例を対象として実施されることになる。刻々と変動する患者の腎機能に応じた投与を実施するためには、VCM投与後のきめ細かなTDMの支援が必要であることはいうまでもないが、初回投与の段階での処方内容は、少なくともその時点での患者腎機能に対応した最適なものとなるような指針が与えられるべきであり、特に高齢者のCLcr値を簡便かつ高精度で予測できるか否かが処方適正化を左右する第一義的な要素といえよう。今回、我々が用いたCockcroft & Gaultの式⁹⁾は現在最も汎用されているCLcr予測式であるが、高齢者の腎機能の予測には近年提唱されている血清アルブミン値を組み込んだCLcr予測式¹¹⁾が適するとの報告がある。しかし、後者の式がMRSAによる炎症反応にともなう血清アルブミン濃度の急激な変動時¹²⁾にも有用か否かも含め、今後の検討課題と考えられる。

以上より、筆者らは現在のVCMの添付文書に記載されている用量設定用ノモグラムをMatzke

らの投与間隔設定用ノモグラムに変更すること、ならびに添付文書の「用法・用量」の記述内容を、例えばFig. 3に示す一案のように改訂することを提唱するものである。

謝辞 本研究の遂行に際し、Matzkeらのノモグラムに関する有益な情報を提供いただいた山形大学医学部附属病院薬剤部 豊口禎子先生に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) J. E. Geraci, F. R. Heilman, D. R. Nichols and W. E. Wellman, *Proc. Mayo Clin.*, **33**, 172-181 (1985).
- 2) W. Leach, *J. Laryngol. Otol.*, **76**, 774-790 (1962).
- 3) R. C. Moellering Jr., D. J. Krogstad and D. J. Greenblatt, *Ann. Intern. Med.*, **94**, 343-346 (1981).
- 4) G. R. Matzke, R. W. McGory, C. E. Hals-tenson and W. F. Keane, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **25**, 433-437 (1984).
- 5) G.B.Appel, D. B. Given, L.R. Levine and G.L. Cooper, *Am. J. Kidney Dis.*, **8**, 75-80 (1986).
- 6) K. A. Rodvold, R. A. Blum, J. H. Fischer, H. Z. Zokufa, J. C. Rotschafer, K. B. Crossley and L. J. Riff, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **32**, 848-852 (1986).
- 7) 江藤和裕, 松山賢治, 市川正孝, 賀来満夫, TDM研究, **12**, 47-52 (1995).
- 8) 山崎顕, 篠崎公一, 高尾良洋, 田中美雄, 高橋悟, 長山義明, 斎藤宣彦, 田中克之, 田口芳雄, 関野宏明, 高橋悦子, 三木勝代, 杉山和夫, 市川陽一, TDM研究, **13**, 174-181 (1996).
- 9) D. W. Cockcroft and M. H. Gault, *Nephron*, **16**, 31-41 (1976).
- 10) 塩酸バンコマイシン点滴静注用添付文書, 塩野義製薬株式会社, 1995年.
- 11) 佐仲雅樹, 高野喜久雄, 島倉和朗, 峰下哲, 臨床薬理, **25**, 91-92 (1994).
- 12) K. Morita, H. Konishi and A. Yamaji, *Ther. Drug Monit.*, 投稿中.

【用法・用量】

通常、VCMとして初回量25mg/kg, 2回目以降19mg/kgを患者の腎機能に応じた投与間隔をあけて点滴静注する。投与間隔は、患者のクレアチニンクリアランス(CLcr)値にもとづく下記のノモグラムから読み取る。なお、CLcr値は、血清クレアチニン値からCockcroft & Gaultの式※により算出できる。

※予測 CLcr 値 (ml/min) :
$$\frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重kg}}{72 \times \text{血清クレアチニン値mg/dl}}$$

女性患者の場合は、上記値を0.85倍する。

Fig. 3. VCM 添付文書の「用法・用量」の記述内容改訂案