

〈報告〉

小児患者の推定薬物動態パラメータを用いたバンコマイシン塩酸塩の 初期投与量に関する検討

岡本 剛¹⁾・古谷絵菜里¹⁾・廣瀬 翔子²⁾
濱田 洋通²⁾・小林恵美子¹⁾

Study on Initial Dose of Vancomycin Hydrochloride Using Estimated Pharmacokinetic Parameters in Pediatric Patients

Go OKAMOTO¹⁾, Emari FURUYA¹⁾, Shoko HIROSE²⁾,
Hiromichi HAMADA²⁾ and Emiko KOBAYASHI¹⁾

¹⁾Department of pharmacy, Tokyo Women's Medical University, Yachiyo Medical Center,

²⁾Department of pediatrics, Tokyo Women's Medical University, Yachiyo Medical Center

(2019年12月4日受付・2020年4月13日受理)

要 旨

2016年に抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版 (guideline : GL) が発表され, バンコマイシン塩酸塩 (vancomycin hydrochloride : VCM) の小児用量 (GL 小児用量) が設定されたが, 実臨床で用いるには検証が十分ではない. そこで, VCM を投与した小児患者の推定薬物動態パラメータを基に, GL 小児用量の妥当性を評価した. 実際の VCM 投与量 (実投与量) の中央値は 41.7 mg/kg/日であり, 血中 VCM 濃度の投与直前値 (トラフ値) は実投与量の場合と比較し, GL 小児用量に従って投与することで 10 µg/mL 以上, 15 µg/mL 未満への到達率が 10.5% から 38.6% へ上昇すると推定され, GL 小児用量は有用と示唆された. ただし, GL 小児用量では実投与量と比較し, トラフ値 15 µg/mL 以上の割合が 3.5% から 28% へ上昇すると推定され, 生後 1 か月-12 か月および 7 歳-12 歳で腎機能障害のリスクが高い症例では 1 日量は同量で分割回数を 1 回削減した投与方法も選択肢の 1 つと考えられた.

Key words : バンコマイシン塩酸塩, 小児, 治療薬物モニタリング, トラフ値

序 文

日本における乳児・小児に対する注射用バンコマイシン塩酸塩 (vancomycin hydrochloride : VCM) の添付文書用量は 40 mg/kg/日であり, 長年この用量が使用されてきた. 2016年に抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版 (guideline : GL) が発表され¹⁾, VCM の小児用量 (GL 小児用量) については生後 1 か月-12 か月および 7 歳-12 歳では 15 mg/kg/回を 6 時間毎, 1 歳-6 歳では 20 mg/kg/回を 6 時間毎, 13 歳-17 歳では 15 mg/kg/回を 8 時間毎と年齢別の用量が設定された. また, 成人腎機能正常例では 15-20 mg/kg/回, 12 時間毎の投与を

基本とした用量が設定された (GL 成人用量). 腎機能正常時における GL 成人用量の下限用量は 15 mg/kg/回, 12 時間毎であるが, 添付文書の成人用量 (1000 mg/回, 12 時間毎) に対して下限用量が 1.5 倍以上となるのは体重 100 kg 以上の場合であり, GL 成人用量が添付文書用量を大幅に超過する頻度は低いと考えられる. 一方, GL 小児用量では生後 1 か月-12 か月および 7 歳-12 歳で添付文書用量の 1.5 倍, 1 歳-6 歳で添付文書用量の 2 倍となる用量が推奨された. 小児の目標血中 VCM 濃度は投与直前値 (トラフ値) として 10-15 µg/mL とされているが¹⁾, これまで 40 mg/kg/日で開始した場合にトラフ値が 10 µg/mL に到達しない症例を多く経験した. また, 有効性の指標である血中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration time curve :

¹⁾東京女子医科大学附属八千代医療センター薬剤部, ²⁾東京女子医科大学附属八千代医療センター小児科

AUC) /最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) ≥ 400 またはトラフ値 $10-20 \mu\text{g/mL}$ を得るには少なくとも 60 mg/kg/日 は必要とする報告²⁾ もあり, 初期投与量の高用量化は妥当と考えられる. しかし, GL 小児用量は今後の臨床的検討が必要と GL に記述されており, また GL 小児用量の実臨床における有効性, 安全性を示した報告はないため, 安全面および倫理面の問題から実用前の検証が必要と考えられた. 今回, 当院で VCM の治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM) を実施した患児の推定薬物動態 (pharmacokinetics : PK) パラメータを用いて, GL 小児用量での推定血中 VCM 濃度をシミュレーションし, 小児患者における VCM 初期投与量を検討した.

方 法

1. 対象患者

2008 年 1 月から 2018 年 1 月までに東京女子医科大学附属八千代医療センターの小児科, 小児外科に入院し VCM の投与を受け TDM を実施した, 年齢が生後 1 か月から 17 歳までの 57 例を対象とした.

2. 調査項目

年齢, 体重, 性別, 投与開始から血中濃度測定までの VCM 投与量 (実投与量), GL 小児用量に対する実投与量の割合 (実投与量/GL 小児用量 $\times 100$), 投与間隔, トラフ値, 血清クレアチニン値 (serum creatinine : Cr), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase : AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase : ALT), 有害反応について調査した. VCM のトラフ値は投与 4 回目以降に採血した定常状態の値とした. Cr, AST, ALT の上昇は, 日本化学療法学会の小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準³⁾ を参考に, ①初回投与時が正常値 : トラフ値測定後 2 日以内の値が基準値上限の 120% 以上, ②初回投与時が異常値 : トラフ値測定後 2 日以内の値が投与前の 200% 以上, と定義した. なお, Cr は小児慢性腎臓病 (CKD) 診断時の腎機能評価の手引きにある基準値⁴⁾ を, AST, ALT は施設基準を基準値とした.

3. PK パラメータの算出

得られたトラフ値より VCM-TDM ver2.04 (塩野義製薬株式会社) を用いて, ベイジアン法により個々の PK パラメータを算出した. 母集団パラメータは Yasuhara らが報告した小児患者の母集団パラメータ⁵⁾ を選択した.

4. 評価項目

4-1 推定 AUC の比較

個々の PK パラメータから実投与量および GL 小児用量で投与した場合の推定 AUC を算出し比較した. 推定 AUC は推定 AUC ($\text{mg} \cdot \text{hr/L}$) = 1 日投与量/推定クリアランスから算出した. また, VCM の有効性の指標は

AUC/MIC ≥ 400 とされており^{6,7)}, 日本での MRSA に対する VCM の MIC は 90% 以上が MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ であることから⁸⁾, 推定 AUC $\geq 400 \text{ mg} \cdot \text{hr/L}$ を目標値の一つとし, その割合を比較した.

4-2 実投与量のトラフ値と GL 小児用量による推定トラフ値の比較

個々の PK パラメータから GL 小児用量で投与した場合の推定トラフ値を算出し, 実投与量でのトラフ値と比較した. また, GL 小児用量で投与した場合のトラフ値 $10 \mu\text{g/mL}$ 以上, $15 \mu\text{g/mL}$ 未満 (トラフ値目標域) に推定される割合を求め, 実投与量でのトラフ値目標域の割合と比較した. また, 生後 1 か月-12 歳では GL 小児用量の投与回数が 1 日 4 回と頻回であり, 実臨床での便宜を図る目的で 1 日投与量は同量もしくは近似した投与量とし投与回数を 1 日 3 回とした投与方法 (GL 小児用量変法) について個々の PK パラメータから推定トラフ値を算出した. ただし, 25 mg/kg/回 の場合は点滴時間を 1.5 時間とした. その後, 各年齢区分別に実投与量, GL 小児用量, GL 小児用量変法でのトラフ値目標域の割合を比較した.

5. 統計解析

連続変数の 2 群間の比較には Wilcoxon の順位和検定を使用し, 名義変数の 2 群間の比較には McNemar 検定を使用した. いずれも $P < 0.05$ の場合に統計学的有意差ありとした. 解析には統計ソフト EZR version 1.37 を使用した.

6. 倫理的配慮

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い, 東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号 : 5079).

結 果

1. 患者背景と実投与量

患者背景を表 1 に示す. 年齢の中央値は 2.2 (範囲 : 0.1-16.0) 歳で, 実投与量の中央値は 41.7 (範囲 : $24.1-70.4$) mg/kg/日 であった. 実投与量と GL 小児用量が近似している症例を確認するため, GL 小児用量に対する実投与量の割合が 90% 以上となる症例を抽出したところ, 全体で 7 例であり, 生後 1 か月-12 か月で 2 例, 13 歳-17 歳で 5 例であった. 有害事象は皮膚発赤 2 例, 皮疹 1 例, AST 及び ALT 上昇が 3 例であり, Cr 上昇は認められなかった.

2. 推定 AUC の比較

実投与量および GL 小児用量による推定 AUC を図 1 に示す. 実投与量での推定 AUC の中央値は 366.0 (範囲 : $184.0-862.8$) $\text{mg} \cdot \text{hr/L}$ で, 推定 AUC $\geq 400 \text{ mg} \cdot \text{hr/L}$ の割合は 46.8% であった. 一方, GL 小児用量に従って投与した場合の推定 AUC の中央値は 568.8 (範囲 :

表 1 患者背景 (n=57)

年齢 (歳) ^{a)}	2.2	(0.1-16.0)
1 か月 -12 か月	19	
1 歳 -6 歳	25	
7 歳 -12 歳	7	
13 歳 -17 歳	6	
性別 (男児/女児)		(32/25)
体重 (kg) ^{a)}	9.5	(3.4-61)
Cr (mg/dL) ^{a)}	0.24	(0.09-0.72)
実投与量 (mg/kg/日) ^{a)}	41.7	(24.1-70.4)
投与からトラフ値測定までの有害事象	6	
皮膚発赤	2	
皮疹	1	
AST 及び ALT 上昇	3	

a) : 中央値 (最小値 - 最大値)

344.0 - 1799.5) mg · hr/L で, 推定 AUC ≥ 400 mg · hr/L の割合は 96.5% であり, いずれも実投与量と比較し有意に高値であった (P < 0.01).

3. 実投与量のトラフ値と GL 小児用量による推定トラフ値の比較

実投与量のトラフ値と GL 小児用量による推定トラフ値を図 1 に示す. 実投与量でのトラフ値の中央値は 5.6 (範囲: 2.0 - 28.8) µg/mL で, GL 小児用量に従って投与した場合の推定トラフ値の中央値は 11.7 (範囲: 1.8 - 60.3) µg/mL であり, 実投与量と比較し有意に高値であった (P < 0.01). さらに, 実投与量および GL 小児用量による濃度域別トラフ値の分布を図 2 に示す. 実投与量でのトラフ値目標域への到達率は 10.5% で, GL 小児用量に従って投与した場合の推定到達率は 38.6% であり, 実投与量と比較し有意に上昇した (P < 0.01).

4. 年齢区別にみた各投与方法でのトラフ値目標域の比較 (生後 1 か月 - 12 歳)

年齢区別にみた実投与量の濃度域別トラフ値の分布と, GL 小児用量および GL 小児用量変法における濃度域別推定トラフ値の分布を図 3 へ示す. いずれの年齢区分においても, トラフ値目標域の割合は実投与量で低値の傾向にあり, 7 歳 - 12 歳では 0% であった. 次に GL 小児用量と GL 小児用量変法を比較した場合, 生後 1 か月 - 12 か月および 7 歳 - 12 歳ではトラフ値目標域に推定される割合はほぼ同等であったが, 1 歳 - 6 歳では GL 小児用量変法でトラフ値目標域に推定される割合が低値の傾向にあった. また, GL 小児用量と GL 小児用量変法を比較した場合, トラフ値 15 µg/mL 以上に推定される割合はいずれの年齢区分においても GL 小児用量変法で低値の傾向にあり, 7 歳 - 12 歳では 0% であった.

考 察

本研究において GL 小児用量へ標準化することで推定

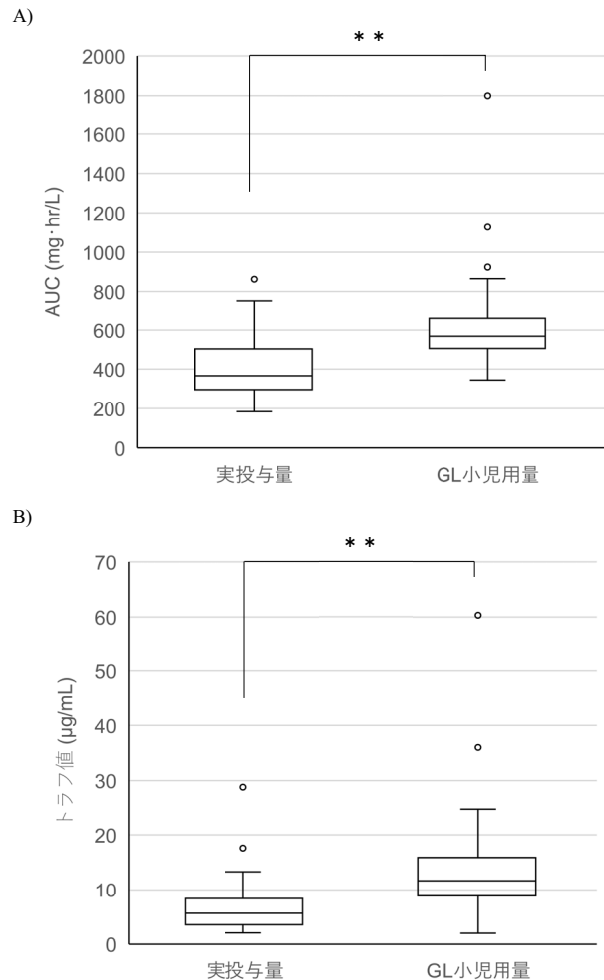


図 1 実投与量の推定 AUC, トラフ値と GL 小児用量の推定 AUC, 推定トラフ値の比較

A) 推定 AUC, B) トラフ値 (GL 小児用量は推定トラフ値)

** : P < 0.01 (Wilcoxon の順位和検定)

AUC ≥ 400 mg · hr/L, トラフ値目標域の到達率が上昇することが推定され, GL 小児用量の有用性が示唆された. 一方で GL 小児用量ではトラフ値 15 µg/mL 以上となる割合が 28% と推定され, 生後 1 か月 - 12 か月および 7 歳 - 12 歳においては患者背景から腎機能障害のリスクが高い症例や長期投与が考慮される症例では GL 小児用量変法も選択肢の 1 つと考えられた.

当院ではこれまで添付文書用量の 40 mg/kg/日を基本に, 個々の症例の腎機能や重症度に応じて VCM の初期投与量を決定してきた. 実投与量の中央値は 41.7 mg/kg/日であったが, トラフ値の中央値は 5.6 µg/mL, トラフ値 10 µg/mL 未満の症例は 86.0%, 推定 AUC の中央値は 366.0 mg · hr/L, 推定 AUC ≥ 400 mg · hr/L の割合は 46.8% であったことから, 初期投与量の増量は必須と考えられた. 本研究では VCM の TDM を実施した患児の PK パラメータを用いて GL 小児用量を評価した.

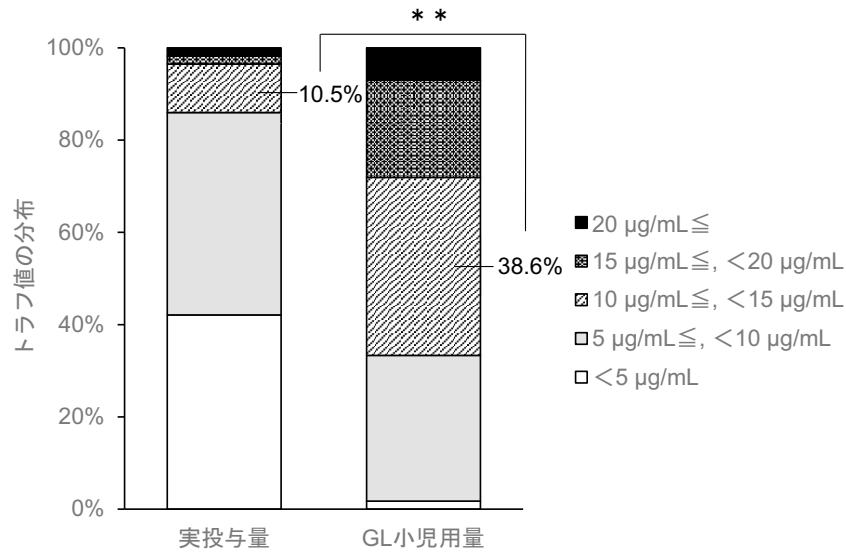


図2 実投与量およびGL小児用量による濃度域別トラフ値の分布 (GL小児用量は推定値)
 **: P<0.01 (McNemar 検定)

GL小児用量に従って投与した場合、トラフ値目標域の到達率は38.6%、 $AUC \geq 400 \text{ mg} \cdot \text{hr/L}$ の割合は96.5%であり、有効治療域への到達率が上昇すると推定され、有用な投与方法であることが示唆された。しかし、小児ではトラフ値 $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC \geq 800 \text{ mg} \cdot \text{hr/L}$ が腎機能障害のリスクファクターと報告されている⁹⁾。実投与量ではトラフ値 $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ 、推定 $AUC \geq 800 \text{ mg} \cdot \text{hr/L}$ となる割合がそれぞれ3.5%、1.8%であり、実際にCrの上昇は認めなかったが、GL小児用量ではそれぞれ28.0%、12.3%へ上昇すると推定されるため、GL小児用量を適応する際は患者背景、腎機能、予定投与期間を評価する必要があると考えられた。

実臨床での問題点に投与回数がある。投与回数の増加は患者、医療従事者の負担に繋がる。また、当院では医療安全および感染対策の観点から施用毎に注射薬を調製しており、投与回数の増加は薬剤費の増加に繋がる。GL小児用量における生後1か月-12歳の投与回数は1日4回であり、GL成人用量での1日2回と比較して頻回である。1日投与量が同量であれば投与回数に関わらずAUCは不変のため、GL小児用量変法について評価した。ただし、投与回数を削減した場合も、低感受性株の選択を回避する点からトラフ値 $10 \mu\text{g/mL}$ 以上¹⁰⁾、腎機能障害抑制の点からトラフ値 $15 \mu\text{g/mL}$ 未満⁹⁾を目標域と考えた。その結果、生後1か月-12か月、7歳-12歳では1日3回の投与でもトラフ値目標域への到達率に大きな変化を認めず、トラフ値 $15 \mu\text{g/mL}$ 以上の割合が低下することから、特に腎機能障害のリスクが高い患者や長期投与が予測される患者などでは選択肢の1つと考

えられた。1歳-6歳についてはトラフ値目標域への到達率が低下するためGL小児用量のほうがより適切と考えられた。

本研究の限界として、腎機能による用量調節が明確になっていない点が挙げられる。日本人小児の糸球体ろ過速度 (glomerular filtration rate: 以下、GFR) 推定式においてCrによる推定式^{4,11)}では2歳-18歳が対象であり、生後1か月-1歳まではCrによるGFRの推定ができない問題がある。また、血清シスタチンCに基づく日本人小児のGFR推定式^{4,12)}は生後1か月-18歳が対象であるが、保険上の算定が3か月に1回であるため、実臨床での使用は困難である。GL小児用量においてもGFR別の用量調節は確立されておらず、今後の課題と考えられた。一方、本研究でVCMを 24.1 mg/kg/日 の用量で開始し、トラフ値 $12 \mu\text{g/mL}$ を維持した5歳の患者が存在した。本症例のCrは 0.45 mg/dL と正常値上限⁹⁾であり、通常量で投与される可能性があった。しかし、主治医との協議により他の所見から腎機能低下が懸念されるため減量投与し、トラフ値上昇を回避できた。このように単一の基準では誤った評価をする可能性があり、総合的な評価をする上で小児専門医との連携は必須と考えられた。

本研究により、GL小児用量は添付文書用量を基準にした実投与量と比較し、AUCおよびトラフ値目標域への到達率を上昇させる有用な投与方法であることが示唆され、実際にGL小児用量で標準化した際の有用性について今後評価していく必要があると考えられた。

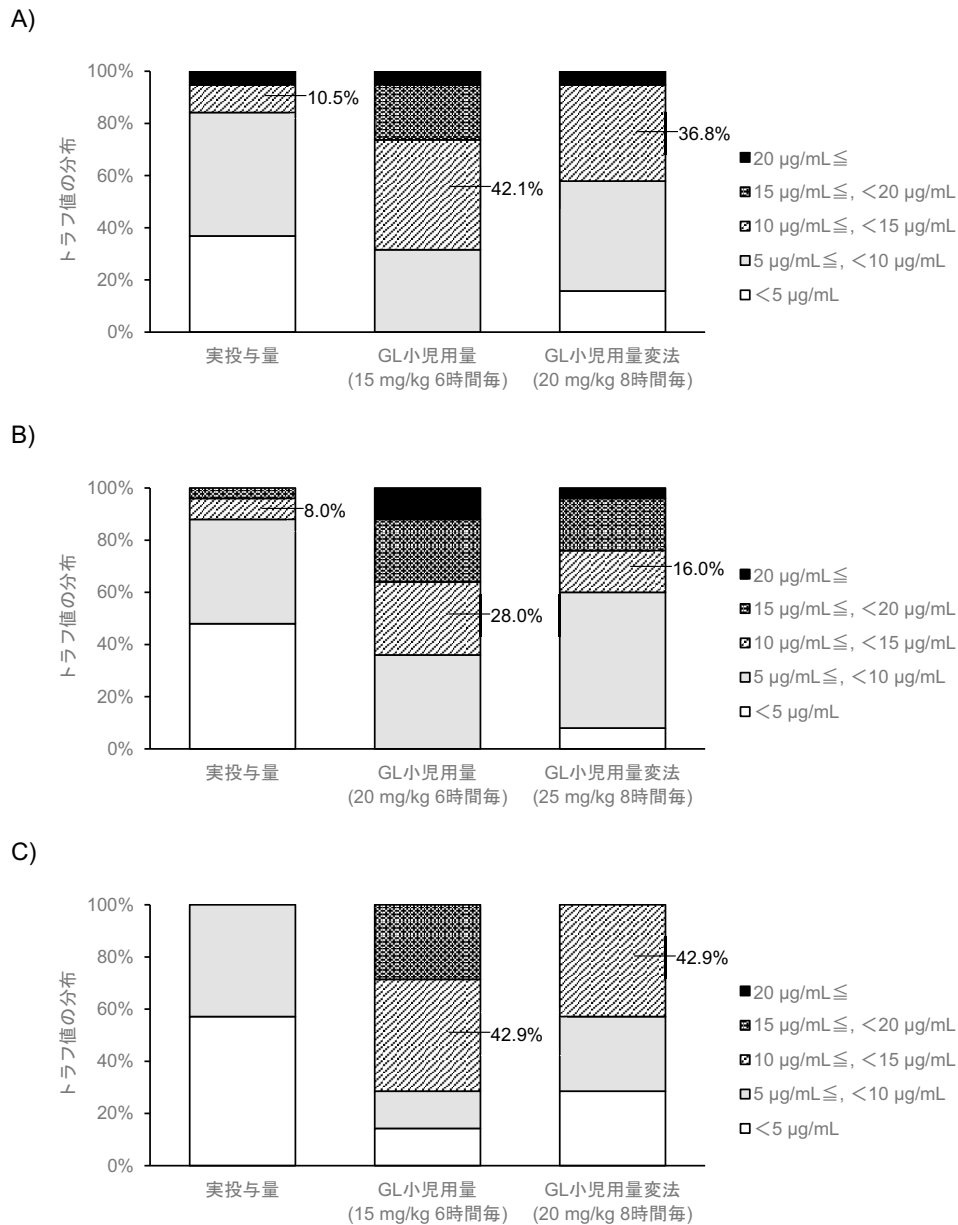


図3 年齢区分別にみた実投与量, GL小児用量およびGL小児用量変法における濃度域別トラフ値の分布

A) 1か月-12か月 (n=19), B) 1歳-6歳 (n=25), C) 7歳-12歳 (n=7)

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) 公益社団法人日本化学療法学会, 一般社団法人日本TDM学会：抗菌薬TDMガイドライン改訂版, 杏林舎, 東京, 2016, p. 39-62.
- 2) da Silva Alves GC, da Silva SD, Frade VP, Rodrigues D, Baldoni AO, de Castro WV, *et al.*: Determining the optimal vancomycin daily dose for pediatrics: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 1341-53.
- 3) 日本化学療法学会小児科領域抗菌薬感受性・臨床評価検討委員会：日本化学療法学会小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. *日本化学療法学会雑誌* 2003; 51: 144-51.
- 4) 先天性腎尿路異常を中心とした小児慢性腎臓病の自然史の

解明と早期診断・腎不全進行抑制の治療法の確立班（日本小児CKD研究グループ）：小児慢性腎臓病（CKD）診断時の腎機能評価の手引き—血清クレアチニンを測定したときに知っておきたいこと—, 診断と治療社, 東京, 2014, p. 6-15.

- 5) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, *et al.*: Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 612-8.
- 6) Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ: Pharmacodynamics of Vancomycin and Other Antimicrobials in Patients with Staphylococcus aureus Lower Respiratory Tract Infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 925-42.

- 7) Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ: 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.
 - 8) 公益社団法人日本化学療法学会, 一般社団法人日本感染症学会: MRSA 感染症の治療ガイドライン—改訂版—2017, 杏林舎, 東京, 2017. p. 5-12.
 - 9) Le J, Ny P, Capparelli E, Lane J, Ngu B, Muus R, *et al.*: Pharmacodynamic Characteristics of Nephrotoxicity Associated With Vancomycin Use in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015; 4: 109-16.
 - 10) Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, Venkataraman L, Moellering RC, Eliopoulos GM: Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 699-704.
 - 11) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, *et al.*: Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 626-33.
 - 12) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, *et al.*: Cystatin C-based equation for estimating glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 718-25.
- [連絡先 : 〒276-8524 千葉県八千代市大和田新田 477-96
東京女子医科大学附属八千代医療センター薬剤部 岡本剛
E-mail: okamoto.go@twmu.ac.jp]

Study on Initial Dose of Vancomycin Hydrochloride Using Estimated Pharmacokinetic Parameters in Pediatric Patients

Go OKAMOTO¹⁾, Emari FURUYA¹⁾, Shoko HIROSE²⁾,
Hiromichi HAMADA²⁾ and Emiko KOBAYASHI¹⁾

¹⁾Department of pharmacy, Tokyo Women's Medical University, Yachiyo Medical Center,

²⁾Department of pediatrics, Tokyo Women's Medical University, Yachiyo Medical Center

Abstract

In 2016, the antimicrobial TDM Guidelines revised edition was published, and a pediatric dose of vancomycin (VCM) was set. However, in actual use, further verification is needed. Therefore, we evaluated the validity of the guidelines for pediatric doses, using the estimated pharmacokinetic parameters of pediatric patients treated with VCM. The median dose of VCM administered was 41.7 mg/kg/day, and the ratio of serum VCM trough concentration that reached 10-15 µg/mL was 10.5% and that above 15 µg/mL was 3.5%. If administered based on the pediatric dose of the guidelines, the ratio of serum VCM trough concentration that reached 10-15 µg/mL was predicted to be 38.6%, suggesting that the pediatric dose of the guidelines was useful, whereas that above 15 µg/mL was estimated to 28%. Therefore, in patients at high risk for renal dysfunction in cases with age 1-12 months or 7-12 years, a regimen with reduced number of doses, but without a change in the daily dose from the pediatric dose of the guidelines, may be useful.

Key words: vancomycin, pediatric patients, therapeutic drug monitoring, trough level