

## 3) PK-PD 理論に基づいた硫酸アルベカシンの新たな投与方法と TDM 手法の標準化

<sup>1</sup> 東京女子医科大学病院薬剤部○木村 利美<sup>1</sup>

硫酸アルベカシン (ABK) は 1990 年に成人領域における MRSA 感染症の敗血症、肺炎を適応症として承認されたアミノ配糖体系の抗 MRSA 薬である。発売当初から ABK の中等度耐性株 (MIC 8.0mg/L) が数%認められていたが、耐性化機構がアセチル化とリン酸化を同時に行う二機能酵素によるものであり、分離頻度はその後ほとんど変化せず、耐性株の増加は認められていない。また、メチシリン・セフェム耐性遺伝子 *mecA* をもつ可動性 DNA である SCC*mec* は I~IV 型に分類されるが、現在、日本に広く分布する MRSA は SCC*medI* であり、ABK の耐性 MRSA が SCC*med* であることから ABK の耐性化率は進行していない背景がある。このような感受性動向の中、ABK を有効活用し MRSA 感染症を科学的に治療薬すべく、副作用を抑制し十分な効果が得られる PK-PD 理論に基づいた投与方法が検討されてきた。他のアミノ配糖体系抗菌薬同様、トラフ濃度依存的な腎機能障害を抑制しピーク濃度依存的な効果を確認するために、ABK は TDM が必要とされ、また、近年の抗菌薬の PK-PD 理論に基づいた TDM に基づく投与設計が重要視され、新たな用法・用量が承認されている。発売当初は 1 日 150~200mg を 2 回に分けた用法・用量で承認されているが、用法・用量の再検討によって、2008 年に 1 日 1 回 200mg の投与方法が承認、現在、体重に基づいた更に高用量 (5.5~6mg/kg) の 1 日 1 回投与が推奨されている。ABK の効果と関連する PK-PD パラメータは  $C_{max}/MIC \geq 8$  である。欧米におけるアミノ配糖体系抗菌薬の投与方法は 1 日 1 回が確立しており、2003 年の ABK の使用実態調査においても 44% (54 件) が 1 日 1 回投与であったこと、1 日 1 回投与によりトラフ濃度を低く抑え、腎毒性の軽減にも有用であることが推察されることから、日本化学療法学会は、ABK の PK-PD 特性を生かし、治療に効果的な 1 回投与方法を早期に確立することが必要であるという抗菌薬の適正使用法確立のための要望書を 2005 年に提出している。新たな用法・用量の承認申請データでは、1 日 1 回 200mg 投与の臨床薬理試験において、肺炎に対して 71.4% (10/14 例)、特定使用成績調査では 80.8% (63/78 例) の有効率が得られている。TDM に基づく 1 日 1 回 200mg 投与が承認されたものの、臨床的に以下の 3 つの課題が存在していた；1) TDM の手法 [日本化学療法学会抗菌薬 TDM 標準化ワーキンググループにおける 2010 年の TDM 実態調査では、ピーク濃度の採血は 30 分の点滴終了直後 (最高血中濃度:  $C_{max}$ ) と点滴開始 1 時間後 (30 分点滴終了後、更に 30 分後) に 2 分され、ピーク濃度の有効域にも 15~25% 程度差異が生じる]、2) 目標とする有効血中濃度 [MIC 2mg/L の株を考慮した際の至適有効ピーク濃度の設定]、3) PK-PD 理論を活かすための体重に基づいた投与量設定である。これらの課題を検討する目的で、砂川らは ABK 用量検討研究会において「抗 MRSA 薬アルベカシンの血中濃度ピークを 15~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に設定した用法・用量における有用性の検討」の試験を実施している。十分な臨床効果を得る事を目的に、ピーク濃度 (投与開始 1 時間後に 15~20mg/L) を達成する投与量を設定し、TDM によって用量調整を行うプロスペクティブな用量検討試験で、高い有効率を得ている [肺炎 90.5% (19/21 例)]。平成 24 年 6 月、日本化学療法学会ならびに日本 TDM 学会は、抗菌薬の TDM ガイドラインを合同で策定し、ABK に関して「1) TDM の目標値: 専門家は、 $C_{peak}$  で評価し 15~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を推奨している。2) 初期投与設計: 目標濃度を達成するために専門家は 300mg (5.5~6.0mg/kg) を必要としているが、その安全性に関する証拠は限られている、3) TDM の方法:  $C_{peak}$  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」を提唱している。MRSA の耐性進展が問題視される中、ABK の TDM 手法の標準化と PK-PD 理論に基づいた新たな用法・用量設定が MRSA 治療薬の選択肢を大きく広げるものである。