

# 抗菌薬 TDM ガイドライン 2016

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

日本化学療法学会/日本 TDM 学会  
抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会編

## 【ガイドライン】

## 抗菌薬 TDM ガイドライン 2016

## 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会

## 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会

委員長：竹末芳生（兵庫医科大学感染制御学）

委員：大曲貴夫（国立国際医療研究センター病院国際感染症センター）

岡田賢二（横浜薬科大学実務実習センター）

笠原 敬（奈良県立医科大学感染症センター）

関 雅文（東北医科薬科大学病院感染症内科・感染制御部）

高倉俊二（京都大学医学部附属病院感染制御部）

高橋佳子（兵庫医科大学病院薬剤部）

時松一成（神戸大学医学部附属病院感染制御部）

松元一明（慶應義塾大学薬学部実務薬学講座）

三嶋廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学）

猪川和朗（広島大学大学院医歯薬保健学研究院臨床薬物治療学）

平田純生（熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター）

## 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—

委員長：木村利美（東京女子医科大学病院薬剤部）

委員：小林昌宏（北里大学病院薬剤部）

西 圭史（杏林大学医学部附属病院医療安全管理部・感染対策室）

浜田幸宏（愛知医科大学病院薬剤部・感染症科）

## 項目担当責任者：

## 総 論

薬物動態一般概論：木村利美

腎機能の評価：平田純生

上記以外：竹末芳生

## 各 論

・バンコマイシン：松元一明

・テイコプラニン：

PK/PD：猪川和朗

上記以外：高橋佳子

・アミカシン・ゲンタマイシン・トブラマイシン

TDMの方法，TDMの目標値，初期投与設計：竹末芳生

腎機能低下患者，血液透析（HD），持続的血液ろ過透析（CHDF）：笠原 敬

上記以外：西 圭史

・アルベカシン：岡田賢二

・ボリコナゾール：浜田幸宏

## Conflict of interest (COI)

利益相反については、それぞれが所属する委員会が設置されている学会の COI 自己申告基準に従って申告した。

竹末芳生は、旭化成ファーマ株式会社、アステラス製薬株式会社、MSD 株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、一般社団法人日本感染症学会、Meiji Seika ファルマ株式会社、ファイザー株式会社より講演料を受けている。

竹末芳生は、武田薬品工業株式会社、大正富山医薬品株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、MSD 株式会社、アステラス製薬株式会社より奨学寄付金を受けている。

大曲貴夫は、MSD 株式会社、塩野義製薬株式会社、大正富山医薬品株式会社より講演料を受けている。

関 雅文は、MSD 株式会社、大正富山医薬品株式会社、塩野義製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、第一三共株式会社より講演料を受けている。

関 雅文は、扶桑薬品工業株式会社より奨学寄付金を受けている。

三嶋廣繁は、富山化学工業株式会社より顧問料を受けている。

三嶋廣繁は、アステラス製薬株式会社、MSD 株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社より講演料を受けている。

三嶋廣繁は、MSD 株式会社、大正富山医薬品株式会社より原稿料を受けている。

三嶋廣繁は、大正製薬株式会社、杏林製薬株式会社、バイエル薬品株式会社より研究費を受けている。

三嶋廣繁は、アステラス製薬株式会社、MSD 株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、富山化学工業株式会社、ファイザー株式会社より奨学寄付金を受けている。

木村利美は、Meiji Seika ファルマ株式会社より講演料を受けている。

岡田賢二、笠原 敬、高倉俊二、高橋佳子、時松一成、松元一明、猪川和朗、平田純生、小林昌宏、西 圭史、浜田幸宏は申告すべきものなし。

## 目 次

I. 緒言	5
II. 作成方法	9
III. 略号	11
IV. 各論 (Executive summary)	
1. バンコマイシン	12
2. テイコプラニン	21
3. アミカシン・ゲンタマイシン・トブラマイシン	28
4. アルベカシン	37
5. ボリコナゾール	39

[項目；1. TDM の適応, 2. 薬物動態・薬力学 (PK/PD), 3. TDM の方法, 4. TDM の目標値, 5. 初期投与設計, 6. 小児, 7. 特殊病態, 8. 薬物間相互作用, 9. 血中濃度測定法]

\* 総論ならびに各論の Literature review は A4 版のみに掲載。

## 抗菌薬 TDM ガイドライン 2016

### I. 緒 言

2012年8月に抗菌薬 Therapeutic drug monitoring (TDM) ガイドラインを発表し3年以上経過した。それまでディスカッションの基となる明確な指針がなかった抗菌薬 TDM において、初版の果たした役割は大きいものがあつたとの評価を得ることができた。今回の改訂における基本姿勢は、初版よりさらに実用的なガイドラインの作成である。初版ガイドラインの目的は TDM の“標準化”であったが、改訂版の目的は“実用化”である。その意味で学生レベルから社会人レベルに grade up したガイドラインを、多くの医師、薬剤師に活用いただき、わが国における antimicrobial stewardship program 推進の一助となることを期待する。

#### 1. 目的

本ガイドラインは、日本化学療法学会と日本 TDM 学会の consensus statement である。臨床医ならびに薬剤師が効率的かつ適切に抗菌薬における TDM を行い下記の事項を達成し、患者に質の高い医療を提供することにより、臨床成績や予後を改善する目的で作成した。①高い臨床的、細菌学的有効率、②抗菌薬による有害事象防止、③耐性菌発現予防、④入院期間短縮化、⑤コスト削減、⑥医療スタッフへの教育。

#### 2. 対象

ガイドラインを活用する対象としては、感染対策チーム (Infection Control Team, ICT) に所属し、特に病院内の antimicrobial stewardship program に従事する薬剤師や医師などの医療スタッフを想定した。

#### 3. 基本姿勢

ガイドラインを作成するにあたっての基本姿勢は、欧米のガイドラインを踏襲したものでなく、日本で活用できる実用的な勧告を行うことであり、以下の事項を留意した。① TDM だけでなく、その目標血中濃度を達成するための投与設計に関しても具体的に言及、②エビデンスが少なく欧米のガイドラインでは詳細には触れられていない腎機能低下症例、間歇血液透析ならびに持続的血液ろ過透析、小児に関する勧告も積極的に行った、③抗菌薬による有害反応の予防に重点をおき、そのなかで最も高い効果が得られる初回目標血中濃度や投与設計を勧告した。

#### 4. 留意事項

- ガイドラインの位置づけ：ガイドラインはあくまでも標準的な指針であり、本ガイドラインは実際の診療行為を決して強制するものではない。個々の患者の個別性や施設の状態を加味して、病院責任者や主治医と相談し最終的に方針を決定していただきたい。
- 保険適応の問題：TDM における目標血中濃度達成のために保険適応の上限を超える投与量が必要な場合には、臨床効果を優先して適応外使用の勧告もあえて行った。また特定薬剤治療管理料 (TDM の診療報酬) はひと月1回に限り算定可能であるが、初回後のフォローのための TDM も必要に応じ推奨した。
- 十分な臨床的エビデンスがないが、薬物動態・薬力学 (PK/PD) からの検討で適切であり、実臨床での抗菌薬生活上必要な事項と委員会が判断すれば、「本委員会が作成。今後の臨床的検証が必要」と注釈を入れ勧告を行った。この項目に関しては各施設で十分検討のうえ、実施することをお願いしたい。

#### 5. 改訂にいたった理由

初版ガイドラインは、抗菌薬 TDM の臨床または学問に一石を投じたものの、実際にこのガイドラインを活用していくなかでいくつかの問題点が明らかになってきた。さらに、限られたエビデンスが理由で初版では明確に示されなかった箇所がいくつかあったが、その後のエビデンスの集積もあり、今回その点を追加、改善する必要がある。

第2の理由として、実用的なアミノグリコシド系薬の TDM ガイドライン作成が急務となったことがあげられる。この数年間における extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生菌の分離頻度増加や、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) の国内での広がりもあり、それらに良好な抗菌活性を示すアミノグリコシド系薬の使用機会が増えてきた。この際、国際的標準量投与が行われ、ルーチンの TDM 実施が必須になったことから、改訂を望む声が少なからずあった。

第3の理由として、抗菌薬投与設計を行う際の腎機能評価があげられる。現在 Cockcroft-Gault 式で算出される推算クレアチニンクリアランス ( $CL_{cr}$ ) が利用されているが、いくつかの問題点があり、それを認識したうえでの評価

を行わなければ、投与設計に支障を生じる可能性がある。初版では  $CL_{cr}$  を推奨したこともあり、その点を改善する必要があった。

## Appendix : 抗菌薬 TDM ガイドライン初版の海外での評価

日本語版に続き、海外への発信も必要と考え、随時英語版ガイドラインも作成した。Appendix-表1に示すごとくバンコマイシンのTDMガイドラインは欧米からの報告も多いが、6つの因子からなるAGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II)による総合評価では、日本(Matsumoto K et al. J Infect Chemother 2013; 19: 365-380)と米国のガイドラインのみが推奨されており、海外からも高い評価が得られた(Ye Z-K et al: PlosOne 2014 June 16; 9: e99044, Appendix-表2)。

Appendix-表1. バンコマイシン TDM の診療ガイドライン

タイトル	発表年	国/地域
Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients : A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists (AME)	2009	USA
Vancomycin dosing and monitoring of serum vancomycin levels Infectious diseases section guidelines (LOS)	2013	Los Angeles
Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin : a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring (JAP)	2013	Japan
Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Vancouver Coastal Health & Providence Health Care Regional Guideline (VAN)	2011	Canada, Vancouver
Vancomycin Monitoring and Dosing Guideline (ALB)	2011	Canada, Edmonton
Vancomycin Guideline for Adults (NHS)	NR	United Kingdom
Prescribing Guidelines for Intravenous Vancomycin in Adults (CAL)	2009	United Kingdom, Calderdale and Huddersfield
Guidelines on Intravenous (IV) Vancomycin Dosing in Adults (DEV)	2010	United Kingdom, Devon and Exeter
Vancomycin prescription and therapeutic drug monitoring guideline (COR)	2010	United Kingdom, Cornwall
Guidelines for the Dosing and Monitoring of Gentamicin, Vancomycin and Teicoplanin (BAT)	2009	United Kingdom, Bath
Intravenous Vancomycin Use in Adults Intermittent (Pulsed) Infusion (SAP)	2013	United Kingdom, Scottish
Guidelines for Vancomycin Dosing and Monitoring in Adult Patients (WOR)	2008	United Kingdom, Worcestershire

Appendix-表 2. バンコマイシン TDM の診療ガイドラインに対する AGREE II 標準化スコア

ガイドライン	対象と目的 (%)	利害関係者の参加 (%)	作成の厳密さ (%)	提示の明確さ (%)	適用可能性 (%)	編集の独立性 (%)	総合評価
AME	100	50	71	100	54	67	Recommend
LOS	39	6	4	78	38	25	Not recommend
JAP	94	50	73	100	58	67	Recommend
VAN	89	33	13	78	54	42	Recommend with modification
ALB	50	17	13	94	54	42	Recommend with modification
NHS	28	11	4	61	42	33	Not recommend
CAL	50	11	4	78	42	42	Not recommend
DEV	50	22	8	56	46	42	Not recommend
COR	83	50	13	72	46	50	Recommend with modification
BAT	33	17	8	73	46	42	Not recommend
WOR	78	44	19	67	42	50	Recommend with modification
SAP	56	17	6	72	46	42	Not recommend
Mean (Range)	63 (28-100)	27 (6-50)	20 (4-73)	77 (56-100)	47 (38-58)	45 (25-67)	



## II. 作成方法

### 1. 本ガイドラインの作成経過

2014年10月に日本化学療法学会と日本TDM学会から委員を選出し、抗菌薬TDMガイドラインの改訂が開始された。下記の作成手順でドラフト版を作成し、パブリックコメントを募集した。それを反映し、2016年に executive summary を両学会ホームページに掲載するとともに、両学会雑誌に literature review も併せ発表した。学会員以外での活用も考慮し冊子も発刊する。

### 2. 本ガイドライン作成方法

抗菌薬におけるTDMに関する臨床研究をPubMedおよび医学中央雑誌Web版を用いて検索し知見を収集した。ただし無作為化比較試験(RCT)の基づくエビデンスがほとんどない領域であり、コホート研究、比較対照試験、症例集積研究なども参考とした。

推奨グレード、エビデンスレベルの定義を表1に示す。エビデンスレベルは、ガイドライン発表時期により多少の変更はあるものの、どのガイドラインでも本来は同一のはずである。しかし推奨グレードは定義により異なってくる。通常米国ガイドラインの定義では、エビデンスレベルIは推奨グレードA、IIはB、IIIはCとなるはずであるが、これでは委員会の見解は示されないし、推奨グレードとエビデンスレベルを別々に表示する意味合いがなくなってしまう。実用に即したガイドラインとするために、以下の4点が本ガイドラインの推奨グレード、エビデンスレベルの定義における特徴となっている。

- ①科学的根拠がある場合、推奨グレード(A, B)はエビデンスレベル(I, II)に影響されることなく、委員会の意見で決定した(エビデンスIIであっても推奨Aをつけることは許される)。
- ②ガイドライン作成にあたって問題となる点は、「エビデンスはないが実施することが勧められる事項」と「エビデンスがなく推奨できない事項」とが明確に区別できないことである。そのため本ガイドラインではエビデンスがない事項(グレードIII)については、推奨レベルにC1(勧める場合)、C2(勧めない場合)という区分を設けた。
- ③行われなことを勧告するためのエビデンスがある場合は、推奨グレードDとし、C2との差別化を行った。
- ④現状では勧告するうえで十分な根拠となる報告がなく、結論が出せない事項は unresolved issue として今後の課題とした。

表1. 推奨グレード、エビデンスレベルの定義

区分/等級	定義
推奨グレード	
A	科学的根拠があり、行うように強く勧められる
B	科学的根拠があり、行うように勧められる
C1	科学的根拠はないが、行うように勧められる
C2	科学的根拠がなく、行わないように勧められる
D	無効性や害を示す科学的根拠があり、行わないように勧められる
エビデンスレベル	
I	一つ以上の無作為化比較試験による証拠
II	無作為化はされていないが、よくデザインされた臨床試験；コホート(集団)またはcase-controlled(患者対照)解析研究(複数の施設での実施が望ましい)；多時系列；非対照試験から得られた画期的な結果、による証拠
III	専門家の意見；臨床経験に基づく証拠；記述的研究；専門委員会からの報告、による証拠

Unresolved issue：現状では報告がほとんどなく明確な勧告を示せない事項

多くの米国ガイドラインでは前述の米国の定義に厳格に従って推奨度がつけられているとは言えない(B-IIIなどの勧告は本来ないはずであるが散見される)。本ガイドラインでは委員会の申し合わせにより、推奨グレードAまたはBはエビデンスレベルI、IIの事項にのみつけられ、推奨グレードC1またはC2はエビデンスレベルIII、推奨グレードDはエビデンスレベルI、IIとした(表2)。つまり、推奨グレードにおける委員会の裁量権はAとBの区別、ならびにC1とC2の区別であり、あとはエビデンスレベルに則って厳格に推奨度を示した。

表 2. 推奨グレードとエビデンスレベルの関係

推奨グレード	エビデンスレベル		
	I	II	III
A	○	○	—
B	○	○	—
C1	—	—	○
C2	—	—	○
D	○	○	—

### 3. 外部評価

ガイドライン案が作成された後、2015年9～11月にかけて両学会のホームページに掲載し、パブリックコメントを求めた。いただいたコメントをもとに改変を行った。

### 4. 改訂

5年後を目安に改訂を行う予定である。ただし、診療上の変化やガイドラインに影響する重要なエビデンスが発表された場合、それ以前に追補や改訂を行うことがある。

### 5. 資金、利益相反

本ガイドラインは、日本化学療法学会ならびに日本 TDM 学会の資金で作成し、他の外部からの資金提供は受けていない。日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会ならびに、日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—の委員は、おのおのの学会の定める利益相反の基準に沿って、利益相反の有無やその内容を申告した。もし利害関係が認められた場合には、関連する製品の推奨に関する審議には関与しないこととした。

### 6. 臨床指標

ガイドライン発表後は、ガイドラインの普及程度、また、その効果を評価するために、臨床指標を明示し、そのモニタリングを行うことが勧められている。本ガイドラインで扱った抗菌薬における各施設での投与設計や目標血中濃度に関するモニタリングは、普及の程度を評価するうえで必要である。またガイドラインで提示した投与設計での目標血中濃度達成状況や、血中濃度と臨床成績（有効率、有害反応）との相関性は効果指標として用いられる。特に「本委員会が作成。今後の臨床的検証が必要」と注釈を入れ勧告を行った項目に関しては、多施設共同研究も含め、今後本委員会が計画すべき課題である。

## III. 略 号

## 1. 抗菌薬

VCM : vancomycin, バンコマイシン, TEIC : teicoplanin, テイコプラニン, GM : gentamicin, ゲンタマイシン, TOB : tobramycin, トブラマイシン, AMK : amikacin, アミカシン, ABK : arbekacin, アルベカシン, VRCZ : voriconazole, ボリコナゾール, DAP : daptomycin, ダプトマイシン

## 2. 腎機能評価

Cre : creatinine, クレアチニン,  $CL_{cr}$  : creatinine clearance, クレアチニンクリアランス, GFR : glomerular filtration rate, 糸球体濾過率, eGFR : estimated GFR, 推定 GFR

## 3. PK/PD 関連

TDM : therapeutic drug monitoring, 薬物治療モニタリング, PK/PD : 薬物動態・薬力学, Vd : volume of distribution, 分布容積, CL : clearance, クリアランス,  $t_{1/2}$  : half-life, 消失半減期 (半減期),  $C_{peak}$  : peak concentration, ピーク濃度,  $C_{max}$  : maximum concentration, 最高血中濃度,  $C_{min}$  : minimum concentration, 最低血中濃度, トラフ値, AUC : Area under the plasma concentration time curve, 血中濃度-時間曲線下面積

## 4. 測定法

HPLC : high performance liquid chromatography, 高速液体クロマトグラフィー, IDMS : isotope dilution mass spectrometry, 同位体希釈質量分析法, HEIA : homogeneous enzyme immunoassay, ホモジニアス酵素免疫測定法, EMIT : enzyme multiplied immunoassay technique, 競合的酵素免疫分析法, CLIA : chemiluminescence immunoassay, 化学発光免疫測定法, KIMS : ラテックス凝集免疫比濁法 kinetic interaction of microparticles in a solution, PETINIA : particle-enhanced turbidimetric inhibition immunoassay, ラテックス免疫凝集阻害法

## 5. その他

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, VISA : vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*, バンコマイシン中等度耐性黄色ブドウ球菌, MIC : minimal inhibitory concentration, 最小発育阻止濃度, BMI : body mass index, BSA : body surface area, 体表面積, HD : intermittent hemodiafiltration, 間歇的血液透析, CHDF : continuous hemodiafiltration, 持続的血液ろ過透析, CAPD : continuous ambulatory peritoneal dialysis, 持続的腹膜透析, CYP : Cytochrome P450, チトクローム P450, SBEC : sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin, スルホブチルエーテル  $\beta$ -シクロデキストリンナトリウム

## IV. 各 論

### 1. バンコマイシン

#### 1. TDM の適応

##### Executive summary

- 4日以上バンコマイシン（VCM）治療を行う予定の場合に TDM を実施する（C1-III）<sup>1,2)</sup>。
- 特に VCM 高用量投与例，重症感染症例，腎機能障害例 [持続的血液ろ過透析（CHDF）も含む]，肥満または低体重患者，分布容積が予測困難な熱傷患者など特殊病態下では TDM は必須である（C1-III）<sup>1~11)</sup>。
- 間歇的血液透析例（HD）においても TDM を考慮するが，その臨床的有用性についての報告は限られる（unresolved issue）。

#### 2. 薬物動態・薬力学（PK/PD）

##### Executive summary

- Area under the plasma concentration time curve（AUC）/最小発育阻止濃度（MIC） $\geq 400$  は臨床および細菌学的効果を予測する指標となるが，一般臨床ではルーチンの AUC 評価は推奨しない（C2-III）<sup>12,13)</sup>。その他の目的で AUC を測定する場合は，少なくとも 2 ポイント採血し評価を行う。
- 実臨床ではトラフ値を AUC の代替指標とする（B-II）<sup>11,14)</sup>。ただし 1 日 3 回以上分割投与，腎機能低下例，小児においてトラフ値が AUC/MIC  $\geq 400$  達成の指標にならないことも留意し評価を行う必要がある。
- 腎毒性にはトラフ値を指標とする（B-II）<sup>5,12,13,15~17)</sup>。
- 耳毒性の指標としての TDM の有用性に関しては，コンセンサスは得られていない（C2-III）<sup>18~21)</sup>。アミノグリコシド系薬など耳毒性を有する薬剤を併用する場合は耳毒性の発現に留意する（C1-III）。

#### 3. TDM の方法

##### Executive summary

- トラフ値を測定する（B-II）<sup>1,22~25)</sup>。
- ルーチンでのピーク値測定は推奨しない（C2-III）<sup>26,27)</sup>。
- 腎機能正常で 1 日 2 回投与の場合，定常状態に達していると考えられる 4~5 回投与直前（3 日目）に初回の TDM を行う（B-II）<sup>1,28,29)</sup>。
- 初回 TDM 後は 1 週間に 1 回の TDM 実施を推奨する。ただし，TDM にて投与計画を変更した症例，血行動態が不安定な症例，何らかの理由で本ガイドラインでの推奨量を超えた投与を行っている症例，腎機能低下や不安定な患者，腎障害ハイリスク症例 [非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）頻用，造影剤使用，他の腎障害の有害事象を有する薬剤の併用]，利尿剤使用（心不全，腹水などの治療）や下痢などによる脱水状態では短い間隔で測定を行う（C1-III）<sup>5,6,9,14,30~34)</sup>。
- トラフ値は投与前 30 分以内に採血を実施する（C1-III）。

#### 4. TDM の目標値

##### Executive summary

- MRSA 感染症治療の有効性を高め（B-II），また低感受性株を選択するリスクを避ける（C1-III）ために，トラフ値  $10 \mu\text{g/mL}$  以上を維持する<sup>35~37)</sup>。
- 初回目標トラフ値は  $10\sim 15 \mu\text{g/mL}$  に設定する（B-II）<sup>1,8,14,22,24,38~41)</sup>。
- 後述する複雑性感染症においては，TDM に基づいた投与量の調整の段階で，必要と判断すればトラフ値は  $15\sim 20 \mu\text{g/mL}$  を目標とした投与設計を行う（B-II）（本ガイドラインで推奨する投与設計では初回トラフ値は  $15\sim 20 \mu\text{g/mL}$  に達しない）<sup>1,13,14,22,24,42,43)</sup>。
- トラフ値  $20 \mu\text{g/mL}$  以上は腎毒性の発現が高率となり推奨しない（D-II）<sup>6,13,30,31,44~46)</sup>。

#### 5. 初期投与設計

##### Executive summary

- 初期投与設計

- 1) 腎機能正常例 (eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) においては, 1 回 15~20 mg/kg (実測体重) を 12 時間ごとに投与することを推奨する<sup>4, 6, 8, 22, 44, 47~51</sup>。ただし 1 日 3 g を超える投与は慎重に行い 1 日 4 g を上限とする (C1-III)<sup>8, 14</sup>。
  - 2) 腎機能正常例 (eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) においては, 初日から高い血中濃度を得る目的ならびに定常状態における目標トラフ値達成の可能性を少しでも高めるために, 初回のみ 25~30 mg/kg の負荷投与を行う (B-II)<sup>5, 22, 38, 52~55</sup>。
  - 3) 初回トラフ値 15~20  $\mu$ g/mL を達成するためのいかなる投与设计も, 安全性に関する検証はされていないため推奨しない (C2-III)<sup>8, 45, 51</sup>。
  - 4) 重篤な感染症で初回 TDM においてトラフ 15~20  $\mu$ g/mL 達成が必要と判断した場合は, 他の抗 MRSA 薬の適応を考慮する (C1-III)<sup>8, 44</sup>。
  - 5) 持続投与は推奨しない (D-II)<sup>32, 56~59</sup>。
  - 6) レッドマン症候群を回避するために, 1 g では点滴時間は 1 時間を超える必要があり, それ以上使用時には 500 mg あたり 30 分以上を目安に投与時間を延長する (B-II)<sup>1, 60~62</sup>。
  - 7) 通常量使用でも, 心疾患合併, 脱水や全身状態悪化により予想外に高いトラフ値を呈することがあり, 患者病態の変化には注意が必要である (C1-III)<sup>3, 9, 31</sup>。
  - 8) MRSA に対する VCM の MIC = 2  $\mu$ g/mL の場合, 菌血症や重症肺炎では代替療法を考慮する (B-II)<sup>63~68</sup>。その他の MRSA 感染症では臨床反応をみて VCM 継続または他剤への変更を決める (C1-III)<sup>22, 64, 67~77</sup>。
  - 9) MIC = 4  $\mu$ g/mL の場合は VCM 中等度耐性 (vancomycin intermediate *S. aureus*, VISA) であり, 他の抗 MRSA 薬を選択する (B-II)<sup>78, 79</sup>。ただしテイコプラニンでは交差耐性の可能性があり<sup>80</sup>, ダプトマイシンにおいても MIC は高値となる<sup>80~82</sup>。
- b. TDM に基づいた投与量の調整
- 1) 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などの複雑性感染症において, 良好な臨床効果を得るためのトラフ値として 15~20  $\mu$ g/mL を目標に投与量の調整を行う (B-II)<sup>1, 13, 22</sup>。
  - 2) 臨床経過が不良で目標トラフ値達成のため 1 日 4 g を超える投与が必要な場合は代替治療を考慮する (C2-III)<sup>8, 14</sup>。

## 6. 小児

### Executive summary

- a. 初回ならびに TDM に基づいた投与量の調整においても目標トラフ値は 10~15  $\mu$ g/mL とする (C1-III)<sup>84, 85</sup>。
- b. 小児で 15~20  $\mu$ g/mL を目標とした場合の臨床的有用性 (有効性および安全性) やそれを達成するための投与设计は今後の課題である (unresolved issue)<sup>86</sup>。
- c. 初回トラフ値は VCM 4 回目投与直前 (6 時間ごとであれば 2 日目) に測定する (C1-III)<sup>28, 29, 84, 87</sup>。
- d. 成長とともに, クリアランスと, 分布容積とのバランスは変化する。半減期はこの両者から計算されるため, 小児期における半減期は一定でないことを考慮して投与设计を行う (B-II)<sup>84, 88</sup>。
- e. 新生児: 新生児期においてクリアランスや分布容積は在胎週数や体重による変化が大きい。そのため新生児期を通した一律な投与设计を推奨することは避け, 本ガイドラインでは新生児の勧告は行わないこととした (unresolved issue)。
- f. 幼児, 学童, 青年: 1 回 15 mg/kg, 6 時間ごと投与が基本であるが, 前述の理由で, 本ガイドラインでは年齢による投与设计をさらに詳細に分類し表 1 に示した (C1-III)<sup>22, 85, 87~97</sup>。
- g. 小児において, 目標トラフ値を速やかに達成するためのローディングドーズに関しては臨床的検討が限られ, 今後の課題である (unresolved issue)<sup>98</sup>。

表 1. 年齢による VCM における 1 日投与量 (本委員会が作成, 今後の臨床的検証が必要)

年齢	1 日投与量
1 カ月~12 カ月	15 mg/kg, 6 時間ごと
1~6 歳	20 mg/kg, 6 時間ごと
7~12 歳	15 mg/kg, 6 時間ごと
13~17 歳	15 mg/kg, 8 時間ごと
18 歳以上	15~20 mg/kg, 12 時間ごと



## 7. 特殊病態

## Executive summary

## a. 腎機能低下時：

- 1) eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) に応じて、体重換算 (mg/kg/日) による投与量を調節するノモグラムを表 2 に示す。ただし固定用量 (g/日) を用いる場合、eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) は適さず、標準体表面積から患者体表面積に変換した eGFR (mL/min) や Cockcroft-Gault 式による推定 CL<sub>cr</sub> を用いる [A4 版、総論 6. b. 4) 参照]。
- 2) 1 回量は標準量または減量し、投与間隔は 48 時間を上限に延長して調整する (C1-III)<sup>5, 83)</sup>。
- 3) 3 日目に TDM を実施する。ただし腎機能低下時には半減期延長により 3 日目でも定常状態に達していないため、トラフ値過小評価の危険性を考慮する (B-II)<sup>28, 29, 99~101)</sup>。
- 4) 腎機能低下時は定常状態に達する時期は遅延するため、目標トラフ値を速やかに達成するため負荷投与が望ましい。しかし臨床的な安全性の検討は限られており、ルーチン使用は推奨しない (C2-III)<sup>5, 55, 67)</sup>。
- 5) 腎機能低下症例において、十分に検証されたノモグラムはなく、適宜 TDM 結果に基づき調節を行う<sup>5, 51, 83, 102~104)</sup>。

- b. 血液透析 (HD)、持続的血液ろ過透析 (CHDF)：透析条件は HD における血流量は日本 180~200 mL/min、欧米 350~500 mL/min であり、CHDF では透析液と濾過液流量を併せ、日本での保険適用は 800 mL/h、欧米 2,000 mL/h 以上と、日本と欧米で大きく異なり、欧米で推奨されている投与量を使用すると過量投与となる危険性がある<sup>105~107)</sup>。以上のことを留意した投与設計を本ガイドラインでは勧告する。

## 1) HD

- i. 後述する理由で、有害事象や有効性の指標となる血中濃度が示されておらず、HD 症例におけるルーチンの TDM の必要性に関しては再考の余地がある (unresolved issue)。
- ii. TDM は HD 前に行う。HD 後はリバウンド現象があるため、HD 終了直後の血中濃度は、正確に体内薬物濃度を反映しない (C1-III)<sup>108~111)</sup>。
- iii. 透析患者において定常状態に達する時期は遅延する。TDM 実施時期に関する明確な根拠はないが、通常投与開始後 2 回目の透析日に TDM を実施する (C1-III)。
- iv. 投与量の変更のない場合、HD 症例における 2 回目以降の TDM は推奨しない (C2-III)。
- v. トラフ値は 20 μg/mL 以下が望ましいが、腎機能が完全に荒廃した慢性透析患者において、腎機能以外の有害事象発生を予防する目標血中濃度は示されていない。また VCM は透析後投与され、次の透析前に血中濃度が測定されることから、その間における VCM クリアランスは期待できず、有効性に関する指標としても今後の検証が必要である (unresolved issue)。
- vi. 初日は 20~25 mg/kg (実測体重) を 1 回投与する (C1-III)<sup>108, 112~115)</sup>。
- vii. 透析で除去されるため、初回以降は透析日のみに透析後に通常量の半量 (7.5~10 mg/kg) の投与を行う (C1-III)<sup>112, 114)</sup>。

表 2. 腎機能別の体重換算による投与設計 (本委員会が作成、今後の臨床的検証が必要)

eGFR* (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	負荷投与 (初回のみ)	1 日 VCM 投与量
≥120	30 mg/kg	20 mg/kg × 2 回
90 ~ 120	25 mg/kg	15 mg/kg × 2 回
80 ~ 90	15 mg/kg	12.5 mg/kg × 2 回
60 ~ 80	—	20 mg/kg × 1 回
50 ~ 60		15 mg/kg × 1 回
30 ~ 50		12.5 mg/kg × 1 回
<30	適応としない	
HD	20 ~ 25 mg/kg	透析後に 7.5 ~ 10 mg/kg
CHDF	20 ~ 25 mg/kg	7.5 ~ 10 mg/kg × 1 回

\*：表に示す体重換算 (mg/kg/日) でなく固定容量 (g/日) を用いる場合、eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) は適さず、標準体表面積から患者体表面積に変換した eGFR (mL/min) や Cockcroft-Gault 式による推定 CL<sub>cr</sub> を用いる。

## 2) CHDF

- i. CHDF では HD と異なり持続透析による VCM クリアランスが TDM で得られる血中濃度を規定し、また一過性の腎障害やメディエーター除去目的で実施される場合は腎機能回復が前提であり、TDM 実施は必須である (A-II)<sup>116~119)</sup>。
  - ii. 3 日目に TDM を実施する。定常状態に達していない可能性、負荷投与による影響も考慮し、2 回目は初回 TDM 後 72 時間目に実施し、その後も短期間の間隔での TDM 実施を推奨する (C1-III)。
  - iii. 初回は 20~25 mg/kg (実測体重) を投与し、以降の維持量は 1 回 7.5~10 mg/kg を 24 時間ごとに投与し、適宜 TDM で調節する (C1-III)<sup>120, 121)</sup>。
  - iv. 腎機能がある程度保たれた症例で、メディエーター除去目的に実施される場合は、VCM クリアランスは腎機能と持続透析によるクリアランスの双方に影響されるため、TDM 結果により適宜増量が必要となる (C1-III)<sup>119)</sup>。
- c. 持続的腹膜透析 (CAPD) : 無尿の CAPD 関連腹膜炎患者には 15~30 mg/kg を 5~7 日おきに腹腔内投与、無尿ではない患者には 25% 増量して投与する (B-II)<sup>122~127)</sup>。

## 8. 薬物間相互作用

## Executive summary

特記すべきことはない。

## 9. 血中濃度測定法

## Executive summary

PETINIA 法, EMIT 法, HEIA 法, CLIA 法において、測定に影響を与える因子の報告はない。

## 参考文献

- 1) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J C, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82-98
- 2) Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley K B: Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am J Med* 2010; 123: 1143-9
- 3) Teramachi H, Hatakeyama H, Matsushita R, Imai Y, Miyamoto K, Tsuji A: Evaluation of predictability for vancomycin dosage regimens by the Bayesian method with Japanese population pharmacokinetic parameters. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 1333-8
- 4) Nunn M O, Corallo C E, Aubron C, Poole S, Dooley M J, Cheng AC: Vancomycin dosing: assessment of time to therapeutic concentration and predictive accuracy of pharmacokinetic modeling software. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 757-63
- 5) Vandecasteele S J, De Vriese A S: Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int* 2010; 77: 760-4
- 6) Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P: Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 95-101
- 7) Niidome S, Kusano M, Karino M, Jingami S, Fukunaga E, Miyamura S, et al: Evaluation of various kidney functions equations for dose setting of vancomycin corrected by various parameters of physical constitutions. *Jpn J Ther Drug Monit* 2011; 28: 92-101
- 8) Lodise T P, Lomaestro B, Graves J, Drusano G L: Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1330-6
- 9) Hazlewood K A, Brouse S D, Pitcher W D, Hall R G: Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med* 2010; 123: 182. e1-7
- 10) Shimamoto Y, Fukuda T, Tanaka K, Komori K, Sadamitsu D: Systemic inflammatory response syndrome criteria and vancomycin dose requirement in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1247-52
- 11) Pai M P, Neely M, Rodvold K A, Lodise T P: Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 77: 50-7
- 12) Moise-Broder P A, Forrest A, Birmingham M C, Schentag J J: Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 925-42
- 13) Kullar R, Davis S L, Levine D P, Rybak M J: 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
- 14) Patel N, Pai M P, Rodvold K A, Lomaestro B, Drusano G L, Lodise T P: Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 969-74

- 15) Bergman M M, Glew R H, Ebert T H: Acute interstitial nephritis associated with vancomycin therapy. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2139-40
- 16) Cimino M A, Rotstein C, Slaughter R L, Emrich L J: Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. *Am J Med* 1987; 83: 1091-7
- 17) Rybak M J, Albrecht L M, Boike S C, Chandrasekar P H: Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 679-87
- 18) Traber P G, Levine D P: Vancomycin Ototoxicity in patient with normal renal function. *Ann Intern Med* 1981; 95: 458-60
- 19) Darko W, Medicis J J, Smith A, Guharoy R, Lehmann D E: Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 643-50
- 20) Brummett R E, Fox K E: Vancomycin- and erythromycin-induced hearing loss in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 791-6
- 21) Forouzesh A, Moise P A, Sakoulas G: Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 483-6
- 22) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, et al: Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18-55
- 23) Kobayashi M, Takesue Y, Tanigawara Y, Mikamo H, Kimura T, Hirata S, et al: Therapeutic drug monitoring survey of anti-MRSA agents in Japan. *Jpn J Chemother* 2010; 58: 119-24
- 24) Christiansen K, Currie B, Ferguson J, Franks G, Garland S, Grayson L, et al: Therapeutic guidelines: antibiotic, 14<sup>th</sup> ed., Therapeutic Guidelines Limited, Melbourne, 2010
- 25) Ye Z K, Tang H L, Zhai S D: Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e77169
- 26) Suzuki Y, Kawasaki K, Sato Y, Tokimatsu I, Itoh H, Hiramatsu K, et al: Is peak concentration needed in therapeutic drug monitoring of vancomycin? A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chemotherapy* 2012; 58: 308-12
- 27) Saunders N J: Why monitor peak vancomycin concentrations? *Lancet* 1994; 344: 1748-50
- 28) Winter M E: Basic principles. In Winter ME ed. *Basic clinical pharmacokinetics*, 5<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010; 2-132
- 29) Rowland M, Tozer T N: Therapeutic regimens. In Rowland M, Tozer T N eds. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Concepts and applications*, 4<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011; 245-329
- 30) Lodise T P, Patel N, Lomaestro B M, Rodvold K A, Drusano G L: Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 507-14
- 31) Jeffres M N, Isakow W, Doherty J A, Micek S T, Kollef M H: A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007; 29: 1107-15
- 32) Ingram P R, Lye D C, Tambyah P A, Goh W P, Tam V H, Fisher D A: Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 168-71
- 33) Rybak M J, Abate B J, Kang S L, Ruffing M J, Lerner S A, Drusano G L: Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1549-55
- 34) Hidayat L K, Hsu D I, Quist R, Shriner K A, Wong-Beringer A: High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2138-44
- 35) Howden B P, Ward P B, Charles P G, Korman T M, Fuller A, du Cros P, et al: Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 521-8
- 36) Sakoulas G, Gold H S, Cohen R A, Venkataraman L, Moellering R C, Eliopoulos G M: Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 699-704
- 37) Charles P G, Ward P B, Johnson P D, Howden B P, Grayson M L: Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 448-51
- 38) Rosini J M, Laughner J, Levine B J, Papas M A, Reinhardt J F, Jasani N B: A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 6-13
- 39) Watanabe A, Yanagihara K, Matsumoto T, Kohno S, Aoki N, Oguri T, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Surveillance Committee of Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Association for Infectious Diseases, and Japanese Society for Clinical Microbiology in 2009: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2012; 18: 609-20



- 40) Takesue Y, Watanabe A, Hanaki H, Kusachi S, Matsumoto T, Iwamoto A, et al: Nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections (SSI) in Japan. *J Infect Chemother* 2012; 18: 816-26
- 41) Hanaki H, Cui L, Ikeda-Dantsuji Y, Nakae T, Honda J, Yanagihara K, et al: Antibiotic susceptibility survey of blood-borne MRSA isolates in Japan from 2008 through 2011. *J Infect Chemother* 2014; 20: 527-34
- 42) Mohr J F, Murray B E: Point: Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1536-42
- 43) Hamada Y, Kuti J L, Nicolau D P: Vancomycin serum concentrations do not adequately predict tissue exposure in diabetic patients with mild to moderate limb infections. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2064-7
- 44) Wunderink R G, Niederman M S, Kollef M H, Shorr A F, Kunkel M J, Baruch A, et al: Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 621-9
- 45) van Hal S J, Paterson D L, Lodise T P: Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 734-44
- 46) Fujii S, Takahashi S, Makino S, Kunimoto Y, Nakata H, Noda N, et al: Impact of vancomycin or linezolid therapy on development of renal dysfunction and thrombocytopenia in Japanese patients. *Chemotherapy* 2013; 59: 319-24
- 47) Blouin R A, Bauer L A, Miller D D, Record K E, Griffen W O Jr: Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 575-80
- 48) Itani K M, Biswas P, Reisman A, Bhattacharyya H, Baruch A M: Clinical efficacy of oral linezolid compared with intravenous vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-complicated skin and soft tissue infections: a retrospective, propensity score-matched, case-control analysis. *Clin Ther* 2012; 34: 1667-73
- 49) Itani K M, Dryden M S, Bhattacharyya H, Kunkel M J, Baruch A M, Weigelt J A: Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2010; 199: 804-16
- 50) Fowler V G Jr, Boucher H W, Corey G R, Abrutyn E, Karchmer A W, Rupp M E, et al: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653-65
- 51) Leu W J, Liu Y C, Wang H W, Chien H Y, Liu H P, Lin Y M: Evaluation of a vancomycin dosing nomogram in achieving high target trough concentrations in Taiwanese patients. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e804-10
- 52) Wang J T, Fang C T, Chen Y C, Chang S C: Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 246
- 53) Li J, Udy A A, Kirkpatrick C M, Lipman J, Roberts J A: Improving vancomycin prescription in critical illness through a drug use evaluation process: a weight-based dosing intervention study. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 69-72
- 54) Truong J, Levkovich B J, Padiglione A A: Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Intern Med J* 2012; 42: 23-9
- 55) Reardon J, Lau T T, Ensom M H: Vancomycin loading doses: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 557-65
- 56) Ingram P R, Lye D C, Fisher D A, Goh W P, Tam V H: Nephrotoxicity of continuous versus intermittent infusion of vancomycin in outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 570-4
- 57) Hutschala D, Kinstner C, Skhirdladze K, Thalhammer F, Müller M, Tschernko E: Influence of vancomycin on renal function in critically ill patients after cardiac surgery: continuous versus intermittent infusion. *Anesthesiology* 2009; 111: 356-65
- 58) Cataldo M A, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N: Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 17-24
- 59) Vuagnat A, Stern R, Lotthe A, Schuhmacher H, Duong M, Hoffmeyer P, et al: High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 351-7
- 60) Rybak M J, Bailey E M, Warbasse L H: Absence of "red man syndrome" in patients being treated with vancomycin or high-dose teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1204-7
- 61) Healy D P, Sahai J V, Fuller S H, Polk R E: Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1- and 2-hour infusions. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 550-4
- 62) Healy D P, Polk R E, Garson M L, Rock D T, Comstock T J: Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 393-7
- 63) Soriano A, Marco F, Martínez J A, Pisos E, Almela M, Dimova V P, et al: Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 193-200
- 64) Takesue Y, Nakajima K, Takahashi Y, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, et al: Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of 2 µg/ml methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. *J Infect Chemother* 2011; 17: 52-7
- 65) van Hal S J, Lodise T P, Paterson D L: The Clinical Significance of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 755-71

- 66) Lodise T P, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro B M, et al: Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3315-20
- 67) Moise P A, Sakoulas G, Forrest A, Schentag J J: Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2582-6
- 68) Wang J L, Wang J T, Sheng W H, Chen Y C, Chang S C: Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia in Taiwan: mortality analyses and the impact of vancomycin, MIC = 2 mg/L, by the broth microdilution method. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 159
- 69) Alós J I, García-Cañas A, García-Hierro P, Rodríguez-Salvanés F: Vancomycin MICs did not creep in *Staphylococcus aureus* isolates from 2002 to 2006 in a setting with low vancomycin usage. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 773-5
- 70) Steinkraus G, White R, Friedrich L: Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 788-94
- 71) Sader H S, Fey P D, Limaye A P, Madinger N, Pankey G, Rahal J, et al: Evaluation of vancomycin and daptomycin potency trends (MIC creep) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in nine U.S. medical centers from 2002 to 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4127-32
- 72) Sakoulas G, Moellering R C Jr: Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (Suppl 5): S360-7
- 73) Hsu D I, Hidayat L K, Quist R, Hindler J, Karlsson A, Yusof A, et al: Comparison of method-specific vancomycin minimum inhibitory concentration values and their predictability for treatment outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 378-85
- 74) Prakash V, Lewis J S 2nd, Jorgensen J H: Vancomycin MICs for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates differ based upon the susceptibility test method used. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 4528
- 75) Sader H S, Rhomberg P R, Jones R N: Nine-hospital study comparing broth microdilution and Etest method results for vancomycin and daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3162-5
- 76) Moore C L, Osaki-Kiyan P, Haque N Z, Perri M B, Donabedian S, Zervos M J: Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 51-8
- 77) Murray K P, Zhao J J, Davis S L, Kullar R, Kaye K S, Lephart P, et al: Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1562-9
- 78) Fridkin S K, Hageman J, McDougal L K, Mohammed J, Jarvis W R, Perl T M, et al: Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Epidemiology Study Group. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 429-39
- 79) Tenover F C, Moellering R C Jr: The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1208-15
- 80) Shoji H, Maeda M, Shirakura T, Takuma T, Ugajin K, Fukuchi K, et al: More accurate measurement of vancomycin minimum inhibitory concentration indicates poor outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 532-7
- 81) Cui L, Tominaga E, Neoh H M, Hiramatsu K: Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1079-82
- 82) Kelley P G, Gao W, Ward P B, Howden B P: Daptomycin non-susceptibility in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous-VISA (hVISA): implications for therapy after vancomycin treatment failure. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1057-60
- 83) Thomson A H, Staatz C E, Tobin C M, Gall M, Lovering A M: Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1050-7
- 84) Le J, Bradley J S, Murray W, Romanowski G L, Tran T T, Nguyen N, et al: Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e155-63
- 85) Frymoyer A, Guglielmo B J, Hersh A L: Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant *Staphylococcal* infections. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1077-9
- 86) McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriwaki T, Deveikis A, Le J: Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr* 2011; 158: 422-6
- 87) Broome L, So T Y: An evaluation of initial vancomycin dosing in infants, children, and adolescents. *Int J Pediatr* 2011; 2011: 470364
- 88) Frymoyer A, Hersh A L, Benet L Z, Guglielmo B J: Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 398-402
- 89) Rainkie D, Ensom M H, Carr R: Pediatric Assessment of Vancomycin Empiric Dosing (PAVED): a Retrospective Review. *Paediatr Drugs* 2015; 17: 245-53
  - 90) Madigan T, Sieve R M, Graner K K, Banerjee R: The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1264-72
  - 91) Heble D E Jr, McPherson C, Nelson M P, Hunstad D A: Vancomycin trough concentrations in overweight or obese pediatric patients. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1273-7
  - 92) Kim D I, Im M S, Choi J H, Lee J, Choi E H, Lee H J: Therapeutic monitoring of vancomycin according to initial dosing regimen in pediatric patients. *Korean J Pediatr* 2010; 53: 1000-5
  - 93) Eiland L S, English T M, Eiland E H 3rd: Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 582-9
  - 94) Glover M L, Cole E, Wolfsdorf J: Vancomycin dosage requirements among pediatric intensive care unit patients with normal renal function. *J Crit Care* 2000; 15: 1-4
  - 95) McCabe T, Davis G, Iocono J, Nelson C, Kuhn R: Evaluating the empiric dose of vancomycin in pediatric patients (abstract). *J Pediatr Pharmacol Ther* 2009; 14: 168
  - 96) Gordon C L, Thompson C, Carapetis J R, Turnidge J, Kilburn C, Currie B J: Trough concentrations of vancomycin: adult therapeutic targets are not appropriate for children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 1269-71
  - 97) Frymoyer A, Guglielmo B J, Wilson S D, Scarpace S B, Benet L Z, Hersh A L: Impact of a hospitalwide increase in empiric pediatric vancomycin dosing on initial trough concentrations. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 871-6
  - 98) Demirjian A, Finkelstein Y, Nava-Ocampo A, Arnold A, Jones S, Monuteaux M, et al: A randomized controlled trial of a vancomycin loading dose in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1217-23
  - 99) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al: Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 139-48
  - 100) Rodvold K A, Blum R A, Fischer J H, Zokufa H Z, Rotschafer J C, Crossley K B, et al: Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 848-52
  - 101) Takahashi Y, Takesue Y, Takubo S, Ishihara M, Nakajima K, Tsuchida T, et al: Preferable timing of therapeutic drug monitoring in patients with impaired renal function treated with once daily administration of vancomycin. *J Infect Chemother* 2013; 19: 709-16
  - 102) Moellering R C Jr, Krogstad D J, Greenblatt D J: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 1981; 94: 343-6
  - 103) Matzke G R, McGory R W, Halstenson C E, Keane W F: Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 433-7
  - 104) Kullar R, Leonard S N, Davis S L, Delgado G Jr, Pogue J M, Wahby K A, et al: Validation of the effectiveness of a vancomycin nomogram in achieving target trough concentrations of 15-20 mg/L suggested by the vancomycin consensus guidelines. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 441-8
  - 105) Roberts J A, Kruger P, Paterson D L, Lipman J: Antibiotic resistance—what's dosing got to do with it? *Crit Care Med* 2008; 36: 2433-40
  - 106) Gatward J J, Gibbon G J, Wrathall G, Padkin A: Renal replacement therapy for acute renal failure: a survey of practice in adult intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2008; 63: 959-66
  - 107) RENAL Study Investigators: Renal replacement therapy for acute kidney injury in Australian and New Zealand intensive care units: a practice survey. *Crit Care Resusc* 2008; 10: 225-30
  - 108) Pollard T A, Lampasona V, Akkerman S, Tom K, Hooks M A, Mullins R E, et al: Vancomycin redistribution: dosing recommendations following high-flux hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45: 232-7
  - 109) Clark W R, Leypoldt J K, Henderson L W, Mueller B A, Scott M K, Vonesh E F: Quantifying the effect of changes in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 601-9
  - 110) DeSoi C A, Sahm D F, Umans J G: Vancomycin elimination during high-flux hemodialysis: kinetic model and comparison of four membranes. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 354-60
  - 111) Böhler J, Reetze-Bonorden P, Keller E, Kramer A, Schollmeyer P J: Rebound of plasma vancomycin levels after haemodialysis with highly permeable membranes. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 635-9
  - 112) Barth R H, DeVincenzo N: Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: experience with 130 courses of therapy. *Kidney Int* 1996; 50: 929-36
  - 113) Brown M, Polisetty R, Gracely E J, Cuhaci B, Schlecht H P: Weight-based loading of vancomycin in patients on hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 164-6
  - 114) Vandecasteele S J, De Bacquer D, De Vriese A S: Implementation of a dose calculator for vancomycin to achieve target trough levels of 15-20 microg/mL in persons undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 124-9

- 115) Crawford B S, Largen R F, Walton T, Doran J J: Once-weekly vancomycin for patients receiving high-flux hemodialysis. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1248-53
- 116) Trotman R L, Williamson J C, Shoemaker D M, Salzer W L: Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1159-66
- 117) Chaijamorn W, Jitsurong A, Wiwattanawongsa K, Wanakamane U, Dandecha P: Vancomycin clearance during continuous veno-venous haemofiltration in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38: 152-6
- 118) DelDot M E, Lipman J, Tett S E: Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 259-68
- 119) Hirasawa H, Oda S, Nakamura M, Watanabe E, Shiga H, Matsuda K: Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter for sepsis. *Blood Purif* 2012; 34: 164-70
- 120) Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, Hisaka A, Hanafusa N, Noiri E, et al: Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5804-12
- 121) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Wada Y, et al: Dosing Regimen for Vancomycin (VCM) in Patients Receiving Continuous Veno-venous Hemodiafiltration (CVVHDF) under Low-flow Setting. *ICAAC* 2013
- 122) Morse G D, Farolino D F, Apicella M A, Walshe J J: Comparative study of intraperitoneal and intravenous vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 173-7
- 123) Wiggins K J, Craig J C, Johnson D W, Strippoli G F M: Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. *The Cochrane Library*, 2010
- 124) Montañés Pauls B, Almiñana M A, Casabó Alós V G: Vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with peritonitis. *Eur J Pharm Sci* 2011; 43: 212-6
- 125) Li P K, Szeto C C, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo A E, Gupta A, et al: Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010; 30: 393-423
- 126) Bunke C M, Aronoff G R, Brier M E, Sloan R S, Luft F C: Vancomycin kinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 631-7
- 127) Manley H J, Bailie G R, Frye R F, McGoldrick M D: Intravenous vancomycin pharmacokinetics in automated peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; 21: 378-85

## 2. テイコプラニン

### 1. TDM の適応

#### Executive summary

- テイコプラニン (TEIC) は血中濃度予測が困難なため<sup>1~8)</sup>、効果発現を目的として<sup>9,10)</sup>、4日以上 TEIC 治療を行う予定の場合に TDM 実施を考慮する (B-II)。
- 重症感染症、腎機能障害 (透析も含む)、肥満または低体重、小児<sup>11~13)</sup>、分布容積が変化する特殊病態 (熱傷など)、低アルブミン血症<sup>14~16)</sup>では、血中濃度の予測が困難であり、当初より TDM を計画する (C1-III)。
- 高用量負荷投与 (後述 5. c) を行う場合、安全性の面から TDM 実施を考慮する (C1-III)。
- 効果不良時、有害反応発現時も血中濃度を参考とし評価を行う (C1-III)。

### 2. 薬物動態・薬力学 (PK/PD)

#### Executive summary

- 臨床および細菌学的効果に関連する PK/PD パラメータは確立していない<sup>3, 17~21)</sup>。

### 3. TDM の方法

#### Executive summary

- トラフ値を測定する<sup>1, 2, 22~25)</sup> (B-II)。
- トラフ値は投与前 30 分以内に採血を実施する。
- 投与開始後に組織分布が完了するまで長時間を要する。ピーク濃度 ( $C_{peak}$ ) と臨床成績との関連に関する報告は限られ、 $C_{peak}$  測定の意義は認められていない<sup>1~3, 22~25)</sup> (C2-III)。
- 通常、血中濃度は定常状態で評価すべきであるが、TEIC は半減期が非常に長く、定常状態到達に長時間を要する<sup>3, 6)</sup>。そのため実地臨床では定常状態を待つことなく、4日目の TDM にて評価し、4日目のトラフ値をもって目標血中濃度を設定する (B-II)。早期評価のために3日目以内に TDM を実施した場合は、トラフ値の過小評価の可能性を考慮する<sup>2, 9, 24~29)</sup>。
- トラフ値測定は前回投与から 18 時間以上経過してから行う<sup>3)</sup>。前日 2 回投与行った場合など必要に応じて、TDM 実施日における TEIC の投与時期を遅らせることを考慮する (C1-III)。
- 初回 TDM は初期投与設計の評価であり、2 回目以降の TDM は維持投与設計の評価のために行うが、ルーチンの 2 回目以降の TDM の必要性に関してはコンセンサスが得られていない。ただし、腎機能低下例、投与設計を変更した症例、重症感染で高トラフ値維持が必要な症例などでは、follow-up の TDM を初回 TDM から 1 週間以内に行う<sup>24)</sup> (C1-III)。

### 4. TDM の目標値

#### Executive summary

- VCM と比較し TEIC は腎機能障害のリスクが少なく<sup>30, 31)</sup>、より高いトラフ値の設定が可能である。下記 1)~3) の理由で目標トラフ値は 15~30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を推奨する<sup>22, 27, 28, 32~37)</sup> (C1-III)。ただし、重症例や複雑性感染症 (心内膜炎、骨関節感染症など) では、より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<sup>1, 6, 25, 28, 38~47)</sup> (B-II)。
  - トラフ値 20~30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  での臨床効果、安全性が確認されている<sup>38)</sup>。
  - トラフ値が 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で高い有効率が得られるとの報告はない<sup>48)</sup>。
  - トラフ値上昇に伴う肝機能障害、トラフ値 40~60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上での血小板減少、腎障害の発現頻度増加が報告されている<sup>49~52)</sup>。

### 5. 初期投与設計

#### Executive summary

- 開始 4 日目までに目標トラフ値に到達させるために負荷投与を行う (B-II)。
- 本ガイドラインでは、ローディングドーズを含む投与開始 3 日間の初期投与設計と、その後の維持投与設計に分けて勧告を行う。初回 TDM は初期投与の評価であり、維持投与の TDM による評価は必要に応じて行う。
- 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、一般的な初期投与設計 (初日のみ 400 mg を 1 日 2



表 1. 投与開始 3 日間（初期投与設計）における高用量レジメンの報告

ローディングドーズ	初期投与設計		
	初日	2 日目	3 日目
1 回 400 mg × 2 回, ≥3 日間 <sup>26, 27, 54)</sup>	6 mg/kg (400 mg) × 2 回	6 mg/kg (400 mg) × 2 回	6 mg/kg (400 mg) × 2 回
1 回 600 mg を基本 とした負荷投与 <sup>33, 34, 55 ~ 58)</sup>	600 mg × 2 回	600 mg × 1 回	400 mg × 1 回
	10.0 ~ 13.6 mg/kg (600 ~ 800 mg) × 2 回	10.0 ~ 13.6 mg/kg (600 ~ 800 mg) × 1 回	400 mg × 1 回
	600 mg × 2 回	600 mg × 1 回	600 mg × 1 回
	10 mg/kg (600 mg) × 3 回	400 mg × 1 回	400 mg × 1 回
1 回 800 mg を基本 とした負荷投与 <sup>28, 32, 52, 59)</sup>	10 ~ 12 mg/kg (600 mg) × 2 回	10 ~ 12 mg/kg (600 mg) × 2 回	10 ~ 12 mg/kg (600 mg) × 1 回
	12 mg/kg (800 mg) + 6 mg/kg (400 mg)	9 mg/kg (600 mg) + 6 mg/kg (400 mg)	6 mg/kg (400 mg) × 2 回
	12 mg/kg (800 mg) × 2 回	12 mg/kg (800 mg) × 1 回	12 mg/kg (800 mg) × 1 回
	12 mg/kg (800 mg) × 2 回	12 mg/kg (800 mg) × 2 回	TDM の結果に応じて用量調整

表 2. 腎機能正常者 (eGFR\* 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> を超える) における TEIC の投与設計 (本委員会が作成, 今後の臨床的検証が必要)

レジメン	初期投与設計			維持投与設計				
	初日	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目
標準	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 1 回	6.7 mg/kg × 1 回 TDM の結果で 再評価 ( < 15 μg/mL の 場合 6.7 mg/kg 1 回追加)	6.7 mg/kg × 1 回	6.7 mg/kg × 1 回	6.7 mg/kg × 1 回	TDM の結果で 維持量再評価
高用量 1	10 mg/kg × 2 回	10 mg/kg × 1 ~ 2 回	10 mg/kg × 1 回					
高用量 2	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 2 回					
高用量 3	12 mg/kg × 2 回	12 mg/kg × 1 回	12 mg/kg × 1 回					
TDM			△**	○				△***

\* : 表に示す体重換算でなく固定用量 (400 mg/日など) を用いる場合, eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) は適さず, 標準体表面積から患者体表面積に変換した eGFR (mL/min) を用いる。

\*\* : 通常 TDM は 4 日目に実施するが, 何らかの理由で 3 日目 (前回投与から 18 時間以上経過していることが必要) に実施した場合は, トラフ値の過小評価の可能性を考慮。

\*\*\* : 以下の場合に維持投与設計評価のために TDM を実施。①重症感染症で高トラフ値が必要, ② eGFR 60 ~ 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, ③初回 TDM 結果により投与設計の変更を行った場合。

回) では不十分である<sup>27, 32, 33)</sup>。通常 1 回 400 mg, 1 日 2 回の 2 日間連続投与が行われている<sup>26, 27, 33)</sup>が, さらに高用量負荷投与が必要とされている。

- d. 投与開始 3 日間 (初期投与設計) における高用量レジメンの報告<sup>26~28, 32, 34, 52, 54~60)</sup> (表 1) を参考にして, 本委員会が作成した投与設計を表 2 に示す (CI-III)。
- e. 心臓手術で術後感染予防として TEIC を使用する場合, 12 mg/kg の術前単回投与とし<sup>61, 62)</sup>, β-ラクタム系薬との併用を行う<sup>63, 64)</sup> (CI-III)。

## 6. 小児

### Executive summary

- a. ローディングドーズとして 10 mg/kg を 12 時間ごとに 3 回投与し, その後は 10 mg/kg を 24 時間ごととし, TDM にて調整する<sup>12, 13, 65~68)</sup> (CI-III)。目標トラフ値については, 小児において 15 μg/mL 以上を目標とした検討は少なく, 従来どおり 10 μg/mL 以上とする (CI-III)。
- b. 新生児に関しては本ガイドラインでは勧告を行わない方針とした (unresolved issue, 総論 6. e. 参照)。

表 3. TEIC における腎機能低下時の投与設計（本委員会が作成、今後の臨床的検証が必要）

eGFR* (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	初期投与設計							維持投与設計						
	初日	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目	9 日目	10 日目				
40 ~ 60	レジメン 1	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 1 回	3.3 mg/kg × 1 回	3.3 mg/kg × 1 回	3.3 mg/kg × 1 回				TDM の結果で再評価			
	レジメン 2	10 mg/kg × 2 回	10 mg/kg × 1 回	10 mg/kg × 1 回										
	TDM				○			○						
		レジメン 1	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 1 ~ 2 回	6.7 mg/kg × 1 回	—	—	5.0 mg/kg × 1 回	—	5.0 mg/kg × 1 回	—	TDM の結果で 再評価		
10 ~ 40	レジメン 2	10 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 1 回	6.7 mg/kg × 1 回										
	TDM				○				○					
	レジメン 1	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 1 回	6.7 mg/kg × 1 回	—	—	3.3 mg/kg × 1 回	—	3.3 mg/kg × 1 回	—	TDM の結果で 再評価			
	TDM				○				○					
< 10	レジメン 2	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 1 回	6.7 mg/kg × 1 回	—	—	3.3 mg/kg × 1 回	—	3.3 mg/kg × 1 回	—	TDM の結果で再評価			
	TDM				○				○					
	レジメン 1	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 1 回	—	—	3.3 mg/kg × 1 回	—	3.3 mg/kg × 1 回	—	TDM の結果で再評価			
	TDM				○				○					
HD	レジメン	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 1 回	HD 実施日に HD 後に 3.3 ~ 6.7 mg/kg									
	TDM				4 日目以降に実施される HD 前									
CHDF	レジメン	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 2 回	6.7 mg/kg × 1 回	3.3 mg/kg × 1 回	3.3 mg/kg × 1 回	3.3 mg/kg × 1 回	3.3 mg/kg × 1 回	3.3 mg/kg × 1 回	3.3 mg/kg × 1 回	3.3 mg/kg × 1 回	TDM の結果で再評価		
	TDM				○				○					

\* : 表に示す体重換算でなく固定容量 (400 mg/日など) を用いる場合, eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) は適さず, 標準体表面積から患者体表面積に変換した eGFR (mL/min) を用いる。  
eGFR (mL/min) = eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) × [患者体表面積/1.73 m<sup>2</sup>]

## 7. 特殊病態

### Executive summary

- a. 腎機能低下時：eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) に応じて、体重換算 (mg/kg/日) により投与量を調節するノモグラムを表3に示す [A4版, 総論6.b.4) 参照]。固定用量 (400 mg/日など) を用いる場合、eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) は適さず、標準体表面積から患者体表面積に変換した eGFR (mL/min)、または Cockcroft-Gault 式による推定 CL<sub>cr</sub> を用いる。最初の3日間は腎機能正常患者と同様に、ローディングドーズを含む初期投与设计行う<sup>2, 27, 52, 60, 69~72)</sup> (B-II)。ただし表1に示す高用量レジメンを腎機能低下症例に適応することに関してはさらなる検討を要する。その後の維持投与は、1回投与量の減量、投与間隔の延長、またはその両者を行い、TDMで調整する<sup>73, 74)</sup> (C1-III)。TDMは4日目と維持投与開始後1週間以内に実施する。
- b. 間歇的血液透析 (HD)、持続的血液濾過透析 (CHDF)
  - 1) 間歇的血液透析 (HD)
    - i. 腎機能正常患者と同様に、ローディングドーズを含む3日間の初期投与设计を行う<sup>52)</sup> (B-II)。ただし、表1に示す高用量レジメンをHD症例に適応することに関してはさらなる検討を要する。
    - ii. 維持投与は透析日のみに、透析後に1回3.3~6.7 mg/kgを目安として投与し、TDMにて調整する<sup>73, 75)</sup> (C1-III)。
    - iii. TDM実施時期に関して、通常4日目以降のHDにあわせて実施し、HD前に採血する (C1-III)。
    - iv. 維持投与量の評価を行う目的で、2回目のTDMは1週間以内に実施する (C1-III)。具体的には、表3に示すように維持投与開始後2日目以降の透析前に実施する。それ以降のTDMの必要性に関して、コンセンサスは得られていない。
  - 2) 持続的血液濾過透析 (CHDF)
    - i. 腎機能正常患者と同様に、ローディングドーズを含む3日間の初期投与设计を行う<sup>52, 76)</sup> (B-II)。ただし、表1に示す高用量レジメンをCHDF症例に適応することに関してはさらなる検討を要する。維持投与は3.3 mg/kgを1日1回投与し<sup>76~79)</sup> (C1-III)、TDMにて調整する。
    - ii. TDMは4日目に行い、維持投与量の評価を行う目的で、2回目のTDMは1週間以内に実施する (C1-III)。具体的には、表3に示すように維持投与開始後4日目に実施する。それ以降のTDMの必要性に関して、コンセンサスは得られていない。
- c. 低アルブミン血症：投与量から予想される血中濃度より低くなることもあるため、TDMにて調整する<sup>14, 15, 36, 80~82)</sup> (C1-III)。

## 8. 薬物間相互作用

### Executive summary

特記すべきことはない。

## 9. 血中濃度測定法

### Executive summary

免疫学的測定法による体外診断用医薬品として、ラテックス凝集比濁法を原理とした測定試薬が供給されている<sup>83)</sup>。

### 参考文献

- 1) Gemmell C G, Edwards D I, Fraise A P, Gould F K, Ridgway G L, Warren R E: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 589-608
- 2) Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M: Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 971-5
- 3) Traina G L, Bonati M: Pharmacokinetics of teicoplanin in man after intravenous administration. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984; 12: 119-28
- 4) Murray B E: Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), Streptogramins (Quinupristin-Dalfopristin), Lipopeptides (Daptomycin), and Lipoglycopeptides (Telavancin). Bennet J E, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 8<sup>th</sup> ed*, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2014; 377-400
- 5) Rowland M: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 184-209
- 6) Wilson A P: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 167-83
- 7) 中山貴美子, 源馬 均, 貝原徳紀, 丹羽俊朗: 成人における teicoplanin の母集団薬物動態解析. *日化療会誌* 2006; 54: 1-6



- 8) Reinoso R F, Telfer B A, Brennan B S, Rowland M: Uptake of teicoplanin by isolated rat hepatocytes: comparison with in vivo hepatic distribution. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 453-9
- 9) Davey P G, Williams A H: Teicoplanin monotherapy of serious infections caused by gram-positive bacteria: a re-evaluation of patients with endocarditis or Staphylococcus aureus bacteraemia from a European open trial. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl B): 43-50
- 10) Barbot A, Venisse N, Rayeh F, Bouquet S, Debaene B, Mimoz O: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1528-34
- 11) Ramos-Martin V, Paulus S, Siner S, Scott E, Padmore K, Newland P, et al: Population pharmacokinetics of teicoplanin in children. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 6920-7
- 12) Dufort G, Ventura C, Olive T, Ortega J J: Teicoplanin pharmacokinetics in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 494-8
- 13) Sánchez A, López-Herce J, Cueto E, Carrillo A, Moral R: Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 407-9
- 14) Roberts J A, Stove V, De Waele J J, Sipinkoski B, McWhinney B, Ungerer J P, et al: Variability in protein binding of teicoplanin and achievement of therapeutic drug monitoring targets in critically ill patients: lessons from the DALI Study. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43: 423-30
- 15) Brink A J, Richards G A, Lautenbach E E, Rapeport N, Schillack V, van Niekerk L, et al: Albumin concentration significantly impacts on free teicoplanin plasma concentrations in non-critically ill patients with chronic bone sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45: 647-51
- 16) Ulldemolins M, Roberts J A, Rello J, Paterson D L, Lipman J: The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 99-110
- 17) Kuti J L, Kiffer C R, Mendes C M, Nicolau D P: Pharmacodynamic comparison of linezolid, teicoplanin and vancomycin against clinical isolates of Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci collected from hospitals in Brazil. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 116-23
- 18) Knudsen J D, Fuursted K, Raber S, Espersen F, Frimodt-Møller N: Pharmacodynamics of glycopeptides in the mouse peritonitis model of Streptococcus pneumoniae or Staphylococcus aureus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1247-54
- 19) MacGowan A P: Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 473-7
- 20) Knudsen J D, Fuursted K, Espersen F, Frimodt-Møller N: Activities of vancomycin and teicoplanin against penicillin-resistant pneumococci in vitro and in vivo and correlation to pharmacokinetic parameters in the mouse peritonitis model. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1910-5
- 21) Kanazawa N, Matsumoto K, Ikawa K, Fukamizu T, Shigemi A, Yaji K, et al: An initial dosing method for teicoplanin based on the area under the serum concentration time curve required for MRSA eradication. *J Infect Chemother* 2011; 17: 297-300
- 22) Tobin C M, Lovering A M, Sweeney E, MacGowan A P: Analyses of teicoplanin concentrations from 1994 to 2006 from a UK assay service. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2155-7
- 23) 丹羽俊朗, 田端健司, 木村二郎, 鎌田 守, 野田康男, 高木 明: グリコペプチド系抗生物質テイコプラニンの新規 TDM 解析支援ソフトウェア (Ver.2.0) の開発。 *Jpn J Antibiot* 2006; 59: 165-76
- 24) 小林昌宏, 竹末芳生, 谷川原祐介, 三嶋廣繁, 木村利美, 平田純生, 他: 抗 MRSA 薬の TDM に関する全国アンケート調査。 *日化療会誌* 2010; 58: 119-24
- 25) Harding I, MacGowan A P, White L O, Darley E S, Reed V: Teicoplanin therapy for Staphylococcus aureus septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 835-41
- 26) Outman W R, Nightingale C H, Sweeney K R, Quintiliani R: Teicoplanin pharmacokinetics in healthy volunteers after administration of intravenous loading and maintenance doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2114-7
- 27) Brink A J, Richards G A, Cummins R R, Lambson J: Gauteng Understanding Teicoplanin Serum levels (GUTS) study group: Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 455-8
- 28) Pea F, Viale P, Candoni A, Pavan F, Pagani L, Damiani D, et al: Teicoplanin in patients with acute leukaemia and febrile neutropenia: a special population benefiting from higher dosages. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 405-15
- 29) MacGowan A P, White L O, Reeves D S, Harding I: Retrospective review of serum teicoplanin concentrations in clinical trials and their relationship to clinical outcome. *J Infect Chemother* 1998; 2: 197-208
- 30) Spencer C M, Bryson H M: Teicoplanin. A pharmacoeconomic evaluation of its use in the treatment of gram-positive infections. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 357-74
- 31) Svetitsky S, Leibovici L, Paul M: Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4069-79
- 32) 上田康晴, 野口周作, 牧 真彦, 上笹 宙, 望月 徹, 畝本恭子, 他: Teicoplanin 高用量投与の有用性と血中濃度。 *日化療会誌*

- 2007; 55: 8-16
- 33) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Komatsu M, et al: High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *J Infect Chemother* 2014; 20: 43-7
  - 34) Seki M, Yabuno K, Miyawaki K, Miwa Y, Tomono K: Loading regimen required to rapidly achieve therapeutic trough plasma concentration of teicoplanin and evaluation of clinical features. *Clin Pharmacol* 2012; 4: 71-5
  - 35) Lamont E, Seaton R A, Macpherson M, Semple L, Bell E, Thomson A H: Development of teicoplanin dosage guidelines for patients treated within an outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) programme. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 181-7
  - 36) Mimoz O, Rolland D, Adoun M, Marchand S, Breilh D, Brumpt I, et al: Steady-state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12 mg/kg per day in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 775-9
  - 37) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Tsuchida T, et al: Evaluation of teicoplanin dosing designs to achieve a new target trough concentration. *J Infect Chemother* 2012; 18: 296-302
  - 38) 高倉俊二, 竹末芳生, 大曲貴夫, 笠原 敬, 関 雅文, 高橋佳子, 他: 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会報告: テイコプラニンにおける血中トラフ濃度 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の臨床的効果, 安全性. *日化療会誌* 2012; 60: 501-5
  - 39) Schaison G, Graninger W, Bouza E: Teicoplanin in the treatment of serious infection. *J Chemother* 2000; 12 (Suppl 5): 26-33
  - 40) Gordts B, Firre E, Jordens P, Legrand J C, Maertens J, Struelens M: National guidelines for the judicious use of glycopeptides in Belgium. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 585-92
  - 41) Schmit J L: Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 302-6
  - 42) Wilson A P, Grüneberg R N, Neu H: A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. *Int J Antimicrob Agents*. 1994; 4 (Suppl 1) 1-30
  - 43) Gould F K, Denning D W, Elliott T S, Foweraker J, Perry J D, Prendergast B D, et al: Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 269-89
  - 44) Greenberg R N: Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2392-7
  - 45) Boumis E, Gesu G, Menichetti F, Ranieri M, Rinaldi M, Suter F, et al: Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of bloodstream infections and endocarditis. *Int J Infect Dis* 2010; 14 (Suppl 4): S23-38
  - 46) LeFrock J L, Ristuccia A M, Ristuccia P A, Quenzer R W, Haggerty P G, Allen J E, et al: Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections. Teicoplanin Bone and Joint Cooperative Study Group, USA. *Eur J Surg Suppl* 1992; 567: 9-13
  - 47) Matthews P C, Taylor A, Byren I, Atkins B L: Teicoplanin levels in bone and joint infections: are standard doses subtherapeutic? *J Infect* 2007; 55: 408-13
  - 48) Nathwani D, Barlow G D, Ajdukiewicz K, Gray K, Morrison J, Clift B, et al: Cost-minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, in-patient care or outpatient oral linezolid therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 391-6
  - 49) Frye R F, Job M L, Dretler R H, Rosenbaum B J: Teicoplanin nephrotoxicity: first case report. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 240-2
  - 50) Wilson A P R, Gruneberg R N: Safety. *In* Teicoplanin nephrotoxicity: The first decade, The Medicine Group, Abingdon, 1997; 137-44
  - 51) 早川太郎, 岸本仁文, 瀧野敦子, 中山英夫, 芝田信人, 高田寛治, 他: MRSA 感染症治療におけるテイコプラニン投与設計の留意点. *TDM 研究* 2001; 18: 328-36
  - 52) Nakamura A, Takasu O, Sakai Y, Sakamoto T, Yamashita N, Mori S, et al: Development of teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target serum concentrations in critically ill patients with severe infections. *J Infect Chemother* 2015; 21: 449-55
  - 53) 菅原 満, 山澤裕司, 齋藤嘉津彦, 小林道也, 田中寛之, 唯野貢司: MRSA 感染症治療における teicoplanin の投与設計の検討. *TDM 研究* 2008; 25: 28-36
  - 54) Lee C H, Tsai C Y, Li C C, Chien C C, Liu J W: Teicoplanin therapy for MRSA bacteraemia: a retrospective study emphasizing the importance of maintenance dosing in improving clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 257-63
  - 55) 満田正樹, 野口恵子, 小浴貴子, 辻 直子, 野際俊希, 松原史典, 他: テイコプラニン高用量負荷投与の有効性について. *TDM 研究* 2009; 26: 14-20
  - 56) Matsumoto K, Kanazawa N, Watanabe E, Yokoyama Y, Fukamizu T, Shimodozono Y, et al: Development of initial loading procedure for teicoplanin in critically ill patients with severe infections. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1024-6
  - 57) Matthews P C, Chue A L, Wyllie D, Barnett A, Isinkaye T, Jefferies L, et al: Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity. *J Infect* 2014; 68: 43-9
  - 58) 町田聖治, 羽生道弥, 富田敏章, 福島将友, 増田和久: 心臓血管手術後の MRSA 感染症に対するテイコプラニン高用量負荷投与後の有効性, 安全性および血漿中濃度について. *TDM 研究* 2011; 28: 51-9
  - 59) Wang J T, Liao H I, Wu Lin F L, Chang S C: Loading dose required to achieve rapid therapeutic teicoplanin trough plasma concentration in patients with multidrug-resistant gram-positive infections. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 110: 416-20

- 60) Yamada T, Nonaka T, Yano T, Kubota T, Egashira N, Kawashiri T, et al: Simplified dosing regimens of teicoplanin for patient groups stratified by renal function and weight using Monte Carlo simulation. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 344-8
- 61) Frank U K, Schmidt-Eisenlohr E, Mlangeni D, Schindler M, Hoh A, Beyersdorf F, et al: Penetration of teicoplanin into heart valves and subcutaneous and muscle tissues of patients undergoing open-heart surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2559-61
- 62) Martin C, Bourget P, Alaya M, Sertin A, Atlani C, Ennabli K, et al: Teicoplanin in cardiac surgery: intraoperative pharmacokinetics and concentrations in cardiac and mediastinal tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1150-5
- 63) Walsh E E, Greene L, Kirshner R: Sustained reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* wound infections after cardiothoracic surgery. *Arch Intern Med* 2011; 171: 68-73
- 64) Chambers D, Worthy G, Myers L, Weatherly H, Elliott R, Hawkins N, et al: Glycopeptide vs. non-glycopeptide antibiotics for prophylaxis of surgical site infections: a systematic review. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11: 455-62
- 65) 砂川慶介, 野々山勝人, 岩井直一, 豊永義清, 佐野友昭, 内藤 敦, 他: 小児・新生児における MRSA 敗血症に対する Teicoplanin の薬物動態及び臨床的検討。 *Jpn J Antibiot* 2002; 55: 656-77
- 66) Reed M D, Yamashita T S, Myers C M, Blumer J L: The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 789-96
- 67) 小林昌宏, 有馬三佐代, 木村利美, 石井正浩, 矢後和夫, 砂川慶介: 小児における teicoplanin の母集団薬物動態解析。 *日化療会誌* 2007; 55: 17-22
- 68) Strenger V, Hofer N, Rödl S, Hönigl M, Raggam R, Seidel M G, et al: Age- and gender-related differences in teicoplanin levels in paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2318-23
- 69) Sato M, Chida K, Suda T, Muramatsu H, Suzuki Y, Hashimoto H, et al: Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by therapeutic drug monitoring, and outcome in terms of optimal trough level. *J Infect Chemother* 2006; 12: 185-9
- 70) Wada D R, Drover D R, Lemmens H J: Determination of the distribution volume that can be used to calculate the intravenous loading dose. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 1-7
- 71) Mercatello A, Jaber K, Hillaire-Buys D, Coronel B, Berland J, Despaux E: Concentration of teicoplanin in the serum of adults with end stage chronic renal failure undergoing treatment for infection. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 1017-21
- 72) Bonati M, Traina G L, Villa G, Salvadeo A, Gentile M G, Fellin G, et al: Teicoplanin pharmacokinetics in patients with chronic renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1987; 12: 292-301
- 73) Falcoz C, Ferry N, Pozet N, Cuisinaud G, Zech P Y, Sassard J: Pharmacokinetics of teicoplanin in renal failure. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1255-62
- 74) Niwa T, Imanishi Y, Ohmori T, Matsuura K, Murakami N, Itoh Y: Significance of individual adjustment of initial loading dosage of teicoplanin based on population pharmacokinetics. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 507-10
- 75) Thalhammer F, Rosenkranz A R, Burgmann H, Graninger W, Hollenstein U, Schenk P, et al: Single-dose pharmacokinetics of teicoplanin during hemodialysis therapy using high-flux polysulfone membranes. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 362-5
- 76) 植田貴史, 竹末芳生, 中嶋一彦, 一木 薫, 土井田明弘, 和田恭直, 他: 持続的血液濾過透析例に対するテイコプラニンの初期投与設計の検討。 *日外感染症会誌* 2016; 13 (in press)
- 77) Wolter K, Claus M, Wagner K, Fritschka E: Teicoplanin pharmacokinetics and dosage recommendations in chronic hemodialysis patients and in patients undergoing continuous veno-venous hemodialysis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 389-97
- 78) Bellmann R, Falkensammer G, Seger C, Weiler S, Kountchev J, Joannidis M: Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill patients on continuous veno-venous hemofiltration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 243-9
- 79) Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, Hisaka A, Hanafusa N, Noiri E, et al: Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5804-12
- 80) Bailey E M, Rybak M J, Kaatz G W: Comparative effect of protein binding on the killing activities of teicoplanin and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1089-92
- 81) Yano R, Nakamura T, Tsukamoto H, Igarashi T, Goto N, Wakiya Y, et al: Variability in teicoplanin protein binding and its prediction using serum albumin concentrations. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 399-403
- 82) 国分秀也, 木村利美, 村瀬勢津子, 島田慈彦, 砂川慶介: テイコプラニクリアランスに対する血清アルブミン値の影響。 *TDM 研究* 2001; 18: 15-20
- 83) 杉野 永, 井川加奈子, 山地瑞穂, 中上美絵, 河野早苗, 石川千広, 他: 自動分析装置を用いた「ナノピア TDM テイコプラニン」の基礎的検討及び血液由来成分の影響。 *医学検査* 2014; 63: 471-8

### 3. アミカシン・ゲンタマイシン・トブラマイシン

#### 1. TDM の適応

##### Executive summary

- a. 下記の症例において TDM を行うことを推奨する。
  - 1) グラム陰性菌感染症治療において、推奨量（尿路感染を除く）を 1 日単回投与で使用する場合（A-II）：治療効果ならびに有害反応予防目的<sup>1~25)</sup>
  - 2) グラム陰性菌感染症治療において、低用量使用 (i. 相乗効果を期待してアミノグリコシド系薬を併用使用, ii. 尿路感染) や 1 日複数回投与を行う場合：治療効果の指標はないが<sup>3)</sup>, 有害反応予防目的で以下の症例に適応<sup>1, 26)</sup>。腎機能低下例, 腎毒性のある薬剤（バンコマイシン, 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, 高齢者や長期投与例（C1-III）。
  - 3) 感染性心内膜炎（B-II）：治療効果ならびに有害反応予防目的<sup>1, 27~31)</sup>
- b. 下記の理由で他の抗菌薬と異なり、TDM の適応に予定使用日数の制限はつけない（C1-III）。
  - 1) 24 時間で TDM 評価が可能である<sup>13)</sup>。
  - 2) 投与早期（48 時間以内）に目標血中濃度に達した場合により優れた効果が得られる<sup>32)</sup>。
  - 3) 投与早期の腎障害発現が報告されている<sup>33)</sup>。

#### 2. 薬物動態・薬力学 (PK/PD)

##### Executive summary

- a. 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) と関連し<sup>3, 32, 34)</sup>, AMK, GM/TOB では  $C_{peak}/MIC \geq 8 \sim 10$  が必要とされている (B-II)<sup>2, 3, 9~11, 14, 20, 21, 23~25, 32, 34~38)</sup>。Area under the plasma concentration time curve (AUC)/MIC も治療効果との関連が示されている<sup>2, 10, 11, 14)</sup>。
- b. 腎毒性はトラフ値と関連する<sup>1, 26)</sup>。AUC との関連も報告されている<sup>39~41)</sup>。TDM 実施は腎毒性の頻度を減少させる (B-II)<sup>42)</sup>。
- c. 耳毒性は血中濃度より総投与量と関係するため投与期間が長期になる場合はその有害反応に留意する<sup>39, 43, 44)</sup>。また遺伝的要因も報告されている (C1-III)<sup>45)</sup>。

#### 3. TDM の方法

##### Executive summary

- a.  $C_{peak}$  とトラフ値を測定する (B-II)。
- b.  $C_{peak}$  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<sup>3, 46)</sup>。トラフ値の測定には投与前 30 分以内に採血を実施する (C1-III)。
- c. バンコマイシンやテイコプラニンなどよりも早期に定常状態に達するため、初回 TDM は 2 回目投与時に実施する (C1-III)。ただし 1 回目投与から少なくとも 16 時間経過していること [クレアチニンクリアランス ( $CL_{cr}$ )  $\geq 60$  mL/min]<sup>47)</sup>。
- d. グラム陰性菌感染症に対する併用治療や腎機能低下時など目標  $C_{peak}$  が設定されていない投与設計を行った場合は、ルーチンの  $C_{peak}$  測定は不要である (C2-III)。
- e. 初回 TDM 実施後は少なくとも 1 週間に 1 回の TDM 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)。

#### 4. TDM の目標値 (表 1)

##### Executive summary

- a. グラム陰性菌感染症に対する標準治療（尿路感染を除く）において、 $C_{peak}$  の目標値は  $C_{peak}/MIC = 8 \sim 10$  を基本とする<sup>2, 3, 9~11, 14, 20, 21, 23~25, 32, 34~38)</sup>。AMK,  $MIC \leq 4 \mu\text{g/mL}$  では  $C_{peak} 41 \sim 49 \mu\text{g/mL}$ , GM/TOB,  $MIC \leq 1 \mu\text{g/mL}$  では  $C_{peak} \geq 8 \sim 10 \mu\text{g/mL}$  を目標とする (B-II)。
- b. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) による臨床的ブレイクポイントは AMK  $16 \mu\text{g/mL}$ , GM/TOB  $4 \mu\text{g/mL}$  であるが、PK/PD の面からはその MIC の菌株に有効な  $C_{peak}$  を得ることは困難であり、AMK では  $MIC \leq 8 \mu\text{g/mL}$ , GM/TOB では  $MIC \leq 2 \mu\text{g/mL}$  の場合の目標値のみを設定する (unresolved issue)<sup>48)</sup>。
- c. グラム陽性菌に対する併用治療（感染性心内膜炎）に GM を使用する場合、 $C_{peak}$  は  $3 \sim 5 \mu\text{g/mL}$ , トラフは  $1 \mu\text{g/}$



表 1. 各アミノグリコシド系薬における初期投与設計と目標 C<sub>peak</sub>, トラフ濃度

アミノグリコシド系薬	投与量/TDM 目標値	グラム陰性菌に対する標準治療			グラム陽性菌に対する併用治療 (GM のみ適応)	グラム陰性菌に対して併用による相乗効果目的で低用量使用する場合
		1. GM/TOB, MIC = 2 µg/mL AMK, MIC = 8 µg/mL 2. 重症	1. GM/TOB, MIC ≤ 1 µg/mL AMK, MIC ≤ 4 µg/mL 2. 軽, 中等症	尿路感染		
GM/TOB	1 日投与量 (初期治療)	7 mg/kg × 1 回	5 mg/kg × 1 回	3 mg/kg × 1 回	3 mg/kg (1 ~ 3 分割)	3 mg/kg × 1 回
	TDM 目標値 (µg/mL)	C <sub>peak</sub> ≥ 15 ~ 20 トラフ < 1	C <sub>peak</sub> ≥ 8 ~ 10 トラフ < 1	— トラフ < 1	3 ~ 5	—
AMK	1 日投与量 (初期治療)	20 mg/kg × 1 回	15 mg/kg × 1 回	10 mg/kg × 1 回	—	400 mg × 1 回 (体重による調節が必要)
	TDM 目標値 (µg/mL)	C <sub>peak</sub> 50 ~ 60 トラフ < 4	C <sub>peak</sub> 41 ~ 49 トラフ < 4	— トラフ < 4	—	— < 4

mL 未満を目標とする (C1-III)<sup>30, 31, 49~52)</sup>。

- d. グラム陰性菌に対して 1 日複数回分割投与で使用する場合は C<sub>peak</sub> の目標設定は行わない (C2-III)。
- e. いずれの投与設計を選択した場合においても、トラフ値は AMK では < 4 µg/mL, GM/TOB では < 1 µg/mL を目標とする (B-II)。
- f. TDM に基づいた投与量の調整 (表 2) (C1-III)<sup>53)</sup>

表 2. TDM に基づいた投与量の調整 (本委員会が作成, 今後の臨床的検証が必要)

トラフ値 (µg/mL)		投与量の調整
GM/TOB	AMK	
< 1	< 4	現行投与継続, または目標 C <sub>peak</sub> にあわせ調節 (増量)
1 ~ 3	4 ~ 8	① 現行 1 回量継続する場合は投与間隔をさらに 12 時間延長 ② 表 4 を参考に 1 ~ 2 段階下げた投与設計 (次回 TDM 実施)
≥ 3	≥ 8	アミノグリコシド系薬 (AG) の必要性を再度検討し代替治療を考慮 治療継続する場合, 24 時間後に血中濃度測定し投与設計 (投与間隔が > 48 時間の場合は AG 治療中止を考慮)

注: 腎機能悪化または耳毒性などの有害反応が認められれば, その時点でアミノグリコシド系薬の投与は中止。

## 5. 初期投与設計

### Executive summary

- a. 実測体重に基づいて投与設計を行う。ただし理想体重から ≥ 20% を超える症例では補正体重 (adjusted body weight) を用いる (B-II)。

補正体重 (kg) = 理想体重 + [0.4 × (実測体重 - 理想体重)]

- b. 初期投与量 (表 1)

- 1) 本ガイドラインではグラム陰性菌感染に対し単剤使用する場合は, 感染症重症度や原因菌 MIC から, AMK では 15 mg/kg × 1 回/日または 20 mg/kg × 1 回/日<sup>54~57)</sup>, GM/TOB は 5 mg/kg × 1 回/日または 7 mg/kg × 1 回/日を使用する<sup>54, 56, 58~60)</sup> (B-II)。
- 2) AMK で 20 mg/kg × 1 回/日, GM/TOB で 7 mg/kg × 1 回/日の高用量を使用する場合は 5 日以内の使用にとどめることが望ましい (C1-III)<sup>14, 61)</sup>。
- 3) 分布容積が増大しクリアランスも亢進している病態 (熱傷, 妊婦など) では分割投与を考慮する (C1-III)<sup>8, 62, 63)</sup>。
- 4) グラム陰性菌による尿路感染: アミノグリコシド系薬は腎臓からほぼ未変化体として排泄され<sup>64, 65)</sup>, 尿中の濃度は血中濃度をはるかに上回る<sup>36, 66~70)</sup>。そのため他の感染症での推奨投与量より減量した場合でも高い治療効

果が得られる。AMK では 10 mg/kg×1 回/日, GM/TOB は 3 mg/kg×1 回/日を使用 (B-II)。

## 6. 小児

### Executive summary

- 小児における 1 日 1 回投与を分割投与と比較し高い臨床効果や低率な有害反応を証明した報告は限られている。特に新生児に関しては十分な証拠は得られていない。しかし 1 日 1 回投与において目標  $C_{peak}$ , トラフ値はより高率に達成されるため, PK/PD の面からは 1 日 1 回投与が推奨される (B-II)<sup>6, 20, 21, 23, 25, 35, 71~73</sup>。
- 目標血中濃度: 目標血中濃度を表 3 に示した (C1-III)。  $C_{peak}$  は最少発育阻止濃度 (MIC) の因子も加え,  $C_{peak}/MIC \geq 8 \sim 10$  達成を目安とする (C1-III)<sup>2, 3, 9~11, 14, 20, 21, 23~25, 32, 34~38</sup>。

表 3. 小児におけるアミノグリコシド系薬の 1 日投与量と TDM の目標値

抗菌薬	投与量/TDM 目標値	乳幼児, 学童期
GM/TOB	1 日投与量 (初期治療)	7 mg/kg×1 回
	$C_{peak}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	15 ~ 20
	トラフ ( $\mu\text{g/mL}$ )	<1
AMK	1 日投与量 (初期治療)	20 mg/kg×1 回
	$C_{peak}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	50 ~ 60
	トラフ ( $\mu\text{g/mL}$ )	<4

### c. 投与設計

- 成長とともに, クリアランスと分布容積とのバランスは変化する。半減期はこの両者から計算されるため, 小児期における半減期は一定でないことを考慮して投与設計を行う (B-II)<sup>74~80</sup>。
- 新生児: 新生児期においてクリアランスや分布容積は在胎週数や体重による変化が大きい。そのため新生児期を通した一律な投与設計を提示することは適切でないとの判断で, 本ガイドラインでは新生児の勧告は行わないこととした<sup>2, 20, 46, 54, 65, 76, 81</sup>。
- 乳児, 幼児, 学童: 1 日投与量を表 3 に示す (C1-III)。しかし若年小児では年長児と比較し分布容積が大きく, 目標  $C_{peak}$  達成のためにはさらなる高用量使用が必要との意見もある<sup>6, 20, 21, 23, 25, 35</sup>。

## 7. 特殊病態

### a. 腎機能低下患者

#### Executive summary

- 腎機能に応じて 1 回投与量の減量および投与間隔の延長を行う。ただし投与間隔の延長は 48 時間を上限とする (C1-III)<sup>7, 33, 82~84</sup>。
- 腎機能低下患者で 1 回投与量を減量した場合に正常腎機能患者で推奨する目標  $C_{peak}$  値は達成できないが, 十分な AUC/MIC を達成することにより有効性を確保できる。腎機能低下患者で 1 回投与量を減量した場合の目標  $C_{peak}$  は設定されておらず, ルーチンの測定は推奨しない (C2-III)<sup>85</sup>。腎機能低下患者における TDM はトラフ値に基づいて調整する (表 2, C1-III)。
- 腎機能低下患者において eGFR ( $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ) に応じて, 体重換算 ( $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ) の 1 回量と投与間隔を調節するノモグラムを表 4 に示す (C1-III) [A 4 版, 総論 6. b. 4) 参照]。
- 腎機能低下患者において GM/TOB を 1 回投与量 5 mg/kg で投与した場合の目標  $C_{peak}$  値達成を優先した投与設計 (Hartford Nomogram) を図 1 に示す (C1-III)<sup>82</sup>。GM/TOB 投与 6~14 時間後に血中濃度を測定しノモグラムから 1 回投与量 5 mg/kg での投与間隔 (24 時間, 36 時間, 48 時間) を決定する。ただし 48 時間間隔に判定された場合は 48 時間後に血中濃度 (トラフ値) を測定し  $<1 \mu\text{g/mL}$  であれば投与するが,  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$  の場合は本ノモグラム以外の投与設計 (表 4 など) または代替治療を検討する (C1-III)。

表 4. 腎機能に応じた GM/TOB, AMK の投与レジメン<sup>83)</sup>

eGFR* mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup>	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		12	
60～69	5		4		15		7.5	
50～59	4		3.5		12		7.5	
40～49	4		2.5		12		4	
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	初回 2.5 (維持 1.7)	透析後	初回 2 (維持 1.7)	透析後	5～7.5	透析後	5～7.5	透析後

\* : アミノグリコシド系薬のように体重換算 (mg/kg/日) で抗菌薬を使用する場合, Cockcroft-Gault 式による推定 CL<sub>cr</sub> や標準体表面積から患者体表面積に変換した eGFR (mL/min) は適さず, eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) を用いる [A4 版, 総論 6. b. 4) 参照]。

\*\* : ①の投与設計での治療期間は 5 日以内とすることが望ましい。

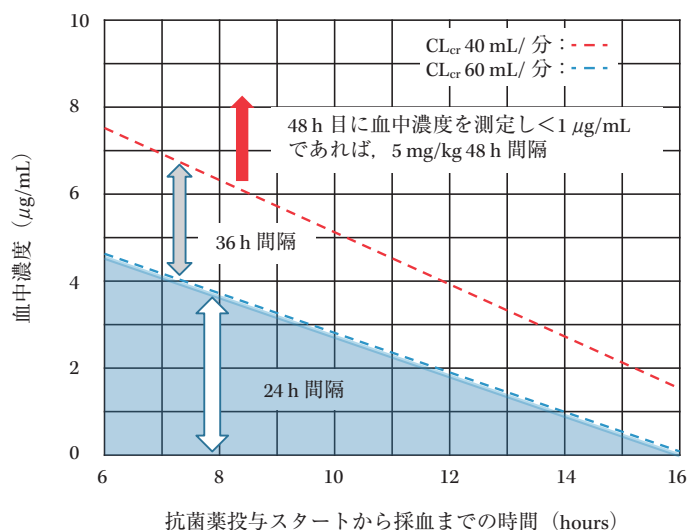


図 1. GM/TOB 5 mg/kg 用の Hartford Nomogram<sup>82)</sup>.

抗菌薬投与後 6～16 時間の間で血中濃度測定し, ノモグラムで投与間隔を決定。

赤破線: 5 mg/kg 投与で CL<sub>cr</sub> 40 mL/min の場合の血中濃度のシミュレーション。青破線: 60 mL/min の場合の血中濃度のシミュレーション。あくまでも目安であるが, CL<sub>cr</sub> > 60 mL/min なら 24 時間間隔での投与可能の予測, 40～60 mL/min であれば 36 時間間隔, < 40 mL/min であれば 48 時間目でのトラフ値測定の必要性を予測。

Jaffe 法により測定された Cre により算出された CL<sub>cr</sub> での評価であることを留意して使用 [A4 版, 総論 6. b. 3) 参照]。

b. 間歇的血液透析 (HD)

Executive summary

1) 透析後投与<sup>86)</sup>

- i. GM/TOB は初回ローディングドーズ 2 mg/kg, 維持量 1.7 mg/kg を投与する (C1-III)。AMK では初回, 維持投与とも 5～7.5 mg/kg を投与する。
- ii. TDM は 2 回目の維持量投与が予定された透析前に行う<sup>87)</sup>。その際の血中濃度目標値は GM/TOB では < 3

表 5. CHDF 時の投与設計 (本委員会が作成, 今後の臨床的検証が必要)<sup>90)</sup>

アミノグリコシド系薬	グラム陰性菌感染				グラム陽性菌感染に対する併用療法 (24 ~ 36 h ごと)
	初回負荷投与	維持投与量			
		透析液 + 濾過液流量			
		2,000 mL/h (米国)	800 mL/h (日本, 保険適応)	A mL/h (施設での透析条件)	
GM/TOB	3.0 mg/kg	2.0 mg/kg 24 ~ 48 h ごと	0.8 mg/kg ~ 24 h ごと	2.0 mg/kg × (A ÷ 2,000) ~ 24 h ごと	0.4 mg/kg (GM のみで適応)
AMK	10.0 mg/kg	7.5 mg/kg 24 ~ 48 h ごと	3.0 mg/kg ~ 24 h ごと	7.5 mg/kg × (A ÷ 2,000) ~ 24 h ごと	適応なし

~5 µg/mL, AMK < 10 µg/mL とし, これを透析後における 2 回目の維持量投与の指標とする (C1-III)。

iii. HD 時の目標  $C_{peak}$  値は設定されておらず, ルーチンの  $C_{peak}$  値測定は推奨しない。

#### 2) 透析前投与<sup>88)</sup>

高用量を HD 前に投与し高いピーク値が得られれば殺菌効果を最大にすることが可能である。さらにその後に行われる HD により急速にアミノグリコシド系薬は除去され, 腎機能正常患者における PK と類似した血中濃度の推移が期待される。トラフ値, AUC も低用量透析後投与と同等とされている。ただし, 有効性や有害反応など臨床的検討が限られることから, 推奨するにはさらなる検討が必要である (unresolved issue)。

#### c. 持続的血液ろ過透析 (CHDF)

##### Executive summary

- 1) 初回負荷投与し, 維持投与量は透析条件 (透析液と濾過液流量の合計) により変更する (C1-III)。欧米での透析条件 (透析液と濾過液流量の合計) 2,000 mL/hr における維持量を指標とし, 実際の透析条件から調節する<sup>89)</sup> (今後の検証が必要) (表 5)。
- 2) 維持投与を行った 24 時間後にトラフ値測定し投与間隔を決定する (C1-III)。
  - i. GM/TOB: 24 時間でのトラフ < 2 µg/mL (腎機能回復を期待する症例では < 1 µg/mL) の場合, 24 時間間隔で投与。≥ 2 µg/mL の場合は 48 時間 (グラム陽性菌に対する併用療法では 36 時間) 間隔とするが, 再度トラフ値の評価を行う。
  - ii. AMK: 24 時間でのトラフ < 8 µg/mL (腎機能回復を期待する症例では < 4 µg/mL) の場合は 24 時間間隔で投与。≥ 4 µg/mL の場合は 48 時間 (グラム陽性菌に対する併用療法では 36 時間) 間隔とするが, 再度トラフ値の評価を行う。
- 3) 腎機能がある程度保たれた症例で, メディエーター除去目的などで実施される場合 (blood purification therapy) の維持投与量は症例により異なり, 本ガイドラインでは勧告は行わない (unresolved issue)。

#### 8. 薬物間相互作用

##### Executive summary

特記すべきことなし。

#### 9. 血中濃度測定法

##### Executive summary

免疫学的測定法 (HEIA 法, KIMS 法など) による体外診断用医薬品が供給されている。

- a. 抗原抗体反応や酵素反応を利用した測定法では, 検体中に他のアミノグリコシドが共存していると, 交差反応を認め定量値が偽高値となることがある<sup>91)</sup>。
- b. 検体中に高濃度の β-ラクタム系薬が共存しているとアミノグリコシド系薬が分解するため, 採血後ただちに測定するか冷凍保存する<sup>92-94)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Dahlgren J G, Anderson E T, Hewitt W L: Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother 1975;



- 8: 58-62
- 2) Moore R D, Smith C R, Lietman P S: The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis* 1984; 149: 443-8
  - 3) Moore R D, Lietman P S, Smith C R: Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93-9
  - 4) Ferriols-Lisart R, Alos-Alminana M: Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 1141-50
  - 5) Freeman C D, Strayer A H: Mega-analysis of meta-analysis: an examination of meta-analysis with an emphasis on once-daily aminoglycoside comparative trials. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 1093-102
  - 6) Ali M Z, Goetz M B: A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 796-809
  - 7) Bailey T C, Little J R, Littenberg B, Reichley R M, Dunagan W C: A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 786-95
  - 8) Freeman C D, Nicolau D P, Belliveau P P, Nightingale C H: Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 677-86
  - 9) Carapetis J R, Jaquiere A L, Buttery J P, Starr M, Cranswick N E, Kohn S, et al: Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 240-6
  - 10) Smith P F, Ballow C H, Booker B M, Forrest A, Schentag J J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam and tobramycin in hospitalized patients. *Clin Ther* 2001; 23: 1231-44
  - 11) Mouton R P, Jacobs N, Tiddens H, Horrevorts A M: Pharmacodynamics of tobramycin in patients with cystic fibrosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 123-7
  - 12) Smyth A, Tan K H, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D, et al: Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis—the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 573-8
  - 13) Burton M E: Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. 4<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2006
  - 14) Drusano G L, Ambrose P G, Bhavnani S M, Bertino J S, Nafziger A N, Louie A: Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 753-60
  - 15) Craig W A: Optimizing aminoglycoside use. *Crit Care Clin* 2011; 27: 107-21
  - 16) Mavros M N, Polyzos K A, Rafailidis P I, Falagas M E: Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 251-9
  - 17) Smyth A R, Bhatt J: Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD002009
  - 18) Munckhof W J, Grayson M L, Turnidge J D: A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 645-63
  - 19) Barza M, Ioannidis J P, Cappelleri J C, Lau J: Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 338-45
  - 20) Contopoulos-Ioannidis D G, Giotis N D, Baliatsa D V, Ioannidis J P: Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2004; 114: e111-8
  - 21) Dupuis L L, Sung L, Taylor T, Abdolell M, Allen U, Doyle J, et al: Tobramycin pharmacokinetics in children with febrile neutropenia undergoing stem cell transplantation: once-daily versus thrice-daily administration. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 564-73
  - 22) Kale-Pradhan P B, Habowski S R, Chase H C, Castronova F C: Once-Daily Aminoglycosides: A Meta-Analysis of Nonneutropenic and Neutropenic Adults. *Journal of Pharmacy Technology* 1998; 14: 22-9
  - 23) Kraus D M, Pai M P, Rodvold K A: Efficacy and tolerability of extended-interval aminoglycoside administration in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 469-84
  - 24) Miron D: Once daily dosing of gentamicin in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1169-73
  - 25) Rao S C, Srinivasjois R, Hagan R, Ahmed M: One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11): CD005091
  - 26) Murry K R, McKinnon P S, Mitrzyk B, Rybak M J: Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1252-60
  - 27) Korzeniowski O, Sande M A: Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Ann Intern Med* 1982; 97: 496-503
  - 28) Buchholtz K, Larsen C T, Schaadt B, Hassager C, Bruun N E: Once versus twice daily gentamicin dosing for infective endocarditis: a randomized clinical trial. *Cardiology* 2011; 119: 65-71

- 29) Baddour L M, Wilson W R, Bayer A S, Fowler V G Jr, Bolger A F, Levison M E, et al: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: e394-434
- 30) Gould F K, Denning D W, Elliott T S, Foweraker J, Perry J D, Prendergast B D, et al: Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 269-89
- 31) Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al: Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009; 30: 2369-413
- 32) Kashuba A D, Nafziger A N, Drusano G L, Bertino J S Jr: Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 623-9
- 33) Nicolau D P, Freeman C D, Belliveau P P, Nightingale C H, Ross J W, Quintiliani R: Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39 : 650-5
- 34) Zelenitsky S A, Harding G K, Sun S, Ubhi K, Ariano R E: Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 668-74
- 35) Sung L, Dupuis L L, Bliss B, Taddio A, Abdollell M, Allen U, et al: Randomized controlled trial of once- versus thrice-daily tobramycin in febrile neutropenic children undergoing stem cell transplantation. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1869-77
- 36) Trujillo H, Robledo J, Robledo C, Espinal D, Garces G, Mejia J, et al: Single daily dose amikacin in paediatric patients with severe gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl C): 141-7
- 37) Vic P, Ategbo S, Turck D, Husson M O, Launay V, Loeuille G A, et al: Efficacy, tolerance, and pharmacokinetics of once daily tobramycin for *pseudomonas* exacerbations in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 536-9
- 38) Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, Hisaka A, Hanafusa N, Noiri E, et al: Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5804-12
- 39) Ahmed R M, Hannigan I P, MacDougall H G, Chan R C, Halmagyi G M: Gentamicin ototoxicity: a 23-year selected case series of 103 patients. *Med J Aust* 2012; 196: 701-4
- 40) Bennett J E, Dolin R, Blaser M J: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8<sup>th</sup> ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA, 2015
- 41) Rougier F, Ducher M, Maurin M, Corvaisier S, Claude D, Jelliffe R, et al: Aminoglycoside dosages and nephrotoxicity: quantitative relationships. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 493-500
- 42) Streetman D S, Nafziger A N, Destache C J, Bertino A S Jr: Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 443-51
- 43) Ariano R E, Zelenitsky S A, Kassum D A: Aminoglycoside-induced vestibular injury: maintaining a sense of balance. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1282-9
- 44) Black F O, Pesznecker S, Stallings V: Permanent gentamicin vestibulotoxicity. *Otol Neurotol* 2004; 25: 559-69
- 45) Vandebona H, Mitchell P, Manwaring N, Griffiths K, Gopinath B, Wang J J, et al: Prevalence of mitochondrial 1555A->G mutation in adults of European descent. *N Engl J Med* 2009; 360: 642-4
- 46) Stratford B C, Dixon S, Cobcroft A J: Serum levels of gentamicin and tobramycin after slow intravenous bolus injection. *Lancet* 1974; 1: 378-9
- 47) Zaske D E, Cipolle R J, Rotschafer J C, Solem L D, Mosier N R, Strate R G: Gentamicin pharmacokinetics in 1,640 patients: method for control of serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 407-11
- 48) Patel J B, Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-fifth informational supplement. CLSI, Wayne, Pa, 2015
- 49) Moellering R C Jr, Wennersten C, Weinberg A N: Synergy of penicillin and gentamicin against *Enterococci*. *J Infect Dis* 1971; 124 (Suppl): S207-9
- 50) Harwick H J, Kalmanson G M, Guze L B: In vitro activity of ampicillin or vancomycin combined with gentamicin or streptomycin against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1973; 4: 383-7
- 51) Matsumoto J Y, Wilson W R, Wright A J, Geraci J E, Washington J A 2nd: Synergy of penicillin and decreasing concentration of aminoglycosides against enterococci from patients with infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 18: 944-7
- 52) Marangos M N, Nicolau D P, Quintiliani R, Nightingale C H: Influence of gentamicin dosing interval on the efficacy of penicillin-containing regimens in experimental *Enterococcus faecalis* endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 519-22
- 53) Guidelines for Antimicrobial Usage, 2012–2013, Cleveland Clinic

- <https://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/antimicrobial-guidelines/pdf/Antimicrobial-2013.pdf#page=49>
- 54) Picard W, Bazin F, Clouzeau B, Bui H N, Soulat M, Guilhon E, et al: Propensity-based study of aminoglycoside nephrotoxicity in patients with severe sepsis or septic shock. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 7468-74
  - 55) Maller R, Ahrne H, Holmen C, Lausen I, Nilsson L E, Smedjegard J: Once-versus twice-daily amikacin regimen: efficacy and safety in systemic gram-negative infections. Scandinavian Amikacin Once Daily Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 939-48
  - 56) Nezc L, Derungs A, Bruggisser M, Tschudin-Sutter S, Krahenbuhl S, Haschke M: Therapeutic drug monitoring of once daily aminoglycoside dosing: comparison of two methods and investigation of the optimal blood sampling strategy. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 829-37
  - 57) Ehrmann S, Mercier E, Vecellio L, Ternant D, Paintaud G, Dequin P F: Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in mechanically ventilated healthy subjects. *Intensive Care Med* 2008; 34: 755-62
  - 58) Demczar D J, Nafziger A N, Bertino J S Jr: Pharmacokinetics of gentamicin at traditional versus high doses: implications for once-daily aminoglycoside dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1115-9
  - 59) Xuan D, Lu J F, Nicolau D P, Nightingale C H: Population pharmacokinetics of tobramycin in hospitalized patients receiving once-daily dosing regimen. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 185-91
  - 60) Xuan D, Nicolau D P, Nightingale C H: Population pharmacokinetics of gentamicin in hospitalized patients receiving once-daily dosing. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 291-5
  - 61) Hansen M, Christrup L L, Jarlov J O, Kampmann J P, Bonde J: Gentamicin dosing in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 734-40
  - 62) Bracco D, Landry C, Dubois M J, Eggimann P: Pharmacokinetic variability of extended interval tobramycin in burn patients. *Burns* 2008; 34: 791-6
  - 63) Conil J M, Georges B, Breden A, Segonds C, Lavit M, Seguin T, et al: Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 226-30
  - 64) Gyselynck A M, Forrey A, Cutler R: Pharmacokinetics of gentamicin: distribution and plasma and renal clearance. *J Infect Dis* 1971; 124 (Suppl): S70-6
  - 65) Plantier J, Forrey A W, O' Neill M A, Blair A D, Christopher T G, Cutler R E: Pharmacokinetics of amikacin in patients with normal or impaired renal function: radioenzymatic acetylation assay. *J Infect Dis* 1976; 134 (Suppl): S323-30
  - 66) Labovitz E, Levison M E, Kaye D: Single-dose daily gentamicin therapy in urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 6: 465-70
  - 67) Okada K, Kawamura N, Ohkoshi M, Oda T, Ikeda N, Nemoto S: [Studies on tobramycin by the intravenous drip infusion method]. *Jpn J Antibiot* 1984; 37: 605-14
  - 68) Schentag J J, Jusko W J: Gentamicin persistence in the body. *Lancet* 1977; 1: 486
  - 69) Jao R L, Jackson G G: Gentamicin Sulfate, New Antibiotic against Gram-Negative Bacilli. Laboratory, Pharmacological, and Clinical Evaluation. *JAMA* 1964; 189: 817-22
  - 70) Bodey G P, Valdivieso M, Feld R, Rodriguez V: Pharmacology of amikacin in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 5: 508-12
  - 71) Nestaas E, Bangstad H J, Sandvik L, Wathne K O: Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F294-300
  - 72) Dersch-Mills D, Akierman A, Alshaikh B, Yusuf K: Validation of a dosage individualization table for extended-interval gentamicin in neonates. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 935-42
  - 73) Rao S C, Ahmed M, Hagan R: One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD005091
  - 74) de Hoog M, Mouton J W, Schoemaker R C, Verduin C M, van den Anker J N: Extended-interval dosing of tobramycin in neonates: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 349-58
  - 75) Heilbron D C, Holliday M A, al-Dahwi A, Kogan B A: Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 5-11
  - 76) Iwai N, Sasaki A, Taneda Y, Mizoguchi F, Nakamura H, Kawamura M, et al: [Pharmacokinetics in neonates and infants following administration of amikacin]. *Jpn J Antibiot* 1987; 40: 1157-75
  - 77) Lulic-Botica M, Sheer T, Edwards D, Thomas R L, Natarajan G: Impact of small-for-gestational age (SGA) status on gentamicin pharmacokinetics in neonates. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 39-45
  - 78) Quaggin S E, Kreidberg J: Embriology of the kidneys. In Taal M A, Chertow G M, Marsden P A, Skorecki K, Yu A S L, Brenner B M, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 9th ed. Saunders, Philadelphia, 2011
  - 79) Tayman C, Rayyan M, Allegaert K: Neonatal pharmacology: extensive interindividual variability despite limited size. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011; 16: 170-84

- 80) Vucicevic K, Rakonjac Z, Miljkovic B, Jankovic B, Prostran M: Pharmacokinetic variability of amikacin after once-daily and twice-daily dosing regimen in full-term neonates. *J Pharmacol Sci* 2014; 124: 138-43
- 81) Kiatchoosakun P, Kosalaraksa P, Jirapradittha J, Taksaphan S, Tassniyom S: Once-daily gentamicin dosing of 4 Mg/Kg/dose in neonates. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 934-8
- 82) Anaizi N: Once-daily dosing of aminoglycosides. A consensus document. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 223-6
- 83) Gilbert B, Robbins P, Livornese L L Jr: Use of antibacterial agents in renal failure. *Med Clin North Am* 2011; 95: 677-702, vii
- 84) Gilbert D N: *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2011*, Antimicrobial Therapy, Sperryville, VA, 2011
- 85) Wallace A W, Jones M, Bertino J S Jr: Evaluation of four once-daily aminoglycoside dosing nomograms. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1077-83
- 86) Heintz B H, Matzke G R, Dager W E: Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 562-77
- 87) Sowinski K M, Magner S J, Lucksiri A, Scott M K, Hamburger R J, Mueller B A: Influence of hemodialysis on gentamicin pharmacokinetics, removal during hemodialysis, and recommended dosing. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 355-61
- 88) Veinstein A, Venisse N, Badin J, Pinsard M, Robert R, Dupuis A: Gentamicin in hemodialyzed critical care patients: early dialysis after administration of a high dose should be considered. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 977-82
- 89) Palevsky P M: Intensity of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial* 2009; 22: 151-4
- 90) Trotman R L, Williamson J C, Shoemaker D M, Salzer W L: Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1159-66
- 91) Farchione L A: Inactivation of aminoglycosides by penicillins. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8 (Suppl A): 27-36
- 92) Place J D, Thompson S G, Clements H M, Ott R A, Jensen F C: Gentamicin substrate-labeled fluorescent immunoassay containing monoclonal antibody. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 246-51
- 93) Fuchs P C, Stickel S, Anderson P H, Barry A L, Shilling S: In vitro inactivation of aminoglycosides by sulbactam, other beta-lactams, and sulbactam-beta-lactam combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 182-4
- 94) Pickering L K, Gearhart P: Effect of time and concentration upon interaction between gentamicin, tobramycin, Netilmicin, or amikacin and carbenicillin or ticarcillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 592-6

## 4. アルベカシン

### 1. TDM の適応

#### Executive summary

- a. ABK による MRSA 感染症治療を行う場合、治療効果ならびに有害事象予防目的で TDM を行うことを推奨する。なお他のアミノグリコシド系薬と同様に TDM の適応に予定使用日数の制限はつけない<sup>1-4)</sup> (C1-III)。

### 2. 薬物動態・薬力学 (PK/PD)

#### Executive summary

- a. 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) と相関する<sup>1-5)</sup> (C1-III)。
- b. 腎毒性はトラフ値と相関する<sup>2,3)</sup> (C1-III)。

### 3. TDM の方法

#### Executive summary

- a.  $C_{peak}$  とトラフ値を測定する (B-II)<sup>1-5)</sup>。
- b.  $C_{peak}$  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。トラフ値は投与前 30 分以内に採血を実施する (C1-III)。
- c. バンコマイシンやテイコプラニンなどよりも早期に定常状態に達するため、初回 TDM は 2 回目投与時に実施する (C1-III)。ただし 1 回目投与から少なくとも 18~20 時間経過していること [クレアチニンクリアランス ( $CL_{cr}$ )  $\geq 50$  mL/min]。
- d. 腎機能低下時など目標  $C_{peak}$  が設定されていない投与設計を行った場合は、ルーチンの  $C_{peak}$  測定は不要である (C2-III)。
- e. 初回 TDM 実施後は少なくとも 1 週間に 1 回の TDM 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<sup>5-7)</sup> (C1-III)。

### 4. TDM の目標値

#### Executive summary

- a. 臨床効果と  $C_{peak}/MIC \geq 8$  が相関し、目標  $C_{peak}$  は 15~20  $\mu\text{g/mL}$  が推奨される<sup>1,3-5,8-10)</sup> (C1-III)。
- b. 腎機能障害の観点からトラフ値は 1~2  $\mu\text{g/mL}$  未満とする<sup>1-5,8-10)</sup> (C1-III)。

### 5. 初期投与設計

#### Executive summary

- a. 有効性と安全性の観点から 1 日 1 回投与を推奨する<sup>2,4,5,11)</sup> (B-II)。
- b. 初期投与量：目標血中濃度を達成するためには 5.5~6.0 mg/kg が必要である。しかしその安全性に関する成績は限られている<sup>8-10)</sup> (C1-III)。
- c. 実測体重に基づいて投与設計を行う。ただし理想体重から 20% を超える症例では補正体重 (adjusted body weight) を用いる (B-II)。  
補正体重 (kg) = 理想体重 + [0.4 × (実測体重 - 理想体重)]

### 6. 小児

#### Executive summary

- a. 4~6 mg/kg 1 日 1 回投与が承認されている。しかし目標血中濃度を成人と同様とした場合の臨床的検討はほとんど行われていない<sup>4)</sup> (unresolved issue)。
- b. 新生児に関しては本ガイドラインでは勧告を行わない方針とした (unresolved issue, 総論 6. e. 参照)。

### 7. 特殊病態

#### Executive summary

- a. 腎機能低下時：腎機能低下時における ABK の投与方法についての報告は少ない。しかし他の抗菌薬が使用できない場合は、GM/TOB で推奨されている投与設計を参考とする (unresolved issue)。



- b. 血液透析 (HD), 持続的血液濾過透析 (CHDF) : HD, CHDF 時における ABK の投与方法についての報告は少ない。しかし他の抗菌薬が使用できない場合は, GM/TOB で推奨されている投与設計を参考とする (unresolved issue)。

## 8. 薬物間相互作用

### Executive summary

特記すべきことはない。

## 9. 血中濃度測定法

### Executive summary

ラテックス凝集免疫比濁法による体外診断用医薬品が供給されている。臨床上大きな問題となることは少ないと考えられるが, 以下の点では注意を要する。

- a. 検体中に他のアミノグリコシドが共存していると, 交差反応を認め定量値が偽高値となることがある<sup>12)</sup>。  
b. 検体中に高濃度のβ-ラクタム系薬が共存しているとアミノグリコシド系薬が分解するため, 採血後ただちに測定するか冷凍保存する<sup>13-15)</sup>。

## 参考文献

- 1) 谷風尚子, 小松 方, 島川宏一, 山本育由: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎に対する硫酸アルベカシン治療における PK/PD 解析の臨床的有用性。日化療会誌 2004; 52: 469-73
- 2) 小林昌宏, 斉京明子, 相馬一亥, 矢後和夫, 砂川慶介: PK/PD 解析に基づく arbekacin の至適投与方法。日化療会誌 2006; 54: 18-24
- 3) Sato R, Tanigawara Y, Kaku M, Aikawa N, Shimizu K: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of arbekacin for treatment of patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3763-9
- 4) 河野 仁, 谷川原祐介: 硫酸アルベカシンの薬物血中濃度モニタリング施行患者に対する特定使用成績調査。TDM 研究 2010; 27: 55-71
- 5) 相川直樹, 河野 茂, 賀来満夫, 渡辺 彰, 山口恵三, 谷川原祐介: MRSA 感染患者に対する arbekacin 200mg 1日1回投与の治療効果—臨床薬理試験—。日化療会誌 2008; 56: 299-312
- 6) Tanigawara Y, Sato R, Morita K, Kaku M, Aikawa N, Shimizu K: Population pharmacokinetics of Arbekacin in patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3754-62
- 7) 池田桂子, 池田智絵, 加藤克洋, 富山直樹, 松野純男, 松山賢治, 他: アルベカシン硫酸塩のピーク値に影響を与える因子。医療薬学 2009; 35: 701-5
- 8) 木村利美, 砂川慶介, 戸塚恭一, 松本哲哉, 花木秀明, 相馬一亥, 他: 硫酸アルベカシンの至適血中ピーク濃度を達成するための用量設定試験。日化療会誌 2011; 59: 597-604
- 9) Yamamoto Y, Izumikawa K, Hashiguchi K, Fukuda Y, Kobayashi T, Kondo A, et al: The efficacy and safety of high-dose arbekacin sulfate therapy (once-daily treatment) in patients with MRSA infection. J Infect Chemother 2012; 18: 241-6
- 10) Matsumoto T, Hanaki H, Kimura T, Nemoto M, Higashihara M, Yokota H, et al: Clinical efficacy and safety of arbekacin sulfate in patients with MRSA sepsis or pneumonia: a multi-institutional study. J Infect Chemother 2013; 19: 128-37
- 11) 佐藤信雄, 三浦有紀, 三富奈由, 林 宏行, 鈴木 尚, 芝崎茂樹, 他: 母集団薬物動態解析による硫酸アルベカシンの成人患者における 1日1回投与方法の有用性検討。TDM 研究 2010; 27: 98-110
- 12) 体外診断用医薬品ナノピア®TDM アルベカシン添付文書, 積水メディカル, 2013年11月改訂 (第2版)
- 13) Farchione L A: Inactivation of aminoglycosides by penicillins. J Antimicrob Chemother 1981; 8 (Suppl A): 27-36
- 14) Fuchs P C, Stickel S, Anderson P H, Barry A L, Shilling S: In vitro inactivation of aminoglycosides by sulbactam, other beta-lactams, and sulbactam-beta-lactam combinations. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 182-4
- 15) Pickering L K, Gearhart P: Effect of time and concentration upon interaction between gentamicin, tobramycin, Netilmicin, or amikacin and carbenicillin or ticarcillin. Antimicrob Agents Chemother 1979; 15: 592-6

## 5. ポリコナゾール

### 1. TDM の適応

#### Executive summary

- 治療開始後、臨床効果が乏しい場合や肝機能障害が認められた場合は TDM 実施を推奨する (B-II)<sup>1~10</sup>。
- 視覚障害は血中濃度上昇と関連性が報告されている。一過性の場合が多いが、視覚障害発生時には TDM を考慮する (C1-III)<sup>8,11,12</sup>。
- 安全性の面から治療前より肝機能障害を有する症例では TDM を考慮する (C1-III)。
- 外来治療においても長期使用例では TDM 実施が望ましい (C1-III)。
- 侵襲性肺アスペルギルス症など重症真菌感染症治療を行う場合は TDM を考慮する (C1-III)<sup>3</sup>。
- ポリコナゾール (VRCZ) の代謝酵素である Cytochrome P450 (CYP) の分子種の活性に、個体差、人種差がある。CYP により代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬剤の血中濃度の変化が問題となる場合と、VRCZ 自身の血中濃度が増加する場合があります。後者においては VRCZ の TDM による評価を行う (B-II)<sup>13</sup>。
- 深在性真菌症の予防として VRCZ 投与を受けた移植レシピエントでは TDM を実施する (C1-III)<sup>2,14,15</sup>。
- 小児では一般に年齢によるクリアランスの差が大きく、TDM による評価が必要である (C1-III)<sup>16~22</sup>。

### 2. 薬物動態・薬力学 (PK/PD)

#### Executive summary

- 治療効果を示す PK/PD パラメータは遊離型 area under the time-concentration curve (AUC)/最小発育阻止濃度 (MIC) と考えられている (C1-III)<sup>23~25</sup>。
- トラフ濃度/MIC は代替指標となるが、臨床的にはこれが用いられることが多い (B-II)<sup>23,26</sup>。
- 経口投与の bioavailability は高いが<sup>27,28</sup>、必ずしも注射薬と同等な PK ではない<sup>29~31</sup>。静注薬からの step down の場合は TDM を考慮する (C1-III)。
- CYP2C19 の遺伝子多型により代謝能欠損あるいは低下している poor metabolizer (PM) は血中濃度異常高値の要因となる。PM の発現頻度はアジア人で高く TDM 実施の根拠となっている (C1-III)<sup>32~36</sup>。

### 3. TDM の方法

#### Executive summary

- 通常投与では 5~7 日目に定常状態に達するため、採血はその時点で行う (B-II)<sup>37,38</sup>。最近ではより早期に定常状態に達するとの報告も多い<sup>38~41</sup>。
- トラフ値を測定する (B-II)<sup>7,8,21,22,42</sup>。AUC の算出を目的としたルーチンのピーク濃度 ( $C_{peak}$ ) 測定は推奨しない (C2-III)<sup>7</sup>。

### 4. TDM の目標値

#### Executive summary

- 有効性の面から目標トラフ値を  $\geq 1\sim 2 \mu\text{g/mL}$  とする (B-II)<sup>1~6,8</sup>。
- 安全性の面からトラフ値が  $\geq 4\sim 5 \mu\text{g/mL}$  の場合に肝障害に注意する (B-II)<sup>1,4,5,8,43~50</sup>。
- 予想外の異常値や、投与量を変更した場合、VRCZ は非線形の薬物動態を示すため、特に血中濃度の確認が必要となる (B-II)<sup>37,51</sup>。
- 経口投与時は、患者の服薬遵守状況や服用時期などを把握したうえで、TDM を行いデータの評価を行う (C1-III)<sup>52,53</sup>。

### 5. 初期投与設計

#### Executive summary

- 投与設計を表 1 に示す (B-II)<sup>27,28</sup>。
- 経口薬の固定用量では、肥満患者の場合、血中濃度は低くなるため、体重あたりの用量 (注射薬に準ずる) で設定設計を行う (B-II)<sup>54~57</sup>。
- 病的肥満患者では補正体重を用いた用量設定を考慮する (C1-III)<sup>54,55</sup>。

表 1. VRCZ の投与設計

用法・用量	200 mg 静注用	50 mg・200 mg 錠	2,800 mg ドライシロップ
成人（体重 40 kg 以上）	通常、VRCZ として初日は 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3 mg/kg または 4 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。	通常、VRCZ として初日は 1 回 300 mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 150 mg または 1 回 200 mg を 1 日 2 回食間に投与する。なお、症状に応じてまたは効果不十分の場合には増量できるが、初日投与量の上限は 400 mg 1 日 2 回、2 日目以降の投与量の上限は 1 回 300 mg 1 日 2 回までとする。	
成人（体重 40 kg 未満）			

表 2. 小児における VRCZ の投与設計

用法・用量	200 mg 静注用	50 mg・200 mg 錠	2,800 mg ドライシロップ
2 歳以上 12 歳未満および 12 歳以上の小児で体重 50 kg 未満	通常、VRCZ として初日は 1 回 9 mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 8 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。なお、効果不十分の場合には 1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1 mg/kg ずつ減量する。	VRCZ 注射剤による治療後、通常、VRCZ として 1 回 9 mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には 1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1 mg/kg ずつ減量する（最大投与量として 350 mg を用いた場合は 50 mg ずつ減量する）。ただし、1 回 350 mg 1 日 2 回を上限とする。	
12 歳以上の小児で体重 50 kg 以上	通常、VRCZ として初日は 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3 mg/kg または 4 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。	VRCZ 注射剤による治療後、通常、VRCZ として 1 回 200 mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には 1 回 300 mg 1 日 2 回まで増量できる。	

## 6. 小児

### Executive summary

- 成人と比較すると肝でのクリアランスが大きいいため、成人用量だと血中濃度が低下する可能性がある<sup>18, 19, 21, 58~60</sup>。それを考慮し、小児における投与設計を表 2 に示す (B-II)。この投与設計で成人と同様の AUC が得られることが確認されている (B-II)<sup>61</sup>。
- 効果や忍容性により、投与量の増減を行うが、患者の状態を十分に観察し、表 2 の勧告に従い調節を行う (C1-III)<sup>17, 21, 62, 63</sup>。
- 経口投与する場合、bioavailability は成人より低率となるため、より効果的な薬剤投与設計の観点から、小児では注射薬からの投与が望ましい (C1-III)<sup>20, 61, 64~67</sup>。

## 7. 特殊病態

### Executive summary

- 腎機能低下時：経口 VRCZ の腎臓を介する排泄量はきわめて少ないことから用量調整の必要はない。しかし、注射薬は可溶化剤として添加されているスルホブチルエーテル  $\beta$ -シクロデキストリンナトリウム (SBECD) が蓄積することから、糸球体濾過速度 30 mL/min 未満の患者では、VRCZ の静脈内投与は原則禁忌である (B-II)<sup>27</sup>。
- 透析：VRCZ の用量調整は行わなくてもよい。ただし SBECD の蓄積の報告もあり、意識レベル、血行動態の安定性、皮膚反応および肝機能検査値など全身状態を観察する必要がある (C1-III)<sup>68~71</sup>。
- 肝機能低下時
  - 軽度～中等度の肝機能低下患者 (Child-Pugh 分類クラス A および B) では、投与初日は通常の初日投与量 (負荷投与量) とし、2 日目以降は通常の維持投与量の半量とする (B-II)<sup>72</sup>。
  - 重度の肝機能低下のある患者 (Child-Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当) での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行う (unresolved issue)<sup>73, 74</sup>。



## 8. 薬物間相互作用

### Executive summary

- a. CYP2C19, 2C9, および 3A4 の阻害作用を有していることから, これらの代謝酵素で代謝される薬剤との併用には十分注意が必要である (B-II)<sup>13, 32, 75, 76)</sup>。主な相互作用を表 3 に示す。
- b. カルシニューリン阻害薬との併用時には, カルシニューリン阻害薬の血中濃度が 2~3 倍上昇することを考慮する (B-II)<sup>77~81)</sup>。

表 3-1. VRCZ との併用により血中濃度が上昇する（またはその可能性がある）薬物（文献 82 より引用，一部改変）

	問題となる併用薬剤名	影響を受ける CYP		
		2C9	2C19	3A4
併用禁忌	抗結核薬 リファブチン			○
	抗 HIV 薬 エファビレンツ <sup>83)</sup>			○
	抗精神病薬 ピモジド			○
	抗不整脈薬 キニジン硫酸塩水和物			○
	片頭痛・慢性頭痛治療薬，麦角アルカロイド エルゴタミン			○
	睡眠薬 トリアゾラム*，スボレキサント			○
併用注意	抗てんかん薬（ヒダントイン系） フェニトイン	○		
	抗 HIV 薬，プロテアーゼ阻害薬（インジナビルを除く） サキナビルメシル酸塩，アンブレナビル，ネルフィナビルメシル酸塩			○
	抗 HIV 薬，非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 デラビルジンメシル酸塩			○
	免疫抑制薬 シクロスポリン <sup>77, 79, 80, 84)</sup> ，タクロリムス水和物 <sup>77～81)</sup> ，エベロリムス AUC 上昇比：エベロリムス（14.5 倍）＞タクロリムス（3.2 倍）＞シクロスポリン（1.7 倍）			○
	抗血栓薬 ワルファリンカリウム	○		
	プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール <sup>75)</sup>		○	○
	抗てんかん薬・麻酔薬（ベンゾジアゼピン系） ミダゾラム <sup>85)</sup>			○
	高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 AUC 上昇比：シンバスタチン（>20 倍）＞アトルバスタチン（3.0 倍）＞フルバスタチン（2.2 倍）＞プラバスタチン（1.5 倍）＞ロスバスタチン（1.1 倍）			○
	抗不安薬（ベンゾジアゼピン系） ジアゼパム <sup>86)</sup>		○	○
	睡眠薬（非ベンゾジアゼピン系） ゾルピデム <sup>87)</sup>	○		○
	糖尿病治療薬，スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	○		
	抗悪性腫瘍薬，ピンカアルカロイド系薬 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩			○
	オピオイド オキシコドン <sup>88)</sup> ，フェンタニル <sup>89)</sup> ，メサドン塩酸塩			○
	鎮痛薬 イブプロフェン <sup>90)</sup> ，ジクロフェナク <sup>91)</sup>	○		
	月経困難症，経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール			○
海外報告	抗悪性腫瘍薬 シロリムス <sup>80, 92)</sup>			○

\*睡眠導入薬の AUC 上昇比：トリアゾラム（11.3 倍）＞プロチゾラム（6.0 倍）＞ゾピクロン（1.8 倍）＞ゾルピデム（1.5 倍）＞リルマザホン（1.4 倍）＞ロルメタゼパム（1.0 倍）

VRCZ は，肝代謝酵素 CYP2C19，2C9，3A4 で代謝されると同時にその阻害作用も有する。特に CYP3A4 に対する阻害作用が強い。上記薬剤は VRCZ との併用で CYP による代謝が阻害され血中濃度が増加する（またはその可能性がある）。特に CYP3A4 による代謝への依存度の高い薬剤では，その影響が大きくなることが予想される。アゾール系抗真菌薬を経口投与した際の CYP3A4 阻害率の程度は異なる<sup>93)</sup>。なかでもイトラコナゾール，VRCZ の阻害率は高く，フルコナゾールの阻害率は比較的低い<sup>94)</sup>。

表 3-2. 併用により VRCZ の血中濃度が低下する (またはその可能性がある) 薬物 (文献 82 より引用, 一部改変)

	問題となる併用薬剤名	影響を受ける CYP		
		2C9	2C19	3A4
併用禁忌	抗結核薬 リファンピシン, リファブチン			○
	抗 HIV 薬 エファビレンツ <sup>83)</sup> , リトナビル <sup>32, 95)</sup>	○	○	
	抗てんかん薬 カルバマゼピン			○
	睡眠薬 (バルピツール酸系) バルピタール			○
	抗てんかん薬 (バルピツール酸系) フェノバルピタール			○
併用注意	抗てんかん薬 (ヒダントイン系) フェニトイン <sup>76)</sup>			○
	抗 HIV 薬, 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 デラビルジンメシル酸塩 <sup>13)</sup>			○
	健康食品・サプリメント セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) <sup>96, 97)</sup>	○	○	○

上記の薬剤は、VRCZ の代謝酵素である CYP を誘導するため、VRCZ の血中濃度が低下する (またはその可能性がある)。特に、CYP3A4 の誘導能を表すパラメータが報告されており、併用する薬剤によっては、VRCZ の血中濃度がかなり低下する<sup>76)</sup>。

表 3-3. 併用により VRCZ の血中濃度が上昇する (またはその可能性がある) 薬物 (文献 82 より引用, 一部改変)

	問題となる併用薬剤名	影響を受ける CYP		
		2C9	2C19	3A4
併用注意	抗 HIV 薬, HIV プロテアーゼ阻害薬 (インジナビルを除く) サキナビルメシル酸塩, アンブレナビル, ネルフィナビルメシル酸塩			○
	抗 HIV 薬, 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 エトラビル <sup>13)</sup>			○
	月経困難症, 経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール		○	

上記の薬剤は、VRCZ の代謝酵素である CYP を阻害するため、VRCZ の血中濃度が上昇する (またはその可能性がある)。

## 9. 血中濃度測定法

### Executive summary

測定には高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法が推奨され、測定に影響を与える因子の報告はない (B-III)<sup>98~117)</sup>。

### 参考文献

- 1) Ueda K, Nannya Y, Kumano K, Hangaishi A, Takahashi T, Imai Y, et al: Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol* 2009; 89: 592-9
- 2) Trifilio S, Singhal S, Williams S, Frankfurt O, Gordon L, Evens A, et al: Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 451-6
- 3) Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhavnani S M, Ambrose P G, et al: Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1570-2
- 4) Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O: Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 201-11
- 5) Okuda T, Okuda A, Watanabe N, Takao M, Takayanagi K: [Retrospective serological tests for determining the optimal blood concentration of voriconazole for treating fungal infection]. *Yakugaku Zasshi* 2008; 128: 1811-8 (in Japanese)

- 6) Miyakis S, van Hal S J, Ray J, Marriott D: Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 927-33
- 7) Kuo I F, Ensom M H: Role of therapeutic drug monitoring of voriconazole in the treatment of invasive fungal infections. *Can J Hosp Pharm* 2009; 62: 469-82
- 8) Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M: Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis. *J Infect Chemother* 2012; 18: 501-7
- 9) Chu H Y, Jain R, Xie H, Pottinger P, Fredricks D N: Voriconazole therapeutic drug monitoring; retrospective cohort study of the relationship to clinical outcomes and adverse events. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 105
- 10) Racil Z, Winterova J, Kouba M, Zak P, Malaskova L, Buresova L, et al: Monitoring trough voriconazole plasma concentrations in haematological patients: real life multicentre experience. *Mycoses* 2012; 55: 483-92
- 11) Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, Troke P, Wood N: Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 235-43
- 12) Imhof A, Schaer D J, Schanz U, Schwarz U: Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 739-42
- 13) Kakuda T N, Van Solingen-Ristea R, Aharchi F, De Smedt G, Witek J, Nijs S, et al: Pharmacokinetics and Short-Term Safety of Etravirine in Combination With Fluconazole or Voriconazole in HIV-Negative Volunteers. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 41-50
- 14) Trifilio S M, Yarnold P R, Scheetz M H, Pi J, Pennick G, Mehta J: Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1793-6
- 15) Trifilio S, Pennick G, Pi J, Zook J, Golf M, Kaniecki K, et al: Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007; 109: 1532-5
- 16) Pieper S, Kolve H, Gumbinger H G, Goletz G, Würthwein G, Groll A H: Monitoring of voriconazole plasma concentrations in immunocompromised paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2717-24
- 17) Yanni S B, Annaert P P, Augustijns P, Ibrahim J G, Benjamin D K Jr, Thakker D R: In vitro hepatic metabolism explains higher clearance of voriconazole in children versus adults: role of CYP2C19 and flavin-containing monooxygenase 3. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 25-31
- 18) Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J: Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 27-36
- 19) Michael C, Bierbach U, Frenzel K, Lange T, Basara N, Niederwieser D, et al: Voriconazole pharmacokinetics and safety in immunocompromised children compared to adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3225-32
- 20) Karlsson M O, Lutsar I, Milligan P A: Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 935-44
- 21) Driscoll T A, Yu L C, Frangoul H, Krance R A, Nemecek E, Blumer J, et al: Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised children and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5770-9
- 22) Driscoll T A, Frangoul H, Nemecek E R, Murphey D K, Yu L C, Blumer J, et al: Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised adolescents and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5780-9
- 23) Andes D, Marchillo K, Stamstad T, Conklin R: In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new triazole, voriconazole, in a murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3165-9
- 24) Andes D: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antifungal compounds. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4: 991-8
- 25) Siopi M, Mavridou E, Mouton J W, Verweij P E, Zerva L, Meletiadis J: Susceptibility breakpoints and target values for therapeutic drug monitoring of voriconazole and *Aspergillus fumigatus* in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model—authors' response. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 634-5
- 26) Troke P F, Hockey H P, Hope W W: Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4782-8
- 27) Johnson L B, Kauffman C A: Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630-7
- 28) Purkins L, Wood N, Kleinerhans D, Greenhalgh K, Nichols D: Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (Suppl 1): 17-23
- 29) Hope W W: Population pharmacokinetics of voriconazole in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 526-31
- 30) Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T, et al: Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 381-90
- 31) Wang T, Chen S, Sun J, Cai J, Cheng X, Dong H, et al: Identification of factors influencing the pharmacokinetics of voriconazole

- and the optimization of dosage regimens based on Monte Carlo simulation in patients with invasive fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 463-70
- 32) Mikus G, Schowel V, Drzewinska M, Rengelshausen J, Ding R, Riedel K D, et al: Potent cytochrome P450 2C19 genotype-related interaction between voriconazole and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 126-35
  - 33) Kubota T, Chiba K, Ishizaki T: Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 661-6
  - 34) Hyland R, Jones B C, Smith D A: Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 540-7
  - 35) Desta Z, Zhao X, Shin J G, Flockhart D A: Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 913-58
  - 36) 木村匡男, 山岸由佳, 川澄紀代, 萩原真生, 長谷川高明, 三嶋廣繁: CYP2C19 遺伝子解析結果からみたポリコナゾール血中濃度モニタリングの臨床的意義. *Jpn J Antibiot* 2010; 63: 255-64
  - 37) Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Allen M J, Oliver S D: Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: oral pharmacokinetics and safety. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (Suppl 1): 10-6
  - 38) Lazarus H M, Blumer J L, Yanovich S, Schlamm H, Romero A: Safety and pharmacokinetics of oral voriconazole in patients at risk of fungal infection: a dose escalation study. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 395-402
  - 39) Karthaus M, Lehrnbecher T, Lipp H P, Kluge S, Buchheidt D: Therapeutic drug monitoring in the treatment of invasive aspergillosis with voriconazole in cancer patients--an evidence-based approach. *Ann Hematol* 2015; 94: 547-56
  - 40) Chau M M, Kong D C, van Hal S J, Urbancic K, Trubiano J A, Cassumbhoy M, et al: Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy. *Intern Med J* 2014; 44: 1364-88
  - 41) 花井雄貴, 木村伊都紀, 横尾卓也, 西村功史, 植草秀介, 松尾和廣, 他: 抗真菌薬ポリコナゾールを安全に使用するための薬物動態パラメータの検討. *医療薬学* 2013; 39: 571-80
  - 42) Andes D, Pascual A, Marchetti O: Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 24-34
  - 43) 萩原恵里, 椎原 淳, 松嶋 敦, 榎本崇宏, 田川暁大, 関根朗雅, 他: 慢性壊死性肺アスペルギルス症におけるポリコナゾール血中濃度測定の有用性の検討. *日呼吸会誌* 2009; 47: 93-7
  - 44) Trifilio S, Ortiz R, Pennick G, Verma A, Pi J, Stosor V, et al: Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 509-13
  - 45) Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T, et al: Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 91-4
  - 46) Lutsar I, Hodges M R, Tomaszewski K, Troke P F, Wood N D: Safety of voriconazole and dose individualization. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1087-8
  - 47) Denning D W, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, et al: Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563-71
  - 48) Matsumoto K, Abematsu K, Shigemitsu A, Kanazawa N, Watanabe E, Yokoyama Y, et al: Therapeutic drug monitoring of voriconazole in Japanese patients: analysis based on clinical practice data. *J Chemother* 2015 Jul 17 [Epub ahead of print]
  - 49) Suzuki Y, Tokimatsu I, Sato Y, Kawasaki K, Sato Y, Goto T, et al: Association of sustained high plasma trough concentration of voriconazole with the incidence of hepatotoxicity. *Clin Chim Acta* 2013; 424: 119-22
  - 50) 花井雄貴, 松尾和廣, 横尾卓也, 大谷真理子, 西村功史, 木村伊都紀, 他: ポリコナゾールによる肝機能障害の臨床経過と危険因子に関する検討. *医療薬学* 2015; 41: 1-10
  - 51) Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen M J, Kleiner D: Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous-to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2546-53
  - 52) Hassan A, Burhenne J, Riedel K D, Weiss J, Mikus G, Haefeli W E, et al: Modulators of very low voriconazole concentrations in routine therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2011; 33: 86-93
  - 53) Bruggemann R J, Donnelly J P, Aarnoutse R E, Warris A, Blijlevens N M, Mouton J W, et al: Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 403-11
  - 54) Koselke E, Kraft S, Smith J, Nagel J: Evaluation of the effect of obesity on voriconazole serum concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2957-62
  - 55) Davies-Vorbrodt S, Ito J I, Tegtmeyer B R, Dadwal S S, Kriengkauykiat J: Voriconazole serum concentrations in obese and overweight immunocompromised patients: a retrospective review. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 22-30
  - 56) Hoenigl M, Duettmann W, Raggam R B, Seeber K, Troppan K, Fruhwald S, et al: Potential factors for inadequate voriconazole plasma concentrations in intensive care unit patients and patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3262-7

- 57) 浜田幸宏, 川澄紀代, 平井 潤, 山岸由佳, 三嶋廣繁: 経口剤ポリコナゾールに関する用量設定の検討. *Jpn J Antibiot* 2014; 67: 279-84
- 58) Goutelle S, Larcher R, Padoin C, Mialou V, Bleyzac N: Oral voriconazole dose in children: one size does not fit all. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 870; author reply 871
- 59) Bruggemann R J, van der Linden J W, Verweij P E, Burger D M, Warris A: Impact of therapeutic drug monitoring of voriconazole in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 533-4
- 60) Friberg L E, Ravva P, Karlsson M O, Liu P: Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents and adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3032-42
- 61) Mori M, Kobayashi R, Kato K, Maeda N, Fukushima K, Goto H, et al: Pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch regimens in immunocompromised Japanese pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 1004-13
- 62) 伊藤さつき, 石崎純子, 小柴美紀恵, 五十嵐康郎, 長田直人, 菅 幸生, 他: 小児と成人におけるポリコナゾールの血中濃度解析の比較. *医療薬学* 2010; 36: 213-9
- 63) Walsh T J, Karlsson M O, Driscoll T, Arguedas A G, Adamson P, Saez-Llorens X, et al: Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2166-72
- 64) Neely M, Margol A, Fu X, van Guilder M, Bayard D, Schumitzky A, et al: Achieving target voriconazole concentrations more accurately in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3090-7
- 65) Muto C, Shoji S, Tomono Y, Liu P: Population pharmacokinetic analysis of voriconazole from a pharmacokinetic study in immunocompromised Japanese pediatric subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3216-23
- 66) Mori M, Fukushima K, Miharu M, Goto H, Yoshida M, Shoji S: A retrospective analysis of voriconazole pharmacokinetics in Japanese pediatric and adolescent patients. *J Infect Chemother* 2013; 19: 174-9
- 67) Kato K, Nagao M, Yamamoto M, Matsumura Y, Takakura S, Fukuda K, et al: Oral administration and younger age decrease plasma concentrations of voriconazole in pediatric patients. *J Infect Chemother* 2015; 22: 27-31
- 68) Peng L W, Lien Y H: Pharmacokinetics of single, oral-dose voriconazole in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 162-6
- 69) Kiser T H, Fish D N, Aquilante C L, Rower J E, Wempe M F, MacLaren R, et al: Evaluation of sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2015; 19: 32
- 70) Hafner V, Czock D, Burhenne J, Riedel K D, Bommer J, Mikus G, et al: Pharmacokinetics of sulfobutylether-beta-cyclodextrin and voriconazole in patients with end-stage renal failure during treatment with two hemodialysis systems and hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2596-602
- 71) Abel S, Allan R, Gandelman K, Tomaszewski K, Webb D J, Wood N D: Pharmacokinetics, safety and tolerance of voriconazole in renally impaired subjects: two prospective, multicentre, open-label, parallel-group volunteer studies. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 409-20
- 72) Cota J M, Burgess D S: Antifungal dose adjustment in renal and hepatic dysfunction: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Curr Fungal Infect Rep* 2010; 4: 120-8
- 73) Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W, Miksits M, Kneidinger N, Warszawska J, et al: Pharmacokinetics of voriconazole during continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1085-90
- 74) Solís-Muñoz P, López J C, Bernal W, Willars C, Verma A, Heneghan M A, et al: Voriconazole hepatotoxicity in severe liver dysfunction. *J Infect* 2013; 66: 80-6
- 75) Wood N, Tan K, Purkins L, Layton G, Hamlin J, Kleinermans D, et al: Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (Suppl 1): 56-61
- 76) Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Love E R, Eve M D, Fielding A: Coadministration of voriconazole and phenytoin: pharmacokinetic interaction, safety, and toleration. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (Suppl 1): 37-44
- 77) 高嶋美季, 谷口理沙, 矢野育子, 甲野貴久, 橋田 亨, 増田智先, 他: 造血幹細胞移植患者におけるカルシニューリン阻害剤とアゾール系抗真菌剤の薬物動態学的相互作用の評価. *医療薬学* 2009; 35: 233-9
- 78) Trifilio S M, Scheetz M H, Pi J, Mehta J: Tacrolimus use in adult allogeneic stem cell transplant recipients receiving voriconazole: preemptive dose modification and therapeutic drug monitoring. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1352-6
- 79) Mori T, Aisa Y, Kato J, Nakamura Y, Ikeda Y, Okamoto S: Drug interaction between voriconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 371-4
- 80) Kawazoe H, Takiguchi Y, Tanaka H, Fukuoka N, Ohnishi H, Ishida T, et al: Change of the blood concentration of tacrolimus after the switch from fluconazole to voriconazole in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 2528-31
- 81) Imamura C K, Furihata K, Okamoto S, Tanigawara Y: Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus when coadministered with voriconazole. *J Clin Pharmacol* 2015 Aug 4 [Epub ahead of print]



- 82) 高橋佳子, 竹末芳生 編: ポリコナゾール, 兵庫医科大学マニュアル 真菌症における診断と治療の実際, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2015; 152-61
- 83) Liu P, Foster G, LaBadie R R, Gutierrez M J, Sharma A: Pharmacokinetic interaction between voriconazole and efavirenz at steady state in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 73-84
- 84) Romero A J, Le Pogamp P, Nilsson L G, Wood N: Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 226-34
- 85) Saari T I, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen P J, Olkkola K T: Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 362-70
- 86) Saari T I, Laine K, Bertilsson L, Neuvonen P J, Olkkola K T: Voriconazole and fluconazole increase the exposure to oral diazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 941-9
- 87) Saari T I, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen P J, Olkkola K T: Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 116-20
- 88) Hagelberg N M, Nieminen T H, Saari T I, Neuvonen M, Neuvonen P J, Laine K, et al: Voriconazole drastically increases exposure to oral oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 263-71
- 89) Saari T I, Laine K, Neuvonen M, Neuvonen P J, Olkkola K T: Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 25-30
- 90) Hynninen V V, Olkkola K T, Leino K, Lundgren S, Neuvonen P J, Rane A, et al: Effects of the antifungals voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of s-(+)- and R-(-)-Ibuprofen. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1967-72
- 91) Hynninen V V, Olkkola K T, Leino K, Lundgren S, Neuvonen P J, Rane A, et al: Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of diclofenac. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 651-6
- 92) Sadaba B, Campanero M A, Quetglas E G, Azanza J R: Clinical relevance of sirolimus drug interactions in transplant patients. *Transplant Proc* 2004; 36: 3226-8
- 93) Niwa T, Imagawa Y, Yamazaki H: Drug interactions between nine antifungal agents and drugs metabolized by human cytochromes P450. *Curr Drug Metab* 2014; 15: 651-79
- 94) Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H: General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. *Clin Pharmacokinetics* 2007; 46: 681-96
- 95) Liu P, Foster G, Gandelman K, LaBadie R R, Allison M J, Gutierrez M J, et al: Steady-state pharmacokinetic and safety profiles of voriconazole and ritonavir in healthy male subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3617-26
- 96) Rengelshausen J, Banfield M, Riedel K D, Burhenne J, Weiss J, Thomsen T, et al: Opposite effects of short-term and long-term St John's wort intake on voriconazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 25-33
- 97) Wang L S, Zhu B, Abd El-Aty A M, Zhou G, Li Z, Wu J, et al: The influence of St John's Wort on CYP2C19 activity with respect to genotype. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 577-81
- 98) Xiong X, Duan J, Zhai S, Wang L, Lan X: Fast and reliable determination of voriconazole in human plasma by LC-APCI-MS/MS. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74: 2151-3
- 99) Wu X J, Dong X Y, Chen Y J, Zhang J, Shi Y G, Wu J F, et al: A HPLC method for voriconazole therapeutic drug monitoring. *Chin J Infect Chemother* 2009; 9: 118-22
- 100) Wenk M, Droll A, Krahenbuhl S: Fast and reliable determination of the antifungal drug voriconazole in plasma using monolithic silica rod liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 832: 313-6
- 101) Vogeser M, Schiel X, Spöhrer U: Quantification of voriconazole in plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 730-4
- 102) Vogeser M: The use of HPLC-tandem mass spectrometry in therapeutic drug monitoring. *LaboratoriumsMedizin* 2005; 29: 278-86
- 103) Verdier M C, Bentue-Ferrer D, Tribut O, Bellissant E: Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification of four triazole antifungal agents in human plasma. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1515-22
- 104) Theurillat R, Zimmerli S, Thormann W: Determination of voriconazole in human serum and plasma by micellar electrokinetic chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 2010; 53: 1313-8
- 105) Spriet I, Annaert P, Meersseman P, Hermans G, Meersseman W, Verbesselt R, et al: Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 767-70
- 106) Perea S, Pennick G J, Modak A, Fothergill A W, Sutton D A, Sheehan D J, et al: Comparison of high-performance liquid chromatographic and microbiological methods for determination of voriconazole levels in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1209-13
- 107) Pehourcq F, Jarry C, Bannwarth B: Direct injection HPLC micro method for the determination of voriconazole in plasma using an internal surface reversed-phase column. *Biomed Chromatogr* 2004; 18: 719-22
- 108) Pascual A, Nieth V, Calandra T, Bille J, Bolay S, Decosterd L A, et al: Variability of voriconazole plasma levels measured by new

- high-performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 137-43
- 109) Nakagawa S, Suzuki R, Yamazaki R, Kusuhara Y, Mitsumoto S, Kobayashi H, et al: Determination of the antifungal agent voriconazole in human plasma using a simple column-switching high-performance liquid chromatography and its application to a pharmacokinetic study. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2008; 56: 328-31
- 110) Michael C, Bierbach U, Frenzel K, Lange T, Basara N, Niederwieser D, et al: Determination of saliva trough levels for monitoring voriconazole therapy in immunocompromised children and adults. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 194-9
- 111) Lin S C, Lin S W, Chen J M, Kuo C H: Using sweeping-micellar electrokinetic chromatography to determine voriconazole in patient plasma. *Talanta* 2010; 82: 653-9
- 112) Gordien J B, Pigneux A, Vigouroux S, Tabrizi R, Accoceberry I, Bernadou J M, et al: Simultaneous determination of five systemic azoles in plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 50: 932-8
- 113) Farowski F, Cornely O A, Vehreschild J J, Hartmann P, Bauer T, Steinbach A, et al: Quantitation of azoles and echinocandins in compartments of peripheral blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1815-9
- 114) Decosterd L A, Rochat B, Pesse B, Mercier T, Tissot F, Widmer N, et al: Multiplex ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification in human plasma of fluconazole, itraconazole, hydroxyitraconazole, posaconazole, voriconazole, voriconazole-N-oxide, anidulafungin, and caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 5303-15
- 115) Chhun S, Rey E, Tran A, Lortholary O, Pons G, Jullien V: Simultaneous quantification of voriconazole and posaconazole in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultra-violet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 852: 223-8
- 116) Chahbouni A, Wilhelm A J, den Burger J C, Sinjewel A, Vos R M: Validated liquid chromatography-tandem mass spectroscopy method for the simultaneous quantification of four antimycotic agents in human serum. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 453-7
- 117) Alffenaar J W, Wessels A M, van Hateren K, Greijdanus B, Kosterink J G, Uges D R: Method for therapeutic drug monitoring of azole antifungal drugs in human serum using LC/MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878: 39-44