

抗菌薬 TDM ガイドライン

Executive summary

(平成 24 年 8 月 1 日更新)

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¹

委員：大曲貴夫²、笠原 敬³、関 雅文⁴、高倉俊二⁵、高橋佳子⁶、時松一成⁷、松元一明⁸、三嶋廣繁⁹

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¹⁰

オーガナイザー：谷川原祐介¹¹

委員：五十嵐正博¹²、岡田賢二¹³、木村匡男¹⁴、小林昌宏¹⁵、西 圭史¹⁶、浜田幸宏¹⁷、望月敬浩¹⁸、

所属

1. 兵庫医科大学感染制御学、2. 国立国際医療研究センター病院 国際疾病センター/ 感染症内科、3. 奈良県立医科大学感染症センター、4. 大阪大学医学部附属病院感染制御部、5. 京都大学医学部附属病院感染制御部、6. 兵庫医科大学病院薬剤部、7. 大分大学医学部総合内科学第二講座、8. 鹿児島大学医学部歯学部附属病院薬剤部、9. 愛知医科大学感染制御学、10. 東京女子医科大学病院薬剤部、11. 慶応義塾大学医学部臨床薬剤学教室、12. 虎の門病院薬剤部、13. 東京女子医科大学病院薬剤部、14. 愛知医科大学病院薬剤部、15. 北里大学病院薬剤部、16. 杏林大学医学部附属病院薬剤部、17. 愛知医科大学病院薬剤部、18. 静岡県立静岡がんセンター薬剤部

目次

I. 緒言

II. 総論

項目

1. 薬物動態一般概論
2. TDM の適応
3. 投与方法
 - a. 初期投与量設定, b.維持投与量設定, c. TDM 実測値の評価とそれに基づいた投与設計
4. 特殊病態や高齢者・新生児・乳児・小児・妊婦
 - a. 基本的な考え方, b.血液透析, c.新生児, d.小児, e.妊婦, f.高齢者
5. 薬物間相互作用
6. 血液濃度測定法

III. 各論

1. バンコマイシン
2. テイコプラニン
3. アルベカシン
4. アミカシン・ゲンタマイシン・トブラマイシン
5. ボリコナゾール

[項目 ; TDM の適応、薬物動態・薬物力学 (PK-PD)、TDM の方法 (採血ポイントなど)、TDM の目標値、初期投与設計 (投与量、投与間隔)、特殊病態 (腎機能低下、血液透析・持続的血液ろ過透析など) や新生児・小児など、薬物間相互作用、血中濃度測定法]

I. 緒 言

多職種による Infection Control Team (ICT) の活動が実質的なものとなり、抗菌薬適正使用を目標とした介入も各施設で精力的に行われている。そのひとつとして、Therapeutic drug monitoring (TDM)に基づいた治療計画がある。しかしその適応、実施方法、目標値などは“標準化”されておらず、明確な指針を示すことが日本化学療法学会、日本 TDM 学会の責務と考え、両学会の consensus statement を発表した。

方針としては、欧米などのエビデンスと日本での現状を考慮し勧告を行った。それゆえ日本の保険適応とは異なった記載が一部あることを認識した上での活用をお願いしたい。また特殊病態下や新生児・乳児・小児（幼児、学童）における TDM や抗菌薬使用に関する勧告も現場からの要望が強く、とくに前者では腎障害や透析患者を中心に記載した。

本ガイドラインは、勧告の要点を箇条書きにした executive summary とその根拠となる論文をまとめた literature review に分けて構成されているが、日常診療で活用していただくことを考え、この executive summary のポケット版も作成した（原本にある文献も省略）。

“エビデンスレベル”は3段階の Canadian Task Force を用いることとした。しかしこの分類ではエビデンスレベルに応じて推奨度が決められており、“十分なエビデンスはないが推奨する事項”が少なくない TDM においては、適切に推奨度を示すことが困難であった。そのため推奨度に関しては C1（科学的根拠はないが行うようすすめられる）のグレードのある Minds の分類を用いて評価を行った（表）。また現状では報告がほとんどなく、明確な勧告も示せない事項は unresolved issue とした。なお総論に関しては、各論の理解のための用語や一般論について解説したため、エビデンスレベルなどの分類は行わなかった。

欧米にも類のない TDM 対象となる全ての抗菌薬のガイドラインであり、実用的なものを作成することを目標とした。1年以上を要したが、多くの医師、薬剤師にこのガイドラインを活用していただくことにより、真の意味の抗菌薬 TDM の“標準化”が日本において実現できるものと信じている。

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

表. 推奨グレード、エビデンスレベル

区分／等級	定義
推奨グレード	
A	強い科学的根拠があり、行うように勧められる
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

II. 総論

1. 薬物動態一般概論

- a. 定常状態 (steady state) とは、投与量と排泄量が等しくなり、血中濃度の蓄積がなくなった状態である。定常状態への到達時間は半減期に依存し、定常状態における血中濃度への到達率は、投与開始からの経過時間に規定される。
- b. 原則 TDM は定常状態で行う^{1,2}。
- c. 点滴終了直後の最も高い血中濃度を最高血中濃度 (maximum concentration : C_{max}) と呼ぶ。採血による血中濃度のばらつきを小さくし、より臨床効果を反映する濃度を得るために、組織への分布が完了し血液-組織間濃度が平衡状態となった時点の濃度であるピーク濃度 (peak concentration : C_{peak}) での評価を推奨する³⁻⁵。点滴終了から C_{peak} となる時間は、抗菌薬によって異なり、点滴時間も影響する。
- d. 負荷投与とは、初期において1回投与量増量や1日投与回数を増やすことにより、早期に目標とする血中濃度に到達させるための投与設計である。負荷投与量 (ローディングドーズ) は目標濃度と分布容積の大きさによって決定され、排泄能力 (クリアランス) に影響されない。
- e. 分布容積 (volume of distribution : V_d) とは、薬物の体内における拡がりの大きさを表す指標である。薬物が血中濃度と同じ濃度で均一に組織に分布すると仮定した場合、1回投与量が血中濃度上昇幅を与えるのに必要な体液の容量を表す。
- f. クリアランス (clearance : CL) とは、薬物の代謝・排泄能の指標であり、薬物を含んだ血液 (体液) を、単位時間当たり除去する容量として表わした値である。
代謝・排泄量 (mg/h) = 平均薬物血中濃度(mg/L)×クリアランス(L/h)
腎排泄型の薬物クリアランスはクレアチニンクリアランス (creatinine clearance: C_{cr})や糸球体濾過率 (glomerular filtration rate: GFR) との相関性が高い。維持投与量の規定因子となる。
- g. 消失半減期 (half life : $t_{1/2}$) は、薬物血中濃度が半減するのに要する時間である。分布容積とクリアランスによって規定される指標である。半減期の変化のみでは投与量調整は行えない。
 $t_{1/2}$ (h) = $0.693 \times$ 分布容積(L) ÷ クリアランス(L/h)
- h. 蛋白結合 (protein binding) 率は、血清蛋白と結合している薬物の比率である。遊離型薬物濃度が PK-PD の指標となるが、TDM では一般的に総薬物濃度 (蛋白結合型薬物濃度と遊離型薬物濃度の総和) で評価される^{6,7}。

2. TDM の適応

- a. TDM の対象となる抗菌薬は、安全性、有効性の面から考慮され、一般臨床においては、注射用バンコマイシン (VCM)、テイコプラニン (TEIC)、アミノグリコシド系薬、ポリコナゾール (VRCZ) である^{3,8-11}。
- b. 対象薬剤を一定期間以上投与する場合に適応となるが、とくに以下の症例において TDM が必要となる。1)高用量投与患者、2)腎機能低下/透析患者、血行動態が不安定な患者において腎排泄型抗菌薬 (グリコペプチド系薬、アミノグリコシド系薬) を使用する場合、3)感染症が重篤な場合¹²⁻¹⁸。また抗菌薬による毒性が疑われた場合や臨床効果不良例、熱傷、新生児、乳児、小児、妊婦、高齢者、相互作用のある薬剤使用時においても TDM を考慮する^{16,19-28}。

3. 抗菌薬投与設計

a. 初期投与量設定

定常状態への到達時間が遅延する薬剤、感染症が重篤で早期に血中濃度を上昇させる必要がある場合は、負荷投与を行う^{29,30}。

b. 維持投与量設定

- 1) 腎排泄型の抗菌薬は、実測または Cockcroft-Gault 式などから算出した Ccr を用いた初期投与設計を行う^{12,13}。
- 2) Estimated GFR (eGFR)を用いた評価は抗菌薬投与設計には適さない。eGFR がルーチンに検査報告される施設において Ccr の代替指標とする場合は、標準体格患者における評価であることを考慮する³¹。
- 3) 肝代謝型薬物 (VRCZ) では肝機能の評価を行うが、そのクリアランスを定量的に推察する指標はなく、一般的に Child-Pugh 分類等を参考とする^{32,33}。

c. TDM 実測値の評価とそれに基づいた投与設計

- 1) 定常状態における実測血中濃度は、投与間隔が同じ場合、投与量と血中濃度の比例関係に基づいた用量調節を行う^{3,34}。定常状態前に薬物血中濃度を測定した場合は、コンピュータソフトウェアによる評価を考慮する^{3,34}。
- 2) 適切な目標血中濃度と乖離があり、初期投与設計が適切な場合は投与量を変更する前に以下の項目を確認する；薬物血中濃度測定のための採血時刻と抗菌薬投与時刻、胸水・腹水など血中濃度に影響を及ぼす病態、薬物相互作用、薬物代謝に及ぼす遺伝的要因など^{3,35}。
- 3) 初期投与設計が適切であっても、患者病態の変化などにより目標血中濃度と乖離することがある

4. 特殊病態や高齢者・新生児・乳児・小児 (幼児、学童)・妊婦

a. 基本的な考え方

- 1) 特殊な患者背景群（腎機能低下/透析、血行動態不安定、熱傷、浮腫、新生児・乳児・小児、妊婦、高齢者など）の投与量と血中濃度の関係は、一般的な成人と異なる可能性が高いが、実測血中濃度に基づく投与設計理論は変わらない。
 - 2) 重症感染症や重篤な基礎疾患（熱傷など）では、諸因子により抗菌薬のクリアランスが影響を受けることを考慮する¹²⁻¹⁶。
 - 3) 下記の病態では、血管透過性が亢進し水溶性抗菌薬（アミノグリコシド系薬など）の分布容積を増大させる。セプシス、臓器不全、低アルブミン血症、体外灌流（血漿交換、人工心肺等）、熱傷など¹²⁻¹⁶。
 - 4) 循環動態が不安定な患者や熱傷患者では、実測でない C_{cr} による評価が不正確な場合がある^{12,13}。
- b. 血液透析 (HD) : 抗菌薬は初回を除き HD 後に投与することが推奨される。トラフ値の採血は原則 HD 前に行う。HD 終了直後の血中濃度は、リバウンド現象があるため、正確に体内薬物濃度を反映しない^{36,37}。 C_{peak} を測定する場合は当該抗菌薬の通常原則に従う。
 - c. 持続的血液ろ過透析 (continuous hemo-dia-filtration: CHDF) : 施行条件（血流量、透析液流量、置換液流量、透析膜）や実施可能であった透析時間によって血中濃度は一定でない。そのため各論で示す投与量はあくまでも目安であり、適宜 TDM によって調節する必要がある。
 - d. 新生児 : 腎排泄型の抗菌薬を新生児に投与する場合は、出生後日数より受胎後週数を考慮して用法・用量を決定する³⁸⁻⁴²。
 - e. 乳児・小児 : クリアランスや分布容積が成人と異なるため、通常と別の初期投与設計が必要になる^{42,43}。
 - f. 妊婦 : 体液・血液（血漿）容量の増大ならびに体脂肪の増加に伴い、多くの薬物の分布容積が増加する。腎血漿流量も増加するため、クリアランスが増大する²²。
 - g. 高齢者 : 分布容積の変動が大きく、またクリアランスが低下し、腎排泄型抗菌薬投与ではトラフ値が上昇しやすく、腎機能障害が発現しやすいため注意する²³⁻²⁵。

5. 薬物間相互作用

- a. 腎排泄型抗菌薬では、腎機能に影響を与える薬剤（VCM、アミノグリコシド系薬、アムホテリシンB、シクロスポリン、シスプラチンなど）、非ステロイド消炎性消炎鎮痛薬、フロセミドなどの併用や造影剤を使用している患者は腎機能障害が発現しやすいため注意する⁴⁴⁻⁴⁶。
- b. 肝代謝型薬物では、酵素阻害・誘導する併用薬や、またその影響を受ける薬剤の併用時は、抗菌薬、併用薬の血中濃度変化に十分な注意が必要である^{47,48}。

6. 血中濃度測定法

代表的な測定法として免疫学的測定法〔エンザイムイムノアッセイ(HEIA、EMIT)、蛍光イムノアッセイ(FPIA)、化学・生物発光イムノアッセイ(CLIA)、ラテックス凝集比濁法(KIMS、PETINIA)など〕と分離分析法(HPLC法、GC法など)がある。免疫学的測定法は、簡便な迅速測定法として汎用されているが、抗体の種類により代謝物や併用薬剤による影響を受け測定値が異なることも報告されている⁴⁹⁻⁵¹。

参考文献

1. Leader WG, Chandler MH, Castiglia M. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. *Clin Pharmacokinet.* 1995; 28: 327-42.
2. Rybak MJ, Boike SC. Individualized adjustment of vancomycin dosage: comparison with two dosage nomograms. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986; 20: 64-8.
3. Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52 S-1: 35S-43S.
4. Sawchuk RJ, Zaske DE, Cipolle RJ, Wargin WA, Strate RG. Kinetic model for gentamicin dosing with the use of individual patient parameters. *Clin Pharmacol Ther.* 1977; 21: 362-9.
5. Demczar DJ, Nafziger AN, Bertino JS Jr. Pharmacokinetics of gentamicin at traditional versus high doses: implications for once-daily aminoglycoside dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 1115-9.
6. Svensson CK, Woodruff MN, Baxter JG, Lalka D. Free drug concentration monitoring in clinical practice. Rationale and current status. *Clin Pharmacokinet.* 1986; 11: 450-69.
7. Perucca E, Richens A. Interpretation of drug levels: relevance of plasma protein binding. *Ciba Found Symp.* 1979; 74: 51-68.
8. Begg EJ, Atkinson HC, Jeffery GM, Taylor NW. Individualised aminoglycoside dosage based on pharmacokinetic analysis is superior to dosage based on physician intuition at achieving target plasma drug concentrations. *Br J Clin Pharmacol.* 1989; 28: 137-41.
9. Dasgupta A. Advances in antibiotic measurement. *Adv Clin Chem.* 2012; 56: 75-104.
10. Boulamery A, Venisse N, Le Guellec C. Level of Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Teicoplanin. *Therapie.* 2011; 66: 45-50.
11. Hussaini T, Rüping MJ, Farowski F, Vehreschild JJ, Cornely OA. Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole. *Pharmacotherapy.* 2011; 31: 214-25.
12. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009; 37:840-51; quiz 859.
13. Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care.* 2002; 30: 134-44.
14. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet.* 2005;

- 44: 1009-34.
15. Roberts JA, Lipman J. J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 755-73.
 16. Zaske DE, Sawchuk RJ, Gerding DN, Strate RG. Increased dosage requirements of gentamicin in burn patients. *J Trauma*. 1976; 16:824-8.
 17. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46: 997-1038.
 18. Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2009; 29: 562-77.
 19. Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2009; 48: 71-88.
 20. Siddiqi A, Khan DA, Khan FA, Razzaq A. Therapeutic drug monitoring of amikacin in preterm and term infants. *Singapore Med J*. 2009; 50:486-9.
 21. Paap CM, Nahata MC. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 1990; 19: 280-318.
 22. Popović J, Grujić Z, Sabo A. Influence of pregnancy on ceftriaxone, cefazolin and gentamicin pharmacokinetics in caesarean vs. non-pregnant sectioned women. *J Clin Pharm Ther*. 2007; 32: 595-602.
 23. Ljungberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of antimicrobial agents in the elderly. *Rev Infect Dis*. 1987; 9: 250-64.
 24. Zaske DE, Irvine P, Strand LM, Strate RG, Cipolle RJ, Rotschafer J. Wide interpatient variations in gentamicin dose requirements for geriatric patients. *JAMA*. 1982; 248: 3122-6.
 25. Raveh D, Kopyt M, Hite Y, Rudensky B, Sonnenblick M, Yinnon AM. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *QJM*. 2002; 95: 291-7.
 26. Fujita K, Sayama T, Abe S, Murayama T, Tashiro H. Age-dependent aminoglycoside nephrotoxicity. *J Urol*. 1985; 134: 596-7.
 27. Mörike K, Schwab M, Klotz U. Use of aminoglycosides in elderly patients. Pharmacokinetic and clinical considerations. *Drugs Aging*. 1997; 10: 259-77.
 28. Kakuda TN, Van Solingen-Ristea R, Aharchi F, De Smedt G, Witek J, Nijs S, Vyncke V, Hoetelmans RM. Pharmacokinetics and Short-Term Safety of Etravirine in Combination With Fluconazole or Voriconazole in

- HIV-Negative Volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2012 Feb 10. [Epub ahead of print]
29. Wang JT, Fang CT, Chen YC et al. Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2001; 47: 246. Letter.
 30. Mohammedi I, Descloux E, Argaud L, Le Scanff J, Robert D. Loading dose of vancomycin in critically ill patients: 15 mg/kg is a better choice than 500 mg. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 27: 259-62.
 31. 飯野靖彦、内田俊也、井関邦俊、今井圓裕、木村健二郎、塚本雄介、他：腎機能・尿所見の評価法。日本腎臓病学会編。CKD 診療ガイド，東京医学社，東京，2009；33-36.
 32. Cota JM, Burgess DS. Antifungal dose adjustment in renal and hepatic dysfunction: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Current Fungal Infection Reports*. 2010; 4: 120-8.
 33. 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.
 34. Tod MM, Padoin C, Petitjean O. Individualising aminoglycoside dosage regimens after therapeutic drug monitoring: simple or complex pharmacokinetic methods? *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40: 803-14
 35. Cuddy PG. Monitoring drug therapy in the intensive care unit. *Crit Care Nurs Q*. 2000; 22: 14-22.
 36. Catolico MM, Campbell S, Jones WN, Logan JL. Time course of gentamicin serum concentration rebound following hemodialysis. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987; 21(1 Pt 1): 46-9.
 37. Bauer LA. Rebound gentamicin levels after hemodialysis. *Ther Drug Monit*. 1982; 4: 99-101.
 38. Murphy JE, Austin ML, Frye RF. Evaluation of gentamicin pharmacokinetics and dosing protocols in 195 neonates. *Am J Health Syst Pharm*. 1998; 55: 2280-8.
 39. Knight JA, Davis EM, Manouilov K, Hoie EB. The effect of postnatal age on gentamicin pharmacokinetics in neonates. *Pharmacotherapy*. 2003; 23: 992-6.
 40. Stolk LM, Degraeuwe PL, Nieman FH, de Wolf MC, de Boer A. Population pharmacokinetics and relationship between demographic and clinical variables and pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Ther Drug Monit*. 2002; 24: 527-31.
 41. Kildoo CW, Lin LM, Gabriel MH, Folli HL, Modanlou HD. Vancomycin

- pharmacokinetics in infants: relationship to postconceptional age and serum creatinine. *Dev Pharmacol Ther.* 1989; 14: 77-83.
42. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1157-67.
 43. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2006; 45: 1077-97.
 44. Reynolds DJ, Aronson JK. ABC of monitoring drug therapy. Making the most of plasma drug concentration measurements. *BMJ.* 1993; 306: 48-51.
 45. Wood CA, Kohlhepp SJ, Kohnen PW, Houghton DC, Gilbert DN. Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986; 30: 20-4.
 46. Cimino MA, Rotstein C, Slaughter RL, Emrich LJ. Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. *Am J Med.* 1987; 83: 1091-7.
 47. 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.
 48. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Love ER, Eve MD, Fielding A. Coadministration of voriconazole and phenytoin: pharmacokinetic interaction, safety, and toleration. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 56 Suppl 1: 37-44.
 49. Wilson JF, Davis AC, Tobin CM. Evaluation of commercial assays for vancomycin and aminoglycosides in serum: a comparison of accuracy and precision based on external quality assessment. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52: 78-82.
 50. Smith PF, Petros WP, Soucie MP, Copeland KR. New modified fluorescence polarization immunoassay does not falsely elevate vancomycin concentrations in patients with end-stage renal disease. *Ther Drug Monit.* 1998; 20: 231-5.
 51. Kitagawa T, Fujiwara K, Tomonoh S, Takahashi K, Koida M. Enzyme immunoassays of kanamycin group antibiotics with high sensitivities using anti-kanamycin as a common antiserum: reasoning and selection of a heterologous enzyme label. *J Biochem.* 1983; 94: 1165-72.

Ⅲ. 各 論

Ⅲ-1 バンコマイシン

1. TDM の適応

- a. 4日以上バンコマイシン(VCM)治療を行う可能性のある場合に TDM を実施する¹ (B-II)。
- b. VCM 高用量投与例、重症感染症例、腎機能障害例 (透析も含む)、肥満または低体重患者、分布容積が予測困難な特殊病態症例では当初より TDM を計画する¹⁻⁵ (C1-III)。

2. PK-PD

- a. Area under the time-concentration curve (AUC) /最小発育阻止濃度 (MIC) ≥ 400 は臨床および細菌学的効果を予測する指標となるが^{6,7}、一般臨床ではルーチンの AUC 評価は推奨しない (C2-III)。その他の目的で AUC を算出する場合、2ポイント以上採血する。
- b. 実臨床ではトラフ値を AUC の代替指標とする (B-II)。ただし1日3回以上投与、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多いので注意が必要である。
- c. 腎毒性にはトラフ値を指標とし、ピーク濃度 (C_{peak}) を用いない⁷⁻¹⁰ (B-II)。
- d. 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)。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考慮する^{1,11} (C1-III)。

3. TDM の方法 (採血ポイントなど)

- a. トラフ値を測定する (B-II)。ルーチンでのピーク値測定は推奨しない¹ (C2-III)。
- b. 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 TDM を行う (B-II)。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症例があり、トラフ値過小評価の危険性を考慮する^{1,12} (C1-III)。
- c. 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場合、血行動態が不安定な症例、高用量の投与を行っている患者、腎機能低下や不安定な患者、腎障害ハイリスク患者では、より頻回の測定が必要になる (C1-III)。

- d. トラフ値は投与前 30 分以内に採血を実施する。C_{peak} を測定する場合には、組織分布が完了した時点における血中濃度とし、点滴終了後 1-2 時間で採血を行う^{13,14} (C1-III)。

4. TDM の目標値

- a. 目標トラフ値は 10-20 µg/mL に設定する^{15,16} (B-II)。
b. MRSA 感染症治療の有効性を高め^{15,16} (II)、また低感受性株を選択するリスクを避ける (III) ために、トラフ値 10 µg/mL 以上を維持する¹⁷⁻¹⁹ (B)。
c. トラフ値 20 µg/mL 以上は腎毒性の発現が高率となり推奨しない⁷⁻¹⁰ (D-II)。
d. 菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、肺炎 (院内肺炎、医療・介護関連肺炎)、重症皮膚軟部組織感染において、良好な臨床効果を得るためのトラフ値は 15-20 µg/mL を推奨する²⁰ (B-II)。

5. 初期投与設計 (投与方法 ; 投与量、投与間隔)

- a. 腎機能正常例においては 1 回 15-20 mg/kg (実測体重) を 12 時間毎に投与することを推奨する。ただし 1 日 3 g 以上の投与は慎重に行い 1 日 4 g を上限とする^{1,21} (C1-III)。
b. 持続投与は推奨しない¹ (D-II)。
c. 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^{1,22,23}、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)。
d. 通常量使用でも、心疾患合併、浮腫、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^{10,24,25} (C1-III)。
e. トラフ値 15-20 µg/mL を目標値とした場合の安全性に関する報告は限られており^{2,3,26-29}、初回投与は、通常投与量、またはトラフ値 10-15 µg/mL を目標とした投与設計にて行う。その後、初回 TDM の結果が得られた段階で、トラフ実測値、臨床経過や感染病巣の変化、分離 MRSA の MIC 値を参考に、必要と判断すれば、その段階で 15-20 µg/mL を目標とした投与設計を行う (C1-III)。
f. 重篤な感染症や前述の複雑性感染の場合は、最初から 15-20 µg/mL を狙った投与設計が必要なこともあるが、患者状態を十分把握し、腎毒性のリスクをふまえて投与量を決定する⁷ (C1-III)。
g. 重篤な感染症や前述の複雑性感染症の場合は、早期に血中濃度を上げるために初回のみローディングドーズ 25-30 mg/kg を考慮する^{1,30-32} (C1-III)。
h. VCM の MIC=2 µg/mL の MRSA が原因菌の場合は代替療法を考慮する³³⁻³⁸ (C1-III)。

- i. MIC=4 µg/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^{39,40} (B-II)。ただし テイコプラニンでは交差耐性の可能性がある。VISA に対するダプトマイシンの有効性に関しては今後の検討を要する^{41,42}。

6. 特殊病態、小児

- a. 腎機能低下時： 1 回量は 15-20 mg/kg (実測体重) を目安として、投与間隔を 24 時間またはそれ以上に延長して調整する^{2,43} (C1-III)。

b. 血液透析 (HD)

- 1) 初日は 15-25 mg/kg (実測体重) を 1 回投与する。ただし 15 mg/kg では目標血中濃度に達しない可能性があり、専門家はルーチンに初回におけるローディングドーズ (20-25 mg/kg) を推奨している⁴⁴⁻⁴⁸ (C1-III)。
- 2) 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⁴⁸ (C1-III)。
- 3) 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、通常使用開始後 1 週間以内に、透析日に合わせて TDM を実施する (C1-III)。
- 4) 投与量の変更のない場合、2 回目以降のルーチンに行われる TDM の必要性に関しては一定の意見はない (unresolved issue)。
- 5) 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⁴⁹⁻⁵² (C1-III)。
- 6) トラフ値は 20µg/mL 以下が望ましいが、透析患者において有害事象が高率となる血中濃度に関してはコンセンサスが得られていない (unresolved issue)。

c. 持続的血液ろ過透析 (CHDF)

- 1) 初回は 15-20 mg/kg (実測体重) を 1 回投与する⁵³。専門家はさらに高用量が必要としている (C1-III)
- 2) 維持量は 1 回通常量の半量 (7.5-10 mg/kg) を 24 時間毎に投与し、適宜 TDM で調節することを推奨する⁵³⁻⁵⁶ (C1-III)。
- 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に実施される場合は、TDM 結果により適宜増量が必要となる⁵⁶ (C1-III)。

- d. 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⁵⁷⁻⁵⁹ (B-II)。(3B)

e. 小児

- 1) 通常、小児 (幼児・学童) では初期に 1 回 15mg/kg を 1 日 4 回投与する。しかし遅くとも VCM 投与開始 3 日目までには血中濃度を測定し、必要に

応じて増量するなどの方策が必要である⁶⁰⁻⁶⁵ (C1-III)。12歳以上の青年では、成人に準ずるが、1回15mg/kgを1日3回投与する場合もある。

2) 小児でトラフ値15-20 µg/mLとした場合の有効性および安全性は今後の課題である⁶⁴ (unresolved issue)。

3) 重症患者では、ローディングドーズ 20-25 mg/kgを考慮する²⁰ (C1-III)。

7. 薬物間相互作用

特記すべきことはない。

8. 血中濃度測定法

FPIA法、PETNIA法、EMIT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 JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. 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. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int.* 2010; 77: 760-764.
3. 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.
4. 新留将吾, 草野充裕, 狩野美香, 陣上祥子, 福永栄子, 宮村重幸, 入江英治, 門脇大介, 平田純生. バンコマイシン投与設計における各種腎機能推算式の体格補正の必要性についての検討. *TDM 研究* 2011; 28: 92-101.
5. Nunn MO, Corallo CE, Aubron C, Poole S, Dooley MJ, Cheng AC. Vancomycin dosing: assessment of time to therapeutic concentration and predictive accuracy of pharmacokinetic modeling software. *Ann Pharmacother.* 2011; 45: 757-63.
6. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43: 925-42.
7. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: 975-81.
8. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, McGee WT, Reisman A, Chastre J. Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 621-9.
9. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 507-14.
10. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. 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.
11. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 483-6.
 12. 中島光好, 片桐謙, 尾熊隆嘉. 塩酸バンコマイシン点滴静注時の臨床第 I 相試験. *Chemotherapy.* 1992; 40: 210-24.
 13. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit.* 1998; 20: 139-48.
 14. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, Zokufa HZ, Rotschafer JC, Crossley KB, Riff LJ. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988; 32: 848-52.
 15. Mohr JF, Murray BE. Point: Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 1536-42.
 16. Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: 969-74.
 17. Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, Venkataraman L, Moellering RC, Eliopoulos GM. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57: 699-704.
 18. Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du Cros P, Grabsch EA, Roberts SA, Robson J, Read K, Bak N, Hurley J, Johnson PD, Morris AJ, Mayall BC, Grayson ML. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 521-8.
 19. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 448-51.
 20. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF; 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.
21. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52: 1330-6.
 22. Healy DP, Sahai JV, Fuller SH, Polk RE. Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1- and 2-hour infusions. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; 34: 550-4.
 23. Healy DP, Polk RE, Garson ML, Rock DT, Comstock TJ. Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987; 31: 393-7.
 24. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med*. 2010; 123: 182. e1-7.
 25. 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.
 26. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166:2138-44.
 27. Hermsen ED, Hanson M, Sankaranarayanan J, Stoner JA, Florescu MC, Rupp ME. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9: 9-14.
 28. Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am J Med*. 2010; 123: 1143-9.
 29. Kralovicová K, Spanik S, Halko J, Netroiva J, Studena-Mrazova M, Novotny J, Grausova S, Koren P, Krupova I, Demitrovicova A, Kukuckova E, Krcmery V Jr. Do vancomycin serum levels predict failures of vancomycin therapy or nephrotoxicity in cancer patients? *J Chemother*. 1997; 9:420-6
 30. Wang JT, Fang CT, Chen YC, Chang SC. Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 246.
 31. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function.

- Antimicrob Agents Chemother. 1984; 25: 433-7.
32. Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA. 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.
 33. Takesue Y, Nakajima K, Takahashi Y, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, Tsuchida T, Uchino M, Ikeuchi H. 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.
 34. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. 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.
 35. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, Alamo D, Ortega M, Lopez J, Mensa J. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 193-200.
 36. Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM, Stellrecht K. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52: 3315-20.
 37. Wang JL, Wang JT, Sheng WH, Chen YC, Chang SC. 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.
 38. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. 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.
 39. Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, Mohammed J, Jarvis WR, Perl TM, Tenover FC; 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.
 40. Tenover FC, Moellering RC 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.
41. Kelley PG, Gao W, Ward PB, Howden BP. 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.
 42. Cui L, Tominaga E, Neoh HM, Hiramatsu K. Correlation between Reduced Daptomycin Susceptibility and Vancomycin Resistance in Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 1079-82.
 43. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:1050-7.
 44. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Vancomycin dosing in patients on intermittent hemodialysis. *Semin Dial*. 2011; 24: 50-5.
 45. Barth RH, DeVincenzo N. Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: experience with 130 courses of therapy. *Kidney Int*. 1996; 50: 929-36.
 46. Brown M, Polisetty R, Gracely EJ, Cuhaci B, Schlecht HP. Weight-based loading of vancomycin in patients on hemodialysis. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 164-6.
 47. Pollard TA, Lampasona V, Akkerman S, Tom K, Hooks MA, Mullins RE, Maroni BJ. Vancomycin redistribution: dosing recommendations following high-flux hemodialysis. *Kidney Int*. 1994; 45: 232-7.
 48. Vandecasteele SJ, De Bacquer D, De Vriese AS. 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.
 49. Clark WR, Leyboldt JK, Henderson LW, Mueller BA, Scott MK, Vonesh EF. 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.
 50. Pollard TA, Lampasona V, Akkerman S, Tom K, Hooks MA, Mullins RE, Maroni BJ. Vancomycin redistribution: dosing recommendations following high-flux hemodialysis. *Kidney Int*. 1994; 45: 232-7.
 51. DeSoi CA, Sahm DF, Umans JG. Vancomycin elimination during high-flux hemodialysis: kinetic model and comparison of four membranes. *Am J Kidney Dis*. 1992; 20: 354-360.

52. Böhler J, Reetze-Bonorden P, Keller E, Kramer A, Schollmeyer PJ. Rebound of plasma vancomycin levels after haemodialysis with highly permeable membranes. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992; 42: 635-9.
53. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 1159-66.
54. DeIDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 58: 259-68.
55. Santré C, Leroy O, Simon M, Georges H, Guery B, Beuscart C, Beaucaire G. Pharmacokinetics of vancomycin during continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med.* 1993; 19: 347-50.
56. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2007; 46: 997-1038.
57. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeschoten E, Gupta A, Holmes C, Kuijper EJ, Li PK, Lye WC, Mujais S, Paterson DL, Fontan MP, Ramos A, Schaefer F, Uttley L; ISPD Ad Hoc Advisory Committee. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int.* 2005; 25: 107-31.
58. Gilbert B, Robbins P, Livornese LL Jr. Use of antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23: 899-924.
59. Montañés Pauls B, Almiñana MA, Casabó Alós VG. Vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with peritonitis. *Eur J Pharm Sci.* 2011; 43: 212-6.
60. Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, Guglielmo BJ. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 398-402.
61. Broome L, So TY. An evaluation of initial vancomycin dosing in infants, children, and adolescents. *Int J Pediatr.* 2011 Oct 23. [Epub ahead of print]
62. Kim DI, Im MS, Choi JH, Lee J, Choi EH, Lee HJ. Therapeutic monitoring of vancomycin according to initial dosing regimen in pediatric patients. *Korean J Pediatr.* 2010; 53: 1000-5.
63. Eiland LS, English TM, Eiland EH 3rd. Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients. *Ann Pharmacother.* 2011; 45: 582-9.

64. 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.
65. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. *Ther Drug Monit.* 1998; 20: 612-8.

Ⅲ-2 テイコプラニン

1. TDM の適応

- a. 安全性の面からのルーチンの TDM 実施の必要性はコンセンサスが得られていない¹⁻⁴ (C2-Ⅲ)。
- b. テイコプラニン (TEIC) の血中濃度は予測困難であり、効果発現を目的に 4 日以上 TEIC 治療を受ける患者は、TDM 実施を考慮する^{2,5-7} (B-Ⅱ)。

2. PK-PD

- a. 臨床および細菌学的効果に関する PK-PD パラメータは確立していない⁸⁻¹³。
- b. TDM においてはトラフ値を評価する^{2,4,5,14-16} (B-Ⅱ)。
- c. ピーク濃度 (C_{peak}) の採血の時期は確立されておらず、測定の意義はない^{2,4,5,13-16} (D-Ⅱ)。

3. TDM の方法 (採血ポイントなど)

- a. TEIC は半減期が長く (分布容積が比較的大きく、クリアランスが小さい)、定常状態への到達が遅れる¹³。
- b. 負荷投与を行った症例では腎機能に関わらず 3 日間投与後、4 日目に TDM を行う (B-Ⅱ)。早期に有効域を確保する目的で 3 日目に TDM を実施した場合、定常状態に到達していないことを考慮する^{5,6,15-19}。
- c. 何らかの理由で、前日に 1 日 2 回の負荷投与を行った場合、トラフ値の採血は最終投与から 18 時間以上経過してから行うことが望ましい¹³ (C1-Ⅲ)。
- d. 投与設計を変更した症例、腎機能低下例、重症感染例では 2 回目以降の TDM を実施する。通常は 1 週間に 1 度であるが、病態次第では頻回な実施を考慮する¹⁵ (C1-Ⅲ)。

4. TDM の目標値

- a. 目標トラフ値は 10-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定する^{2,4,16-20} が、専門家は 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を推奨している^{21,22} (C1-Ⅲ)。
- b. 重症例^{19,23-28} や複雑性感染症 (心内膜炎²⁹⁻³²、骨関節感染症³³ など) では、良好な効果を得るために目標トラフ値を 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に設定する (B-Ⅱ)。
- c. トラフ値が 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上での高い有効率に関する報告はなく、またコストの面を考慮し³⁴⁻³⁷、本剤を 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で維持することは推奨しない (C2-Ⅲ)。
- d. トラフ値が 40-60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では、腎障害、血液毒性、肝障害などの副作用が報告されている³⁸⁻⁴¹。

5. 初期投与設計（投与方法；投与量、投与間隔）

- a. より早期に定常状態に達するために負荷投与を行う^{18,21} (B-II)。
- b. 初回の TDM でトラフ値を 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上とするためには、一般的なローディングドーズ(初日のみ 400mg を 2 回)では不十分であり、専門家は 400 mg (6 mg/kg)、1 日 2 回の 2 日間連続投与を推奨している^{17,18} (C1-III)。さらなる高用量レジメンについても検討されている^{17,19,42-49}。

6. 特殊病態、新生児・小児

- a. 腎機能低下時：腎機能低下患者においても、初日よりローディングドーズを含め 3 日間は腎機能正常者と同じ投与を行う。その後は投与間隔の延長または 1 回投与量の減量を行う^{5,18,47,48,50-53} (C1-III)。
- b. 血液透析 (HD)
 - 1) 初日より 3 日間は腎機能正常者と同じ投与方法を行い、初回の TDM 実施時期も同様とする。TDM が HD 日の場合は HD 前に採血するのが実際的である^{53,54} (C1-III)。
 - 2) 維持投与量は透析日のみ投与する。透析除去率は他の抗菌薬と比較し低いことを考慮し、透析後に 3-6 mg/kg を目安として 1 回投与し、TDM で調節する^{53,54} (C1-III)。
 - 3) 2 回目以降の TDM はコンセンサスが得られていないが、頻度は 1 週間に 1 回を目安とし、一般に透析日に合わせて行う (C1-III)。
- c. 持続的血液ろ過透析 (CHDF)
 - 1) 初日より 3 日間は腎機能正常者と同じ投与方法を行い、初回の TDM 実施時期も同様とする^{55,56} (C1-III)。
 - 2) 維持投与量は 48 時間毎に 3-6 mg/kg 投与(または 1 回 3mg/kg 連日投与)を目安とし、TDM で調節する^{55,56} (C1-III)。
 - 3) 2 回目以降の TDM 実施時期に関してコンセンサスは得られていないが、頻度は 1 週間に 1 回を目安とする(C1-III)。
- d. 低アルブミン血症：投与量から予想されるよりも血中濃度が低くなることもあるが、その臨床的意義については不明である⁵⁷⁻⁵⁹ (unresolved issue)。
- e. 小児：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、維持投与量として 10 mg/kg を 24 時間ごとに投与し TDM で調節する⁶⁰⁻⁶⁴ (C1-III)。この標準投与量ではトラフ濃度 15 $\mu\text{g/mL}$ 以上を維持できない可能性があるが⁶³、小児における高用量投与についてはエビデンスがなく、今後の課題である (unresolved issue)。
- f. 新生児：初回 16 mg/kg、以後 8 mg/kg を 24 時間毎に投与し TDM で調節する^{60,65-67}(C1-III)。

7. 薬物間相互作用

特記すべきことはない。

8. 血中濃度測定法

FPIA 法では、CRP 高値の患者や高コレステロール血症患者における TEIC 測定値への影響が報告されているため、注意して評価する。

参考文献

1. Spencer CM, Bryson HM. Teicoplanin: a pharmacoeconomic evaluation of its use in the treatment of Gram-positive infections. *PharmacoEconomics*. 1995; 7: 357-74.
2. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 5: 589–608.
3. Bonnet RM, Mattie H, de Laat JA, Schoemaker HC, Frijns JH. Clinical ototoxicity of teicoplanin. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004; 113: 310-2.
4. Tobin CM, Lovering AM, Sweeney E, MacGowan AP. Analyses of teicoplanin concentrations from 1994 to 2006 from a UK assay service. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 2155-7.
5. 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.
6. Davey PG, William AH. 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: 51–60.
7. 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.
8. Kuti JL, Kiffer CR, Mendes CM, Nicolau DP. 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.
9. Knudsen JD, Fursted 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.
10. MacGowan AP. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. *Ther Drug Monit*. 1998; 20: 473–7.
11. Knudsen JD, Fursted 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.
12. 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.
 13. Traina GL, Bonati M. Pharmacokinetics of teicoplanin in man after intravenous administration. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1984; 12:119-28.
 14. 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.
 15. 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: 119-124
 16. Harding I, MacGowan AP, 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.
 17. Outman WR, Nightingale CH, Sweeney KR, Quintiliani R. Teicoplanin pharmacokinetics in healthy volunteers after administration of intravenous loading and maintenance doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990; 34: 2114-7.
 18. Brink AJ, Richards GA, Cummins RR, 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.
 19. 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.
 20. Gilbert DN, Wood CA, Kimbrough RC. Failure of treatment with teicoplanin at 6 milligrams/kilogram/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infection. The Infectious Diseases Consortium of Oregon. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 79-8.
 21. 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.

22. Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Wada Y, Tsuchida T, et al. Evaluation of teicoplanin dosing designs to achieve a new target trough concentration. *J Infect Chemother*. 2011 Nov 9. [Epub ahead of print]
23. 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) . テイコプラニンにおける血中トラフ濃度 20 μ g/mL 以上の臨床的効果、安全性. *日化療会誌*. 2012. 60 : 501-5
24. Davey PG, Williams AH. 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.
25. MacGowan A, White L, Reeves D, Harding I. Retrospective review of serum teicoplanin concentrations in clinical trials and their relationship to clinical outcome. *J Infect Chemother*. 1996; 2: 197-208.
26. Schaison G, Graninger W, Bouza E. Teicoplanin in the treatment of serious infection. *J Chemother*. 2000; 12(Suppl 5): 26-33.
27. Gordts B, Firre E, Jordens P, Legrand JC, Maertens J, Struelens M: National guidelines for the judicious use of glycopeptides in Belgium. *Clin Microbiol Infect*. 2000; 6: 585-92.
28. Schmit JL. Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review. *Clin Infect Dis*. 1992; 15: 302-6.
29. Wilson AP, Gaya H. Treatment of *endocarditis with teicoplanin*: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother*. 1996; 38: 507-21.
30. Leport C, Perronne C, Massip P, Canton P, Leclercq P, Bernard E, Lutun P, Garaud JJ, Vilde JL. Evaluation of teicoplanin for treatment of endocarditis caused by gram-positive cocci in 20 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989; 33: 871-6.
31. Greenberg RN. Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; 34: 2392-7.
32. Boumis E, Gesu G, Menichetti F, Ranieri M, Rinaldi M, Suter F, et al; GISIG (Gruppo Italiano di Studio sulle Infezioni Gravi) Working Group on Bloodstream Infections and Endocarditis. 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.
33. LeFrock JL, Ristuccia AM, Ristuccia PA, Quenzer RW, Haggerty PG, Allen JE, et al. Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections.

- Eur J Surg. 1992; 567: 9–13.
34. Nathwani D, Barlow GD, 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.
 35. Grau S, Mateu-de Antonio J, Soto J, Marín-Casino M, Salas E. Pharmacoeconomic evaluation of linezolid versus teicoplanin in bacteremia by Gram-positive microorganisms. *Pharm World Sci.* 2005; 27: 459-64.
 36. Portolés A, Palau E, Puerro M, Vargas E, Picazo JJ. Health economics assessment study of teicoplanin versus vancomycin in Gram-positive infections. *Rev Esp Quimioter.* 2006; 19: 65-75.
 37. Sancar AA, Yegenoglu S, de Vries R, Postma MJ, Simsek N, Pechlivanoglou P, et al. Vancomycin vs teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections: a pharmacoeconomic analysis in a Turkish University Hospital. *Pharm World Sci.* 2008; 30: 916-23.
 38. 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.
 39. Frye RF, Job ML, Dretler RH, Rosenbaum BJ. Teicoplanin nephrotoxicity: first case report. *Pharmacotherapy.* 1992; 12: 240-2.
 40. Wilson APR, Gruneberg RN. Safety. In: *Teicoplanin: The first decade.* Abingdon, UK: The Medicine Group 1997; 137-44.
 41. 早川太朗, 岸本仁文, 瀧野敦子, 中山英夫, 門田孝子, 芝田信人, 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.
 42. 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.
 43. Matsumoto K, Kanazawa N, Ikawa K, Fukamizu T, Shigemi A, Yaji K, et al. Determination of teicoplanin trough concentration target and appropriate total dose during the first 3 days: a retrospective study in patients with MRSA infections. *J Infect Chemother.* 2010; 16: 193–199.
 44. Wilson APR, Gruneberg RN, Neu H. Dosage recommendations for teicoplanin. *J Antimicrob Chemother.* 1993; 32: 792–6.
 45. Wang JT, Liao HI, Wu Lin FL, Chang SC. 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.
46. Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Takahashi Y, Ishihara M, et al: Optimal loading dose regimen of teicoplanin (TEIC) to achieve revised higher therapeutic level (Cmin) in patients with complicated MRSA (c-MRSA) infections (A2-015, abstract). 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2011, Chicago
 47. 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.
 48. Sato M, Chida K, Suda T, Muamatsu H, Suzuki Y, Hashimoto H, et al. Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by optimal drug monitoring and outcome in terms of optimal trough level. *J Infect Chemother* 2006; 12: 185–9.
 49. Lamont E, Seaton RA, Macpherson M, Semple L, Bell E, Thomson AH. Development of teicoplanin dosage guidelines for patients treated within an outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) programme. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64: 181–7.
 50. Wada DR, Drover DR, Lemmens HJ. Determination of the distribution volume that can be used to calculate the intravenous loading dose. *Clin Pharmacokinet*. 1998; 35: 1-7.
 51. 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.
 52. Bonati M, Traina GL, Villa G, Salvadeo A, Gentile MG, Fellin G, Rosina R, Cavenaghi L, Buniva G. Teicoplanin pharmacokinetics in patients with chronic renal failure. *Clin Pharmacokinet*. 1987; 12: 292-301.
 53. Falcoz C, Ferry N, Pozet N, Cuisinaud G, Zech PY, Sassard. Pharmacokinetics of teicoplanin in renal failure. *J. Antimicrob Agents Chemother*. 1987; 3: 1255-62.
 54. Thalhammer F, Rosenkranz AR, Burgmann H, Graninger W, Hollenstein U, Schenk P, Thalhammer-Scherrer R, Traindl O, Hörl WH, Breyer S. Single-dose pharmacokinetics of teicoplanin during hemodialysis therapy using high-flux polysulfone membranes. *Wien Klin Wochenschr*. 1997 23; 109:362-5.
 55. 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.
56. 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.
 57. Bailey EM, Rybak M, Kaatz GW. Comparative effect of protein binding on the killing activities of teicoplanin and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 1089-1092.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. 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.
 62. Reed MD, Yamashita TS, Myers CM, Blumer JL. The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children. *J Antimicrob Chemother.* 1997; 39: 789-96.
 63. Dufort G, Ventura C, Olivé T, Ortega JJ. Teicoplanin pharmacokinetics in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15: 494-8.
 64. 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.
 65. Kacet N, Dubos JP, Roussel-Delvallez M, Storme L, Pierrat V, Rousseau S, Lequien P. Teicoplanin and amikacin in neonates with staphylococcal infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12: S10-S20.
 66. Degraeuwe PL, Beuman GH, van Tiel FH, Maertzdorf WJ, Blanco CE. Use of teicoplanin in preterm neonates with staphylococcal late-onset neonatal sepsis. *Biol Neonate.* 1998; 73: 287-94.
 67. Fanos V, Kacet N, Mosconi G. A review of teicoplanin in the treatment of serious neonatal infections. *Eur J Pediatr.* 1997; 156: 423-7.

Ⅲ-3 アルベカシン

1. TDM の適応

アルベカシン (ABK) において、1 日 1 回投与で 5 日間以上治療を行う可能性のある場合、TDM を実施する¹ (C1-Ⅲ)。

2. PK-PD

臨床および細菌学的効果の評価は、ピーク濃度 [C_{peak} /最小発育阻止濃度 (MIC)] で行うことが望ましい^{1,4} (C1-Ⅲ)。ただし最高血中濃度 (C_{max}) による報告が多く C_{peak} での成績は限られる。

3. TDM の方法 (採血ポイントなど)

- a. 定常状態にバンコマイシンやテイコプラニンなどよりも早期に達するため、腎機能正常者においては初回 TDM は投与 2 日目でも可能である。ただし初回投与時間や腎機能の影響も考慮し、3 日目 (1 日 1 回投与では 3 回目投与時) における TDM 実施は実際的である (C1-Ⅲ)。
- b. 初回 TDM 後は 1 週間に 1 回の TDM 実施を推奨する。ただし、以下の場合にはより頻回の測定が必要となる; TDM にて投与計画を変更、血行動態不安定、高用量投与、腎機能低下または不安定、腎障害ハイリスク (C1-Ⅲ)。
- c. トラフ値は投与前 30 分以内に採血を実施する。 C_{peak} を測定する場合には、組織分布が完了した時点における血中濃度とし、点滴開始 1 時間後 (30 分で投与した場合、終了 30 分後) に採血を行うことを推奨する (C1-Ⅲ)。
- d. 腎毒性発生予防を目的としたモニタリングには、トラフ値が推奨される^{4,5} (B-Ⅱ)。
- e. 耳毒性発症と ABK 濃度 (トラフ値, C_{peak}) および総投与量との関連性は不明である⁶ (unresolved issue)。

4. TDM の目標値

- a. 臨床効果と $C_{max}/MIC \geq 8$ が相関し、目標 C_{max} 9–20 $\mu\text{g/mL}$ が報告されているが、専門家は、 C_{peak} で評価し 15–20 $\mu\text{g/mL}$ を推奨している。ただし上限値に関しては明確な証拠はない^{1,5,7,8} (C1-Ⅲ)。
- b. 腎機能障害の観点からトラフ値は 2 $\mu\text{g/mL}$ 未満とする^{4,5} (B-Ⅱ)。

5. 初期投与設計 (投与方法; 投与量、投与間隔)

- a. ABK の初期投与設計では、理想体重に基づいて投与設計を行う。病的肥満患者では補正体重を用いる⁹ (C1-Ⅲ)。
- b. 有効性と安全性の観点から 1 日 1 回投与を推奨する^{1,3,4,10} (B-Ⅱ)。

- c. 1回投与量 200 mg が承認されている。腎機能正常者における重症感染症では、目標濃度を達成するために専門家は 300 mg (5.5–6.0 mg/kg) を必要としているが、その安全性に関する証拠は限られている^{1,3,4,7,8,10} (C1-III)。

6. 特殊病態、新生児・小児

- 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はコンセンサスが得られていない (unresolved issue)。
- b. 血液透析 (HD)
- 1) HD 時における ABK の投与方法についてはコンセンサスが得られていない (unresolved issue)。
 - 2) 初回を除き HD 後に抗菌薬を投与する。トラフ値の採血は原則 HD 前に行う。C_{peak} は通常どおり測定する (C1-III)。
- c. 新生児・小児
- 1) 新生児への投与に際しては、受胎後週数 (PCA) を考慮する¹¹ (C1-III)。
 - 2) 小児および新生児では ABK 4-6 mg/kg (投与間隔 12 時間 または 24 時間 または 48 時間) を初期投与量とし、C_{peak} とトラフ値を測定して 1 回投与量と投与間隔を調整する^{1,12} (C1-III)。

7. 薬物間相互作用

特記すべきことはない。

8. 血中濃度測定法

免疫学的測定法による体外診断用医薬品として、FPIA 法に代わりラテックス凝集免疫比濁法が供給される予定である。

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. 抗原抗体反応や酵素反応を利用した測定法 (FPIA など) では、検体中に他のアミノグリコシドが存在していると、交差反応を認め定量値が偽高値となることがある¹³。
- b. 検体中に高濃度の β-ラクタム系薬が存在しているとアミノグリコシド系薬が分解するため、採血後直ちに測定するか冷凍保存する¹⁴⁻¹⁶。

参考文献

1. 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.
2. 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. *日本化学療法学会雑誌*. 2004; 52: 469-73.
3. 相川直樹, 河野 茂, 賀来満夫, 渡辺 彰, 山口恵三, 谷川原祐介. MRSA 感染症患者に対する arbekacin 200mg 1 日 1 回投与の治療効果. *日化療会誌*. 2008; 56: 299-312.
4. 小林昌宏, 齊京明子, 相馬一亥, 矢後和夫, 砂川慶介. PK/PD 解析に基づく arbekacin の至適投与法. *日本化学療法学会雑誌*. 2006; 54: 18-24.
5. 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.
6. Suzuki K. Efficacy and safety of arbekacin for staphylococcal infection in the NICU. *Pediatr Int*. 2003; 45: 301-6.
7. 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. *日本化学療法学会雑誌*. 2011; 59: 597-604.
8. Yamamoto Y, Izumikawa K, Hashiguchi K, Fukuda Y, Kobayashi T, Kondo A, Inoue Y, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Kakeya H, Yanagihara K, Kohno S. 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.
9. Traynor AM, Nafziger AN, Bertino JS Jr. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39: 545-8.
10. 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 回投与法の有用性検討. *TDM 研究*. 2010; 27: 98-110.
11. 木村利美, 佐藤雅彦, 野々山勝人, 矢後和夫, 石井正浩, 砂川慶介. Arbekacin の新生児母集団パラメータ解析に基づいた初期投与法の再評価. *日本化学療法学会雑誌*. 2006; 54: 520-5.
12. 木下大介. 新しい推奨ピーク値を目標とした新生児に対するアルベカシン 1 日 1 回投与法の検討. *感染症学雑誌*. 2010; 84: 727-33.
13. Place JD, Thompson SG, Clements HM, Ott RA, Jensen FC. Gentamicin

- substrate-labeled fluorescent immunoassay containing monoclonal antibody. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983; 24: 246-51.
14. Farchione LA. Inactivation of aminoglycosides by penicillins. *J Antimicrob Chemother.* 1981; 8 Suppl A: 27-36.
 15. Fuchs PC, Stickel S, Anderson PH, Barry AL, Shilling S. In vitro inactivation of aminoglycosides by sulbactam, other beta-lactams, and sulbactam-beta-lactam combinations. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 182-4.
 16. Pickering LK, 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.

Ⅲ-4 アミカシン・ゲンタマイシン・トブラマイシン

1. TDM の適応

- a. 5 日以上投与する可能性がある場合、下記の症例において TDM を行うことを推奨する^{1,2}。
 - 1) 添付文書用量を超えて使用する場合（欧米の標準量）¹（C1-Ⅲ）。
 - 2) 感染性心内膜炎患者³（B-Ⅱ）。
 - 3) 日本における添付文書に基づいた投与症例では、腎機能低下例、腎毒性のある薬剤 [バンコマイシン（VCM）、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⁴（C1-Ⅲ）。
- b. 上記以外でも、高齢者や長期投与例では安全性の面から TDM 実施を考慮する⁵⁻⁷（C1-Ⅲ）。
- c. 1 日分割投与例において、TDM の結果は安全性の評価とし、有効性評価に用いない³（C1-Ⅲ）。
- d. 投与量や投与間隔に関して投与方法を再考したい施設においては、啓発目的で上記以外でも TDM 実施を考慮する（C1-Ⅲ）。

2. PK-PD

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) または area under the time-concentration curve (AUC) / MIC と相関する。アミカシン (AMK)、GM、トブラマイシン (TOB) では $C_{peak}/MIC \geq 8-10$ が必要とされている⁸⁻¹³（B-Ⅱ）。

3. TDM の方法（採血ポイントなど）

- a. C_{peak} とトラフ値を測定する。 C_{peak} は有効性の評価、トラフ値は腎毒性発現の評価に用いる¹⁴⁻¹⁶（B-Ⅱ）。
- b. 定常状態に VCM やテイコプラニンなどよりも早期に達するため、腎機能正常者において初回 TDM は投与 2 日目でも可能である。ただし初回投与時間や腎機能の影響も考慮し、3 日目（1 日 1 回投与では 3 回目投与時）における TDM 実施は実際的である（C1-Ⅲ）。
- c. 初回 TDM 後は少なくとも 1 週間に 1 回の TDM 実施を推奨する。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）。
- d. トラフ値は投与前 30 分以内に採血を実施する。 C_{peak} を測定する場合には、組織分布が完了した時点における血中濃度とし、点滴開始 1 時間後（30 分で投与した場合、終了 30 分後）に採血を行うことを推奨する^{8,9}（C1-Ⅲ）。
- e. TDM は腎毒性の頻度を減少させる^{15,16}（C1-Ⅲ）。

- f. 耳毒性は遺伝的要因や投与期間・総投与量が関連していると考えられており、TDMによる予防効果はコンセンサスが得られていない^{17,18} (C2-III)。

4. TDMの目標値

表 各アミノグリコシド系薬における目標 C_{peak} と血中トラフ濃度(B-II)

	抗菌薬	C_{peak}	トラフ値	
			1日1回投与	1日分割投与
一般的感染症	AMK ¹⁹	56–64 $\mu\text{g/mL}$	<1 $\mu\text{g/mL}$	<10 $\mu\text{g/mL}$
	GM/TOB ²	20 (15–25) $\mu\text{g/mL}^*$	<1 $\mu\text{g/mL}$	<2 $\mu\text{g/mL}$
細菌性心内膜炎	GM ³	3–5 $\mu\text{g/mL}$	–	<1 $\mu\text{g/mL}$

*; 20 $\mu\text{g/mL}$ を目標に 5–7 mg/kg を投与した結果から、15–25 $\mu\text{g/mL}$ の範囲を治療域の目安と考えることができる。

5. 初期投与設計 (投与方法；投与量、投与間隔)

- a. 理想体重に基づいて投与設計を行う。病的肥満患者では補正体重を用いる²⁰ (B-II)。
- b. 初期投与量
 - 1) AMK ; 1回 15 mg/kg を 24 時間毎に投与する^{10,19} (B-II)。
 - 2) GM, TOB ; 1回 5–7 mg/kg を 24 時間毎に投与する^{2,21,22} (B-II)。
 - 3) GM (感染性心内膜炎) ; 1 mg/kg を 12 時間毎または 8 時間毎に投与する³ (C1-III)。

6. 特殊病態、新生児・小児

- a. 腎機能低下時：投与間隔または投与量を調節する²²。専門家は投与間隔の延長を優先しているが、間隔が数日以上となった場合の妥当性は不明である (C1-III)。
- b. 血液透析 (HD)
 - 1) 一般に下記の投与方法が記載されているが、1日1回投与を基準とした成績は示されていない。
 - ① AMK ; 1回 3.0 mg/kg を 48 時間毎の投与を基本とし、透析日は透析後に投与し、TDM で調節する²³ (C1-III)。
 - ② GM, TOB ; 1回 1.0–2.0 mg/kg を 48 時間毎の投与を基本とし、透析日は透析後に投与、TDM で調節する²³ (C1-III)。

2) 初回を除き HD 後に抗菌薬を投与する。トラフの採血は原則 HD 前に行う。
 C_{peak} は通常どおり測定する²³ (C1-III)。

c. 持続的血液ろ過透析 (CHDF)

1) AMK ; 初回負荷量 10mg/kg 投与後、維持量として 7.5 mg/kg を 24-48 時間毎の投与を目安とし、TDM で調節する²⁴ (C1-III)。

2) GM/TOB ; 初回 3mg/kg。以降 2 mg/kg を 24-48 時間毎の投与を目安とし、TDM で調節する²⁴ (C1-III)。

d. 新生児・小児

1) AMK ; 5.0–7.5 mg/kg を 8 時間毎、または 20 mg/kg (新生児では 15–20 mg/kg) を 1 日 1 回投与する²⁵⁻²⁷ (C1-III)。

2) GM/TOB ; 小児では GM 4.5–7.5 mg/kg を、新生児では GM 4.0–5.0 mg/kg を 1 日 1 回投与する^{25,28} (C1-III)。

7. 薬物間相互作用

特記すべきことはない。

8. 血中濃度測定法

免疫学的測定法 (HEIA 法、FPIA 法、KIMS 法など) 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. 抗原抗体反応や酵素反応を利用した測定法 (FPIA など) では、検体中に他の AGs 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²⁹。

b. 検体中に高濃度の β -ラクタム系薬が共存していると AGs が分解するため、採血後直ちに測定するか冷凍保存する³⁰⁻³²。

参考文献

1. van Lent-Evers NA, Mathôt RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit.* 1999; 21: 63-73.
2. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 650-5.
3. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, Sandoe JA, Spry MJ, Watkin RW; Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. 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.
4. Gerberding JL. Aminoglycoside dosing: timing is of the essence. *Am J Med.* 1998; 105: 256-8.
5. Zaske DE, Strate RG, Kohls PR. Amikacin pharmacokinetics: wide interpatient variation in 98 patients. *J Clin Pharmacol.* 1991; 31: 158-63.
6. Zaske DE, Cipolle RJ, Rotschafer JC, Solem LD, Mosier NR, Strate RG. Gentamicin pharmacokinetics in 1,640 patients: method for control of serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982; 21: 407-11.
7. Solomkin JS, Fant WK, Rivera JO, Alexander JW. Randomized trial of imipenem/cilastatin versus gentamicin and clindamycin in mixed flora infections. *Am J Med.* 1985; 78: 85-91.
8. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987; 155: 93-9.
9. Stratford BC, Dixon S, Cobcroft AJ. Serum levels of gentamicin and tobramycin after slow intravenous bolus injection. *Lancet.* 1974; 1(7854): 378-9.
10. Maller R, Ahrne H, Holmen C, Lausen I, Nilsson LE, Smedjegård 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.
11. Craig WA. Optimizing aminoglycoside use. *Crit Care Clin.* 2011; 27: 107-21.

12. Blaser J. Efficacy of once- and thrice-daily dosing of aminoglycosides in in-vitro models of infection. *J Antimicrob Chemother.* 1991; 27 Suppl C: 21-8.
13. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis.* 1984; 149: 443-8.
14. Zelenitsky SA, Harding GK, Sun S, Ubhi K, Ariano RE. Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52: 668-74.
15. Streetman DS, Nafziger AN, Destache CJ, Bertino AS Jr. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy.* 2001 ;21: 443-51.
16. Slaughter RL, Cappelletty DM. Economic impact of aminoglycoside toxicity and its prevention through therapeutic drug monitoring. *Pharmacoeconomics.* 1998 ; 14: 385-94.
17. McCormack JP, Jewesson PJ. A critical reevaluation of the "therapeutic range" of aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 1992; 14: 320-39.
18. Gilbert DN. Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 399-405.
19. Maller R, Isaksson B, Nilsson L, Sörén L. A study of amikacin given once versus twice daily in serious infections. *J Antimicrob Chemother.* 1988 ; 22: 75-9.
20. Traynor AM, Nafziger AN, Bertino JS Jr. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39:545-8.
21. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, Dunagan WC. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 786-95.
22. Gilbert DN. Meta-analyses are no longer required for determining the efficacy of single daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 816-9.
23. Gilbert B, Robbins P, Livornese LL Jr. Use of antibacterial agents in renal failure. *Med Clin North Am.* 2011; 95: 677-702.
24. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 1159-66.
25. Kraus DM, Pai MP, Rodvold KA. Efficacy and tolerability of

- extended-interval aminoglycoside administration in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2002; 4: 469-84.
26. 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.
 27. Sherwin CM, Svahn S, Van der Linden A, Broadbent RS, Medicott NJ, Reith DM. Individualised dosing of amikacin in neonates: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65: 705-13.
 28. Miron D. Once daily dosing of gentamicin in infants and children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 1169-73.
 29. Place JD, Thompson SG, Clements HM, Ott RA, Jensen FC: Gentamicin Substrate-Labeled Fluorescent Immunoassay Containing Monoclonal Antibody. *Antimicrob Agents Chemother*.1983 ; 24 : 246-51.
 30. Farchione LA. Inactivation of aminoglycosides by penicillins. *J Antimicrob Chemother*. 1981; 8 Suppl A: 27-36.
 31. Fuchs PC, Stickel S, Anderson PH, Barry AL, Shilling S. In vitro inactivation of aminoglycosides by sulbactam, other beta-lactams, and sulbactam-beta-lactam combinations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35: 182-4.
 32. Pickering LK, 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.

Ⅲ-5. ボリコナゾール

1. TDM の適応

- a. 臨床効果が乏しい場合、また毒性が認められた場合は TDM 実施を推奨する¹⁻⁸ (B-II)。
- b. 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³ (C1-III)。
- c. 視覚障害の有害事象は血中濃度上昇と関連性があるが、一過性の報告が多い。視覚障害が続く時には、TDM を実施し評価を行う⁸⁻¹⁰ (C1-III)。
- d. ボリコナゾール (VRCZ) の代謝酵素である Cytochrome P450 (CYP) の分子種の活性に大幅な変動があるため、代謝される薬剤と併用する場合に TDM を考慮する¹¹ (B-II)。
- e. 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 を考慮する^{2, 12, 13} (C1-III)。
- f. 小児では血中濃度の変動が大きいため TDM を考慮する¹⁴⁻¹⁹ (C1-III)。

2. PK-PD

- a. 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^{20, 21} (C1-III)。
- b. 臨床的にはトラフ/MIC も代替指標となる^{20, 22} (B-II)。
- c. 経口投与の bioavailability は高く、注射薬と同等な PK が得られる²³。
- d. CYP2C19 の遺伝子多型も毒性の主要な決定因子の 1 つである。代謝能が欠損あるいは低下している poor metabolizer の発現頻度はアジア人で高い²⁴⁻²⁸。

3. TDM の方法 (採血ポイント等)

- a. 通常投与では 5-7 日目に定常状態に達するため、採血はそれ以降に実施する^{29, 30} (B-II)。
- b. トラフ値を測定する (B-II)。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^{7, 8, 18, 19, 31} (C2-III)。

4. TDM の目標値

- a. 有効性の面から目標トラフ値を $\geq 1-2 \mu\text{g/mL}$ とする^{1-6, 8} (B-II)。
- b. 安全性の面からトラフ値が $4-5 \mu\text{g/mL}$ を超える場合には肝障害に注意する^{1, 4, 5, 8, 32-36} (B-II)。
- c. ボリコナゾール (VRCZ) は非線形の薬物動態を示すため、予想外の異常値の場合、投与量を変更した場合は、再度血中濃度を確認する^{29, 37} (B-II)。
- d. 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上で、TDM

を行いデータの評価を行う^{38, 39} (C1-III)。

5. 初期投与設計 (投与方法 ; 投与量、投与間隔)

VRCZ は投与初日に 6mg/kg を 1 日 2 回 ; 2 日目以降は維持用量として 3-4 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与する。経口投与では投与初日に 1 回 300 mg を 1 日 2 回、2 日目以降は維持用量として 1 回 150-200 mg 1 日 2 回食間を考慮する。体重が 40kg 未満の患者には、経口投与では投与初日に 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は維持用量として 1 回 100 mg 1 日 2 回食間とし効果不十分の場合 150 mgまで増量を考慮する^{23, 40} (B-II)。

6. 特殊病態、小児

- a. 腎機能低下時 : 経口 VRCZ の腎臓を介する排泄量は極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β-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⁴⁰ (B-II)。
- b. 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、皮膚反応及び肝機能検査値など全身状態を観察する必要がある⁴¹⁻⁴³ (C1-III)。
- c. 肝機能低下時
 - 1) 軽度の肝機能低下患者 (Child-Pugh 分類クラス A 及び 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⁴⁴ (B-II)。
 - 2) 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⁴⁵ (unresolved issue)。
- d. 小児
 - 1) 現在、日本での適応を有していないが、海外では 7 mg/kg/日での投与が承認されている。日本では負荷投与を含めた高用量投与について検討が進められている^{15, 16, 18, 46, 47} (B-II)。
 - 2) 成人と比較すると肝での代謝速度が大きいいため血中濃度が低下する可能性がある^{14, 18, 48, 49}。
 - 3) 経口投与する場合、bioavailability は成人より低率となる¹⁷。

7. 薬物間相互作用

- 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^{11, 24, 50, 51} (B-II)。
- 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⁵²⁻⁵⁵ (B-II)。

8. 血中濃度測定法

測定には高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 法が推奨され、測定に影響を与える因子の報告はない⁵⁶⁻⁷⁵ (B-III)。

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 SM, Ambrose PG, 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.(Japanese)
6. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, Marriott D. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 927-33.
7. Kuo IF, Ensom MHH. 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 Jan 11. [Epub ahead of print]
9. 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.
10. Imhof A, Schaer DJ, Schanz U, Schwarz U. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly.* 2006; 136: 739-42.

11. Kakuda TN, 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*. 2012 Feb 10. [Epub ahead of print]
12. Trifilio SM, Yarnold PR, Scheetz MH, Pi J, Pennick G, Mehta J. Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 1793-6.
13. 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.
14. Yanni SB, Annaert PP, Augustijns P, Ibrahim JG, Benjamin DK, Jr., Thakker DR. 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.
15. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 27-36.
16. 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.
17. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 935-44.
18. Driscoll TA, Yu LC, Frangoul H, Krance RA, 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.
19. Driscoll TA, Frangoul H, Nemecek ER, Murphey DK, Yu LC, 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.
20. 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.
21. Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antifungal compounds. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003; 4: 991-8.
 22. Troke PF, Hockey HP, Hope WW. Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 4782-8.
 23. Purkins L, Wood N, Kleinermans 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.
 24. Mikus G, Schowel V, Drzewinska M, Rengelshausen J, Ding R, Riedel KD, 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.
 25. Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther*. 1996; 60: 661-6.
 26. Hyland R, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*. 2003;31:540-7.
 27. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41: 913-58.
 28. 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ボ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.
 29. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Allen MJ, Oliver SD. Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: oral pharmacokinetics and safety. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56 Suppl 1: 10-6.
 30. Lazarus HM, Blumer JL, 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.
 31. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 24-34.
 32. 萩原恵里, 椎原淳, 松嶋敦, 榎本崇宏, 田川暁大, 関根朗雅, ほか. 慢性壊死性肺アスペルギルス症におけるボリコナゾール血中濃度測定の有有用性の検討. *日本呼吸器学会雑誌*. 2009; 47: 93-7.

33. 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: 09-13.
34. 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.
35. Lutsar I, Hodges MR, Tomaszewski K, Troke PF, Wood ND. Safety of voriconazole and dose individualization. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 1087-8.
36. Denning DW, 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.
37. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen MJ, Kleinermsans D: Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2546-53.
38. Hassan A, Burhenne J, Riedel KD, Weiss J, Mikus G, Haefeli WE, et al. Modulators of very low voriconazole concentrations in routine therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2011; 33: 86-93.
39. Bruggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, Warris A, Blijlevens NM, Mouton JW, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit.* 2008; 30: 403-11.
40. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 630-7.
41. Peng LW, Lien YH. Pharmacokinetics of single, oral-dose voriconazole in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45: 162-6.
42. Hafner V, Czock D, Burhenne J, Riedel KD, 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.
43. Abel S, Allan R, Gandelman K, Tomaszewski K, Webb DJ, Wood ND. 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.
44. Cota JM, Burgess DS. Antifungal dose adjustment in renal and

- hepatic dysfunction: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Current Fungal Infection Reports*. 2010; 4: 120-8.
45. 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.
 46. 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 1.
 47. Bruggemann RJ, van der Linden JW, Verweij PE, Burger DM, Warris A. Impact of therapeutic drug monitoring of voriconazole in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30: 533-4.
 48. 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, ほか. 小児と成人におけるボリコナゾールの血中濃度解析の比較. *医療薬学*. 2010; 36: 213-9.
 49. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, 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.
 50. 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.
 51. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Love ER, Eve MD, Fielding A. Coadministration of voriconazole and phenytoin: pharmacokinetic interaction, safety, and toleration. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56 Suppl 1: 37-44.
 52. 高嶋美季, 谷口理沙, 矢野育子, 甲野貴久, 橋田亨, 増田智先, ほか. 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.
 53. Trifilio SM, Scheetz MH, 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.
 54. 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.
 55. 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.
56. 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.
 57. Wu XJ, Dong XY, Chen YJ, Zhang J, Shi YG, Wu JF, et al. A HPLC method for voriconazole therapeutic drug monitoring. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy.* 2009; 9: 118-22.
 58. Wenk M, Droll A, Krahenbuhl S. Fast and reliable determination of the antifungal drug voriconazole in plasma using monolithic silica rod liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences.* 2006; 832: 313-6.
 59. Vogeser M, Schiel X, Spohrer U. Quantification of voriconazole in plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med.* 2005; 43: 730-4.
 60. Vogeser M. The use of HPLC-tandem mass spectrometry in therapeutic drug monitoring. *LaboratoriumsMedizin.* 2005; 29: 278-86.
 61. Verdier MC, 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. Perea S, Pennick GJ, Modak A, Fothergill AW, Sutton DA, Sheehan DJ, 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.
 65. 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.
66. Pascual A, Nieth V, Calandra T, Bille J, Bolay S, Decosterd LA, et al. Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 137-43.
 67. 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.
 68. 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.
 69. Lin SC, Lin SW, Chen JM, Kuo CH. Using sweeping-micellar electrokinetic chromatography to determine voriconazole in patient plasma. *Talanta.* 2010; 82: 653-9.
 70. Gordien JB, Pigneux A, Vigouroux S, Tabrizi R, Accoceberry I, Bernadou JM, 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.
 71. Farowski F, Cornely OA, Vehreschild JJ, 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.
 72. Decosterd LA, 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.
 73. 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.
 74. Chahbouni A, Wilhelm AJ, den Burger JC, Sinjewel A, Vos RM. 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.

75. Alffenaar JW, Wessels AM, van Hateren K, Greijdanus B, Kosterink JG, Uges DR. 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.