

## 【原著・臨床】

## 血液透析症例における vancomycin の適正投与方法の検討

五十嵐正博<sup>1)</sup>・中谷 龍王<sup>2)</sup>・香取 秀幸<sup>3)</sup>・原 茂子<sup>4)</sup>中田紘一郎<sup>5)</sup>・林 昌洋<sup>1)</sup>・高市 憲明<sup>3)</sup>・粕谷 泰次<sup>6)</sup><sup>1)</sup> 虎の門病院薬剤部\*, <sup>2)</sup> 伊勢丹健康管理センター, <sup>3)</sup> 虎の門病院腎センター,<sup>4)</sup> 虎の門病院健康管理センター, <sup>5)</sup> 東邦大学医学部附属大森病院呼吸器内科,<sup>6)</sup> 東京薬科大学薬学部臨床薬学教室

(平成 15 年 7 月 8 日受付・平成 15 年 10 月 3 日受理)

日常診療での血液透析症例に対する vancomycin (VCM) の投与方法として、初回 20 mg/kg 投与後、血中濃度から薬物動態パラメータを算出して 2 回目以降の投与量を決定するプロトコルを作成し、5 症例に対して実施した。この結果、薬物動態パラメータ平均値は、透析クリアランス ( $CL_{HD}$ ): 48.8 mL/min, 透析外クリアランス ( $CL_{nonHD}$ ): 3.4 mL/min, 分布容積 (Vd): 1.0 L/kg であった。透析直後、再分布により血中濃度は約 15% 上昇することから、 $CL_{HD}$  と  $CL_{nonHD}$  を算出するには、透析終了 4 時間後の血中濃度 ( $C_4$ ) を測定することが重要となる。また、血液透析を週 3 回受けている症例の VCM 投与量は、初回 25 mg/kg 投与後、1 週間ごとに 20 mg/kg が適量と考えられた。血中濃度予測精度は、ピーク濃度で、mean prediction error (ME): 4.66  $\mu$ g/mL, mean absolute prediction error (MAE): 4.66  $\mu$ g/mL, root mean squared error (RMSE): 5.61  $\mu$ g/mL, トラフ濃度で、ME: -0.29  $\mu$ g/mL, MAE: 1.71  $\mu$ g/mL, RMSE: 2.17  $\mu$ g/mL と良好であり、2 回投与後に測定したピーク濃度とトラフ濃度は、すべて治療域内となった。初回投与終了 4 時間後と初回投与後 2 回目透析直前の血中濃度を測定すれば、血中濃度を治療域にすることが可能と考えられ、VCM を大量に投与する必要のある重篤な MRSA 感染症患者などを対象には、 $CL_{HD}$  と  $CL_{nonHD}$  を算出するための採血 ( $C_4$ ) を行うことが望ましいと考えられた。

**Key words:** vancomycin, 血液透析, 薬物動態, 適正使用

虎の門病院では、vancomycin (VCM) の使用に際しては、日常診療として Cockcroft 式と Moellering のノモグラム (ノモグラム) を用いて投与設計を行い、得られた血中濃度を Bayesian 法で解析し、投与量を調節する therapeutic drug monitoring (TDM) を実施している<sup>1-4)</sup>。この結果、VCM の有効率は 85.7%、副作用である腎障害の発生率は 3% 程度となっている<sup>4)</sup>。

一方、透析症例に対しては、従来、VCM 500 mg を週に 2~3 回投与する方法が汎用されていたが<sup>5)</sup>、この投与方法では、VCM のピーク濃度とトラフ濃度の両者を治療域 (ピーク 40~20  $\mu$ g/mL, トラフ 15~5  $\mu$ g/mL) の上限近くに維持することは困難である。特に、重篤な MRSA 感染症に対して、安全に VCM を大量投与するためには、1 回投与量を多くすることでピーク濃度を高くし、投与間隔を 1 週間程度にすることでトラフ濃度を治療域にするような工夫が必要と考えられた。そこで、われわれは、透析 4 症例に対してノモグラムの初回投与量 15 mg/kg を投与し、血中濃度測定後、Sawchuk-Zaske 法を用いて投与量を調整したところ、ピークおよびトラフ濃度の両者を治療域に維持することができた<sup>1)</sup>。しかしながら、VCM 初回投与後の最初の 3 日間の透析回数が 1

回で、次の 3 日間の透析回数が 2 回であれば、VCM 初回投与後のピーク濃度と投与 3 日後の血中濃度から Sawchuk-Zaske 法で算出した VCM クリアランス (CL) は、次の 3 日間の CL よりも小さくなってしまふ。したがって、週 2~3 回と不定期に行う血液透析症例の場合、Sawchuk-Zaske 法を用いた血中濃度予測では、透析回数の違いから生じる予測誤差に注意が必要である。

近年、臨床で汎用されている高性能な透析膜を用いた週 3 回の血液透析症例での VCM 投与量としては、初回 20 mg/kg, 1 週間ごとに 15 mg/kg が提案されている<sup>6,7)</sup>。われわれが初回 15 mg/kg 投与した結果からも<sup>1)</sup>、初回 20 mg/kg は適当な投与量と考えられたため、VCM の基本的な初回投与量を 20 mg/kg とし、初回投与後得られた血中濃度から分布容積 (Vd), 透析クリアランス ( $CL_{HD}$ ), 透析外クリアランス ( $CL_{nonHD}$ ) などの薬物動態パラメータを算出して 2 回目の投与量を決定する透析症例用の投与プロトコル (プロトコル) を新たに作成した。

本研究では、このプロトコルによる投与結果より、初回投与量 (20 mg/kg) の妥当性について評価すると共に、Vd,  $CL_{HD}$ ,  $CL_{nonHD}$  の算出による血中濃度の予測精度が投与設計

\* 東京都港区虎の門 2-2-2

に有用であるかを検討した。

## I. 対象

2001年6月～2002年12月にプロトコールにもとづきVCMの投与を行った血液透析症例5例(男性3人,女性2人)を対象とした。投与開始時の年齢は50～81(平均64)歳,体重は36.3～77.8(平均51.1)kg,透析クリアランスの算出に必要な採血を行った日の透析方法は,Table 1に示した。

MRSA感染症と確定診断されたのは,敗血症2例,腰部硬膜外膿瘍1例の3例であり,MRSA感染症疑いと診断されたのは2例であった。症例の基礎疾患は,足の壊疽2例,肺癌1例,閉塞性動脈硬化症1例,大球性貧血1例であり,透析の原疾患は,糖尿病性腎症4例,慢性腎盂腎炎1例であった(Table 2)。

## II. 方法

### 1. 初期投与量,投与速度

初回20 mg/kgを投与し,4.に述べる方法で2回目以降の投与量を設定した。血液透析日に投与する場合には,初回は血液透析後,2回目以降はVCMの組織から血中への再分布がほぼ終了する透析終了4時間以降に投与した<sup>8-10</sup>。点滴時間は原則1回60分としたが,0.5 g/30 minの速度を超える場合には1回90分もしくは120分とした。

### 2. 血中濃度測定のための採血時間

透析症例では,分布相の半減期が通常の症例の約2倍になることから<sup>11</sup>,分布相が十分に終了した段階で採血するため,ピーク濃度として初回投与終了4時間(C<sub>1</sub>)に採血を行った。投与後2回目の透析直前(C<sub>2</sub>),透析直後(C<sub>3</sub>)および組織から血中への再分布がほぼ終了する透析終了4時間(C<sub>4</sub>)<sup>8-10</sup>,2回目投与直前(C<sub>5</sub>),2回目投与終了4時間(C<sub>6</sub>),2回目投与後の2回目透析直前(C<sub>7</sub>),3回目投与直前(C<sub>8</sub>)を原則として測定した(Fig. 1)。

C<sub>8</sub>以降は約2週間に1回の頻度で,投与直前と投与終了4時間の血中濃度を測定した。

### 3. 血中濃度測定方法

測定方法としては,採血後ただちに遠心分離された血清を,-20℃で凍結保存し1～2日後にVCM濃度を蛍光偏光免疫測定(FPIA)法により測定した。測定は(株)エスアールエルに依頼して行った。測定限界は2 μg/mL以下,測定誤差は4%以下である((株)エスアールエル社内資料)。

### 4. 2回目および3回目投与量の調節

C<sub>1,2,5</sub>は初回投与量の過不足,C<sub>6-8</sub>は2回目投与量の過不足の判断に用いた。①C<sub>1,6</sub>がピーク治療域下限20 μg/mL未満,②C<sub>2,7</sub>がトラフ治療域の中間である10 μg/mL以下,③C<sub>5,8</sub>がトラフ治療域下限を下回った場合には,投与量が不足であると判断した。①C<sub>1,6</sub>がトラフ治療域上限15 μg/mL以下,②C<sub>2,7</sub>がトラフ治療域の中

Table 1. Patient profiles and dialysis procedures

| Case    | Gender | Age (years) | Weight (kg) | BSA <sup>a)</sup> (m <sup>2</sup> ) | Dialyzer               |                        |              | Dialysis                |                     |                           |                    |                   |                             |
|---------|--------|-------------|-------------|-------------------------------------|------------------------|------------------------|--------------|-------------------------|---------------------|---------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------|
|         |        |             |             |                                     | membrane <sup>b)</sup> | area (m <sup>2</sup> ) | duration (h) | dialysate flow (mL/min) | blood flow (mL/min) | Ultrafiltrated volume (L) | Kt/V <sup>c)</sup> | frequency (/week) | duration of therapy (years) |
| 1       | female | 50          | 77.8        | 1.78                                | PS (HF)                | 0.90                   | 4.0          | 350                     | 120                 | 1.1                       | 0.98               | 3                 | 2.0                         |
| 2       | male   | 63          | 58.0        | 1.68                                | PS (HF)                | 1.25                   | 3.0          | 350                     | 150                 | 1.5                       | 0.67               | 3                 | 0.5                         |
| 3       | male   | 65          | 45.0        | 1.44                                | PS (HF)                | 1.90                   | 4.0          | 200                     | 180                 | 1.5                       | 1.11               | 3                 | 5.0                         |
| 4       | female | 81          | 38.5        | 1.28                                | PS (HF)                | 0.90                   | 5.0          | 400                     | 180                 | 3.7                       | 1.24               | 3                 | 12.0                        |
| 5       | male   | 63          | 36.3        | 1.32                                | PS (HF)                | 1.25                   | 3.5          | 350                     | 170                 | 3.0                       | 1.26               | 3                 | 1.0                         |
| Average |        | 64          | 51.1        | 1.50                                |                        | 1.24                   | 3.9          | 330                     | 160                 | 2.2                       | 1.05               | 3                 | 4.1                         |

<sup>a)</sup>BSA: body surface area = Weight (kg)<sup>0.7245</sup> × height (cm)<sup>0.725</sup> × 0.007184

<sup>b)</sup>PS (HF): polysulfone (high-flux)

<sup>c)</sup>Kt/V = -ln(R - 0.03) + (4 - 3.5 × R) × UF/WT, R = BUN after dialysis/BUN before dialysis, UF = ultrafiltrated volume (L), WT = postdialysis body weight (kg)

Table 2. Clinical data on five patients undergoing hemodialysis

| Case | Primary renal disease  | Underlying disease <sup>a)</sup>              | Infectious disease                         | Concomitant antibiotics <sup>b)</sup> | Detection site of MRSA | Effect   |                 |
|------|------------------------|---|--|---------------------------------------|------------------------|----------|-----------------|
|      |                        |   |  |                                       |                        | clinical | bacteriological |
| 1    | Diabetic nephropathy   | Leg gangrene                                  | MRSA lumbar epidural abscess + MRSA sepsis | SBT/ABPC + ABK + IPM/CS + FLCZ        | venous blood + abscess | unknown  | eradicated      |
| 2    | Diabetic nephropathy   | Lung cancer + SVC syndrome                    | MRSA sepsis                                | GM                                    | venous blood           | unknown  | not tested      |
| 3    | Diabetic nephropathy   | Arteriosclerosis obliterans + post-CABG + CHF | MRSA sepsis + MRSA abscess                 | PAPM/BP + GM                          | venous blood           | unknown  | persisted       |
| 4    | Chronic pyelonephritis | Macrocytic anemia                             | suspected MRSA sepsis                      | RFP + SM + EB                         | not detected           | unknown  | —               |
| 5    | Diabetic nephropathy   | Leg gangrene                                  | suspected MRSA sepsis                      | PAPM/BP                               | not detected           | unknown  | —               |

<sup>a)</sup>SVC syndrome: superior vena cava syndrome, CABG: coronary artery bypass graft, CHF: congestive heart failure

<sup>b)</sup>ABK: arbekacin, EB: ethambutol, FLCZ: fluconazole, GM: gentamicin, IPM/CS: imipenem/cislastatin, PAPM/BP: panipenem/betamipron, RFP: rifampicin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, SM: streptomycin

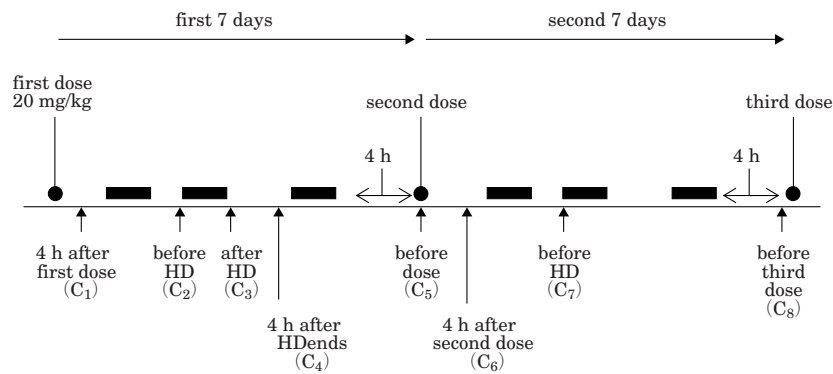


Fig. 1. Vancomycin protocol for patients undergoing hemodialysis three times a week. Serum levels are checked at the time points indicated by arrows (↑). If C<sub>2</sub> is below 10 μg/mL, a second dose is given after the second dialysis, ■ Hemodialysis (HD)

間である 10 μg/mL 以下の場合には、採血日翌日（血中濃度測定日）に 2 回目の投与を行った。C<sub>2</sub> の濃度が 10 μg/mL 以下の場合には、式(1)を用いて算出した分布容積 (Vd) から式(2)で算出される簡易ピーク予測値が 35~20 μg/mL になる投与量を投与した。C<sub>2</sub> の濃度が 10 μg/mL 以上の場合には、3 回目透析終了後に 5. で算出した薬物動態パラメータを用いて決定した投与量を投与することとした。

$$Vd = \text{first dose} / C_1 \dots\dots\dots \text{式(1)}$$

$$\text{Peak level} = C_3 + \text{second dose} / Vd \dots\dots\dots \text{式(2)}$$

5. 薬物動態パラメータの算出

薬物動態パラメータとしては、再分布率と血中濃度減少率、透析時クリアランス (CL<sub>nonHD+HD</sub>)、透析外クリアランス (CL<sub>nonHD</sub>)、透析クリアランス (CL<sub>HD</sub>) を算出した。透析後の再分布率は式(3)を用いて、血中濃度減少率は式(4)、(5)を用いて算出した。CL<sub>nonHD+HD</sub> については、式(6)、(7)を用いて透析時消失速度定数 (Ke<sub>nonHD+HD</sub>) を算出後、Vd と式(8)を用いて算出した。CL<sub>nonHD</sub> は、

式(6)で算出した再分布を考慮した Ke<sub>nonHD+HD</sub> を式(9)に代入し、透析外消失速度定数 (Ke<sub>nonHD</sub>) を算出し、式(8)を用いて算出した。CL<sub>HD</sub> は、式(10)に再分布を考慮した Ke<sub>nonHD+HD</sub> と Ke<sub>nonHD</sub> を代入して透析消失速度定数 (Ke<sub>HD</sub>) を算出し、式(8)を用いて算出した。なお、case 3 の再分布率と血中濃度減少率、CL<sub>nonHD+HD</sub> などの算出は 2 回目投与後の 2 回目透析について行った。

$$\text{再分布率 (\%)} = ((C_4 - C_3) / C_3) \times 100 \dots\dots\dots \text{式(3)}$$

$$\text{再分布を考慮した血中濃度減少率} = ((C_2 - C_4) / C_2) \times 100 \dots\dots\dots \text{式(4)}$$

$$\text{再分布を考慮しない血中濃度減少率} = ((C_2 - C_3) / C_2) \times 100 \dots\dots\dots \text{式(5)}$$

$$\text{再分布を考慮した Ke}_{nonHD+HD} = -(\ln(C_4 / C_2)) / t_{2H} \dots\dots\dots \text{式(6)}$$

$$\text{再分布を考慮しない Ke}_{nonHD+HD} = -(\ln(C_3 / C_2)) / t_{2H} \dots\dots\dots \text{式(7)}$$

$$\text{クリアランス (CL)} = Vd \times Ke \dots\dots\dots \text{式(8)}$$

$$C_2 = C_1 \cdot e^{-(Ke_{nonHD} \cdot (t_{1-2} - (t_{1H} + 4)) + Ke_{nonHD+HD} \cdot t_{1H})} \dots\dots\dots \text{式(9)}$$

$$K_{eHD} = K_{e_{nonHD+HD}} - K_{e_{nonHD}} \dots\dots\dots \text{式(10)}$$

$t_{1-2}$ :  $C_1$  採血時から  $C_2$  採血までの時間,  $t_{1H}$ :  $C_1$  採血後 1 回目の透析時間,  $t_{2H}$ : 2 回目の透析時間

6. 薬物動態パラメータを用いたピークとトラフ血中濃度の予測

薬物動態パラメータ ( $Vd$ ,  $K_{eHD}$ ,  $K_{e_{nonHD}}$ ) を用いた実測濃度 ( $C_{5,6,8}$ ) に対応する予測濃度を, 式(11)~(13)を用いて算出した。 $C_8$  以降である投与 3 回目以降のピーク濃度とトラフ濃度に対応する予測濃度については, 投与開始から約 3 週間以上経過しているため, ほぼ定常状態にあると考え, 式(14), (15)を用いて算出した。

$$C_{5 \text{ predicted}} = (\text{first dose}/Vd) \cdot e^{-K_1} \dots\dots\dots \text{式(11)}$$

$$C_{6 \text{ predicted}} = (\text{second dose}/Vd + C_{5 \text{ predicted}}) \dots\dots\dots \text{式(12)}$$

$$C_{8 \text{ predicted}} = C_{6 \text{ predicted}} \cdot e^{-K_2} \dots\dots\dots \text{式(13)}$$

7 日ごと投与の定常状態ピーク濃度:

$$\text{Peak}_{ss} = (\text{Dose}/Vd) / (1 - e^{-K}) \dots\dots\dots \text{式(14)}$$

7 日ごと投与の定常状態トラフ濃度:

$$\text{Trough}_{ss} = \text{Peak}_{ss} \cdot e^{-K} \dots\dots\dots \text{式(15)}$$

$$K_1 = K_{e_{nonHD+HD}} \cdot t_{1S} + K_{e_{nonHD}} \cdot (T_1 - (t_{1S} + 4 \cdot n_1))$$

$$K_2 = K_{e_{nonHD+HD}} \cdot t_{2S} + K_{e_{nonHD}} \cdot (T_2 - (t_{2S} + 4 \cdot n_2))$$

$$K = K_{e_{nonHD+HD}} \cdot t_H \cdot nh + K_{e_{nonHD}} \cdot (7 \cdot 24 - (4 + t_H) \cdot nh)$$

$t_{1S}$ : 初回投与から血中濃度測定までの合計透析時間,

$t_{2S}$ : 2 回目投与から血中濃度測定までの合計透析時間,

$T_1$ : 初回投与から血中濃度測定までの時間,  $T_2$ : 2 回目投与から血中濃度測定までの時間,  $n_1$ : 初回投与から血中濃度測定までの透析回数,  $n_2$ : 2 回目投与から血中濃度測定までの透析回数,  $t_H$ : 1 回透析時間,  $nh$ : 透析回数/週

7. 血中濃度予測精度の算出

Case 3 の  $C_{5,6}$  を除いた  $C_5$  以降のピークおよびトラフ実測濃度とその予測濃度から, 予測の偏りの指標である mean prediction error (ME), 予測精度の指標である

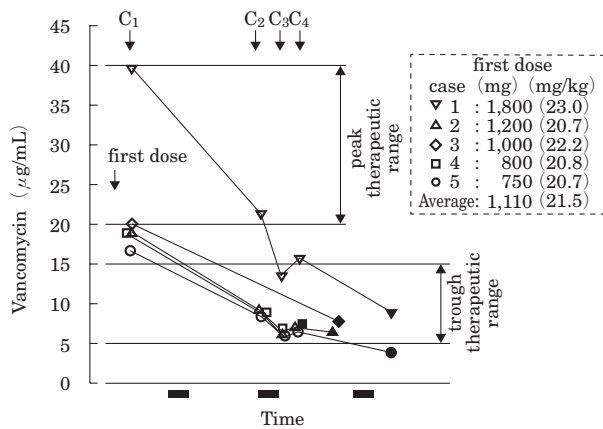


Fig. 2. Serum vancomycin levels after first dose (n=5).  $C_1$ : 4 hours after first dose (peak),  $C_2$ : before second dialysis,  $C_3$ : after second dialysis,  $C_4$ : 4 hours after second dialysis,  $\blacktriangledown\blacktriangle\blacksquare\bullet$ ,  $C_5$ : before second dose (trough),  $\blacksquare$  Hemodialysis

mean absolute prediction error (MAE), root mean squared error (RMSE), それぞれの 95% 信頼区間 (95% C.I.) および回帰直線と相関係数を算出することで検討した<sup>12)</sup>。

8. 有効性の検討

VCM による MRSA 感染症に対する有効性については, MRSA を除菌できた例と除菌の確認はできなかったものの白血球数, CRP, 体温が正常化した例を有効とした。

9. VCM による腎毒性と聴覚毒性の検討

全症例が腎不全による透析症例であるため, 腎毒性の評価は行わなかった。聴覚毒性については, 臨床的に聴覚障害と平衡障害の有無で評価した。

III. 結 果

1. 投与量と血中濃度

各症例の初回投与量と  $C_1$  から  $C_5$  までの血中濃度推移を Fig. 2 に, 2 回目の投与量と  $C_5$  から  $C_8$  までの血中濃度推移を Fig. 3 に示した。Case 1 は, 重篤な感染症である MRSA 腰部硬膜外膿瘍であったため, Pryka の母集団薬物動態パラメータ (母集団パラメータ)  $Vd=0.65$  L/kg を用いてピーク濃度が治療域 ( $40 \sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) 上方  $35.4 \mu\text{g}/\text{mL}$  と予測される初回投与量  $1,800 \text{ mg}$  ( $23 \text{ mg}/\text{kg}$ ) を 2 時間かけて投与した<sup>13)</sup>。Case 3 は,  $20 \text{ mg}/\text{kg}$  ( $900 \text{ mg}$ ) を  $500 \text{ mg}/\text{vial}$  の規格に合わせ  $1,000 \text{ mg}$  ( $22.2 \text{ mg}/\text{kg}$ ) を投与した。この結果, 本研究における初回投与量は, 2 症例において  $20 \text{ mg}/\text{kg}$  を超え,  $1,800 \sim 750 \text{ mg}$  と 2.4 倍の開きとなった (Fig. 2)。

本研究において  $C_2$  が  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$  未満だったのは 3 症例 (case 2, 4, 5) であり, このうち 2 症例 (case 2, 4) は 2 回目透析の翌日 (血中濃度測定日) に 2 回目投与を行った。しかし, case 5 ( $C_2=8.4 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) については, MRSA 感染症と確定診断できなかったことと解

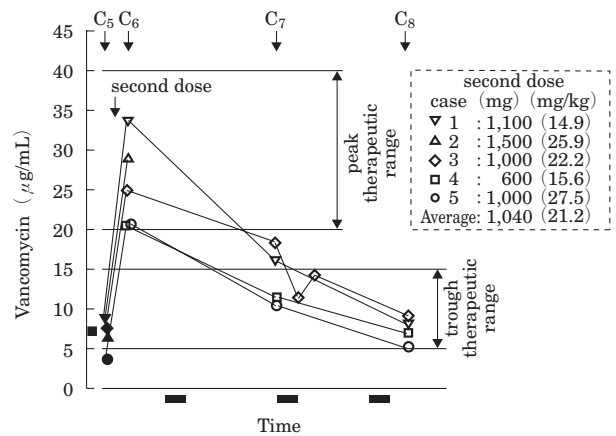


Fig. 3. Vancomycin level before (n=5) and after second dose.  $\blacktriangledown\blacktriangle\blacksquare\bullet$ ,  $C_5$ : before second dose (trough),  $C_6$ : 4 hours after second dose (peak level),  $C_7$ : before second dialysis,  $C_8$ : before third dose (trough),  $\blacksquare$  Hemodialysis

熱が得られたという理由から、3回目透析後に2回目投与を行った。この結果、 $C_5$ については、case 5のみがトラフ濃度治療域の下限をわずかに下回った( $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ )ものの、残りの全4症例がトラフ治療域内の濃度となった (Fig. 2)。

2回目透析後に2回目の投与を行ったのは3例である。この時の投与量はMRSA敗血症と診断されたcase 2では1,500 mg (式(2)での簡易ピーク予測値  $30.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ )、MRSA感染症と確定診断できなかったcase 4では600 mg (式(2)での簡易ピーク予測値  $21.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ )とした。case 3については、 $C_2$ が測定されなかったが、 $C_1$ が  $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ と治療域の下限に位置していたことから、2回目透析後には、血中濃度がトラフ治療域( $15 \sim 5 \mu\text{g}/\text{mL}$ )に位置していると判断し、1,000 mg (予測ピーク  $35 \sim 25 \mu\text{g}/\text{mL}$ )を2回目透析4時間後に投与した。残りの2症例については、3回目透析後に2回目投与を行った。MRSA感染症と確定診断できなかったものの、VCM投与開始後に解熱したcase 5については、3回目透析後に1,000 mg (式(12)でのピーク予測濃度  $26.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ )を投与した。 $C_2$ が  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ を唯一超えたcase 1の3回目透析後の投与量については、1,100 mg (式(12)でのピーク濃度予測  $34.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ )を投与した。以上の結果、2回目の投与量は600~1,500 mg (平均1,040 mg)、体重あたりで平均  $21.2 \text{ mg}/\text{kg}$ となった。2回目投与後のピーク濃度である $C_6$ は5症例すべてがピーク治療域内となり、 $C_7$ は測定した4症例すべてが  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超え、 $C_8$ も測定した4症例すべてがトラフ治療域内となった (Fig. 3)。したがって、2回目の投与については、適切な量を投与できたと考えられた。

## 2. 薬物動態パラメータ

再分布率、Vd、 $\text{CL}_{\text{nonHD}+\text{HD}}$ 、 $\text{CL}_{\text{nonHD}}$ 、 $\text{CL}_{\text{HD}}$ 、血中濃度減少率の算出結果をTable 3に示した。 $C_3$ と $C_4$ の採血は、透析後の再分布<sup>8-10)</sup>を確認するために行ったが、VCM透析後の再分布により平均  $1.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ の血中濃度上昇が認められ、再分布率は平均で15.1%となった。再分布を考慮した $\text{CL}_{\text{nonHD}+\text{HD}}$ の平均は  $51.7 \text{ mL}/\text{min}$ 、血中濃度減少率の平均は20.8%となり、再分布を考慮しない $\text{CL}_{\text{nonHD}+\text{HD}}$  (平均  $82.9 \text{ mL}/\text{min}$ )、血中濃度減少率 (平均30.8%)のそれぞれ62.4%、67.5%とかなり小さな値となった (Table 3)。

## 3. 血中濃度予測精度

Case 3の $C_{5,6}$ を除き $C_5$ 以降に繰り返し測定されたピーク実測濃度 (n=12) およびトラフ実測濃度 (n=15)と患者個々の薬物動態パラメータを用いて算出した予測濃度との関係をFig. 4に示した。予測濃度と実測濃度の間には、回帰式  $y=1.21x-1.70$ 、相関係数  $r=0.9751$ の良好な直線関係が得られ、case 5の初回トラフ実測濃度 ( $C_5$ )を除き、すべてのピークとトラフ実測濃度が治療域に位置した。予測精度は、トラフ濃度 (n=15)が

Table 3. Vancomycin pharmacokinetic parameters with and without redistribution

| Case    | Without redistribution <sup>b)</sup> |                            | With redistribution <sup>d)</sup> |  |  |                         |                         |  |                                     |                                    |                                 |
|---------|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--|--|-------------------------|-------------------------|--|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
|         | Vd <sup>a)</sup><br>(L)              | Vd <sup>a)</sup><br>(L/kg) | Removal<br>ratio<br>(%)           | $\text{CL}_{\text{nonHD}+\text{HD}}$<br>(mL/min) | Rebound <sup>c)</sup><br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | Rebound<br>ratio<br>(%) | Removal<br>ratio<br>(%) | $\text{CL}_{\text{nonHD}+\text{HD}}$<br>(mL/min) | $\text{CL}_{\text{HD}}$<br>(mL/min) | half life <sup>nonHD}</sup><br>(h) | half life <sup>HD}</sup><br>(h) |
| 1       | 45.5                                 | 0.6                        | 37.1                              | 87.9   | 2.5  | 18.7                    | 25.4                    | 55.4   | 2.4                                 | 220                                | 9.9                             |
| 2       | 63.2                                 | 1.1                        | 30.8                              | 129.1  | 0.9  | 14.3                    | 20.9                    | 82.2   | 5.1                                 | 142                                | 9.5                             |
| 3       | 50.0                                 | 1.1                        | 38.4                              | 100.9  | 3.1  | 27.2                    | 21.6                    | 50.8   | 1.0                                 | 578                                | 11.6                            |
| 4       | 42.3                                 | 1.1                        | 20.5                              | 32.3   | 0.4  | 5.7                     | 15.9                    | 24.4   | 5.1                                 | 95                                 | 25.3                            |
| 5       | 44.6                                 | 1.2                        | 27.4                              | 64.4   | 0.6  | 9.8                     | 20.2                    | 45.5   | 3.5                                 | 149                                | 11.6                            |
| Average | 49.1                                 | 1.0                        | 30.8                              | 82.9   | 1.5  | 15.1                    | 20.8                    | 51.7   | 3.4                                 | 237                                | 13.6                            |
| C. V. % | 17.0                                 | 24.8                       | 23.8                              | 44.3   | 81.2   | 54.8                    | 16.2                    | 40.2   | 52.2                                | 82.7                               | 48.9                            |

<sup>a)</sup>Volume of distribution: Vd = first dose/level 4 hours after first dose.

<sup>b)</sup>Removal rate = (level before dialysis - level after)/level before dialysis, Clearance:  $\text{CL}_{\text{nonHD}+\text{HD}} = \text{Vd} \times \ln(\text{level before dialysis}/\text{level after})/\text{period of dialysis}$

<sup>c)</sup>Rebound = level 4 hours after dialysis - level after dialysis, Rate: (Rebound level/level after dialysis)  $\times$  100

<sup>d)</sup>Removal rate = (level before dialysis - level 4 hours after dialysis)/level before dialysis,  $\text{CL}_{\text{nonHD}+\text{HD}} = \text{Vd} \times \ln(\text{level before dialysis}/\text{level 4 hours after dialysis})/\text{period of dialysis}$ ,  $\text{CL}_{\text{nonHD}}$ : nonhemodialysis clearance,  $\text{CL}_{\text{HD}}$ : hemodialysis clearance

Table 4. Predictive performance in five patients undergoing hemodialysis

| Peak |   |                                  |                                   | Trough |                       |                     |                     |
|------|---|----------------------------------|-----------------------------------|--------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| n    | ME <sup>a)</sup><br>(95% C. I.) <sup>d)</sup> | MAE <sup>b)</sup><br>(95% C. I.) | RMSE <sup>c)</sup><br>(95% C. I.) | n      | ME<br>(95% C. I.)     | MAE<br>(95% C. I.)  | RMSE<br>(95% C. I.) |
| 12   | 4.66<br>(2.22-7.10)                           | 4.66<br>(2.22-7.10)              | 5.61<br>(2.22-7.61)               | 15     | -0.29<br>(-1.74-1.15) | 1.71<br>(0.80-2.61) | 2.17<br>(0.44-3.04) |

<sup>a)</sup>ME: mean prediction error ( $\mu\text{g/mL}$ )

<sup>b)</sup>MAE: mean absolute prediction error ( $\mu\text{g/mL}$ )

<sup>c)</sup>RMSE: root mean squared prediction error ( $\mu\text{g/mL}$ )

<sup>d)</sup>95% C. I.: 95% confidence interval

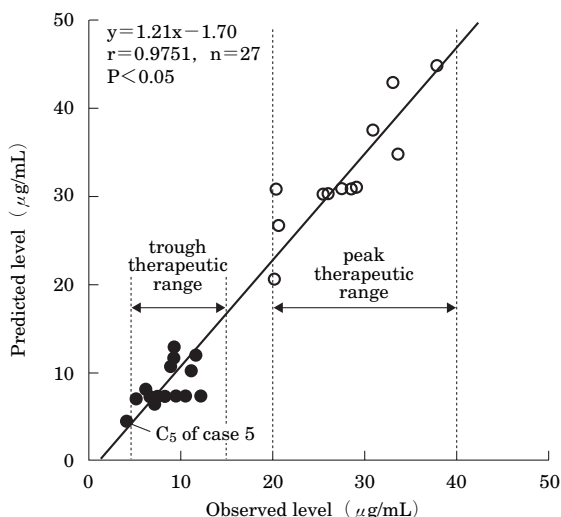


Fig. 4. Correlation between observed and predicted levels.  
○: Peak levels without first dose and  $C_6$  of case 3 ( $n = 12$ ). All observed peaks were within the therapeutic range.  
●: Troughs without  $C_5$  of case 3 ( $n = 15$ ). All observed troughs without  $C_5$  of case 5 were within the therapeutic range.

ME =  $-0.29 \mu\text{g/mL}$ , MAE =  $1.71 \mu\text{g/mL}$ , RMSE =  $2.17 \mu\text{g/mL}$ , ピーク濃度 ( $n = 12$ ) が ME =  $4.66 \mu\text{g/mL}$ , MAE =  $4.66 \mu\text{g/mL}$ , RMSE =  $5.61 \mu\text{g/mL}$  と良好で (Table 4), 投与設計に十分使用できる予測精度を示した。

#### 4. 有効性と聴覚毒性

有効性の検討結果を Table 2 に示した。MRSA 感染症疑いと診断された 2 例 (case 4, 5) は, いずれも細菌培養検査の結果から, MRSA 感染症と確定診断できなかった。MRSA 感染症と確定診断された 3 例中 MRSA 腰部硬膜外膿瘍と診断された case 1 は, MRSA は除菌され感染症は治癒できたものの, 膿瘍搔爬術とドレナージによる洗浄を行ったうえ, MRSA に対し効果のある arbekacin を併用したため VCM の効果判定を行うことができなかった。Case 2 は, 気管食道路のため発熱が続き VCM の効果判定を行うことができないまま, 基礎疾患の悪化により死亡した。Case 3 は, VCM 投与中に消化管出血により死亡したため, 効果判定できな

かった。全症例において VCM の効果が不明となった理由は, さまざまな合併症をもつ immunocompromised host が本研究の対象であったためといえる。

聴覚毒性については, 臨床的に聴覚障害, 平衡障害が認められた症例はなかった。

#### IV. 考 察

##### 1. 投与量と血中濃度

Pryka らの母集団パラメータを用いると<sup>13)</sup>,  $20 \text{ mg/kg}$  投与後の血中濃度は  $30.8 \mu\text{g/mL}$  と算出され, ピーク治療域中間になると予測される。したがって, 透析症例における初回  $20 \text{ mg/kg}$  の投与は,  $C_1$  がピーク治療域 ( $40 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ )<sup>14)</sup> に位置する割合が高くなるものと期待された。しかし,  $C_1$  がピーク治療域となったのは  $20 \text{ mg/kg}$  を超える量を投与した case 1 および 3 の 2 症例だけで,  $20 \text{ mg/kg}$  を投与した 3 症例の  $C_1$  (case 2:  $19.0 \mu\text{g/mL}$ , case 4:  $18.9 \mu\text{g/mL}$ , case 5:  $16.8 \mu\text{g/mL}$ ) は, ピーク治療域の下限をわずかに下回った (Fig. 2)。Case 1 および 3 について, 実測濃度を基に  $20 \text{ mg/kg}$  投与後の  $C_1$  を比例計算で予測すると, case 1 では  $34.4 \mu\text{g/mL}$ , case 3 では  $18.0 \mu\text{g/mL}$  となった。すなわち, 本研究において初回  $20 \text{ mg/kg}$  投与後の  $C_1$  が治療域に位置するのは, case 1 の 1 症例のみであり, 初回投与量としては  $20 \text{ mg/kg}$  以上とする方が適切であると考えられた。われわれは, 既報において初回  $15 \text{ mg/kg}$  投与終了 2~4 時間後の血中濃度を測定した結果, 4 症例中 3 症例で治療域に位置することを報告した<sup>1)</sup>。これは, 分布相が十分に終了する前に採血が行われた可能性や個体差による違いがあるため, 本研究の結果と矛盾しないと考えられた。

Bohler らは, 週 3 回の透析症例において,  $C_2$  が  $8 \mu\text{g/mL}$  未満であるとき, 投与 1 週間後の血中濃度が治療域を下回ることを指摘している<sup>15)</sup>。このことを考慮し, われわれは  $C_2$  が治療域中間の  $10 \mu\text{g/mL}$  以下である場合には, 原則として 2 回目透析の翌日に 2 回目の投与を行った。この結果,  $C_2$  が  $8.4 \mu\text{g/mL}$  と  $10 \mu\text{g/mL}$  以下であったにもかかわらず, 2 回目の投与を 2 回目透析後に早めなかった case 5 を除く, 全 4 例の  $C_5$  がトラフ治療域となった。したがって,  $C_2$  が  $10 \mu\text{g/mL}$  以下である場合には 2 回目の投与を早め, 2 回目透析の翌日に

2 回目投与を行うことで、トラフ濃度が治療域を下回ることを防止できるものと考えられた。

## 2. 薬物動態パラメータ

再分布を考慮した  $CL_{nonHD+HD}$  の平均は 51.7 mL/min となり、再分布を考慮しない  $CL_{nonHD+HD}$  の平均 82.9 mL/min の 62.4% とかなり小さめの値となった (Table 3)。したがって、投与設計には、透析直後の血中濃度 ( $C_3$ ) から算出された  $CL_{nonHD+HD}$  ではなく、透析終了 4 時間後の血中濃度 ( $C_4$ ) から算出された  $CL_{nonHD+HD}$  を用いることが重要と考えられた。

吸収過程の時間が半減期の 1/10 以下であれば、Vd の算出に静注モデルを用いても臨床上問題はないとされることから<sup>16)</sup>、本研究では静注モデルの式 (1) を用いて Vd を算出した。すなわち、それぞれの症例における非透析時の半減期は平均で 236.7 時間 (95.2~578 時間) であり、投与開始から採血までの時間 (5~6 時間) の 10 倍以上となっているため (Table 3)、Vd の算出に静注モデルを用いたことは妥当といえる。体重あたりの Vd は平均 1.0 L/kg で、Pryka らの母集団パラメータ  $Vd=0.65$  L/kg より約 1.5 倍大きかった (Table 3)。一般に、VCM の Vd は 1.0~0.5 L/kg の幅で報告されており、腎不全症例と正常腎機能の症例における Vd には差がないとされている<sup>17)</sup>。しかし、透析症例の平均 Vd が 1.0 L/kg 以上であるとの報告もあり<sup>7,18,19)</sup>、本研究で得られた透析症例の Vd (1.0 L/kg) と考え合わせ、透析症例に対しては、Vd を 1.0 L/kg として投与設計を行った方が、良好な予測精度が期待できるものと考えられた。

Table 3 に示した分布容積の平均  $Vd=1.0$  L/kg、49.1 L および 32.9 L/m<sup>2</sup> を用いて、初回ピーク濃度が治療域である 25  $\mu$ g/mL 付近に位置する投与量を算出すると、それぞれ 25 mg/kg、1,300 mg/body、830 mg/m<sup>2</sup> となった。この各々の投与量を本研究の個々の症例に投与した時の初回ピーク濃度を算出した結果を Fig. 5 に示したが、25 mg/kg 投与では 5 症例中 4 例、1,300 mg/body および 830 mg/m<sup>2</sup> の投与では 5 症例すべてが治療域に位置した。このことから、25 mg/kg 投与に比べ、1,300 mg/body もしくは 830 mg/m<sup>2</sup> 投与の方が優れているといえるが、1,300 mg/body 投与では、体格の小さい透析症例において過量投与をもたらす危険性がある。また、体表面積を算出する方法は煩雑な式を用いる必要があるため、実際の日常業務として受け入れるには適さない。一方、25 mg/kg 投与でもピーク濃度中毒域 (50  $\mu$ g/mL 以上) に達する症例はなく、また、血中濃度の測定により、2 回目以降の投与量を適切に補正できる。したがって、初回 25 mg/kg 投与は、簡便性において優れているといえ、日常診療においては初回投与量を 25 mg/kg とする投与方法が適切であると考えられた。

週 3 回透析の症例につき、Vd、 $CL_{nonHD}$ 、 $CL_{HD}$  の平均

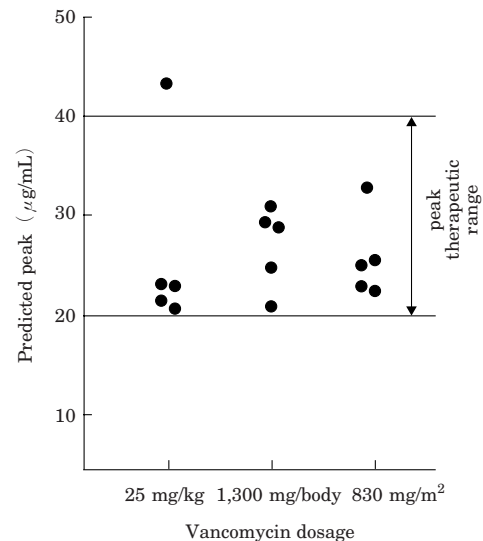


Fig. 5. Predicted vancomycin peak after first dose (n=5). The predicted level was calculated by the first dose/volume of distribution.

値 (Table 3) を用い、初回 25 mg/kg 投与時 (ピーク濃度: 25  $\mu$ g/mL) の 1 週間後の血中濃度を、式 (11) にもとづいて予測すると 6.1  $\mu$ g/mL となる。この濃度はトラフ治療域内にあり、2 回目の投与量を 20 mg/kg とすればピーク濃度は 26  $\mu$ g/mL となり、ピーク治療域に位置する。20 mg/kg を週 1 回投与したときの定常状態血中濃度を式 (14) (15) を用いて予測すると、ピーク濃度 27.4  $\mu$ g/mL、トラフ濃度 7.4  $\mu$ g/mL と両者共に治療域内となる。したがって、MRSA 感染症で週 3 回血液透析をしている症例に対する VCM の投与量は、初回 25 mg/kg 投与後 1 週間ごとに 20 mg/kg が適切と考えられた。この投与量は、初回 25 mg/kg、2 回目以降の投与量を 19 mg/kg とし、クレアチニンクリアランス (Ccr) をもとに投与間隔を設定する Matzke のノモグラムとはほぼ同じであるが、Ccr=0 の時の投与間隔は Matzke のノモグラムでは 12 日であるのに対し<sup>20)</sup>、透析患者では血液透析で VCM が除去されるため投与間隔は 7 日と短くなる。

血液透析時の除水量の設定方法については、科学的に算出する方法が確立されておらず、試行錯誤によって決められているが<sup>21)</sup>、感染症の治療中に血液透析直後の体重が大きく変化する症例も存在する。本研究においては、投与期間中に体重が 4 kg 以上減少した症例が 2 例認められ、この 2 症例の臨床経過を Fig. 6 (case 1) と Fig. 7 (case 4) に示した。Case 1 においては、治療中に体重が 77.8 kg から 71.9 kg まで 5.9 kg 減少し、case 4 においても体重が 38.5 kg から 34.1 kg まで 4.4 kg 減少した。体重の減少は分布容積の減少につながると考えられたが、case 1 において  $C_1$  から算出された Vd (45.5 L) よりも 6 回目投与量を 6 回目投与前後の血中濃度の差で割って算出した Vd (57.3 L) の方が大きく、case 4

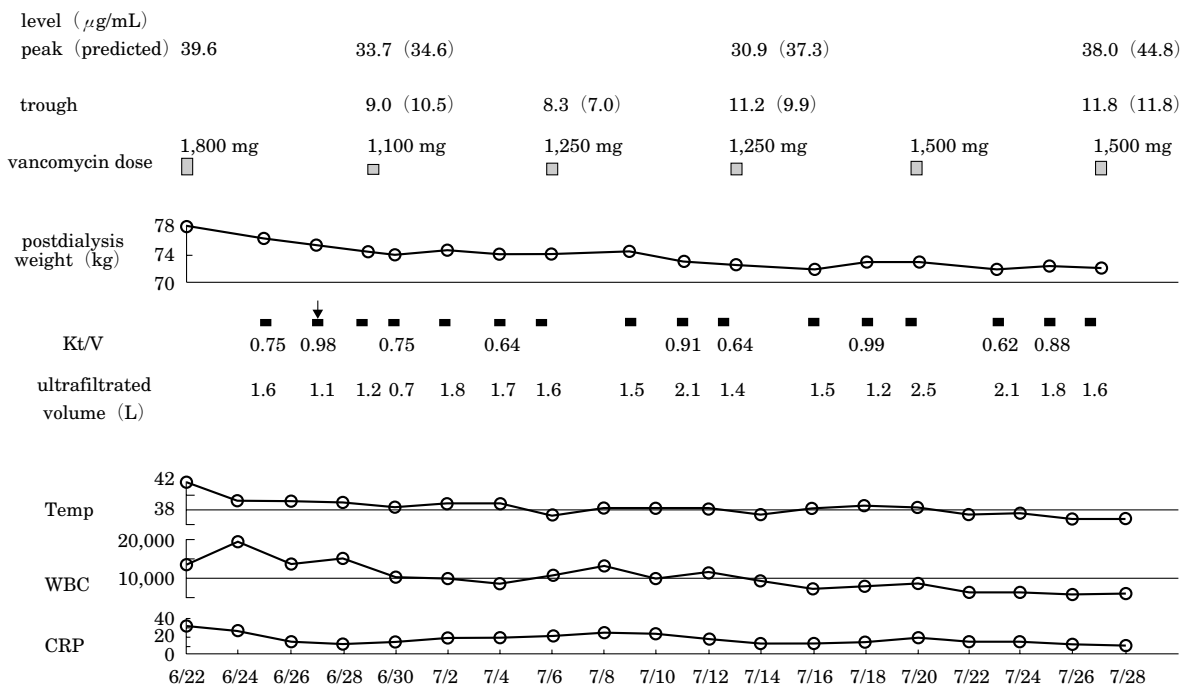


Fig. 6. Clinical course of a patient (case 1) with MRSA lumbar epidural abscess. 50-year-old patient, weight: 77.8 kg, hemodialysis (■) 3–4 times a week. Initial dosage (vancomycin 1.8 g) resulted in a peak concentration of 39.6  $\mu\text{g/mL}$  within the therapeutic range. Predicted levels were calculated with pharmacokinetic parameters (volume of distribution:  $V_d=45.5$  L, nondialysis clearance:  $CL_{\text{nonHD}}=2.4$  mL/min, dialysis clearance by hemodialysis indicated by the arrow ( $\downarrow$ ):  $CL_{\text{HD}}=53.0$  mL/min). WBC and temperature became normal and MRSA was eradicated.

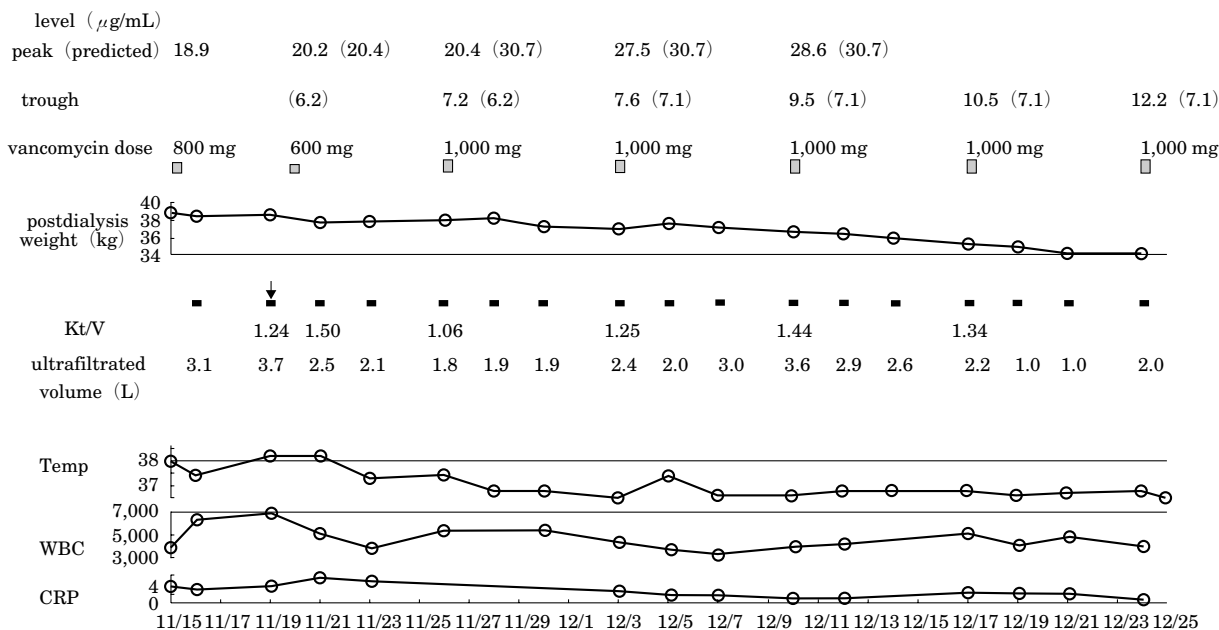


Fig. 7. Clinical course of a patient (case 4) with suspected MRSA sepsis. 81-year-old patient, weight: 38.5 kg, hemodialysis (■) 3 times a week. Initial dosage (vancomycin 0.8 g) resulted in a peak concentration of 18.9  $\mu\text{g/mL}$  below the therapeutic range. Predicted levels were calculated with pharmacokinetic parameters ( $V_d=42.3$  L,  $CL_{\text{nonHD}}=5.1$  mL/min,  $CL_{\text{HD}}=19.3$  mL/min by hemodialysis indicated by the arrow ( $\downarrow$ )).



においても  $C_1$  から算出された Vd (42.3 L) よりも、5 回目投与量を 5 回目投与前後の血中濃度の差で割って算出した Vd (52.4 L) の方が大きかった。したがって、血液透析中の除水量の変化による体重減少はむしろ Vd の増大につながっていた。

### 3. 血中濃度予測精度

Table 4 に示した予測精度は、投与设计に十分使用できる精度と考えられるが、本研究で対象とした症例数は 5 例と少ないうえ、case 4 では最終的なトラフ実測濃度と予測濃度の差が  $5.1 \mu\text{g/mL}$  認められた (Fig. 7)。したがって、血中濃度を定期的に確認することは重要と考えられた。また、本研究の結果、週 2 回の血液透析症例であっても、初回 25 mg/kg を投与し、投与終了 4 時間後、1~2 回目の透析直前、および透析終了 4 時間後の血中濃度の測定値をもとに、Vd,  $CL_{\text{nonHD+HD}}$ ,  $CL_{\text{nonHD}}$  を算出し、ピークとトラフ濃度の両者を予測しながら投与量を適切に設定できると考えられる。

週 3 回の血液透析症例に対しては、初回 25 mg/kg、その後 1 週間ごとに 20 mg/kg を投与することで血中濃度をほぼ治療域に設定することができる。さらに、初回投与量が 25 mg/kg では過少であっても、 $C_1$  と  $C_2$  の測定値をもとに、トラフ血中濃度が治療域を下回することは防止できるため、通常の日常診療における血中濃度測定は、 $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_5$  の 3 点を行うことと、定期的なピークとトラフ濃度の測定で、よいと考えられる。しかし、重篤な MRSA 感染症症例や透析濾過法で治療している症例など、VCM を大量投与する必要がある症例では、 $C_1$  と  $C_2$  に加え  $C_4$  を測定して  $CL_{\text{HD}}$  や  $CL_{\text{nonHD}}$  を算出し、血中濃度を予測しながら投与设计を行うことが望ましい。

### 文 献

- 五十嵐正博, 中谷龍王, 林 昌洋, 他: Therapeutic Drug Monitoring (TDM) による Vancomycin の適正投与方法。日化療学会誌 48: 545~552, 2000
- 五十嵐正博, 中谷龍王, 林 昌洋, 他: Cockcroft 式と Moellering のノモグラムに基づく vancomycin 投与と血中濃度におよぼす肥満度の影響。日化療学会誌 49: 170~178, 2001
- 五十嵐正博, 中谷龍王, 林 昌洋, 他: 母集団パラメータと Bayesian 法による vancomycin 投与设计法の評価。日化療学会誌 50: 363~370, 2002
- 五十嵐正博, 中谷龍王, 林 昌洋, 他: トラフ実測濃度 1 点に基づく Bayesian 法による vancomycin 投与设计の適切性。日化療学会誌 50: 826~829, 2002
- 添田耕司, 磯野可一, 菅野治重, 他: 腎不全例に対する vancomycin の経静脈的投与とその薬物動態。腎と透析 29: 807~808, 1990
- 平田純生, 濱澤三恵子, 松月奈美, 他: 透析症例におけるバンコマイシン投与マニュアル。TDM 研究 14: 95~96, 1997
- Pollard T, Lampasona V, Akkerman S, et al: Vancomycin redistribution: dosing recommendations following high-flux hemodialysis, *Kidney International* 45: 232~237, 1994
- DeSoi C, Sahm D, Umans J: Vancomycin elimination during high-flux hemodialysis kinetic model and comparison of four membranes, *American journal of kidney diseases* 20 (4): 354~360, 1992
- Welage L, Mason N, Hoffman E, et al.: Influence of cellulose triacetate hemodialyzers on vancomycin pharmacokinetics, *Journal of the American Society of Nephrology* 6 (4): 1284~1290, 1995
- Bock V, Verbeelen D, Maes V, et al.: Pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing haemodialysis and haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 4: 635~639, 1989
- Matzke G R: Vancomycin. In *Applied Pharmacokinetics*, 3rd ed, (Evans W E, Schentag J J, Jusko W J, ed.) p. 15-1~15-31, Applied Therapeutics, Vancouver, WA, 1992
- Sheiner L B, Beal S L: Some suggestions for measuring predictive performance. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 9: 503~512, 1981
- Pryka R D, Rodvold K A, Garrison M, et al.: Individualizing Vancomycin Dosage Regimens: One-Versus Two-Compartment Bayesian Models. *Ther. Drug. Monit.* 11: 450~454, 1989
- Cantu T G, Yamanaka-Yuen N A, Lietman P S, et al.: Serum Vancomycin Concentrations: Reappraisal of Their Clinical Value. *Clinical Infectious Diseases*. 18: 533~543, 1994
- Bohler J, Reetze-Bonorden P, Keller E, et al.: Rebound of plasma vancomycin levels after haemodialysis with highly permeable membranes. *Eur J Clin Pharmacol* 42 (6): 635~639, 1992
- Winter M E: Selecting the appropriate equation. In *Basic Clinical Pharmacokinetics*, p. 57~72, Applied Therapeutics, Vancouver, WA, 1994
- Matzke G R, Zhanel G G, Guay D R P, et al.: Clinical Pharmacokinetics of Vancomycin. *Clin. Pharmacokinet.* 11: 257~282, 1986
- Tan C, Lee H, Ti T, et al.: Pharmacokinetics of intravenous vancomycin in patients with end-stage renal failure, *Ther. Drug. Monit.* 12: 29~39, 1990
- Schaedeli F, Uehlinger D: Urea kinetics and dialysis treatment time predict vancomycin elimination during high-flux hemodialysis, *Clinical pharmacology therapeutics*, 63: 26~38, 1998
- Matzke G R, McGory R W, Halstenson C E, et al.: Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function, *Antimicrob Agents Chemother.* 25: 433~437, 1984
- Daugirdas J: 慢性血液透析の処方。臨床透析ハンドブック (飯田喜俊監訳), p. 59~80, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1997

## Vancomycin pharmacokinetics and dosing recommendations in patients undergoing hemodialysis

Masahiro Igarashi<sup>1)</sup>, Tatsuo Nakatani<sup>2)</sup>, Hideyuki Katori<sup>3)</sup>, Shigeko Hara<sup>4)</sup>,  
Masahiro Hayashi<sup>1)</sup>, Kenmei Takaichi<sup>3)</sup>, Koichiro Nakata<sup>5)</sup>  
and Yasuji Kasuya<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pharmacy, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup>Isetan Health Institute

<sup>3)</sup>Kidney Center, Toranomon Hospital

<sup>4)</sup>Health Management Center, Toranomon Hospital

<sup>5)</sup>Department of Respiratory Medicine, Omori Hospital, Toho University School of Medicine

<sup>6)</sup>School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science

We evaluated the performance of a vancomycin (VCM) dosing program in predicting dosages necessary to achieve desired serum VCM concentrations in five patients undergoing dialysis. Individual pharmacokinetic parameters were calculated after a first dose of 20 mg/kg was administered. Appropriate dosages thereafter were determined using standard pharmacokinetic techniques based on predicted steady-state serum VCM concentrations. The predictive performance of the five patients verified the clinical application of this method. For patients undergoing hemodialysis three times a week, we recommend that VCM treatment be initiated with a first dose of 25 mg/kg followed by a maintenance dose of 20 mg/kg once a week. We also recommend that hemodialysis and nonhemodialysis clearance be determined to predict larger dosages appropriate for the treatment of patients with severe MRSA.