

## 【臨床試験】

## 本邦における抗 MRSA 薬 arbekacin を中心とした使用実態

清水喜八郎<sup>1)</sup>・相川 直樹<sup>2)</sup>・谷川原祐介<sup>3)</sup>・賀来 満夫<sup>4)</sup>今栄 雅文<sup>5)</sup>・西澤 宣典<sup>6)</sup>・中村 洋<sup>6)</sup><sup>1)</sup>社団法人北里研究所\*, <sup>2)</sup>慶應義塾大学医学部救急医学, <sup>3)</sup>同 薬剤部,<sup>4)</sup>東北大学大学院医学系研究科病態制御学講座, <sup>5)</sup>明治製菓株式会社医薬マーケティング部,<sup>6)</sup>同 学術部

(平成 15 年 9 月 10 日受付・平成 15 年 10 月 20 日受理)

抗 MRSA 薬 TDM 研究会を組織した目的は、抗 MRSA 薬がどのように使用されているかの実態の調査と、抗 MRSA 薬の血中濃度と臨床例の有効性・安全性に関する情報を収集し、より適切な投与法を検討することにある。本研究会に参加した全国 50 の医療機関において、1999 年 4 月から 2002 年 12 月までの期間に、MRSA 感染症の治療に抗 MRSA 薬〔arbekacin (ABK), vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC)]を使用し、TDM を実施した症例を対象とし、有効性・安全性等を検討した。収集した症例は ABK 使用群 479 例、VCM 使用群 93 例、TEIC 使用群 24 例の計 596 例であった。これらの症例を MRSA 感染症であるかなどを判定委員会で判定した結果、有効性解析対象（臨床効果）、有効性解析対象（細菌学的効果）、安全性解析対象（副作用）、安全性解析対象（臨床検査値）は、ABK 使用群ではそれぞれ 221 例、203 例、470 例、461 例、VCM 使用群ではそれぞれ 42 例、37 例、86 例、87 例、TEIC 使用群ではそれぞれ 13 例、11 例、23 例、22 例であった。ABK 使用群、VCM 使用群、TEIC 使用群の有効性・安全性は、それぞれ、臨床効果が 74.7%、64.3%、30.8%、細菌学的効果が 43.8%、35.1%、45.5%、副作用発現率が 5.3%、5.8%、13.0%、臨床検査値異常発現率が 8.7%、8.0%、18.2% であった。使用例数、背景因子などに差が認められたことから、症例数が多かった ABK 使用群の使用実態を中心に検討した。ABK 使用群における初回 TDM 実施日は、3 日以内が 56.9%、5 日以内が 84.6% であり、いちばん多かったのは 3 日目で約 1/4 の症例数を占めていた。ABK 使用群のうち症例数のいちばん多かった 100 mg×2 回/日投与方法の場合、45.6% の症例が投与変更（用量と回数の変更）され、200 mg×1 回/日投与方法の場合は、25.9% の症例が投与変更（主に用量の変更）されていた。投与変更されなかった 77 例における臨床効果は、100 mg×2 回/日投与方法では 78.4%、200 mg×1 回/日投与方法では 87.5% であった。また、それぞれの副作用発現率は、5.5%、5.0% であった。これらの有効性・安全性において、有意水準 5%（両側）で  $\chi^2$  検定を実施したところ、ABK 200 mg×1 回/日投与方法と 100 mg×2 回/日投与方法の間に有意差は検出されなかった。

**Key words:** arbekacin, vancomycin, MRSA, TDM, 肺炎

MRSA 感染症は、現在も臨床現場で問題となっており、抗 MRSA 薬の適正な使用は大きな課題である。本邦において抗 MRSA 薬として使用されているのはアミノグリコシド系薬 arbekacin (ABK)、グリコペプチド系薬 vancomycin (VCM) および teicoplanin (TEIC) の 3 剤である。ABK は、本邦初の抗 MRSA 薬として、1990 年に製造承認され、グラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有し<sup>1,2)</sup>、濃度依存的に強い短時間殺菌作用および postantibiotic effect (PAE) を示し、臨床使用上有効性は認められるが、安全性から使用しにくい面があった。一方、VCM および TEIC は、アミノグリコシド系薬と異なり、腸球菌を含むグラム陽性菌にのみ抗菌力を有し、グラム陰性菌には抗菌力を示さず、時間依存的に殺菌作用を示す<sup>3)</sup>。

これら 3 種類の抗 MRSA 薬は、腎機能障害、聴力障害などの副作用が知られており、従来は、安全性を確保するために TDM を実施していた。近年は、有効性を高めるための TDM を実施し、適切な投与設計を行うことが必要であるといわれている<sup>4-12)</sup>。

近年、各種抗菌薬臨床薬理学的パラメータと臨床における有効性との関連について報告され、pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) にもとづいた抗菌薬投与設計の重要性が指摘されている<sup>13,14)</sup>。

PK/PD 理論にもとづいた感染症治療を実践するために、TDM を導入することで、従来経験にもとづいて実施されていた抗菌薬の投与設計が、抗菌薬の血中濃度測定による科学的根拠にもとづく個々の患者に見合った投与設計へと変化する

\* 東京都港区白金 5-9-1

ることになる。PK/PD にもとづいた抗 MRSA 薬の TDM を推進する情報はこれまでにわが国でも多く報告されてきた<sup>5,8,9,15~17)</sup>。しかしながら、個々の患者背景の詳細を調査した症例における血中濃度と有効性、安全性との関係を解析した大規模な研究はこれまで報告されていなかった。

今回、臨床の場において、抗 MRSA 薬の使用実態を調査し、さらに、TDM を実施した臨床例における有効性・安全性について検討し、より適切な投与方法を検討する目的で、全国 50 の医療機関により抗 MRSA 薬 TDM 研究会を組織した。本報においては、抗 MRSA 薬の使用実態、特に ABK を中心にその検討結果を報告する。

## I. 方 法

### 1. 対 象

抗 MRSA 薬 TDM 研究会に参加した全国 50 の医療機関 (Table 1) において、1999 年 4 月から 2002 年 12 月までの期間に MRSA 感染症の治療に抗 MRSA 薬 (ABK, VCM, TEIC) を使用し、TDM を実施した 596 症例を対象として、下記の調査を実施した。

### 2. 調査項目

#### 1) 患者背景

患者背景として、性別、年齢、身長、体重、入院・外来別、疾患名、発症日、重症度、基礎疾患、合併症、アレルギー既往歴、手術、熱傷の場合の手術時期・熱傷部位・熱傷面積・burn index、抗菌薬前投与、カテーテル

留置有無・種類を調査した。

#### 2) 抗 MRSA 薬の用法・用量

抗 MRSA 薬抗菌薬名、投与開始日、投与終了 (変更) 日、用法・用量変更理由、1 回投与量、1 日投与回数、1 日の投与量、投与間隔、投与時間、輸液ポンプ使用の有無、併用抗菌薬の有無・ (ありの場合、抗菌薬名・投与量・投与開始/終了日) を調査した。

#### 3) 抗 MRSA 薬の血中濃度

血中濃度測定は各医療機関の方法にしたがい、採血実施日、点滴開始時刻、点滴終了時刻、採血時刻、血清中濃度を調査した。

各医療機関では、TDM の結果をフィードバックして投与量、投与方法の変更を行い、用法・用量の個別最適化をめざした。本調査により集積された血中薬物濃度データは、別途母集団薬物動態および PK/PD 解析に用いた。

#### 4) 細菌学的検査

細菌学的検査は各医療機関の方法にしたがい、細菌学的検査実施の有無、投与前・投与中・投与終了後の検査日・分離材料・分離菌名・菌量、抗 MRSA 薬感受性試験の方法・結果を調査した。

#### 5) 副作用

副作用関係は、有害事象の有無、有害事象があらの場合の発現日・内容・重篤性・抗 MRSA 薬の処置・抗

Table 1. Medical facilities that participated in the study

Sapporo City General Hospital	Asahi General Hospital	Maizuru Kyosai Hospital
Sapporo Medical University Hospital	Sakura Hospital. Toho University School of Medicine	Kyoto Second Red Cross Hospital
Yamagata University Hospital	Omori Hospital. Toho University School of Medicine	Kansai Rosai Hospital
Niigata City General Hospital	Nippon Medical School Hospital	Kansai Medical University Hospital
Kanazawa Medical University Hospital	Nippon Medical School Tama-Nagayama Hospital	Bell Land General Hospital
Gunma University Hospital	Keio University Hospital	Osawa Hospital
Gunma-ken Saiseikai Maebashi Hospital	Tokyo Medical University Hospital	Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital
Gunma Cancer Center Hospital	Tokyo Women's Medical University Hospital	Kawasaki Medical School Hospital
Fujioka General Hospital	Nihon University Itabashi Hospital	Okayama University Hospital
Tsurugaya Hospital	Kyorin University Hospital	Hiroshima University Medical Hospital
Hidaka Hospital	Showa University Hospital	Kagawa Medical University Hospital
Zensyukai Hospital	Showa University Fujigaoka Hospital	Kurume University Hospital
Motojima General Hospital	Kitasato University Hospital	Fukuoka University Hospital
Tone Chuo Hospital	St. Marianna University School of Medicine Hospital	Kyushu University Hospital
Saitama Medical Center, Saitama Medical School	Hamamatsu University Hospital	Kumamoto University Hospital
Saitama Medical School Hospital	Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital	Kagoshima City Hospital
Koshigaya Hospital Dokkyo University	Nagoya City University Hospital	

Helpful advice was also received from School of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University.

MRSA 薬との因果関係、臨床検査値異常の有無、臨床検査値異常がある場合の投与前・投与中・投与後の臨床検査成績・抗 MRSA 薬との因果関係を調査した。

#### 6) 臨床経過

臨床経過として、病日、体温、血圧、尿量、咳嗽、呼吸困難、湿性ラ音、白血球数、血小板数、赤沈値、CRP、BUN、血清クレアチニン、Ccr、MRSA の菌量、胸部 X 線像を調査した。

#### 7) 有効性評価

有効性評価として、臨床効果（著効・有効・やや有効・無効）、細菌学的効果（MRSA が消失・減少・不変）、またそれぞれの判定根拠を調査した。

### 3. 委員会判定

今回は使用実態下での調査であるため、一定の基準で症例を判定する必要があり、症例調査票回収後に著者らで判定委員会を組織し、臨床評価の再判定および下記の基準に則った分類を行った。

**A 判定:** 明らかに MRSA 感染症であると判定された症例

**B 判定:** 感染情報が不十分であるが、MRSA 感染症と判定された症例

上記以外の症例は除外症例とした。

## II. 結 果

### 1. 症例構成

全国より 596 例の症例情報が集積された。使用された抗 MRSA 薬の内訳は ABK が 479 例 (80.4%)、VCM が 93 例 (15.6%)、TEIC が 24 例 (4.0%) であった。

委員会判定後の各抗 MRSA 薬の症例構成を Table 2 に示した。ABK 使用群では、解析対象は 479 例であった。安全性解析対象（副作用）は、副作用の有無が不明であるなどの理由で脱落した 9 例を除いた 470 例であった。安全性解析対象（臨床検査値）は、臨床検査値異常の有無が未記載であるなどの理由で脱落した 18 例を除いた 461 例であった。有効性解析対象（委員会判定 A 判定+B 判定）は、委員会判定の結果、MRSA 感染症として解析可能な症例、すなわち、検査データ不十分である、胸部 X 線像に関する記載がないなどの理由で脱落した 226 例を除いた 253 例であった。有効性解析対象（臨床効果）は、有効性解析対象（委員会判定 A 判定+B 判定）253 例から臨床効果が判定不能で脱落した 32 例を除いた 221 例（うち A 判定が 170 例）であった。有効性解析対象（細菌学的効果）は、有効性解

Table 2. Case composition

No. of cases evaluated	ABK	VCM	TEIC
	479	93	24
Cases included in the analysis of efficacy (Criterion A and Criterion B cases according to the Review Committee decision)	253	47	15
Cases excluded from the analysis	226	46	9
Reasons for exclusion (duplication included)	299	48	10
Insufficient clinical laboratory data	82	16	3
Information on chest X-ray examination not entered	61	8	3
No bacteriological test before the treatment	39	6	3
TDM nonevaluable	27	0	0
MRSA not isolated	26	8	1
Patient died from underlying disease	20	5	0
Poor evidence of pneumonia	16	1	0
Others	28	4	0
Cases included in the analysis of clinical efficacy (Criterion A cases)	221	42	13
Cases excluded from the analysis	32	5	2
Clinical efficacy nonevaluable	32	5	2
Cases included in the analysis of bacteriological efficacy (Criterion A cases)	203	37	11
Cases excluded from the analysis	50	10	4
Bacteriological efficacy nonevaluable	50	10	4
Cases included in the analysis of safety (adverse reactions)	470	86	23
Cases excluded from the analysis	9	7	1
Presence or absence of adverse reactions not entered	1	0	0
Presence or absence of adverse reactions unknown	8	7	1
Cases included in the analysis of safety (clinical laboratory tests values)	461	87	22
Cases excluded from the analysis	18	6	2
Presence or absence of abnormal test value not entered	11	2	1
Presence or absence of abnormal test value unknown	7	4	1

ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin

Table 3. Patients' clinical background

[Cases included in the analysis of efficacy (Criterion A and Criterion B cases according to the Review Committee decision)]

Background factor	Grouping	ABK	VCM	TEIC	Total
No. of cases		253	47	15	315
Age	≤15 years old	5	1		6
	16–≤64 years old	106	24	6	136
	≥65 years old	141	22	9	172
	unknown	1			1
Disease	sepsis alone	25	8		33
	pneumonia alone	159	25	12	196
	other infections	69	14	3	86
Severity	mild	19	5		24
	moderate	97	8	2	107
	severe	130	30	13	173
	unknown	7	4		11
Underlying disease	no	26	2	1	29
	yes	225	44	14	283
	unknown	2	1		3
Endotracheal intubation	no	170	33	6	209
	yes	78	12	9	99
	unknown	5	2		7
IVH (intravenous hyperalimantation)	no	78	13	5	96
	yes	170	32	10	212
	unknown	5	2		7
Previous antibiotic treatment	no	26	5	1	32
	yes	219	41	14	274
	unknown	8	1		9
Average ABK daily dose	0–<100 mg	16			16
	100–<200 mg	79			79
	200–<300 mg	137			137
	≥300 mg	21			21
Average VCM daily dose	0–<1,000 mg		11		11
	1,000–<2,000 mg		20		20
	≥2,000 mg		16		16
Average TEIC daily dose	0–<400 mg			7	7
	400–<800 mg			8	8
Duration of treatment	0–≤7 days	61	12	1	74
	8–≤14 days	126	24	7	157
	15–≤21 days	45	4	4	53
	22–≤28 days	14	5	1	20
	≥29 days	7	2	2	11

ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin

析対象（委員会判定 A 判定+B 判定）253 例から細菌学的効果が判定不能で脱落した 50 例を除いた 203 例（うち A 判定が 152 例）であった。

同様に、VCM 使用群では、安全性解析対象（副作用）が 86 例、安全性解析対象（臨床検査値）が 87 例、有効性解析対象（臨床効果）が 42 例（うち A 判定が 31 例）、有効性解析対象（細菌学的効果）が 37 例（うち A 判定が 26 例）であった。TEIC 使用群では、安全性解析対象（副作用）が 23 例、安全性解析対象（臨床検査

値）が 22 例、有効性解析対象（臨床効果）が 13 例（うち A 判定が 9 例）、有効性解析対象（細菌学的効果）が 11 例（うち A 判定が 8 例）であった。

## 2. 抗菌薬別使用実態

抗菌薬別の使用実態として、有効性解析対象（委員会判定 A 判定+B 判定）の症例を対象とし、年齢、疾患別、重症度、基礎疾患、気管内チューブ留置の有無、intravenous hyperalimantation (IVH) 用カテーテル留置の有無、投与前抗菌薬の有無、抗 MRSA 薬の平均

Table 4. Underlying diseases (top 9 diseases)  
[Cases included in the analysis of efficacy (Criterion A and Criterion B cases according to the Review Committee decision)]

No.	Underlying disease	ABK	VCM	TEIC	Total
1	subarachnoid hemorrhage	12	3	4	19
2	diabetes mellitus	16	1		17
3	cerebral infarction	12			12
4	lung cancer	9	2		11
5	intracerebral hemorrhage	6			6
5	pelvic fracture	4	1	1	6
5	bronchial asthma	5	1		6
5	angina pectoris	6			6
5	multiple trauma	4	2		6

ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin

1日投与量, 抗 MRSA 薬の投与日数を, それぞれ, 抗 MRSA 薬 3 剤ごとに Table 3 に示した。疾患別では, 肺炎のみの患者がいちばん多く, ABK 使用群で 62.8%, VCM 使用群で 53.2%, TEIC 使用群で 80.0% を占め, 敗血症のみの患者は, それぞれ 9.9%, 17.0%, 0% であった。その他の感染症としては, 熱傷, 手術創感染, 外傷創感染などがあった。疾患の重症度は, 重症および中等症が, ABK 使用群で 89.7%, VCM 使用群で 80.9%, TEIC 使用群で 100% であり, 基礎疾患をもつ患者は, それぞれ 88.9%, 93.6%, 93.3% であった。基礎疾患の内訳は多かったものを Table 4 に, また, 投与前同時検出菌 (上位 9 菌種) は Table 5 に示した。投与

Table 5. Bacterial species simultaneously isolated before treatment (top 9 most frequently isolated species)

[Cases included in the analysis of efficacy (Criterion A and Criterion B cases according to the Review Committee decision)]

No.	Bacterial species	ABK	VCM	TEIC	Total
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	47	8	3	58
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	1		13
3	<i>Enterococcus faecalis</i>	7	3	1	11
4	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7	1	2	10
5	<i>Candida albicans</i>	6	1		7
6	Coagulase-negative staphylococci	5	1		6
6	<i>Enterobacter cloacae</i>	6			6
8	<i>Serratia marcescens</i>	3	2		5
8	<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2	1	5

ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin

前同時検出菌は, *Pseudomonas aeruginosa* がもっとも多く, 次に *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Stenotrophomonas maltophilia* の順番で検出された。

### 3. 有効性および安全性

委員会判定が A 判定+B 判定の症例における, 抗 MRSA 薬 3 剤の有効性を Fig. 1 に示した。臨床効果は, 有効性解析対象 (臨床効果) を分母とし, 有効以上の症例を分子とした有効率で表した。また, 細菌学的効果は, 有効性解析対象 (細菌学的効果) を分母とし, 菌が消失した症例を分子とした菌消失率で表した。これ以降の臨

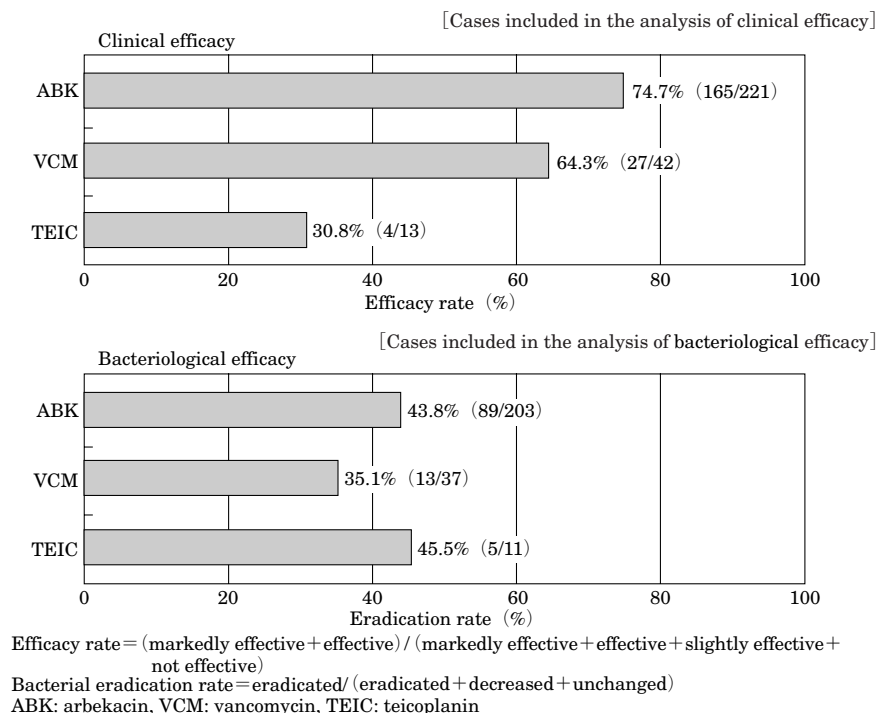


Fig. 1. Analysis of efficacy (1) (Criterion A and Criterion B cases).

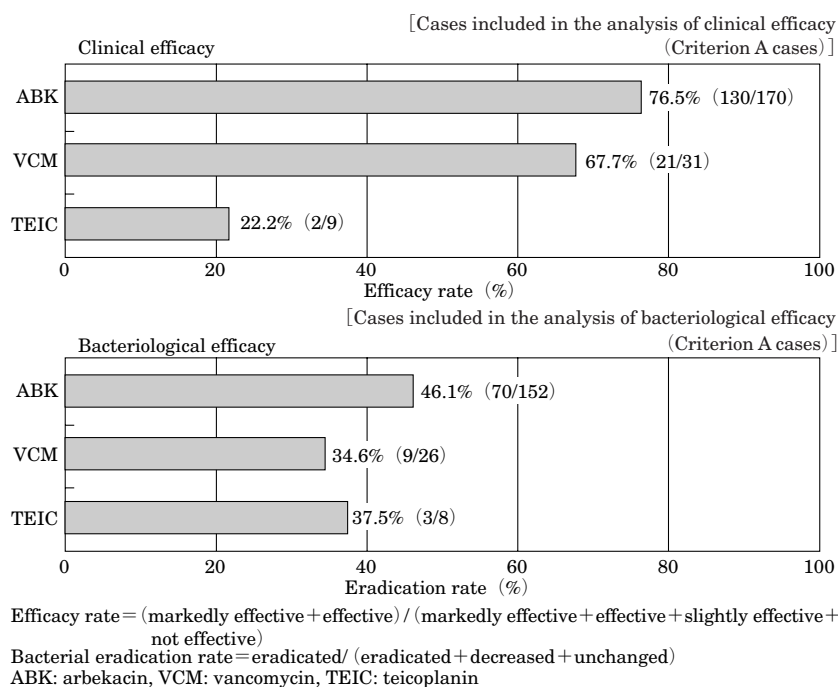


Fig. 2. Analysis of efficacy (2) (Criterion A cases).

床効果および細菌学的効果も同様の定義である。ABK 使用群の臨床効果は 74.7% (165 例/221 例), VCM 使用群は 64.3% (27 例/42 例), TEIC 使用群は 30.8% (4 例/13 例) であった。また, 細菌学的効果は, それぞれ, 43.8% (89 例/203 例), 35.1% (13 例/37 例), 45.5% (5 例/11 例) であった。

有効性について, さらに, 委員会判定が A 判定のみに絞り込んだものを Fig. 2 に示した。ABK 使用群の臨床効果は 76.5% (130 例/170 例), VCM 使用群は 67.7% (21 例/31 例), TEIC 使用群は 22.2% (2 例/9 例), 細菌学的効果は, それぞれ, 46.1% (70 例/152 例), 34.6% (9 例/26 例), 37.5% (3 例/8 例) であり, 各抗 MRSA 薬の示す有効性は Fig. 1 と同様の傾向であった。

主な疾患である肺炎, 敗血症, 熱傷について, 疾患ごとの有効性を Table 6 に示した。肺炎の場合, ABK 使

用群の臨床効果は 79.0% (109 例/138 例), VCM 使用群は 47.6% (10 例/21 例), TEIC 使用群は 27.3% (3 例/11 例), 細菌学的効果は, それぞれ, 49.6% (63 例/127 例), 25.0% (5 例/20 例), 44.4% (4 例/9 例) であった。

安全性については, 副作用発現率および臨床検査値異常発現率を Fig. 3 に示した。副作用は安全性解析対象 (副作用) を, 臨床検査値異常は安全性解析対象 (臨床検査値) を母数とした。ABK 使用群の副作用発現率は 5.3% (25 例/470 例), VCM 使用群は 5.8% (5 例/86 例), TEIC 使用群は 13.0% (3 例/23 例), 臨床検査値異常発現率は, それぞれ, 8.7% (40 例/461 例), 8.0% (7 例/87 例), 18.2% (4 例/22 例) であった。

副作用発現例の内訳を Table 7 に示した。件数の集計となっているため, 重複例が含まれている。いずれも既

Table 6. Analysis of efficacy (3) (Pneumonia, sepsis, burns)

	[Cases included in the analysis of clinical efficacy]			[Cases included in the analysis of bacteriological efficacy]		
	Clinical efficacy			Bacteriological efficacy		
	ABK	VCM	TEIC	ABK	VCM	TEIC
Pneumonia	79.0% (109/138)	47.6% (10/21)	27.3% (3/11)	49.6% (63/127)	25.0% (5/20)	44.4% (4/9)
Sepsis	58.3% (14/24)	87.5% (7/8)	— (0/0)	27.8% (5/18)	80.0% (4/5)	— (0/0)
Burns	69.6% (16/23)	80.0% (4/5)	0% (0/1)	17.4% (4/23)	40.0% (2/5)	0% (0/1)

Efficacy rate = (markedly effective + effective) / (markedly effective + effective + slightly effective + not effective)

Bacterial eradication rate = eradicated / (eradicated + decreased + unchanged)

ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin

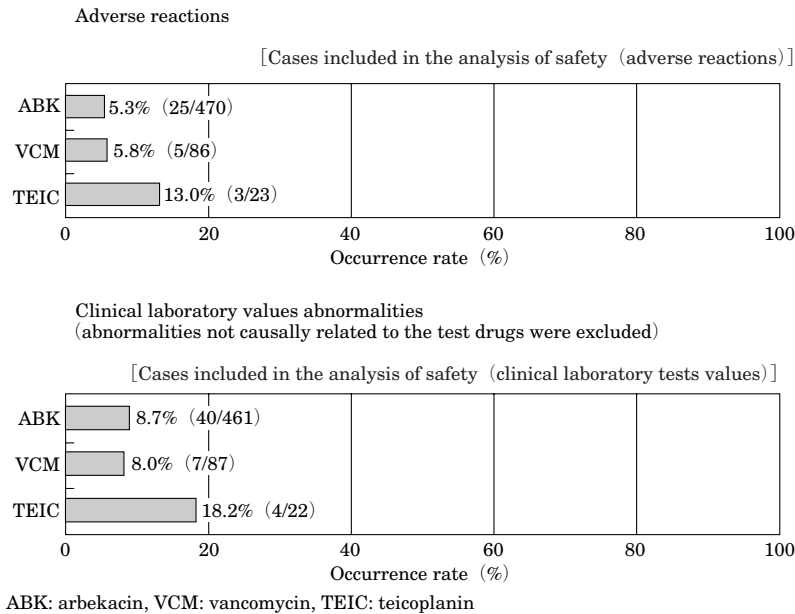


Fig. 3. Analysis of safety.

知の副作用であり、未知・重篤なものはない。臨床検査値異常発現例の内訳を Table 8 に示した。副作用の場合と同様、件数の集計となっているため重複例が含まれている。こちらも、いずれも既知のものであり、未知・重篤なものはない。

#### 4. ABK 使用群における TDM の実施日

本項以降、症例数がいちばん多かった ABK 使用群について詳細な解析結果を述べる。

有効性解析対象 253 症例に関して、ABK 投与開始後

何日目に初回の TDM を実施したかの集計を Fig. 4 に示した。初回 TDM 実施日は、1 日目から 14 日目までばらつきがあったが、3 日以内が 56.9%、5 日以内が 84.6% であった。いちばん多かったのは 3 日目で約 1/4 の症例数を占めていた。

#### 5. ABK の用法・用量

初回投与方法と最終投与方法の間の 1 日投与量の変化で投与変更をみてみると、Table 9 に示したように、ABK 使用群においては、解析対象 479 例中、1 日投与量を増

Table 7. Adverse reactions

(Duplications included)

	ABK (470 cases)		VCM (86 cases)		TEIC (24 cases)	
	no. of cases with adverse reactions	%	no. of cases with adverse reactions	%	no. of cases with adverse reactions	%
Acute renal failure	9	1.91	2	2.33	1	4.17
Renal function decreased	6	1.28	1	1.16		
Hepatic function disorder	4	0.85	1	1.16		
Nephropathy	3	0.64	1	1.16		
Drug eruption	1	0.21				
Eighth nerve lesion	1	0.21				
Thrombocytopenia	1	0.21				
Creatinine increased	1	0.21				
BUN increased	1	0.21				
Pancytopenia					1	4.17
Neutropenia					1	4.17
Total	27	—	5	—	3	—

ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin

Table 8. Clinical laboratory tests values abnormalities  
(abnormalities not causally related to the test drugs were excluded) (duplications included)

	ABK (461 cases)		VCM (87 cases)		TEIC (22 cases)			ABK		VCM		TEIC	
	no. of cases with abnormal values	%	no. of cases with abnormal values	%	no. of cases with abnormal values	%		no. of cases with abnormal values	%	no. of cases with abnormal values	%	no. of cases with abnormal values	%
Creatinine	24	5.21	2	2.30	1	4.55	Hb <sup>e)</sup>	1	0.22				
BUN	20	4.34	4	4.60	1	4.55	Na	1	0.22				
GPT	15	3.25	1	1.15	1	4.55	K	1	0.22				
GOT	13	2.82	2	2.30	1	4.55	Cl	1	0.22				
ALP	8	1.74	1	1.15			Blood sugar	1	0.22				
Total bilirubin	4	0.87					St + Seg <sup>d)</sup>					1	4.55
WBC	3	0.65			1	4.55	UA <sup>e)</sup>			1	1.15		
Platelet	3	0.65			1	4.55	FDP-DD <sup>f)</sup>	1	0.22				
LDH <sup>a)</sup>	3	0.65	2	2.30			Ch-E <sup>e)</sup>	1	0.22				
CRP	2	0.43					Unknown	1	0.22				
γ-GTP <sup>b)</sup>	2	0.43	1	1.15									
Ccr	1	0.22	2	2.30			Total	106	—	16	—	7	—

<sup>a)</sup>lactate dehydrogenase, <sup>b)</sup>γ-glutamyltransferase, <sup>c)</sup>hemoglobin, <sup>d)</sup>S-T segment, <sup>e)</sup>uric acid, <sup>f)</sup>fibrin degradation products D-dimer, <sup>g)</sup>cholinesterase

ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin

[Cases included in the analysis of efficacy (Criterion A and Criterion B cases according to the Review Committee decision)]

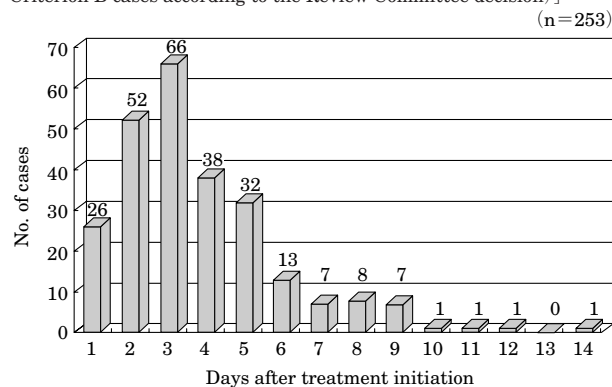


Fig. 4. Day of first TDM after initiation of arbekacin treatment.

量した症例が93例(19.4%), 減量した症例が55例(11.5%), 変更がなかった症例が331例(69.1%)であった。

ABKの初回の1日投与量と投与方法変更の有無をTable 10に示した。臨床効果判定が可能な有効性解析対象症例221例のうち, 初回1日投与量が100mg未満の症例は10例, 100~200mg未満の症例は69例, 200~300mg未満の症例は123例, 300mg以上の症例は19例であった。TDMによって投与変更された症例は合計85例であった。なお, 400mg×0.5回/日とは, 1回400mgを2日に1回投与するという投与方法であっ

Table 9. Difference between initial and final daily dose  
[Cases included in the analysis]

Change in dose	ABK	VCM
Increased	93 cases (19.4%)	19 cases (20.4%)
Reduced	55 cases (11.5%)	26 cases (28.0%)
None	331 cases (69.1%)	48 cases (51.6%)
Total	479 cases (100%)	93 cases (100%)

ABK: arbekacin, VCM: vancomycin

た。このように, 1日投与量および投与方法は多岐にわたっていたが, なかでも100mg×2回/日投与方法および200mg×1回/日投与方法は全体の約55%を占めていたため, これら2種類の投与方法を解析した。

100mg×2回/日投与方法の投与変更パターンをフローチャートでFig. 5に示した。それぞれのボックスに有効率および菌消失率を記した。有効率に関しては, 100mg×2回/日投与方法は, 有効性解析対象(臨床効果)221例のうち68例を占めていた。そのうちTDMにより投与方法を変更した症例は31例で, 変更率は45.6%であった。投与方法変更の理由は「至適血中濃度が得られなかった」が28例, 「効果不十分のため」が2例, 「敗血症



Table 10. Daily dose (initial) of arekacin and change in dosing regimen [Cases included in the analysis of clinical efficacy]

Daily dose (initial)	No. of cases	Change in dosing regimen	
		none	yes
<100 mg	10	5	5
100 mg-<200 mg	69	42	27
200 mg-<300 mg	123	77	46
(100 mg×2)	(68)	(37)	(31)
(200 mg×1)	(54)	(40)	(14)
(400 mg×0.5)*	(1)	(0)	(1)
≥300 mg	19	12	7
Total	221	136	85

\*400 mg was administered at the rate of once per two days.

に肺炎を併発したため」が1例であった。投与方法変更した症例を3つに分類した。1回量または回数を増やした場合を「増量」、1回量または回数を減らした場合を「減量」、それ以外の場合を「その他の変更」と定義した。「その他の変更」となった症例は、1例を除いてすべて1日1回投与方法に変更されていた。有効率についてみると、投与方法変更した31例のうち、有効であった症例は22例(71.0%)であった。その内訳は、「減量」した症例

が2例あり、100%有効であった。「増量」した症例は14例あり、11例(78.6%)が有効であった。「その他の変更」となった症例は15例あり、9例(60.0%)が有効であった。そこで、「増量」・「その他の変更」の症例中、無効と判定された9例を検討したところ、いずれの場合も、重症基礎疾患をもった症例または重症症例であった。

菌消失率に関しても、有効性解析対象(細菌学的効果)203例について同様に検討したところ、Fig. 5に示したように、同様の傾向であった。

200 mg×1回/日投与方法の投与方法変更パターンを、同様に、フローチャートでFig. 6に示した。有効率に関しては、200 mg×1回/日投与方法54例のうち、TDMにより投与方法を変更した症例は14例で、変更率は25.9%と100 mg×2回/日投与方法より少なかった。投与方法変更の理由は、全例とも「至適血中濃度が得られなかった」であった。投与方法変更された症例14例は、3例を除いて、1日1回投与方法に変更されていた。有効率についてみると、投与方法変更した14例のうち、有効であった症例は10例(71.4%)であった。その内訳は、「減量」した症例が2例あり、1例(50.0%)が有効であった。「増量」した症例は11例あり、8例(72.7%)が有効であった。「その他の変更」となった症例は1例あり、有効であった。そこで、「減量」・「増量」の症例中、無効

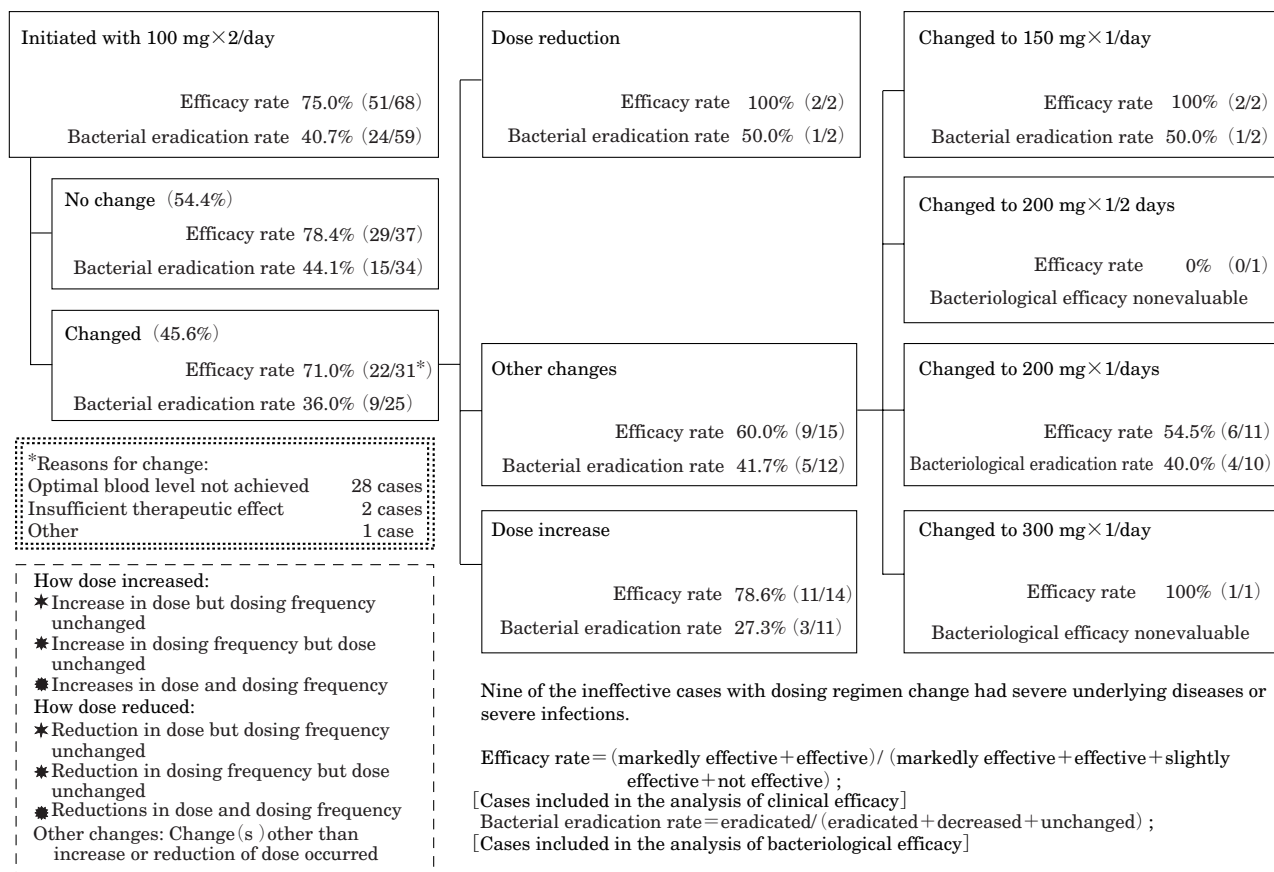


Fig. 5. Pattern of change in dosing regimen (arebekacin 100 mg×2/day).

と判定された4例を検討したところ、いずれの場合も、重症基礎疾患をもった症例または重症症例であった。

菌消失率に関しても、有効性解析対象(細菌学的効果)203例について同様に検討したところ、Fig. 6に示したように、同様の傾向であった。

投与変更をしなかった症例において、いちばん多かった投与方法は100 mg×2回/日投与方法および200 mg×1回/日投与方法であった。2つの投与方法の違いを有効性、安全性の面から比較し、Fig. 7に示した。臨床効果は、100 mg×2回/日投与方法では有効率78.4%(29例/37例)、200 mg×1回/日投与方法では有効率87.5%(35例/40例)であった。有意水準5%(両側)で $\chi^2$ 検定を実施したところ、有意差は検出されなかった( $p=0.286$ ・差の95%CI:  $-7.6\sim 25.9\%$ )。細菌学的効果でも、100 mg×2回/日投与方法では菌消失率44.1%(15例/34例)、200 mg×1回/日投与方法では菌消失率43.2%(16例/37例)で、有意水準5%(両側)で $\chi^2$ 検定を実施したところ、有意差は検出されなかった( $p=0.941$ ・差の95%CI:  $-24.0\sim 22.2\%$ )。安全性における副作用発現率は、それぞれ5.5%(4例/73例)、5.0%(5例/101例)で、有意差は検出されなかった( $p=0.876$ ・リスク比の95%CI:  $0.18\sim 2.68\%$ )。

症例数の多かった肺炎に絞って、100 mg×2回/日投与方法と200 mg×1回/日投与方法の違いを有効性、安全性の面から同様に検討し、Fig. 8に示した。肺炎の場合も、臨床効果、細菌学的効果、安全性において、Fig. 7と同様の傾向を示し、有意水準5%(両側)で $\chi^2$ 検定を実施したところ、有意差は検出されなかった(それぞれ、 $p=0.515$ ・差の95%CI:  $-12.9\sim 25.9\%$ 、 $p=0.879$ ・差の95%CI:  $-25.9\sim 30.2\%$ 、 $p=0.742$ ・リスク比の95%CI:  $0.12\sim 5.76\%$ )。

### III. 考 察

抗MRSA薬3剤は、いずれも、ピーク値がある一定の血中濃度まで上がらないと十分な抗菌作用が発揮されず、また、トラフ値はある数値以下に下げ、かつ、ピーク値もある限度以上に上昇しないようにしないと腎毒性、聴器毒性などの副作用が発現する可能性があるといわれている。このように有効濃度域・安全濃度域の狭い抗菌薬では、TDMを実施して血中濃度を管理しながら投与することが重要である<sup>6-14)</sup>。

このような背景のもと、抗MRSA薬がどのように使用されているかの使用実態を調査し、さらに、血中濃度と有効性・安全性に関する情報を収集して、より適切な投与方法を検討する目的で、抗MRSA薬TDM研究会を

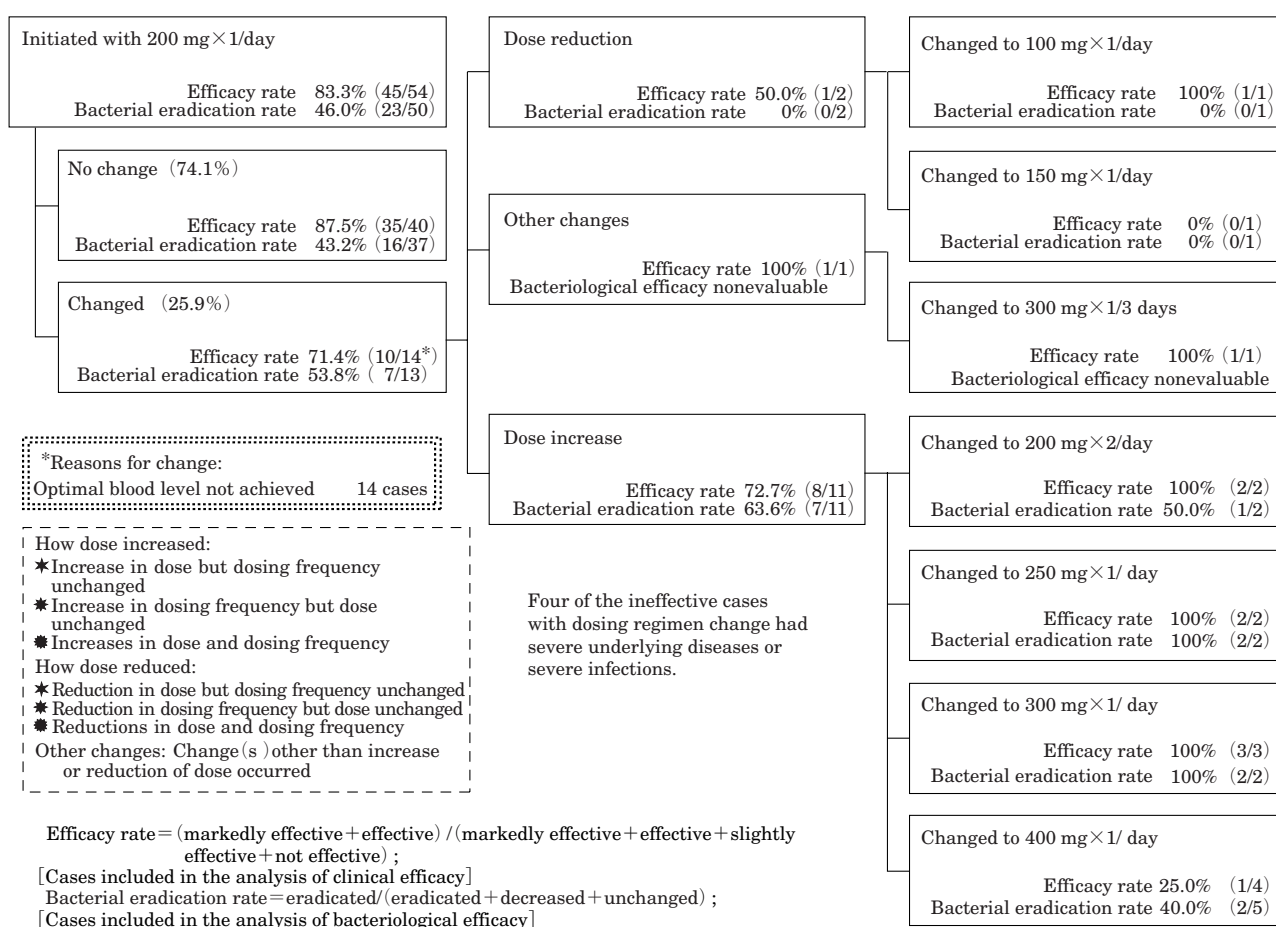


Fig. 6. Pattern of change in dosing regimen (arbekacin 200 mg×1/day).

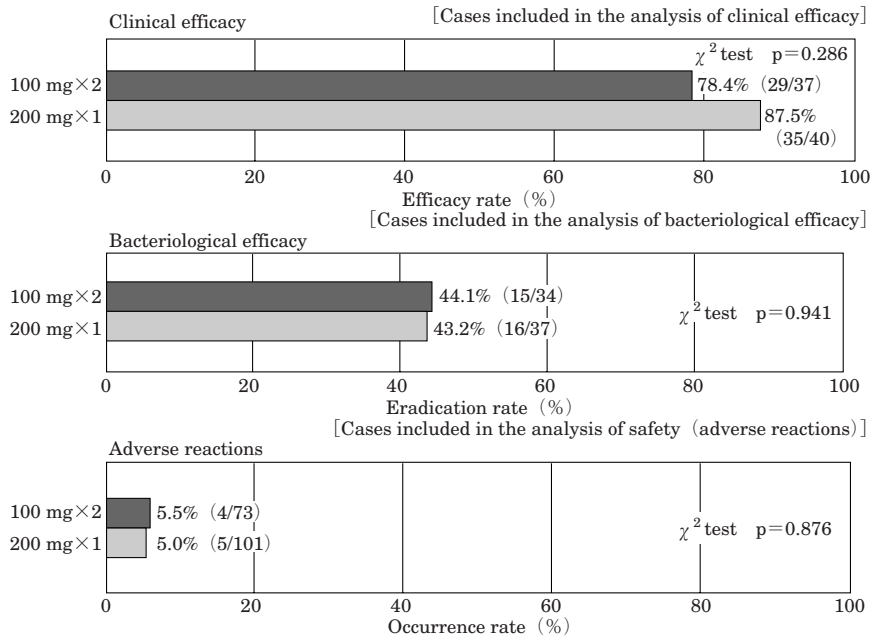


Fig. 7. Comparison of 100 mgx2/day and 200 mgx1/day dosing regimens for efficacy and safety (arbekacin in cases without dosing regimen change).

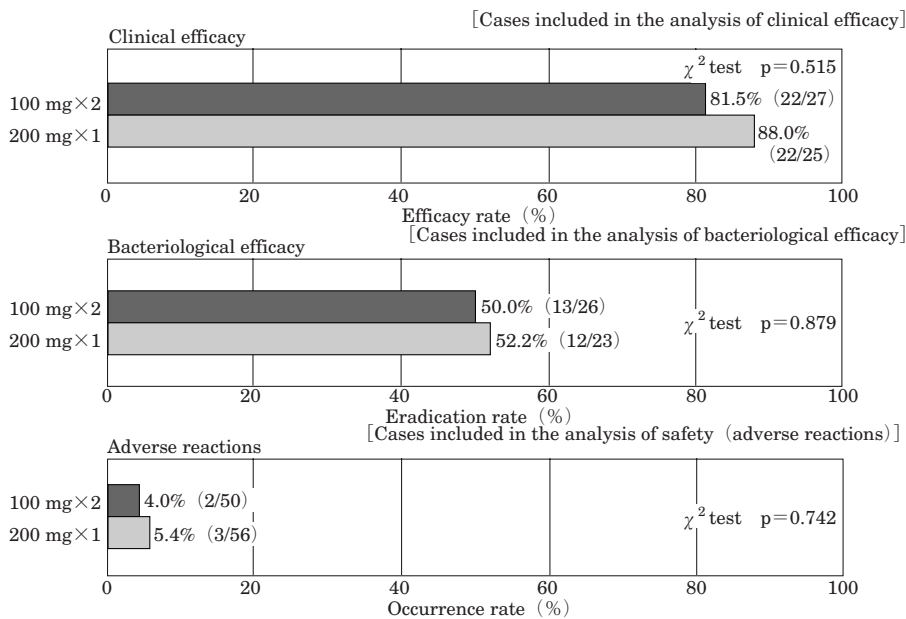


Fig. 8. Comparison of 100 mgx2/day and 200 mgx1/day dosing regimens for efficacy and safety (arbekacin in pneumonia cases without dosing regimen change).

組織し、本試験を実施した。

今回の検討において、MRSA 感染症の治療に抗 MRSA 薬を使用し、TDM を実施した症例を対象として使用実態を調査した結果、抗 MRSA 薬は、基礎疾患をもつ (89.8%) 高齢者 (54.6% が 65 歳以上) の中等症 (34.0%) および重症 (54.9%) の肺炎 (62.2%) に多く使用されている実態が明らかとなった。また、症例の 18.4% からは MRSA 以外に *P. aeruginosa* が同時に検出された。

有効性に関して、ABK 使用群、VCM 使用群、TEIC

使用群を単純に比較することは困難である。ABK 使用群において、他の 2 群より高い臨床効果が得られたが、この成績の差は、使用症例数の差はもとより、背景因子の差、また MRSA 感染に併発した緑膿菌感染を含めての複数菌感染の差などの因子が関与していることが考えられた。また、有効率が ABK 使用群で高かった重要な因子として、ABK の TDM がもっとも効果的に影響したことが考えられる。このことは、以下に行われた投与量、投与方法などの検討により、その裏付けがみられる。

安全性については、副作用発現率および臨床検査値異

常発現率は、それぞれ、ABK 使用群では 5.3%, 8.7%, VCM 使用群では 5.8%, 8.0%, TEIC 使用群では 13.0%, 18.2% であり、ABK 使用群と VCM 使用群では同程度であった。TEIC 使用群においては、副作用および臨床検査値異常とも発現率が高かったが、症例数が少なく比較は難しい。

副作用および臨床検査値異常はいずれも既知のものであり、未知・重篤なものはなく、腎関連のものが多かった。ABK 使用群は症例数が多いので各種副作用がみられ、軽微な第 8 脳神経障害が 1 例に認められたが、投与中止後軽減した。本症例は、200 mg×1 回/日で 4 日間投与したところ、投与開始日の最高血中濃度が 8.5 μg/mL、投与 2 日目の最高血中濃度が 6.4 μg/mL、トラフ値が 0.5 μg/mL であったため、血中濃度が低いと判断し、投与 5 日目より 400 mg×1 回/日に増量したところ、翌日のトラフ値は 0.4 μg/mL であり、最高血中濃度が 17.5 μg/mL に至り、2 日間投与した後（投与 7 日目）に、患者よりの難聴傾向にあるとの申し出のために、投与を中止した。主治医は ABK との因果関係は「たぶん可能性あり」としている。本症状は投与中止 2 週間後には軽減していた。この聴力障害は可逆的なものと思われる。

初回 TDM を実施した日は、ABK 投与開始後、56.9% の症例で 3 日以内、84.6% の症例で 5 日以内で、いちばん多かったのは 3 日目で約 1/4 の症例数を占めていたが、これは、初回の投与を実施した後、3 日目の臨床効果を判定し、TDM を実施している症例が多かったためと考えられる。本来、TDM は有効性および安全性を確保するために実施するものであり、早期に TDM を実施することの必要性<sup>4-12)</sup>を裏付けるものである。今回の成績では、ABK の臨床効果は約 75% と高く、特に肺炎症例においては約 80% の有効率がみられた。このことは、これまでは、ABK は安全性の面から使用しにくいと考えられ、必ずしも適切な投与方法が行われなかったことが要因と考えられる<sup>18-20)</sup>。つまり、安全性を確保し、有効性を高めるために TDM がきわめて有用であったことを示すものである。

MRSA 感染症の治療に際して、ABK の有効率は最高血中濃度に依存し、その有効レベルは 7 μg/mL 以上と考えられ、8~10 μg/mL を超えるとさらに高い臨床的有効率が得られるが、100 mg×2 回/日投与方法ではその有効濃度を達成することは困難で、これを解決するためには、200 mg×1 回/日投与方法により、最高血中濃度を上げることが有効であるとの報告が多くある<sup>21-25)</sup>。また、健康成人男子に対する ABK 200 mg 1 日 1 回 5 日間反復投与時の体内動態および安全性が検討され、安全性には問題のないことが報告されている<sup>26,27)</sup>。今回の臨床症例では、初回投与で約 25% の 54 例において 200 mg×1 回/日投与が行われた他、100 mg×2 回/日投与で開始

された 68 例のうち 11 例が、TDM の結果、200 mg×1 回/日投与に変更されるなど、31.2% (69 例/221 例) の症例において 200 mg×1 回/日の投与方法が選択されていることは注目すべきことである。

今回検討した症例は、TDM を実施し、血中濃度を見ながら用法・用量を調節して投与しているため、承認された用法・用量である「1 日 150~200 mg を 2 回に分け」に合致しない症例が認められたが、200 mg×1 回/日投与方法の臨床効果・細菌学的効果・副作用発現率は 100 mg×2 回/日投与方法と同等の成績であった。アミノグリコシド系薬である ABK は PAE が長いことおよび濃度依存性の短時間殺菌作用をもつことが知られており<sup>1,2)</sup>、このことが投与間隔が長くても同等の有効性を示した一因と考えられる。欧米においては、アミノグリコシド系薬の 1 日 1 回投与方法が行われており、ベルギー学派によるアミノグリコシド系薬の腎毒性のメカニズムの研究<sup>28)</sup>をきっかけに、Prins らは、臨床における 1 日投与量の gentamicin を 1 回で投与する方法 (once a day 投与) が、1 日多数回投与する方法に比較し、同等の有効性があり、腎毒性が低いことを報告した<sup>29)</sup>。さらに、近年、アミノグリコシド系薬の 1 日 1 回投与方法と多数回投与方法を比較したメタアナリシスとして、1 日 1 回投与方法は 1 日多数回投与方法と比較して有効性、安全性で同等以上であったという報告が多くみられる<sup>30-39)</sup>。これらの結果をエビデンスとして、アミノグリコシド系薬の 1 日 1 回投与方法が確立している<sup>40)</sup>。本邦でも、iseipamicin において、1 日 1 回投与方法の有効性が認められ、承認されている<sup>41)</sup>。

以上、ABK の抗 MRSA 薬としての日常診療における使用実態について報告してきたが、本薬を有効かつ安全に適切に使用するために、TDM がきわめて有用な方法であり、本法を実施することにより、適正な投与量、投与方法による治療計画を立てることが難治な MRSA 感染症の治療への成功に繋がることを強調したい。

なお、TDM により得られた薬物動態成績と臨床成績との詳細な関連性については別途報告の予定である<sup>42)</sup>。

#### 文 献

- 1) 清水喜八郎: アミノ配糖体系抗生物質~評価の見直し, アミノ配糖体薬の歴史と現状. 医薬ジャーナル 34: 579~581, 1998
- 2) 清水喜八郎: アミノ配糖体薬の新しい使い方. p. 55~84, 中外医学社, 東京, 1989
- 3) 永田 弘, 東山伊佐夫, 近藤理枝, 他: Vancomycin の *in vitro* 抗菌力の検討. Chemotherapy 40: 581~591, 1992
- 4) 清水喜八郎, 谷川原祐介: TDM 物語 (賀来満夫, 松山賢治 編集). p. 1~68, 国際医学出版株式会社, 東京, 2000
- 5) 鈴木和寿, 森田一美, 谷川原祐介: MRSA への新しいアプローチ II 治療の面から TDM を利用した適性抗菌薬投与方法. Infect Control 9: 32~38, 2000

- 6) 森田邦彦, 谷川原祐介: 今日の MRSA とその感染症 3. MRSA 感染症治療に用いられる抗生物質の TDM—そのピークとトラフ値の意義—. 化学療法の領域 17: 241~247, 2001
- 7) 谷川原祐介: TDM の現状と将来展望. TDM 研究 18 (2): 85~86, 2001
- 8) 薬物血中濃度測定と最適投与計画—PEDA—. 卓上計算機からコンピュータまで使える PEDA による TDM の実際(樋口 駿, 松山賢治, 宮崎長一郎 編). p.115~197, じほう, 東京, 2001
- 9) 森田邦彦, 谷川原祐介: 薬物血中濃度モニタリングの実際—医薬品の適正使用に向けて. 日本医事新報 No. 4117: 27~32, 2003
- 10) 谷川原祐介: 薬物治療における血中薬物濃度測定 (TDM). 治療学 32 (3): 433~438, 1998
- 11) 賀来満夫: MRSA 感染症に対する抗生物質の適正使用 総論 MRSA 感染症~最近の動向~. 医薬ジャーナル 37 (6): 1787~1791, 2001
- 12) 賀来満夫: 感染症治療における TDM の有用性—臨床現場からの期待—. TDM 研究 18(2): 79~80, 2001
- 13) Craig W A: State-of-the-art clinical article pharmacokinetics/pharmacodynamics parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clinical Infectious Diseases 26: 1~10, 1998
- 14) Forrest A, Nix D E, Ballow C H, et al.: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 37: 1073~1081, 1993
- 15) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, et al.: Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. Ther Drug Monit 20: 139~148, 1998
- 16) 芝崎茂樹, 三富奈由, 松元 隆, 他: 日本人におけるアルベカシン体内動態の母集団パラメータ解析. TDM 研究 16: 105~106, 1999
- 17) Teramachi H, Hatakeyama H, Matsushita R, et al.: Evaluation of predictability for vancomycin dosage regimens by the Bayesian method with Japanese population pharmacokinetic parameters. Biol pharm Bull 25: 1333~1338, 2002
- 18) 和田光一, 武田 元, 荒川正昭, 他: 多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症の検討. Chemotherapy 35: 213~218, 1987
- 19) 坂本 翊, 木下和久, 松本慶蔵, 他: 最近の多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症に対する知見及び HBK の臨床的研究. 化学療法の領域 4: 125~132, 1988
- 20) 高嶋孝次郎, 佐野正毅, 水野賀夫, 他: 臨床薬剤師業務の客観的評価〔I〕—MRSA 肺炎患者における TDM (ABK・VCM) の有効性の検討—. 日病薬誌 36 (3): 311~315, 2000
- 21) 松野恒夫, 鈴木成二, 河井重明, 他: アルベカシン (ABK) の有効な投与方法—2—. TDM 研究 15(4): 309~313, 1998
- 22) 松野恒夫: 抗 MRSA 薬アルベカシンの血中濃度と臨床効果. DMW 日本語翻訳版 18 (6): 1005~1007, 1996
- 23) 松野恒夫: アルベカシンの効果的投与方法. DMW 日本語翻訳版 19 (8): 1092~1094, 1997
- 24) 松山賢治: TDM 手法を用いたアルベカシンによる MRSA 患者の治療例. DMW 日本語翻訳版 20 (8): 1100~1102, 1998
- 25) 榮井 毅, 百地千佳子, 塩見和子, 他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎患者への硫酸アルベカシンの 1 日 1 回投与方法の有効性. 日病薬誌 39 (2): 179~181, 2003
- 26) 戸塚恭一, 清水喜八郎, 三富奈由, 他: 特集 MRSA 感染症の実態と Arbekacin 療法の実際 Arbekacin の 1 日 1 回投与方法の検討 基礎的検討及びヒトにおける体内動態. Jpn J Antibiot 47: 676~692, 1994
- 27) 戸塚恭一, 清水喜八郎: アルベカシンの健康成人における 1 日 1 回投与の検討. 臨床薬理 25: 49~50, 1994
- 28) Tulkens P M: Pharmacokinetic and toxicological evaluation of a once-daily regimen versus conventional schedules of netilmicin and amikacin. J Antimicrob Chemother 27: 49~61, 1991
- 29) Prins J M, Buller H R, Kuijper E J, et al.: Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. Lancet 341: 335~339, 1993
- 30) Galløe A M, Graudal N, Christensen H R, et al.: Aminoglycosides: single or multiple daily dosing? Eur J Clin Pharmacol 48: 39~43, 1995
- 31) Barza M, Ioannidis J P A, Cappelleri J C, et al.: Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. BMJ 312: 338~344, 1996
- 32) Munckhof W J, Grayson M L, Turnidge J D: A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 37: 645~663, 1996
- 33) Hatala R, Dinh T, Cook D J: Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: A meta-analysis. Annals of Internal Medicine 124 (8): 717~725, 1996
- 34) Ferriols-Lisart R, Alos-Alminana M: Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: A meta-analysis. Am J Health-Syst Pharm 53: 1141~1150, 1996
- 35) Bailey T C, Little J R, Littenberg B, et al.: A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. Clinical Infectious Diseases 24: 786~795, 1997
- 36) Ali M Z, Goetz M B: A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. Clinical Infectious Diseases 24: 796~809, 1997
- 37) Hatara R, Dinh T T, Cook D J: Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: A systematic review. Clinical Infectious Diseases 24: 810~815, 1997
- 38) Gilbert D N: Editorial Response: Meta-analyses are no longer required for determining the efficacy of single daily dosing of aminoglycosides. Clinical Infectious Diseases 24: 816~819, 1997
- 39) Barclay M L, Kirkpatrick C M, Begg E J: Once daily aminoglycoside therapy. Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? Clin Pharmacokinet 36: 89~98, 1999
- 40) Gilbert D N, Moellering R C, Sande M A: 日本語版 サンプル感染症治療ガイド 2002 (第 32 版). p. 146~147, 240~241, ライフサイエンス出版株式会社, 東京, 2002
- 41) 高杉益充: アミノ糖系抗生物質 Isepamicin の 1 日 1 回投与方法 (Once a day). 化学療法の領域 7: 1967~

- 1978, 1991  
42) Sato R, Tanigawara Y, Morita K, et al.: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of arbekacin in patients infected with methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). Abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2003

### Actual use of anti-MRSA drugs in Japan with the focus on arbekacin

Kihachiro Shimizu<sup>1)</sup>, Naoki Aikawa<sup>2)</sup>, Yusuke Tanigawara<sup>3)</sup>, Mitsuo Kaku<sup>4)</sup>, Masafumi Imae<sup>5)</sup>, Nobusuke Nishizawa<sup>6)</sup> and Hiroshi Nakamura<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>The Kitasato Institute, 5-9-1 Shirogane, Minato-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup>Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Keio University

<sup>3)</sup>Pharmacy, Keio University Hospital, School of Medicine, Keio University

<sup>4)</sup>Division of Molecular Diagnostics, Department of Clinical Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>5)</sup>Marketing Department, Pharmaceutical Marketing Division, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

<sup>6)</sup>Product Management and Promotion Department, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

The purpose of organizing the anti-MRSA drugs TDM study group was to survey how anti-MRSA drugs are actually used in clinical settings and to collect information on the serum or plasma concentration, clinical efficacy and safety of anti-MRSA drugs aimed at the establishment of more suitable dosimetry regimens. Clinical cases in which an anti-MRSA drug [arbekacin (ABK), vancomycin (VCM) or teicoplanin (TEIC)] was used and who had undergone TDM during the period from April 1999 to December 2002 at 50 participating medical facilities nationwide, were assessed for clinical efficacy, safety, etc. of the treatment. The total number of cases collected was 596 (479 treated with ABK, 93 with VCM and 24 with TEIC). After examination by the Review Committee for the Authenticity of MRSA Infection, 221, 203, 470 and 461 cases of the ABK treatment group, 42, 37, 86 and 87 cases of the VCM treatment group and 13, 11, 23 and 22 cases of the TEIC treatment group, respectively, were subjected to the analysis of clinical efficacy, bacteriological efficacy and safety based on the occurrence of adverse reactions and safety regarding clinical laboratory tests values. The clinical efficacy rates were 74.7%, 64.3% and 30.8%, the bacteriological efficacy rates were 43.8%, 35.1% and 45.5%, the occurrence of adverse reactions was 5.3%, 5.8% and 13.0% and that of abnormal clinical laboratory test values was 8.7%, 8.0% and 18.2%, for the ABK treatment group, VCM treatment group and TEIC treatment group, respectively. Since the number of cases and background factors differed from group to group, the investigation was performed mainly with the ABK treatment group, which was the largest group. In the ABK treatment group, the first TDM was performed within 3 days after initiation of treatment in 56.9% of the cases and within 5 days after the initiation of treatment in 84.6% of the cases, with the largest number of cases (approximately 1/4 of entire cases) having first TDM performed on day 3 of treatment. The ABK dosing regimen was changed (dose and dosing frequency) in 45.6% of the cases under a 100 mg  $\times$  2/day regimen, which was used in the largest number of cases, and in 25.9% of those under a 200 mg  $\times$  1/day regimen (the main dose). In 77 cases with no change in the dosing regimen, the clinical efficacy rates for the 100 mg  $\times$  2/day regimen and 200 mg  $\times$  1/day regimen were 78.4% and 87.5%, respectively, and the occurrence of adverse reactions was 5.5% and 5.0%, respectively. When these efficacy and safety results were analyzed by the  $\chi^2$  test at the 5% level of significance (two-sided), no significant difference was observed between the ABK 100 mg  $\times$  2/day regimen and the 200 mg  $\times$  1/day regimen.