

残薬廃棄を避けた vancomycin 投与方法の 有益性評価

多田ひとみ¹⁾・萩野 剛史²⁾・安 武夫³⁾・高橋 信¹⁾

¹⁾ 東京都立多摩北部医療センター薬剤科*

²⁾ 同 血液内科

³⁾ 明治薬科大学総合臨床薬学教育研究講座治療評価学

受付日：2024 年 10 月 30 日 受理日：2025 年 7 月 7 日

グリコペプチド系抗菌薬である vancomycin (VCM) は、pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) パラメーターに基づいた therapeutic drug monitoring (TDM) の研究報告は多いが、VCM 調製時の残薬廃棄削減による医療経済性に対する報告はない。われわれは、過去 10 年以上にわたって残薬廃棄を避けた VCM の TDM を実施してきたため、その有益性について後方視的に評価した。2010 年 3 月 1 日から 2021 年 7 月 31 日の期間で過去に当院で VCM の使用歴がない症例のうち、VCM 250 mg の残薬廃棄が想定される症例を対象とした。残薬廃棄が想定される症例のうち、研究対象を VCM の残薬廃棄が発生する LOSS 投与と残薬廃棄が発生しない非 LOSS 投与の 2 群に分類し、投与方法の違いによる有効性および安全性を 0～24 時間の area under the concentration time curves (AUC_{0-24}) と急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の発症数で評価した。研究対象は LOSS 投与群が 16 例、非 LOSS 投与群が 35 例の計 51 例であった。 AUC_{0-24} と AKI の発症数は、両群において共に差は認められなかった ($p=0.147$, $p=0.664$)。一方、VCM の廃棄率のシミュレーションでは、非 LOSS 投与を行うことで、VCM の残薬廃棄が 1 症例あたり 25% 削減された。昨今の医薬品供給の不安定な状況において、VCM の残薬廃棄を削減することは VCM の安定供給の一助になると考える。

Key words: vancomycin, dosage regimen, medical economics, therapeutic drug monitoring

はじめに

Vancomycin (VCM) は、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症に対する標準的な治療薬として広範に使用されているグリコペプチド系抗菌薬である^{1,2)}。しかし、VCM は血中における有効治療濃度と中毒発現濃度が近接しており、中毒症状として主に急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) を発現することがあるため、腎機能に応じた therapeutic drug monitoring (TDM) の実施が必要である^{1,2)}。TDM の実施により、AKI を未然に防ぐだけでなく、VCM の血中濃度を早期

に有効域に到達させることでより高い治療効果が期待できる^{1,2)}。

2020 年に Infectious Diseases Society of America の VCM 治療ガイドラインが更新され、VCM はトラフ濃度から、0～24 時間の area under the concentration time curves (AUC_{0-24}) を評価する投与設計が推奨となった¹⁾。日本でも同様に、2022 年に日本化学療法学会から抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022²⁾と解析ソフト (Practical AUC guided TDM for vancomycin AUC guided dosing & monitoring) が発表され、 AUC_{0-24} による有効性および安全性を評価し投与設計を行うことが推奨された。東京都立

*東京都東村山市青葉町 1-7-1

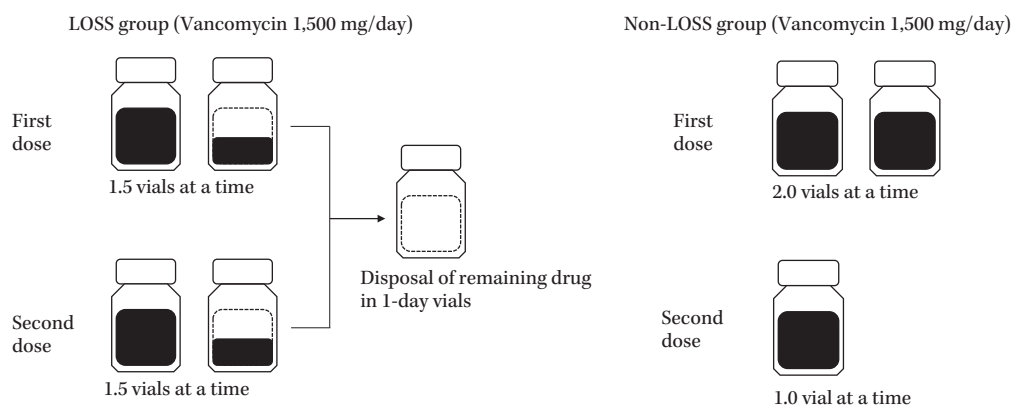


Fig. 1. Comparison of the number of residual vials of VCM disposed of between the LOSS and non-LOSS groups following administration of 750 mg of vancomycin (500 mg per vial) once every 12 hours.

多摩北部医療センター(以下, 当院)の TDM は, 2009 年より Sano らが Microsoft® Excel で作成した解析ソフト³⁾を用いて, VCM の AUC_{0-24} を算出し, VCM の投与設計を行っている。同解析ソフトの母集団パラメーターは, 日本化学療法学会の解析ソフトと同様に Yasuhara らの母集団パラメーター⁴⁾を使用している。

抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 では, VCM は負荷投与後に維持用量で投与することが推奨されている²⁾。VCM の 1 日投与量は, 体重や腎機能の臨床検査値〔推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) や血清クレアチニン値 (serum creatinine : SCr)] から設計され, 投与量によっては製品規格から必要用量を採取することで残薬が発生する。VCM は 1 バイアル 500 mg の規格があり, 仮に VCM 750 mg を 12 時間おきに投与することが適切と判断された場合は, 1 回の調製ごとに残薬である VCM 250 mg が廃棄される (Fig. 1)。しかし, VCM 1,000 mg と VCM 500 mg を交互に投与することで, 調製時の残薬は発生せず, 1 日あたりの総投与量は変わらない投与が可能となる。本研究では, 残薬廃棄が発生する前者の投与方法を LOSS 投与, 残薬廃棄が発生しない後者を非 LOSS 投与と称する。薬物動態学において, 1 日投与量を変えなければ AUC_{0-24} は同等で, 治療効果も変わらない。当院では, 2010 年 3 月より調製時の残薬廃棄量を削減する目的として, VCM の非 LOSS 投与を実施してきた。

日本では, 医薬品の原薬不足や製造中止による流通の不安定が問題となっている。2019 年にはセファ

ゾリンの供給停止が他の抗菌薬の需要を拡大させ, 連鎖的に別の医薬品の供給不安を生み出した。そのため, 抗菌薬の安定供給は日本の感染症治療における重要課題であり, 2022 年に日本化学療法学会をはじめとする 5 学会から「抗菌薬の安定供給に向けた提言」が出された⁵⁾。2023 年には, 厚生労働省から「抗菌性物質製剤に係る安定供給確保を図るための取組方針」が出され, 抗菌薬の安定供給確保に向けた目標や施策が掲げられた⁶⁾。しかし, 2024 年現在も一部抗菌薬は出荷調整となっており, 流通の不安定な状況が続いている。この状況下で有効な選択肢として, 当院で実践している非 LOSS 投与が考えられたため, その有益性について検証した。

本研究では, 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022²⁾に基づいた LOSS 投与群と非 LOSS 投与群による VCM の血中濃度実測値と AUC_{0-24} 予測値を用い, 後方視的に両群の臨床の有効性および AKI の発症数を調査し, 残薬廃棄率をシミュレーションした。

1. 方法と材料

1. 患者選択

2010 年 3 月 1 日から 2021 年 7 月 31 日までの期間に VCM を使用した症例のうち, 過去に当院で VCM の使用歴がない症例に限定した。VCM の 1 回投与量を均等に投与し, 残薬廃棄が発生した症例を LOSS 投与群, 1 回投与量を不均等に投与し, 残薬廃棄が発生しない症例を非 LOSS 投与群と定義した。VCM 投与の全症例において, 医師と薬剤師が症例ごとに議論したうえで, LOSS 投与と非 LOSS 投与のいずれかが選択された。 AUC_{0-24} を比較する

ため、VCM の投与間隔が 12 時間または 24 時間であった患者を対象とした。

2. 患者背景

性別、年齢、体重、診療科、原疾患、VCM 使用の契機となった感染症の診断名、血液培養から検出された細菌、VCM 投与前後の検査値、VCM の血中濃度・投与量データ、VCM の投与期間、VCM 開始後の TDM 初回実施日、VCM 開始 3 日目以内の TDM 実施数、VCM 開始後からの 30 日間死亡数、VCM 開始後に解熱した症例数、VCM 投与中に発症した AKI の発症数を電子カルテで後方視的に収集した。

3. VCM の AUC の計算

解析ソフト³⁾に、性別、年齢、体重、SCr、採血時間、VCM の血中濃度、VCM の投与スケジュールを登録し、VCM の AUC₀₋₂₄ を算出した。AUC₀₋₂₄ の算出方法は以下のとおりである。

・ AUC₀₋₂₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) = VCM の 1 日 投 与 量 (mg) / VCM の全身クリアランス (L/hr)

・ 全身クリアランス = 消失速度定数 k_e (hr^{-1}) × 分布容積 V_d (L)

また、この解析ソフト³⁾では SCr 0.6 mg/dL を下回る症例は自動で SCr 0.6 mg/dL に補正され、クレアチニンクリアランス (creatinine clearance: Ccr) は以下の Cockcroft-Gault 式⁷⁾で算出している。

・ 男性の Ccr (mL/min) = $\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重} [\text{kg}]\} / (72 \times \text{SCr} [\text{mg/dL}])$

・ 女性の Ccr (mL/min) = 男性の Ccr (mL/min) × 0.85

4. AKI の評価

AKI の定義は、VCM 投与前の SCr を基準として、VCM 投与後に SCr が 0.5 mg/dL 上昇¹⁾あるいは 1.5 倍以上の上昇⁸⁾とした。AKI のリスク因子^{2,8)}として、併存疾患以外にタゾバクタム・ピペラシリン併用、腎毒性薬剤併用 (β -ラクタム系抗菌薬、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、アミノグリコシド系抗菌薬、リボソーマルアムホテリシン B、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン受容体拮抗薬、非ステロイド性抗炎症薬、利尿薬)⁹⁾、抗微生物薬併用、昇圧剤併用、高度治療室または集中治療室在室、eGFR < 30 mL/min/1.73 m²、VCM の高用量 (> 4 g/日)、長期間使用 (7 日以上)、AUC > 600 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ またはトラフ値 > 15 $\mu\text{g/mL}$ で

VCM を投与した症例を収集した。

5. VCM 廃棄率のシミュレーション

(1) 症例データに基づく評価

VCM の総使用バイアル数および総廃棄バイアル数は、電子カルテを用いて後方視的に収集した。LOSS 投与群においては、実際に廃棄が発生した症例を対象に、使用量・廃棄量・廃棄率・廃棄金額を算出した。一方、非 LOSS 投与群では、実臨床において廃棄は発生していなかったが、仮に LOSS 投与を行った場合の使用量と廃棄量をシミュレーションにより算出し、参考値として廃棄量・廃棄率・廃棄金額を示した。

(2) 模擬患者を用いたシミュレーションモデル

ガイドライン²⁾に示された腎機能別 VCM 投与設計ノモグラムに準拠して模擬患者を設定し、標準的な投与設計に基づき VCM の廃棄量および廃棄金額を試算した。模擬患者は、体重 50 kg、Ccr 60 mL/min と仮定し、維持用量 750 mg を 12 時間おきに 14 日間投与したとして、シミュレーションを実施した。シミュレーションは、LOSS 投与では 750 mg を 12 時間おき、非 LOSS 投与では 1,000 mg と 500 mg を交互に 12 時間おきの投与とした。廃棄金額の算出には、2024 年 4 月の薬価改定における VCM 500 mg バイアル製剤の金額を用いた。VCM は先発品と後発品があり、薬価差があるため、最高価格 (754 円) と最低価格 (648 円) で計算した。

VCM の使用量、廃棄量、廃棄率の算出方法は以下のとおりである。

・ 使用量 (mg) = 調製に使用した VCM のバイアル × 規格 (500 mg)

・ 廃棄量 (mg) = 使用量 (mg) - 治療に使用した投与量 (mg)

・ 廃棄率 (%) = 廃棄量 (mg) / 使用量 (mg) × 100

6. 統計解析

2 群間の比較は、EZR (version 1.61) を用いて、連続変数に対しては Mann-Whitney U 検定、カテゴリ変数に対しては Fisher の正確確率検定による統計学的処理を行った¹⁰⁾。なお、 $p < 0.05$ を有意水準とし、数値は中央値 [25~75%] で表記した。

7. 倫理的配慮

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、当院の倫理委員会から倫理的承認

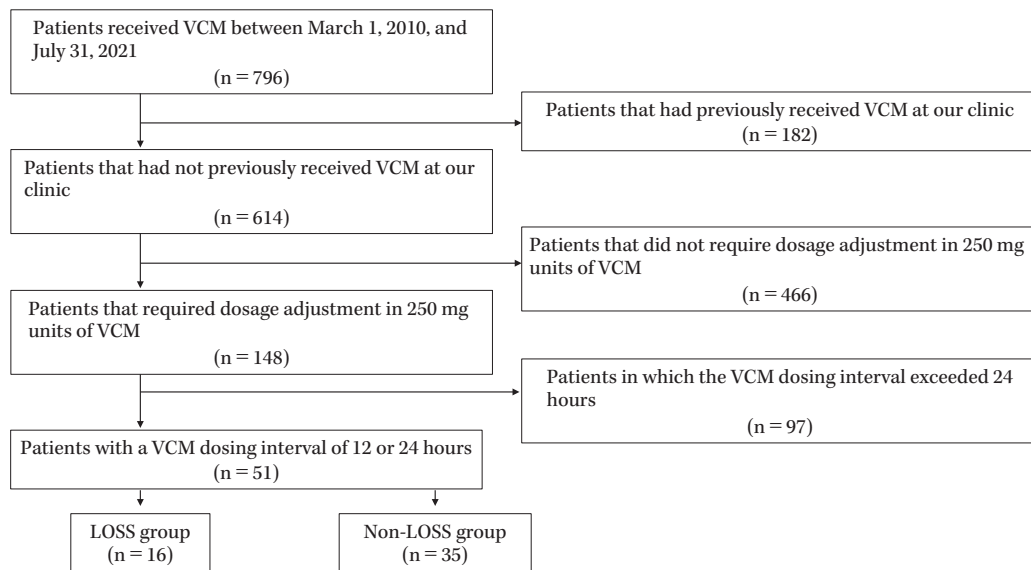


Fig. 2. Flow diagram of the patient selection process.

VCM: vancomycin

Between March 1, 2010, and July 31, 2021, we used VCM in 796 patients.

Patients in whom VCM had been used prior to this period at our hospital were excluded ($n = 182$). Of the patients who required dose adjustment with 250 mg units of VCM, the dosing interval was 12 to 24 hours in 51 patients. Patients were classified into two groups: the LOSS group, in which vials of VCM remained unused and had to be disposed of, and the non-LOSS group, in which the treatment regimen was adjusted to prevent disposal.

を得て実施した（承認番号：3-16）。

II. 結果

1. 患者背景

研究期間中に VCM を使用した 796 例のすべての症例に初回負荷投与が実施されていた。796 例のうち、過去に当院で VCM の使用経験がない症例は 614 例であった。そのうち、TDM シミュレーションで VCM 250 mg の使用が提案されない症例や、VCM の投与間隔が 24 時間を超える症例を除外した結果、該当症例は 51 例（LOSS 投与群 16 例、非 LOSS 投与群 35 例）となり（Fig. 2）、患者背景は Table 1 に示した。VCM が使用された感染症は、血流感染症 24 例、発熱性好中球減少症 16 例、皮膚軟部組織感染症 8 例、尿路感染症 3 例、呼吸器感染症 7 例、骨髓炎 1 例、腹腔内感染症 1 例、骨盤内感染症 1 例であった。両群とも血流感染症が最も多かった（LOSS 投与群 7 例、非 LOSS 投与群 17 例）が、差は認められなかった（ $p=0.760$ ）。血流感染症の 24 症例において、血液培養から MRSA は 4 例（ $p=0.295$ ）、methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* は 13 例（ $p=1.000$ ）、*Enterococcus*

faecium は 2 例（ $p=1.000$ ）が検出されたが、両群で原因菌に差は認められなかった。ほか 5 症例の血液培養からは、*Corynebacterium* 属菌 4 例、当院で同定できなかったグラム陽性桿菌 1 例が検出された。

2. VCM の AUC_{0-24} とトラフ値について

VCM の AUC_{0-24} は、LOSS 投与群と非 LOSS 投与群でそれぞれ、 $470.5 [435.6 \sim 523] \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と $506 [455.5 \sim 543] \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった（ $p=0.147$ ）。また、VCM のトラフ値は、LOSS 投与群と非 LOSS 投与群でそれぞれ、 $12.2 [11.3 \sim 14.8] \mu\text{g/mL}$ と $12.1 [11.4 \sim 12.6] \mu\text{g/mL}$ であり、両群に有意な差は認めなかった（ $p=0.722$ ）。

3. AKI

VCM の高用量（ $>4 \text{ g/日}$ ）は LOSS 投与群 2 例と非 LOSS 投与群 1 例（ $p=0.229$ ）、長期間使用（7 日以上）は LOSS 投与群 11 例と非 LOSS 投与群 16 例（ $p=0.145$ ）、 $AUC > 600 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ またはトラフ値 $> 15 \mu\text{g/mL}$ は LOSS 投与群で 2 例と非 LOSS 投与群で 3 例（ $p=0.643$ ）であった。

AKI の定義に該当した症例は、LOSS 投与群 3 例、

Table 1. Patient backgrounds

	LOSS group (n = 16)	Non-LOSS group (n = 35)	p value
Age	76 [64-86]	68 [62-75]	0.102 ^{a)}
Weight (kg)	47.6 [43.2-53.4]	56.0 [46.1-67.6]	0.071 ^{a)}
Sex (male)	10	24	0.753 ^{b)}
Chronic heart failure	3	3	0.363 ^{b)}
Type 2 diabetes mellitus	4	7	0.723 ^{b)}
Malignant tumor	6	28	0.004 ^{b)}
Concomitant use of nephrotoxic drugs	15	32	1.000 ^{b)}
β -lactams	6	28	0.145 ^{b)}
Tazobactam/piperacillin	1	9	0.140 ^{b)}
Sulfamethoxazole trimethoprim	3	9	0.730 ^{b)}
Aminoglycosides	2	2	0.581 ^{b)}
Liposomal amphotericin B	0	4	0.295 ^{b)}
Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker	2	6	1.000 ^{b)}
Non-steroidal anti-inflammatory drug	5	4	0.118 ^{b)}
Diuretic	7	15	1.000 ^{b)}
Concomitant use of antimicrobial agents	12	34	0.029 ^{b)}
Concomitant use of vasopressor drugs	3	2	0.309 ^{b)}
High care unit or intensive care unit admission	2	4	1.000 ^{b)}
Estimated glomerular filtration rate < 30 (mL/min/1.73 m ²)	0	0	NaN
Serum creatinine before VCM administration (mg/dL)	0.74 [0.60-0.85]	0.67 [0.53-0.83]	0.204 ^{a)}
Creatinine clearance before VCM administration (mL/min)	42.4 [38.9-61.2]	73.3 [63.9-94.8]	0.0002 ^{a)}
Duration of VCM administration	11 [6.5-14.5]	14 [9-19]	0.095 ^{a)}
Date of first TDM after VCM administration	2 [2-3]	2 [2-4]	0.171 ^{a)}
Number of TDMs performed within 3 days of VCM administration	14	23	0.176 ^{b)}
Number of deaths within 30 days after the start of VCM administration	2	3	0.643 ^{b)}
Number of cases of fever resolution after VCM administration	15	28	0.221 ^{a)}
Acute kidney injury occurring after VCM administration	3	4	0.664 ^{b)}

VCM: vancomycin, TDM: therapeutic drug monitoring

a) Mann-Whitneys U test, b) Fisher's exact test

Values are expressed as median [interquartile range].

非 LOSS 投与群 4 例であり差が認められなかった (p=0.664)。VCM 開始後の AKI 発症日は、LOSS 投与群は 11 日目、12 日目、13 日目であり、非 LOSS 投与群は 3 日目、7 日目、10 日目、14 日目であった。AKI 発症後に死亡した症例は、LOSS 投与群は 1 例、非 LOSS 投与群は 0 例であった (p=0.314)。

4. VCM の廃棄率

(1) 症例データに基づく評価

本研究における LOSS 投与群の VCM の使用量は、総計 716 バイアルであり、VCM の総使用量に対して 30% (217 バイアル：140,616～163,618 円) が廃棄となった (Table 2)。一方、非 LOSS 投与群における VCM の使用量は、総計 2,346 バイアルであった。非 LOSS 投与群が LOSS 投与群と同じ投与方法をしていたと仮定すると、VCM の使用量は総計 2,696 バイアルとなり、総使用量に対して 13% (350 バイアル：226,800～263,900 円) が廃棄されると推定された。

(2) 模擬患者を用いたシミュレーション評価

VCM を 1 回 750 mg、12 時間おきに 14 日間投与するシミュレーションにおいて、非 LOSS 投与した場合に、総使用バイアル数は 42 バイアルに対し、LOSS 投与した場合が 56 バイアルとなった。また、LOSS 投与した場合は VCM の残薬廃棄が発生するため、総使用量に対して 25% (14 バイアル：9,072～10,556 円) が廃棄となった (Table 3)。

III. 考察

最新の国内外のガイドライン^{1,2)}において、VCM の pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) の指標は AUC を基準にしている。AUC は 1 日投与量が同量であれば、1 回投与量を変更しても等しい。そのため、われわれは 1 日の総投与量を変更せずに 1 回投与量で残薬廃棄が発生しない用量へ変更し、薬剤調製時における VCM の残薬廃棄をなくす非 LOSS 投与方法を考えた。本研究では、残薬廃棄が発生する LOSS 投与群と非 LOSS 投与群を比較し

Table 2. Comparison of vancomycin vial usage, observed disposal and estimated disposal and disposal cost between the LOSS and non-LOSS groups based on retrospectively collected patient data

Group	Total vials used (vials)	Total vials disposed (vials)	Disposal rate (%)	Disposal cost (JPY)	
				Highest price	Lowest price
LOSS	716	217	30	163,618	140,616
Non-LOSS	2,346 (2,696 [†])	0 (350 [†])	0 (13 [†])	0 (263,900 [†])	0 (226,800 [†])

[†]Values for the total number of vials disposed and the disposal rate in the non-LOSS group are based on a hypothetical scenario assuming LOSS group. In actual clinical practice, no vials were disposed of in this group.

Note: Disposal costs were calculated based on the April 2024 reimbursement prices for vancomycin 500 mg vials: 754 JPY for the branded product and 648 JPY for the lowest priced generic equivalent.

Table 3. Simulated vancomycin usage, disposal, and disposal cost in a hypothetical patient under the LOSS and non-LOSS groups

Group	Total vials used (vials)	Total vials disposed (vials)	Disposal rate (%)	Disposal cost (JPY)	
				Highest price	Lowest price
LOSS	56	14	25	10,556	9,072
Non-LOSS	42	0	0	0	0

Note: This table presents a simulation using a hypothetical patient described in the methods section. Non-LOSS group simulated alternating doses of 1,000 mg and 500 mg every 12 hours, allowing complete use of each vial with no waste. Therefore, the disposal rate and disposal cost for non-LOSS group were zero. Disposal costs were calculated based on the April 2024 reimbursement prices for vancomycin 500 mg vials: 754 JPY for the branded product and 648 JPY for the lowest priced generic equivalent.

た結果、VCM の AUC_{0-24} とトラフ値、および AKI 発症数のいずれにおいても差は認められなかった ($p=0.147$, $p=0.722$, $p=0.664$)。

本研究を開始した 2010 年において、日本の TDM ガイドラインでは VCM の治療効果と腎障害リスクに関連する目標 AUC 値が定められていなかった。しかし、当院では VCM の下限値のカットオフ値 $400 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ ¹¹⁾を参考に、トラフ値 $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ かつ AUC_{0-24} が $400 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 以上になるように設計して、TDM を実施していた。したがって、2022 年以前の本研究の解析対象症例においても最新のガイドライン²⁾に準拠している。

VCM は早期に目標 AUC_{0-24} に到達することが治療効果を高めるとされている^{12, 13)}。本研究では、LOSS 投与群で 2 [2~3] 日目、非 LOSS 投与群で 2 [2~4] 日目に VCM の初回 TDM を実施していた ($p=0.171$)。VCM 開始後 30 日間の死亡数において、投与方法による差はなかった ($p=0.643$)。

一方で、 $AUC > 600 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ またはトラフ値 $> 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超える症例は、LOSS 投与群 2 例と非 LOSS 投与群 3 例であった ($p=0.643$)。非 LOSS 投与群では、悪性腫瘍の症例が有意に多く ($p=0.004$)、VCM 投与前の Ccr は有意に高値であった ($p <$

0.001)。しかし、VCM による AKI の発症数に差はなかった ($p=0.664$)。

本研究の目的は、LOSS 投与と非 LOSS 投与の AUC_{0-24} が同等であり、AKI の発症数に有意差がないことを確認することである。そのため、除外基準を厳しくした結果、本研究の症例数は少なく、VCM 治療の有効性および安全性を確認するには不十分であった可能性がある。しかし、VCM の評価指標である AUC は最新のガイドライン^{1, 2)}に従ったものであり、VCM の AUC は治療域内でコントロールされていたことから、投与方法が異なっても有効性および安全性は同等であると考えられる。

本研究における模擬患者を用いた VCM 廃棄率のシミュレーションでは、非 LOSS 投与と比較して LOSS 投与で 1 症例あたりの使用バイアル数が 14 バイアル増加し、総使用バイアル数のうち 25% が薬剤調製後に廃棄された。症例データにおける VCM 廃棄率は、LOSS 投与群で 30% であったのに対し、非 LOSS 投与群を LOSS 投与と仮定した場合の廃棄率は 13% であった。LOSS 投与群と非 LOSS 投与群間で Ccr に有意差が認められており、廃棄率の差異は投与設計の違いに起因すると考えられる。

さらに、LOSS 投与群で廃棄された VCM 217 バ

リアルについて、シミュレーションにおける模擬患者条件下 (Ccr 60 mL/min, 維持用量 1,000 mg と 500 mg を交互に 12 時間おき, 14 日間投与) で非 LOSS 投与を行った場合, 5 名分の治療に相当する。VCM が全国的に使用されている実態をふまえると, 薬剤調製後に廃棄される量は膨大であることが示唆される。

VCM は日本における抗菌化学療法 of the key drug に指定されており⁵⁾, MRSA の標準的治療薬として使用されているほか, β -ラクタム系抗菌薬アレルギー患者の周術期における感染予防抗菌薬の代替薬としても推奨されている¹⁴⁾。2006 年から 2015 年の販売データによれば, 抗 MRSA 治療薬の総使用量の 50% を VCM が占めていた¹⁵⁾。こうした背景から, 医薬品の供給制限が生じた際には, 薬剤調製時に発生する VCM の廃棄が臨床現場へ及ぼす影響は, 無視できないと考えられる。

医薬品供給の安定化は, 医療提供体制における喫緊の課題である。VCM の供給が不安定となれば, 感染症治療を受ける患者に深刻な影響を及ぼす可能性がある。こうした状況下においては, 非 LOSS 投与の導入により, 限られた薬剤をより多くの患者に提供できる可能性がある。

さらに非 LOSS 投与では, VCM 1 バイアルを使い続けることができ, 端数が出ないため, 調製時の計算ミスのリスクが軽減される。一方, 非 LOSS 投与には AUC の概念に基づく理解が求められ, 従来の LOSS 投与と比較して処方オーダーに手間が生じる。LOSS 投与は残薬廃棄の可能性や計算ミスのリスクがあるものの, 1 回量が一定であるためオーダーは簡便である。したがって, 非 LOSS 投与を導入するには, 医療スタッフへの教育とチーム内の連携が不可欠である。

結論として, LOSS 投与と非 LOSS 投与は 1 日あたりの総投与量が同一であるため, 薬物動態学的に同等の AUC₀₋₂₄ を示した。したがって, 適切な TDM による血中濃度のモニタリングを行えば, 従来の LOSS 投与と同様に VCM の有効性および安全性を維持できる可能性がある。さらに, 限られた薬剤をより多くの患者に届けるための有効な選択肢となり得る。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

文献

- 1) Rybak M J, Le J, Lodise T P, Levine D P, Bradley J S, Liu C, et al: Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2020; 77: 835-64
- 2) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会; 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会抗菌薬小委員会 編: 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022. *日化療会誌* 2022; 70: 1-72
- 3) 佐野邦明, 鈴木伸志, 齋藤光弘: 異なるバンコマイシンパラメータ間における血中濃度予測の検討. *医療薬学* 2008; 34: 1-12
- 4) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al: Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Japanese Adult Patients. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 139-48
- 5) 日本化学療法学会; 日本感染症学会; 日本臨床微生物学会; 日本環境感染学会; 日本小児感染症学会: 抗菌薬の安定供給に向けた提言 [cited 2022 Mar 10]
https://www.chemotherapy.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=120
- 6) 厚生労働省: 抗菌性物質製剤に係る安定供給確保を図るための取組方針 [cited 2023 Jan 19]
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/keizaiampo_koukinseizai.html
- 7) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
- 8) Palevsky P M, Liu K D, Brophy P D, Chawla L S, Parikh C R, Thakar C V, et al: KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 649-72
- 9) Perazella M A, Rosner M H: Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17: 1220-33
- 10) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8
- 11) Moise-Broder P A, Forrest A, Birmingham M C, Schentag J J: Pharmacodynamics of Vancomycin and Other Antimicrobials in Patients with *Staphylococcus aureus* Lower Respiratory Tract Infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 925-42
- 12) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Yamada K, et al: Validation of Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve Estimation by the Bayesian Approach Using One-Point Samples for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Antibiotics* 2022; 11: 96
- 13) Holmes N E, Turnidge J D, Munckhof W J,

- Robinson J O, Korman T M, O'Sullivan M V N, et al: Vancomycin AUC/MIC Ratio and 30-Day Mortality in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1654-63
- 14) 日本化学療法学会/日本外科感染症学会 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会 編：術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン。日化療会誌 2016; 64: 153-232
- 15) Goto R, Inose R, Kusama Y, Kawabe A, Ishii S, Ebisui A, et al: Trends of the Use of Anti-methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Agents in Japan Based on Sales Data from 2006 to 2015. *Biol Pharm Bull* 2020; 43: 1906-10

Benefits of avoiding disposal of residual vancomycin following vancomycin treatment

Hitomi Tada¹⁾, Takeshi Hagino²⁾, Takeo Yasu³⁾ and Shin Takahashi¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Tokyo Metropolitan Tama-Hokubu Medical Center, 1-7-1 Aoba, Higashimurayama, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Hematology, Tokyo Metropolitan Tama-Hokubu Medical Center

³⁾ Department of Medicinal Therapy Research, Meiji Pharmaceutical University

Vancomycin (VCM) is a frequently used antimicrobial drug for the treatment of infectious diseases. Previous studies have reported on the usefulness of therapeutic drug monitoring (TDM) guided by pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters to optimize VCM therapy. To the best of our knowledge, no previous studies have reported on the economic benefits of minimizing residual drug disposal of VCM following VCM treatment. At our institute, we implemented TDM for VCM and introduced a system designed to minimize residual drug disposal. We conducted this retrospective study to evaluate our application of TDM for VCM over the past decade using this system. We enrolled patients admitted to our hospital who underwent TDM for VCM between March 1, 2010, and July 31, 2021, had no prior history of use of VCM, and received a treatment regimen following which 250 mg of VCM was expected to remain to be disposed of. The patients (n=51) were classified into two groups: the LOSS group (n=16), in which vials of VCM remained unused and were subsequently disposed of, and the non-LOSS group (n=35), in which the treatment regimen was adjusted so as to prevent disposal. The efficacy and safety of the two administration methods were evaluated by calculating the area under the concentration time curves (AUC₀₋₂₄) and the number of acute kidney injury (AKI) events. The AUC₀₋₂₄ and number cases with AKI events were similar between the two groups (p=0.147, p=0.664). In the non-LOSS group simulations, residual VCM vial disposal was reduced by 25% per case. Recently, the supply of certain drugs has become unstable; therefore, reducing the disposal of residual VCM may be expected to contribute to improving the stability of VCM supply.