

抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022

公益社団法人日本化学療法学会/一般社団法人日本 TDM 学会

日本化学療法学会/日本 TDM 学会

抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会/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

抗菌薬 TDM ガイドライン再改訂委員会

日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会

- 委員長：竹末芳生（常滑市民病院感染症科，兵庫医科大学感染制御学）
副委員長：木村利美（東京女子医科大学病院薬剤部）
 松元一明（慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座）
委員：茂見茜里（鹿児島大学病院薬剤部）
 添田 博（東京医科大学病院薬剤部・感染制御部）
 高橋佳子（兵庫医科大学病院薬剤部）
 辻 泰弘（日本大学薬学部薬剤師教育センター）
 中馬真幸（旭川医科大学病院薬剤部）
 丹羽 隆（岐阜大学医学部附属病院薬剤部）
 花井雄貴（東邦大学医療センター大森病院薬剤部）
 藤居 賢（札幌医科大学附属病院薬剤部）
 真弓俊彦（産業医科大学医学部救急医学講座）
 庄司健介（国立成育医療研究センター感染症科）
 川村英樹（鹿児島大学病院感染制御部）
 尾田一貴（熊本大学病院薬剤部）（バンコマイシン TDM ソフトウェア開発ワーキング委員長として）

日本化学療法学会バンコマイシン TDM ソフトウェア開発ワーキング

- 委員長：尾田一貴（熊本大学病院薬剤部）
委員：竹末芳生（常滑市民病院感染症科，兵庫医科大学感染制御学）
 木村利美（東京女子医科大学病院薬剤部）
 松元一明（慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座）
 庄司健介（国立成育医療研究センター感染症科）
 高橋佳子（兵庫医科大学病院薬剤部）
 川村英樹（鹿児島大学病院感染制御部）

日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会抗菌薬小委員会

- TDM ガイドライン策定委員長：増田智先（姫路獨協大学薬学部）
抗菌薬小委員長：池田賢二（国際医療福祉大学成田病院薬剤部）
委員：山田智之（大阪医科薬科大学病院薬剤部）
 加藤隆児（大阪医科薬科大学薬学部循環病態治療学研究室）
 山本武人（東京大学大学院薬学系研究科医療薬学教育センター）
 猪川和朗（広島大学大学院医歯薬保健学研究院臨床薬物治療学）
 小林昌宏（北里大学薬学部薬物動態学）
 浜田幸宏（東京女子医科大学病院薬剤部）
 寺田智祐（京都大学医学部附属病院薬剤部）
 尾田一貴（熊本大学病院薬剤部）

項目担当責任者：

- I. 緒 言：
 竹末芳生，池田賢二
- II. ガイドライン作成方法：
 真弓俊彦

III. 各抗菌薬における推奨（システマティック・レビュー&メタ解析，臨床研究）

1. バンコマイシン：松元一明，尾田一貴，庄司健介
2. テイコブラニン：高橋佳子，丹羽 隆，花井雄貴
3. アミノグリコシド系薬：
 - a. アミカシン，ゲンタマイシン/トブラマイシン：藤居 賢，山田智之，茂見茜里
 - b. アルベカシン：藤居 賢，尾田一貴，山本武人
4. ポリコナゾール：浜田幸宏，花井雄貴

※総論は別に発売される冊子（A4版）に掲載。

IV. 総 論

1. 薬物動態

1. 薬物動態基本概論：木村利美，寺田智祐，添田 博
2. 母集団薬物動態（population pharmacokinetics）パラメータとバイズ推定：池田賢二，猪川和朗
3. 重篤（critically ill）患者における薬物動態：木村利美，添田 博
4. 臨床成績と相関する薬物動態/薬力学（PK/PD）パラメータ：木村利美，寺田智祐

2. TDM の適応と投与設計の基本的な考え方

1. TDM の適応：木村利美，寺田智祐
2. 投与設計：木村利美，寺田智祐

3. 高齢者，小児

1. 高齢者：茂見茜里
2. 小児（新生児を含む）：辻 泰弘

4. 特殊病態

1. 基本的な考え方：中馬真幸
2. 腎機能の評価：中馬真幸
3. 肝機能の評価：加藤隆児
4. 間歇的血液透析，持続的血液濾過透析，持続携行式腹膜透析：山本武人，尾田一貴
5. 肥満，るいそう：小林昌宏
6. 熱傷：添田 博
7. 妊産婦：池田賢二

5. 薬物間相互作用：

丹羽 隆

6. 血中濃度測定：

花井雄貴，山田智之

7. 今後 TDM の適応に関する検討が必要な抗菌薬

1. リネゾリド：辻 泰弘，竹末芳生
2. テジゾリド：辻 泰弘，竹末芳生
3. ダプトマイシン：辻 泰弘，竹末芳生

8. TDM におけるソフトウェアの活用

1. 血中濃度解析ソフトウェアの使用方法：猪川和朗
2. バンコマイシンにおける AUC 評価に関する TDM ソフトウェア：尾田一貴

Conflict of interest (COI)

竹末芳生は、MSD (株)、アステラス製薬 (株)、ファイザー (株)、大日本住友製薬 (株)、Meiji Seika ファルマ (株) より講演料を受けている。

竹末芳生は、塩野義製薬 (株)、大日本住友製薬 (株) から奨学寄附金を受けている。

木村利美は、Meiji Seika ファルマ (株) より講演料を受けている。

松元一明は、Meiji Seika ファルマ (株) から研究費を受けている。

真弓俊彦は、旭化成ファーマ (株)、キューベックス・メディカル (株) より奨学寄附金を受けている。

真弓俊彦は、ロシュ・ダイアグノスティックス (株) より研究費を受けている。

浜田幸宏は、ファイザー (株) より講演料を受けている。

寺田智祐は、第一三共 (株) より講演料を受けている。

茂見茜里, 添田 博, 高橋佳子, 辻 泰弘, 中馬真幸, 丹羽 隆, 花井雄貴, 藤居 賢, 増田智先, 池田賢二, 山田智之, 加藤隆児, 山本武人, 猪川和朗, 小林昌宏, 尾田一貴, 庄司健介, 川村英樹は申告すべきものなし。

目 次

I. 緒言	6
II. ガイドラインの作成方法	8
III. 各抗菌薬における推奨（システマティック・レビュー&メタ解析，臨床研究）	
1. バンコマイシン	10
2. テイコプラニン	33
3. アミノグリコシド系薬 アミカシン，ゲンタマイシン/トブラマイシン，アルベカシン	41
4. ボリコナゾール	57

* 総論ならびに各抗菌薬における推奨の Literature review は別に発売される冊子（A4 版）に掲載。

抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022

I. 緒 言

Therapeutic drug monitoring (TDM) とは薬物の血中濃度を測定し、投与設計を見直すことにより、安全で有効な治療を行うことと定義されます。狭い治療域の薬物で適応となり、抗菌薬ではグリコペプチド系薬、アミノグリコシド系薬、抗真菌薬ではボリコナゾールで TDM が行われます。適切な抗菌薬の選択、治療期間と並び、これらの抗菌薬における TDM 実施は antimicrobial stewardship を行ううえでの 3 本柱といえます。

抗菌薬 TDM ガイドラインは 2012 年に日本化学療法学会、日本 TDM 学会の consensus statement として発表され、2016 年に改訂、そしてこのたび再改訂を行うことになりました。初版は、TDM の“標準化”を目的に作成し、改訂版は初版で「さらなる検証が必要」としていた課題を解決し、より“実用的”なガイドラインにすることを目的としました。そしてこの再改訂版は委員会自ら“エビデンスの創出”を行い、それを基に推奨を行う基本方針といたしました。具体的には、clinical question に対して、systematic review & meta-analysis を行うことは勿論のこと、必要であれば臨床研究を行い論文化し（表 1：掲載 15 編）、それを引用する形で勧告を行いました。

一方、海外に目を向ければ、バンコマイシンにおける TDM ガイドラインが、2009 年に米国病院薬剤師会、米国感染症学会、米国感染症薬剤師学会により初めて作成され、2020 年にこれら 3 学会に米国小児感染症学会も加わり改訂版が発表されました。大きな変更点は、長年、慣れ親しんできたトラフ濃度による投与設計 (trough-based dosing) から、area under the concentration time curve (AUC)-based dosing への移行でした。2019 年にこのドラフト版が発表された時に、おりしも日本でのガイドライン再改訂の準備が始まったところであり、方向性の大幅な変更が余儀なくされました。

まず、手がけたことは AUC とトラフ目標値設定のための systematic review & meta-analysis (文献 1) でした。これによりトラフ値では 15 µg/mL 以上で高い臨床効果が得られることが示されましたが、同時に 15~20 µg/mL は腎障害のリスクとなることも証明されました。このことから有効性と安全性を双方担保する目標トラフ濃度の設定はできないとの結論にいたりました。一方、AUC においては、臨床効果では AUC/最小発育阻止濃度 (MIC) 400 以上、腎障害リスクを下げるためには AUC 600 未満が必要であることが示され、目標 AUC は 400~600 µg · h/mL (MIC = 1 µg/mL) に設定されました。

次に、日本のガイドラインで AUC-based dosing を推奨するからには、日本人の母集団解析を用いたソフトウェアを同時に発表する必要があると考え、ワーキンググループを立ち上げ開発と検証を行いました（文献 3, 4）。バンコマイシンにおける TDM において、まさに epoch といえるこのタイミングに、間に合わせることができました。

他の抗菌薬においては、テイコプラニンでは従来からガイドラインでわれわれが推奨してきたトラフ値 15~30 µg/mL の有効性と安全性を初めてメタ解析で証明し（文献 8）、また心内膜炎、骨髄炎における目標トラフ値 20 µg/mL

表 1. 抗菌薬 TDM ガイドライン委員会メンバーが発表した原著論文

抗菌薬	内容	ジャーナル
バンコマイシン	1. メタ解析 (成人)	BMC Infectious Diseases 2021; 21: 153
	2. メタ解析 (小児)	J Infect Chemother 2021; 27: 781-5
	3. 臨床研究 (AUC, ソフトウェアの検証)	Pharm Res 2021; 38: 637-46
	4. 委員施設での臨床研究 (AUC guided TDM)	Int J Antimicrob Agents 2020; 56: 106109
	5. 臨床研究 (負荷投与の必要性)	J Clin Pharm Ther 2020; 45: 682-90
	6. 臨床研究 (AUC の臨床効果, 安全性の cut off 値)	Antibiotics 2022; 11: 96
	7. 多施設研究 (腎障害リスク因子)	J Glob Antimicrob Resist 2021; 27: 12-9
テイコプラニン	8. メタ解析 (トラフ値 15 ~ 30 µg/mL の有効性と安全性)	J Clin Pharm Ther 2021; 46: 622-32
	9. 臨床研究 (トラフ値 20 µg/mL を達成する強化負荷投与)	BMC Pharmacol Toxicol 2020; 21: 50
	10. 臨床研究 (持続的血液濾過透析における投与設計)	J Infect Chemother 2022; 28: 232-7
ボリコナゾール	11. 多施設共同研究 (Antifungal stewardship)	Mycoses 2020; 63: 779-86
	12. メタ解析 (成人)	J Fungi (Basel) 2021; 7: 306
	13. メタ解析 (小児)	J Infect Chemother 2021; 27: 151-60
アミノグリコシド系薬	14. メタ解析 (ゲンタマイシン, アミカシン)	J Infect Chemother 2021; 27: 256-61
	15. メタ解析 (アルベカシン)	J Infect Chemother 2021; 27: 26-31

を達成する強化負荷投与の検討も臨床研究で行いました（文献9）。ボリコナゾールでは、特に日本人を含むアジア人で poor metabolizer が高率に存在するため、日本での多施設共同研究にて副作用予防、コントロールに TDM を用いた antifungal stewardship の重要性を証明しました（文献11）。またトラフ目標値に関しメタ解析（文献12, 13）を行い、前回ガイドラインと異なり明確な濃度設定が可能となりました。アミノグリコシド系薬では、メタ解析にてゲンタマイシン、アミカシンの目標濃度の検討を行い（文献14）、また日本でのみ MRSA 感染に対する適応が取れているアルベカシンにおいても、メタ解析で1日1回投与でのピーク、トラフ目標値の検討を行いました（文献15）。

準備期間を含めると委員長として3つの抗菌薬 TDM ガイドラインを10年余り手がけ、その集大成として「ガイドライン 2022」を発表することができました。長年一緒にやってきた木村利美先生他、多くの仲間たちの頑張りにより、自分の理想としていた手法で本ガイドラインを作成できたことを本当に幸せに思います。

最後に、ガイドラインは多くの先生方に活用されて初めてその目的が達成されます。これがきっかけとなり、新たな抗菌薬 TDM を用いた antimicrobial stewardship が「さざなみ」から、日本全体を巻き込む大きな「うねり」となっていくことを期待しています。

II. ガイドラインの作成方法

1. 目的

本ガイドラインは、日本化学療法学会と日本 TDM 学会の consensus statement である。2012 年 8 月に抗菌薬 TDM ガイドラインが発表され、2016 年の改訂の後に、このたび再改訂を行った。本ガイドラインの目的は、臨床医や antimicrobial stewardship に従事する医師、薬剤師などの多職種スタッフが効果的かつ適切に TDM に基づいた抗菌薬投与設計を行うことにより、以下の事項を達成し、患者により質の高い医療を提供することである。①高い臨床的、細菌学的有効率、②抗菌薬による副作用防止、③感染症患者の予後の改善、④コスト削減、⑤医療スタッフへの教育。

2. ガイドライン対象抗菌薬

TDM に保険適用のある抗菌薬（バンコマイシン、テイコプラニン、アミノグリコシド系薬 [ゲンタマイシン/トブラマイシン、アミカシン、アルベカシン]、ボリコナゾール）を使用する患者を対象とする。また、それらの抗菌薬に加え、薬物動態/薬力学（PK/PD）解析から、TDM 実施が望ましいとされている抗菌薬に関しても、解説を行った。

3. 基本方針

抗菌薬 TDM に関する臨床研究では、有効性や安全性との関係を示す血中濃度は抗菌薬投与の結果であり、prospective に行われるランダム化比較試験（RCT）実施はきわめて困難である。そのため、臨床成績と関係する PK/PD の指標に関する症例集積研究などの systematic review（SR）& meta-analysis（MA）を実施した。ガイドライン発表に先立ち、できるだけ、MA は査読のある英文誌に発表し、その内容を引用した。また、ガイドライン委員会自らガイドラインで使用するエビデンス創出を目的として、単施設または多施設共同での症例集積研究も行った。血中濃度モニタリングだけでなく、目標とする PK/PD 指標を達成するための抗菌薬投与設計も併せて勧告を行った。

4. 留意事項

ガイドラインはあくまでも標準的な指針であり、実際の診療行為を強制するものではない。また、エビデンスがあれば、保険適応外の推奨も行ったため、個々の患者病態を考慮し、各施設で最終的な方針を決定していただきたい。そのため、ガイドラインに基づいた治療での効果や予後に対する責任は、実際に治療を行った医師に帰属する。

5. 検索方法

SR を行うにあたって、各項目で clinical question（CQ）を設定し、その臨床課題に基づき、PICO（P：patients；I：interventions；C：controls；O：outcomes）を構成要素として、key word を用いてシステムティックに PubMed および医中誌 WEB で 2019 年までの文献検索を行った。実践ガイドラインとして実臨床に広く活用していただくため、SR & MA が行えなかった臨床課題に対する勧告も、文献的評価と専門家の意見を参考に行った。

6. 推奨の定義（区分/等級）

推奨の強さは、①エビデンスの確かさ、②患者の意向・希望、③益と害、④コスト評価、の 4 項目を評価項目として推奨度を決定した¹⁾。真菌領域の特殊性から、科学的根拠のない臨床課題をすべて、「推奨しない」とすることを避け、表 1 に示す III-A～C に分類し勧告を行った。

表 1. 推奨の強さ

区分/等級	定義
I	「科学的根拠があり、行うように強く勧められる」
II	「科学的根拠があり、行うように勧められる」
III-A	「科学的根拠がないが、行うように勧められる」
III-B	「科学的根拠がなく、明確な推奨ができない」
III-C	「科学的根拠がなく、行わないように勧められる」
IV	「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」

7. 利益相反 (COI)

本ガイドライン委員会委員は COI の自己申告をガイドライン発表に先立ち行った。

8. 改訂

本ガイドラインは約 5 年後に改訂予定であるが、臨床行為を大きく変化させる新たな知見が明らかになった場合には、この委員会によってそれ以前に増補などの改訂を行う。

参考文献

- 1) 福井次矢, 山口直人 監: Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014, 医学書院, 東京, 2014

III. 各抗菌薬における推奨

(Clinical question に対する システマティック・レビュー & メタ解析, 臨床研究)

1. バンコマイシン

1. CQ1. バンコマイシン (VCM) 使用症例において TDM の適応は？

Executive summary

- 予防投与以外で VCM 治療を行う場合に TDM を実施する^{1~12)} (II)。
- 重症感染症^{13~15)}, 腎障害 (透析含む)^{16,17)}, 造血器腫瘍¹⁸⁾, 発熱性好中球減少症¹⁸⁾, 心不全^{19,20)}, 浮腫^{19,21)}, 脱水状態^{22,23)}, 熱傷^{24,25)}, 肥満^{16,26~28)}, 痩せ²⁸⁾ の症例, 血行動態や腎機能が不安定な症例^{16,17,22,23,29,30)} では血中濃度の予測が困難であり, さらに急性腎障害 (AKI) 発現リスク因子を有する症例 (表 1)^{17,31,32)} では TDM は必須である (I)。
- 効果不良や副作用発現時は TDM を実施し, 用量調節ならびに他剤への変更を検討する (III-A)。

表 1. 急性腎障害 (AKI) のリスク因子

リスク因子	AKI 症例数	AKI 発現率	AKI 予測発現率*
全症例	113/1,826	6.2%	9.8%
利尿薬	63/535	11.8%	14.4%
タゾバクタム/ピペラシリン	42/381	11.0%	14.5%
eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²	34/368	9.2%	15.8%

*ロジスティック回帰分析を用いて AKI 発現閾値 (トラフ値) における AKI 予測発現率を算出

Adapted from J Glob Antimicrob Resist., 27, Hashimoto N, et al., 12-19, Copyright (2021), published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Antimicrobial Chemotherapy, with permission from Elsevier. (ガイドライン委員会が実施)¹⁷⁾

2. CQ2. TDM において測定が推奨されるパラメータは何か？

Executive summary

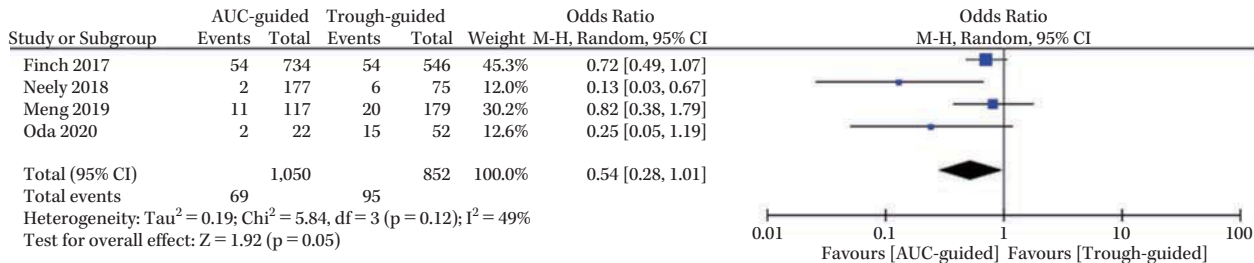
- トラフ値は AUC の代替指標とはいえない¹²⁾ (IV)。
- CQ4 で示すようにトラフ値では臨床効果, 安全性の両者を達成する目標値の設定はできない³³⁾ (IV)。
- 安全性の面で AUC を指標とする投与設計を行う (図 1a)^{33~43)} (II)。
- AUC ガイドと比較し, トラフ値 15~20 $\mu\text{g/mL}$ をガイドとした投与設計は腎障害のリスクがあり勧められない^{9,33)} (III-C)。
- 臨床効果の面でも AUC を指標とする投与設計は, トラフ値を指標とする投与設計より優れている可能性があるが, その臨床的検討は限られる (図 1b)³³⁾ (III-B)。
- 本委員会は実臨床においてトラフ値でなく AUC 評価を行うことを推奨する^{9,33,44~48)} (II)。本委員会が開発, 検証した VCM における practical AUC-guided TDM (PAT) などの日本人での母集団解析を用いたソフトウェア使用が勧められる⁴⁾ (III-A)。
- 肥満, 小児でも AUC 評価が望ましい。しかし日本で使用されているほとんどのソフトウェアに用いられている Yasuhara ら⁴⁹⁾ の母集団 PK パラメータにおける対象症例は体重 25.5~75.0 kg であり, 肥満者はほとんど含まれていない。また小児では AUC 評価において検証されたソフトウェアは今のところ開発されていない (III-B)。
- ベイズ推定では, 1 ポイント採血でも AUC を求めることは可能であるが, ①重症/複雑性 MRSA 感染症, ②腎機能低下例, ③利尿薬の使用や TAZ/PIPC 併用などの腎機能低下リスクがある症例では 2 ポイントの採血 (トラフ値とピーク値) により AUC 評価を行うことを推奨する^{4,12,15~17,28,30,40~43,50~54)} (II)。特に VCM 24 時間ごと投与では 1 ポイント採血での精度はかなり低下する (表 2)⁴⁾。
- 腎機能正常患者の非重症/非複雑性感染症で, トラフガイドを否定する報告は少ない³⁴⁾³⁹⁾ (III-B)。しかし, 初回 TDM の結果により用量を調節する場合は, このトラフ値 (1 ポイント採血) を利用した AUC 評価を積極的に行うこと

を勧める⁴⁾(III-A)。

Systematic review & メタ解析 (ガイドライン委員会が実施)³³⁾

- P (患者) : VCM 治療における TDM 実施患者
- I (介入) : AUC ガイドによる投与設計
- C (対照) : トラフ値ガイドによる投与設計
- O (アウトカム) : 腎障害, 臨床効果

a. 腎障害



b. 臨床効果

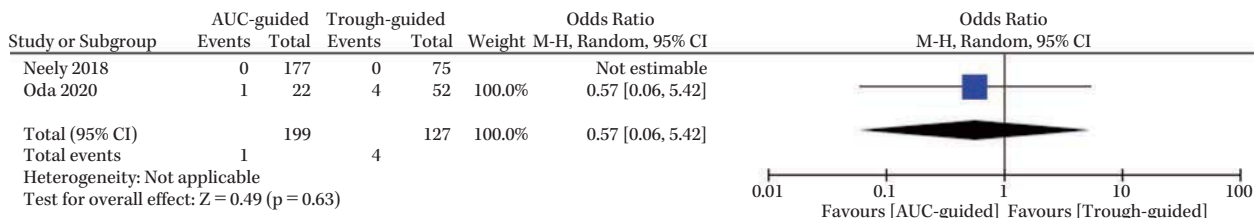


図 1. 腎障害と臨床効果に関する AUC ガイドとトラフ値ガイドによる VCM 投与設計のフォレストプロット
Tsutsuura M et al. BMC Infect Dis 2021 (ガイドライン委員会が実施)³³⁾

表 2. AUC (1, 2 ポイント採血) の評価: 8 ポイント採血による台形法を用いた reference AUC との比較

投与間隔	サンプリング	ベイズ推定で求めた AUC と reference AUC 比 0.8 ~ 1.2 達成率
12 h	2 ポイント トラフ, ピーク (1h)	82.3%
	1 ポイント トラフ	69.8%
24 h	2 ポイント トラフ, ピーク (1h)	68.2%
	1 ポイント トラフ	49.4%

Oda K et al. Pharm Res 2021 (ガイドライン委員会が実施)⁴⁾
VCM 1 日 2 回投与の症例において, 2 ポイント採血が行われた場合, 最も高い精度であり, ピーク値, トラフ値測定が複雑感染症で推奨。しかし 1 ポイントでも 7 割程度の一致率が得られ, 非複雑感染症ではトラフ値のみでも許容される。腎機能障害があり 1 日 1 回投与の症例において, 1 ポイントでは精度は 50% 程度に低下するため, 2 ポイント採血が必要である。

AKI を予防するために, トラフ値でなく AUC ガイドが推奨される患者対象¹⁷⁾(ガイドライン委員会が実施した多施設共同研究)

1. トラフ値に基づいた投与設計を行った症例における検討で, 治療開始前から腎機能低下 (eGFR < 30 mL/

min/1.73 m²), TAZ/PIPC 併用, 利尿薬使用, ICU 入院, トラフ値 > 20 μg/mL は AKI の独立したリスク因子であった。

2. このような症例では予測 AKI 発生率を全 VCM 使用症例レベル (9.8%) にとどめるためには, トラフカットオフ値を全体の 19.3 μg/mL から, 腎機能低下では 12.4 μg/mL, TAZ/PIPC 併用では 13.5 μg/mL, 利尿薬使用では 11.7 μg/mL まで下げる必要がある¹⁷⁾ (ICU 入院例では症例数の関係から有意なカットオフ値を設定できなかった)。
3. CQ4 で述べるように治療成功のためにはトラフ値 ≥ 15 μg/mL が目標となる³³⁾ことから, 腎機能低下, TAZ/PIPC 併用, 利尿薬使用の VCM 治療例において, トラフガイドでは安全性が保障されず, AKI 予防の面から AUC ガイドによる投与設計が必須となる。ICU 入院例も AKI リスクであり AUC ガイドを考慮する。

3. CQ3. 推奨される初回 TDM の時期は?

Executive summary

- a. 軽中等症/非複雑性感染やソフトウェアを使用しない場合, 腎機能正常者で定常状態に達していると考えられる 4~5 回投与直前 (3 日目) に初回 TDM を行う^{34, 55, 56)} (II)。
- b. 一方, 重症/複雑性感染例でソフトウェアを使用する場合, 治療開始早期の PK 評価を行うために, 定常状態前の 3 回投与前後 (トラフ値, ピーク値) に初回 TDM の実施を考慮する^{5~11, 13~23, 26~28, 30, 44, 53, 54)} (III-A)。1 日 2 回投与では翌日, 1 日 1 回投与では 3 日目となる。
- c. トラフ値は投与前 30 分以内に採血を実施し, ソフトウェア (PAT) 使用時には前回投与後の正確な時間を入力する (II)。
- d. ピーク値は組織分布が完了した時点における血中濃度として点滴終了 1~2 時間で採血を行う⁴⁾ (II)。
- e. 前回投与終了時と採血時の正確な時間が入力されるのであれば, トラフ, ピークにとらわれず, ランダムな時間での採血も可能である (III-A)。
- f. 初回 TDM 後少なくとも 1 週間に 1 回, PK 評価を行う。ただし, 初回 TDM において投与計画を変更した症例ではそれより短い間隔で測定を行う^{14, 15, 22, 23, 30~32, 54, 57~61)} (III-A)。

4. CQ4. TDM の際に推奨される目標濃度は?

Executive summary

- a. AUC
 1. MRSA 感染症治療の有効性を高めるために, AUC/MIC の目標値は ≥ 400 とする^{6, 7, 33, 39, 44~48, 62~67)} (I) (図 2)。微量液体希釈法で求められた MIC 値を用い, Etest による MIC 値を用いた場合の目標値は ≥ 200 に変更する^{68~70)}。
 2. *Enterococcus faecium*, *coagulase negative staphylococcus* (CNS), *Streptococcus pneumoniae* による感染症治療では TDM における目標値に関する臨床的検討がほとんど実施されていない。本ガイドラインで示す目標 AUC/MIC が有効性の指標として, *S. aureus* 以外にも適応できるかは不明である^{69, 71~76)} (III-B)。VCM 治療において, 副作用予防域上限の AUC 600 μg · h/mL は守るべきであるが, 有効性に関しては AUC/MIC < 400 であったとしても, MRSA 以外の感染症における投与設計変更の必要性に関しては, 臨床効果を優先して判断することが勧められる。
 3. エンピリック治療や MIC 判定前は, 多くの MRSA 株が示す MIC = 1 μg/mL と想定して AUC ≥ 400 μg · h/mL を目標とする^{77~79)} (III-A)。
 4. MIC が得られた場合でも, 1 管違うだけで 2 倍 (MIC = 2 μg/mL), または 1/2 (MIC = 0.5 μg/mL) の AUC を目標とすることになる。MIC = 2 μg/mL の場合本ガイドラインで示す投与設計では達成困難である。自動 MIC 分析装置の正確性を考慮すると, 一律に AUC ≥ 400 μg · h/mL を目標とするのが実際の (III-A), MIC < 1 μg/mL の場合でも推奨投与量を減量することなく治療を継続する。
 5. 腎障害発現リスクを低下させるために AUC は ≤ 600 μg · h/mL とする^{8, 9, 11, 33, 38, 80~84)} (I) (図 3)。
 6. 実臨床では, 目標 AUC は 400~600 μg · h/mL を推奨する^{33, 35)} (I)。

Systematic review & メタ解析 (ガイドライン委員会が実施)³³⁾

①臨床効果

P: VCM 治療における TDM 実施患者

I : AUC カットオフ値 (400±15%) 以上
 C : AUC カットオフ値 (400±15%) 未満
 O : 治療失敗

②腎障害

P : VCM 治療における TDM 実施患者
 I : AUC カットオフ値 (600±15%) 以下
 C : AUC カットオフ値 (600±15%) より大きい
 O : 腎障害

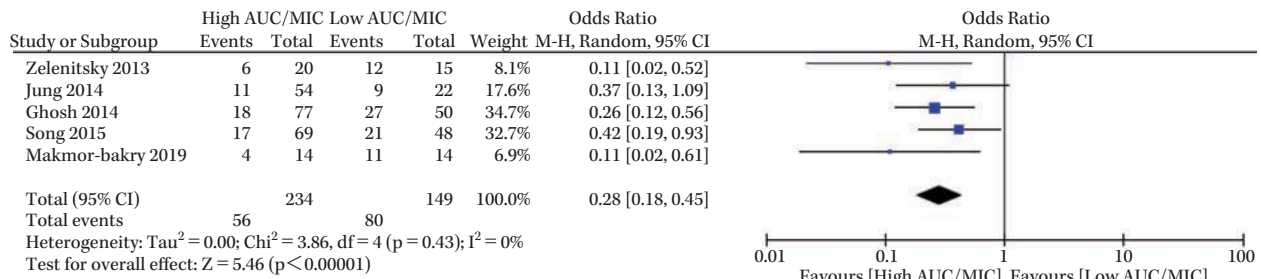


図 2. 治療失敗と AUC/MIC カットオフ値 400±15% のフォレストプロット
 Tsutsuura M et al. BMC Infect Dis 2021 (ガイドライン委員会が実施)³³⁾

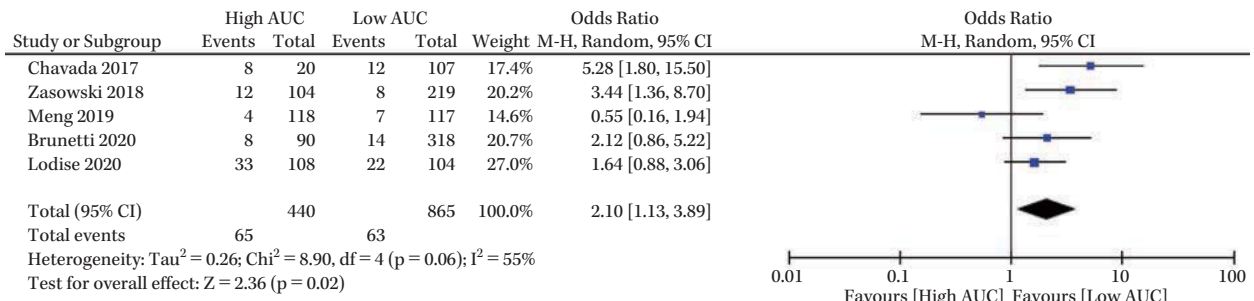


図 3. 腎障害と AUC カットオフ値 600±15% のフォレストプロット
 Tsutsuura M et al. BMC Infect Dis 2021 (ガイドライン委員会が実施)³³⁾

b. トラフ値

- 重症/複雑性 MRSA 感染症における臨床効果が得られる目標トラフ値は 15~20 µg/mL であるが (図 4a) (I), 同時に腎障害のリスクとなってしまう (図 5b)^{17, 33, 34, 39, 85)} (I)。
- 本ガイドラインで推奨する投与設計では初回 TDM でのトラフ値 15~20 µg/mL 達成はきわめて低率である⁸⁶⁾ (III-A)。
- 低感受性株を選択するリスクを避けるためには少なくとも 10 µg/mL を維持することが望ましいが^{87~89)} (III-A), 10 µg/mL をカットオフとしたメタ解析で臨床効果に有意な差を認めなかった (図 4b)^{12, 33, 66, 90)}。また 10~15 µg/mL でさえ, <10 µg/mL と比較した場合腎障害のリスクとなった (図 5a)³³⁾ (III-C)。
- 以上より, 臨床効果, 安全性の両者を担保するトラフ目標値の設定はできないとガイドライン委員会では判断した (IV)。

Systematic review & メタ解析 (ガイドライン委員会が実施)³³⁾

①臨床効果

P : VCM 治療における TDM 実施患者
 I : トラフカットオフ値 (10, 15 µg/mL) 以上
 C : トラフカットオフ値 (10, 15 µg/mL) 未満

○：臨床効果

②腎障害

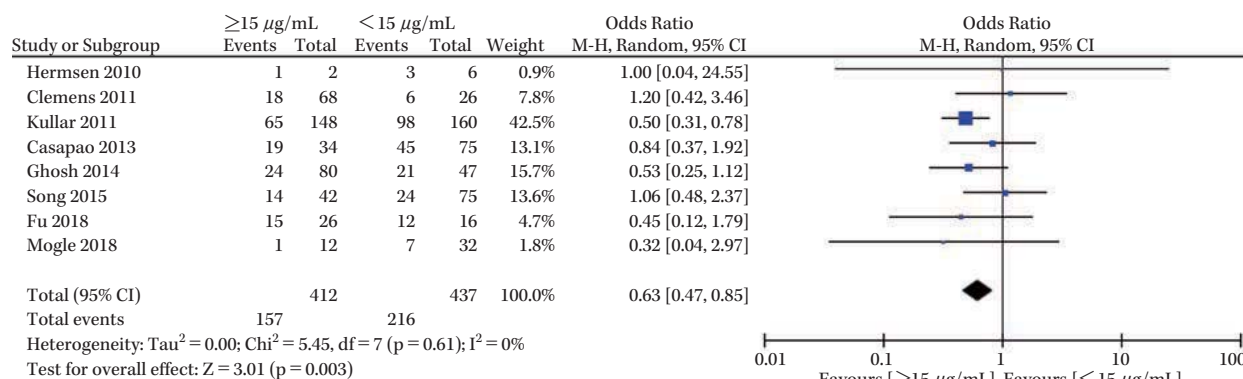
P：VCM 治療における TDM 実施患者

I：トラフ値 a <10, b 10~15, c 15~20 $\mu\text{g/mL}$

C：トラフ値 a 10~15, b 15~20, c $\geq 20 \mu\text{g/mL}$

○：腎障害

a. トラフカットオフ値 15 $\mu\text{g/mL}$



b. トラフカットオフ値 10 $\mu\text{g/mL}$

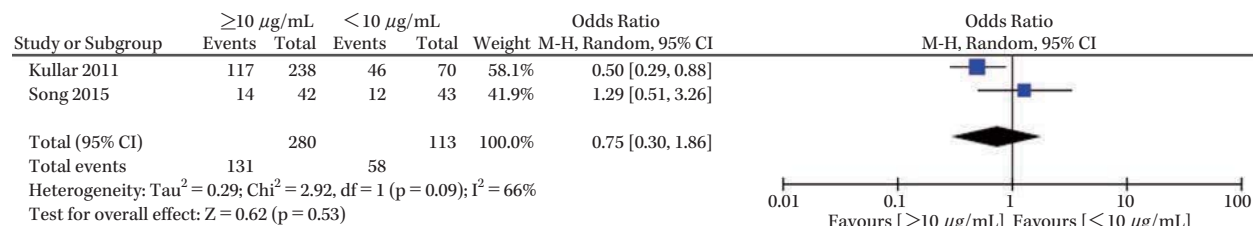
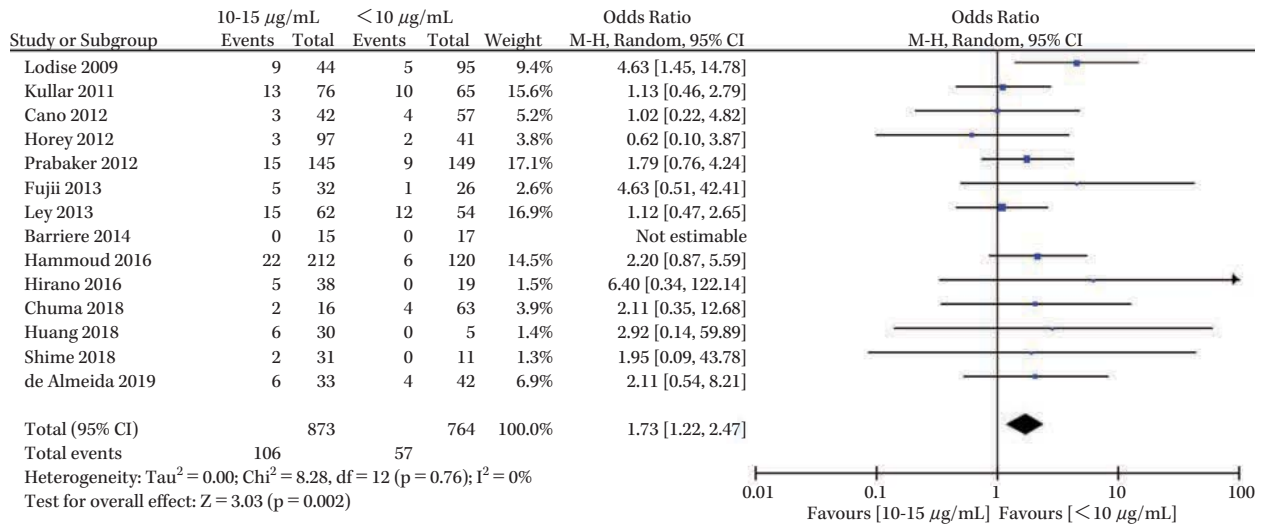
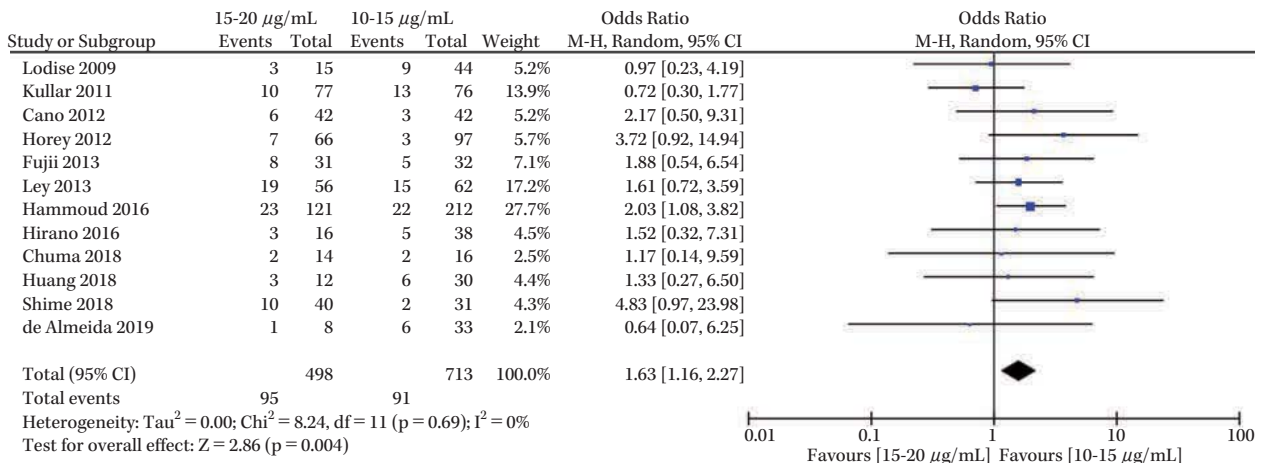


図 4. 臨床効果とトラフカットオフ値のフォレストプロット
 Tsutsuura M et al. BMC Infect Dis 2021 (ガイドライン委員会が実施)³³⁾

a. < 10 µg/mL vs. 10-15 µg/mL



b. 10-15 µg/mL vs. 15-20 µg/mL



c. 15-20 µg/mL vs. >20 µg/mL

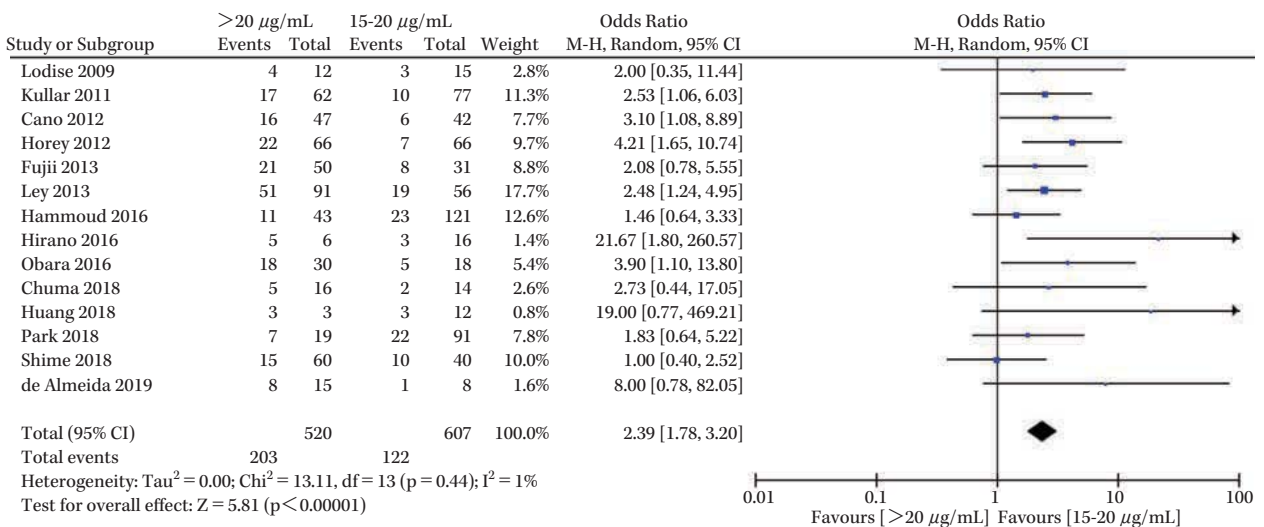


図5. 腎障害と各トラフ値のフォレストプロット
Tsutsuura M et al. BMC Infect Dis 2021 (ガイドライン委員会が実施)³³⁾

5. CQ5. VCM 治療で持続投与は有用か？

Executive summary

- a. 目標 AUC に基づいた間歇投与と持続投与の有効性および安全性の比較試験はなく、現段階で持続投与の推奨はできない⁹¹⁻⁹⁵⁾ (III-B)。

6. CQ6. VCM 治療で負荷投与は必要か？

Executive summary

- a. 初日から目標濃度達成確率、治療成功率を高めるために、腎機能にかかわらず初回のみ負荷投与を行う (I)。負荷投与により腎障害が高率とならないことも示されている^{86,96-98)}。
- b. 定常状態における目標濃度の達成は初回の負荷投与だけでは困難である^{86,97)} (III-C)。
- c. 負荷投与で初日または2日目に $AUC \geq 400 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ を達成する可能性は高まるが、エビデンスは限定的である^{5-7,99)} (III-A)。

7. CQ7. 適切な初期投与設計は？

Executive summary

- a. 初回のみ 25~30 mg/kg (実測体重) の負荷投与を行う^{86,96-100)} (I)。ただし、3 g より多い負荷投与量における安全性の検討は不十分である¹⁰⁰⁾。
- b. 維持量は、腎機能正常例 ($eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) では1回 20 mg/kg (実測体重) を12時間ごとに投与する¹⁰¹⁾ (II)。
- c. $eGFR \geq 130 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ では1回 15~20 mg/kg (実測体重) の8時間ごと投与も考慮する (III-A)。
- d. ヒスタミン放出による投与時間関連反応を回避するために、1 g では点滴時間は1時間を超える必要があり、それ以上の使用時には 500 mg 当たり 30 分以上を目安に投与時間を延長する¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾ (II)。
- e. ソフトウェアを用いる場合、推奨投与量 (負荷投与、維持投与) を入力後、母集団平均 $AUC 400 \sim 600 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ を目標に最終的な投与量の調節を行う^{49,105)} (II)。ただし維持量として1日 4 g を超える投与は慎重に行う^{90,106)} (III-B)。
- f. TDM 実測値が含まれない初期投与設計のみの母集団平均 PK による AUC 評価は誤差が大きいことを考慮して、初期投与設計における目標 AUC は安全性から $500 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ を超えないことが望ましい^{11,12)} (III-A)。
- g. 通常、定常状態での steady state AUC (AUC_{ss}) を指標として初期投与設計が行われる。しかしより早期の PK と臨床結果との関連性が重要との意見がある。PAT では AUC_{ss} 以外に、初日ならびに2日目の AUC ($AUC_{0-24 \text{ h}}$, $AUC_{24-48 \text{ h}}$) も表示される。
- h. 特に2日目の AUC ($AUC_{24-48 \text{ h}}$) $\geq 515 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と腎障害の相関が報告されており¹¹⁾, $AUC_{24-48 \text{ h}} = 400 \sim 500 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 達成も、前述の $AUC_{ss} = 400 \sim 600 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ に併せて考慮する (III-A)。誤差も含め初期投与設計での目標 $AUC_{24-48 \text{ h}}$ は 450 前後が勧められる。

8. CQ8. TDM に基づいた投与設計の調節は？

Executive summary

- a. 初回 TDM で得られた実測濃度からバイズ推定で、定常状態での $AUC 400 \sim 600 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ を達成する投与設計に調節する^{12,33)} (II)。
- b. バイズ推定を用いたとしても、台形法で求める AUC との $\pm 20\%$ の誤差は受け入れる必要がある。
- c. 初期投与設計時と異なり TDM 実施時には感受性結果が得られていることも多い。MIC = 2 $\mu\text{g/mL}$ 株が原因の感染症に対する AUC/MIC に基づいた維持量の投与設計では腎障害のリスクを伴い、継続投与するか他剤へ変更するのか臨床的判断を行う¹⁰⁷⁻¹¹⁴⁾ (II)。MIC = 4 $\mu\text{g/mL}$ の場合、hetero VISA であり、他の抗 MRSA 薬を選択する^{115,116)} (II)。ただし TEIC では交差耐性の可能性があり、DAP においても MIC は高値となる¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾。VCM 治療を継続する場合は、実臨床では MIC = 1 $\mu\text{g/mL}$ として用量調節を行う (CQ4 参照)。

9. 追加項目

1) 小児（新生児，乳幼児，学童，青年）

小児において，日本人を対象とした母集団 PK モデルを使用したソフトウェアは，PAT を含め開発されていない。そのため本ガイドラインでは TDM において測定するパラメータとして，代替指標であるトラフ値での勧告を行った。

a. TDM のタイミング

Executive summary

- a. 初回トラフ値は 4 回目投与直前（6 時間ごとであれば 2 日目）に測定する^{55, 56, 120~127} (III-A)。
- b. 新生児および腎機能低下小児では，2 日目に定常状態に達していないことがあるため，トラフ値過小評価の可能性を考慮する¹²⁸ (III-B)。

b. TDM の目標値

Executive summary

- a. 現在，小児に使用できる AUC 評価のソフトウェアは開発されておらず，代替指標としてトラフ値 $\geq 10 \mu\text{g/mL}$ を推奨する（図 6）^{101, 129~138} (I)。
- b. トラフ値 $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ は腎障害リスクとなり推奨しない（図 7）^{132, 139~141} (IV)。
- c. 以上より，小児におけるトラフ目標値は $10\sim 15 \mu\text{g/mL}$ に設定する (I)。
- d. 今後，小児用のソフトウェアが使用可能になれば AUC $400\sim 600 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ を目標とした検証を行う^{101, 133~138} (III-B)。

Systematic review & メタ解析（ガイドライン委員会が実施）¹³²

①臨床効果

- P：VCM 治療における TDM 実施小児患者
- I：トラフカットオフ値 $10 \mu\text{g/mL}$ 以上
- C：トラフカットオフ値 $10 \mu\text{g/mL}$ 未満
- O：治療失敗

②腎障害

- P：VCM 治療における TDM 実施患者
- I：トラフカットオフ値 $15 \mu\text{g/mL}$ 未満
- C：トラフカットオフ値 $15 \mu\text{g/mL}$ 以上
- O：腎障害

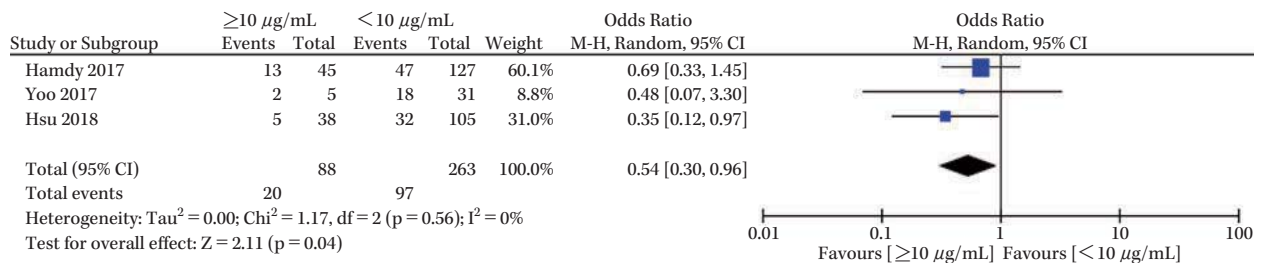


図 6. 小児における治療失敗とトラフカットオフ値 $10 \mu\text{g/mL}$ のフォレストプロット

Reprinted from J Infect Chemother., 27(5), Moriyama H, et al., 781-785, Copyright (2021), with permission from Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases.（ガイドライン委員会が実施）¹³²

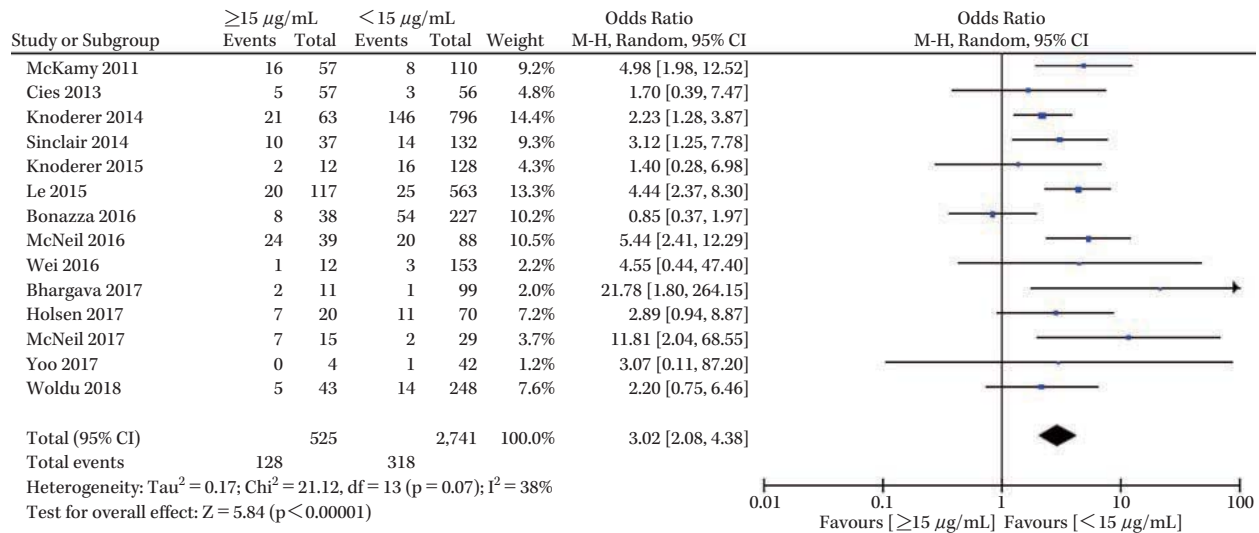


図 7. 小児における腎障害とトラフカットオフ値 15 µg/mL のフォレストプロット

Reprinted from J Infect Chemother., 27(5), Moriyama H, et al., 781-785, Copyright (2021), with permission from Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases. (ガイドライン委員会が実施)¹³²⁾

c. 小児における投与設計

Executive summary

- a. 1 回 15 mg/kg, 6 時間ごと投与 (1 日 60 mg/kg/日) を基本とし, 週齢・年齢による投与設計をさらに詳細に分類し表 3 に示した^{126, 133, 142~159)} (II)。
- b. 100 mg/kg/日以上以上の投与は腎障害の発現リスクが高くなる可能性があるため避ける¹³³⁾ (III-A)。
- c. 初回負荷投与は推奨する根拠がない^{160, 161)} (IV)。

表 3. 週齢・年齢による VCM の 1 日投与量 (本委員会が作成, 今後の臨床的検証が必要)

年齢	投与量
新生児 PMA ^a < 35 週	1 回 15 mg/kg, 1 日 2 回 (30 mg/kg/日)
新生児 PMA ≥ 35 週	1 回 15 mg/kg, 1 日 3 回 (45 mg/kg/日)
1 カ月 ^b ~ 3 カ月	1 回 15 mg/kg, 1 日 3 ~ 4 回 (45 ~ 60 mg/kg/日)
3 カ月 ~ 1 歳未満	1 回 15 mg/kg, 1 日 4 回 (60 mg/kg/日)
1 ~ 6 歳	1 回 20 mg/kg, 1 日 4 回 (80 mg/kg/日)
7 ~ 12 歳	1 回 15 mg/kg, 1 日 4 回 (60 mg/kg/日)
13 ~ 17 歳	1 回 15 ~ 20 mg/kg, 1 日 3 回 (45 ~ 60 mg/kg/日)

^a: 月経後週数 (postmenstrual age : PMA, 在胎週数 + 出生後週数を表す)

^b: 正期産 (37 週 0 日 ~ 41 週 6 日まで) で出生した場合の生後週数を示し, PMA では 44 週以降とする。

2) 肥満, 痩せ : TDM のタイミングと目標値, 投与設計

Executive summary

- a. 肥満症例では, 体重換算で投与量を決める場合, 実測体重で行うことが推奨されている⁵⁰⁾。しかし, 実測体重では過量となる可能性も報告されている¹⁶²⁾。このこともあり, 肥満症例は VCM 使用時の腎障害リスクとなっている^{163, 164)}。
- b. 肥満患者において, トラフガイドでは AUC ガイドより過量投与となることが報告されている¹⁶⁵⁾。

- c. ソフトウェア PAT はクレアチニンクリアランス（性別，年齢，体重，血清クレアチニン値で Cockcroft-Gault 式にて計算）に基づいて投与量が示され，体重換算で投与量を求めることはない。そのため過体重，肥満患者における投与設計では補正体重などを用いたクレアチニンクリアランスの正しい評価が不可欠となってくる（補正体重 = 理想体重 + 0.4 × [実測体重 - 理想体重]）。
- d. 肥満症例におけるソフトウェアの実際の使用法は，まず下記の原則に基づいて投与量を入力し，母集団平均から AUC を求め，CQ7 に示した目標値を参考に初期投与設計の調節を行う。
- e. 負荷投与は $3\text{ g}^{(10)}$ を上限に，20~25 mg/kg（実測体重）とする^{165~168}（III-A）。維持量は 1 回投与量 2 g を上限とし，10~15 mg/kg（実測体重）の 12 時間ごと投与を考慮する^{28, 166~169}（III-A）。
- f. 日本で報告されているソフトウェアでの母集団 PK モデルでは，肥満患者に特化した投与設計はできないため，上述の工夫を行うとともに今後の臨床的検討が必要である^{28, 166}（III-B）。
- g. 痩せ症例における投与設計に関するエビデンスはほとんどない。
- h. 母集団平均に基づいた初期投与設計の信頼性は，正常体重患者と比較し劣る可能性があり，定常状態前の早期の TDM を行いベイズ推定での用量調節を行う^{16, 27, 28, 57, 85, 162~164, 166, 169}（III-A）。
- i. 肥満および痩せ症例で AUC に基づいてベイズ推定する際は，ピーク値とトラフ値の 2 ポイント測定が勧められる^{166, 170}（III-A）。

3) 腎障害患者（TDM のタイミング/TDM の目標値/投与設計）

Executive summary

- a. 腎障害患者では腎機能悪化のリスクが高いため，AUC に基づいた投与設計が推奨される^{4, 17, 22, 33, 54, 171~174}（II）。
- b. $\text{eGFR} < 30\text{ mL/min/1.73 m}^2$ の患者は腎障害発現率が高率になるので代替薬を考慮する¹⁷（IV）。
- c. 腎機能低下時は定常状態に達する時間は遅延する^{49, 55, 56, 175, 176}。目標濃度を速やかに達成するために負荷投与を実施する。初回のみ 25~30 mg/kg（実測体重）の負荷投与を行う^{101, 177}（II）。
- d. 維持量は PAT などの日本人での母集団解析を用いたソフトウェアを用いて調整する⁴（III-A）。
- e. ソフトウェアを用いた初期投与設計の検証は十分ではないため，必ず TDM 結果に基づき調節を行う⁴（III-B）。
- f. 腎障害で 1 日 1 回投与が行われる場合は，トラフ値，ピーク値の 2 ポイントでの AUC 評価を推奨する^{4, 17, 22, 33}（III-A）。
- g. PAT が使用できない環境を考慮して， $\text{AUC}_{24-48\text{ h}} 500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （ $\text{AUC}_{\text{ss}} \leq 600\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）を目安として，PAT による母集団 PK 平均パラメータからノモグラムを作成した（表 4）。
 - 1) 標準体表面積補正のないクレアチニンクリアランスによる腎機能評価のため，維持投与量は体重が異なっても，同じ腎機能レベルでは固定用量とした。
 - 2) ただし，負荷投与量は，25~30 mg/kg を目安として体重別に示した。
 - 3) 低体重で維持投与 1 回量が 20 mg/kg を大きく超える場合は勧告を控えた。
 - 4) ノモグラムの臨床的検証が得られるまでは，安全性の面からここで示した $\text{AUC}_{24-48\text{ h}}$ を参考に， $450\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 前後を目標として維持投与量の調節を行うことが勧められる。
- h. 2~3 日目の TDM 結果からベイズ推定にて $\text{AUC}_{\text{ss}} 500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ を目標に用量調節を行う（ベイズ推定では 20% の誤差 [$500 \pm 100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$] は受け入れる必要があり，安全性を重視すれば $500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ を超えない投与設計が望ましい^{5~7, 11}）。

表 4. 腎機能別 VCM 投与設計ノモグラム (本委員会が作成, 今後の臨床的検証が必要)

CL _{cr} (mL/min)	1日維持量	80 kg		70 kg		60 kg		50 kg		40 kg	
		初回 負荷量	AUC _{24-48h}	初回 負荷量	AUC _{24-48h}	初回 負荷量	AUC _{24-48h}	初回 負荷量	AUC _{24-48h}	初回 負荷量	AUC _{24-48h}
100	1.25 g×2	2 g	512	2 g	512	1.75 g	504	—	—	—	—
90	1.0 g×2	2 g	465	2 g	465	1.75 g	456	1.5 g	446	—	—
80	1.0 g×2	1.75 g	496	1.75 g	496	1.75 g	496	1.5 g	494	—	—
70	0.75 g×2	1.75 g	449	1.75 g	449	1.75 g	449	1.5 g	435	1.25 g	420
60	0.75 g×2	1.75 g	511	1.75 g	511	1.75 g	511	1.5 g	492	1.25 g	474
50	0.5 g×2	1.75 g	446	1.75 g	446	1.75 g	446	1.5 g	423	1.25 g	400
40	0.5 g×2	1.75 g	528	1.5 g	497	1.5 g	497	1.5 g	497	1.25 g	467
30	0.75 g×1	1.75 g	512	1.5 g	472	1.5 g	472	1.5 g	472	1.25 g	432

AUC_{24-48h}: 投与開始 24 ~ 48 時間の AUC

腎機能はソフトウエアにあわせ体表面積補正を行わない CL_{cr} を用いたため, 体重が異なっても 1 日維持量は固定用量とした。

4) 間歇的血液透析 (HD) : TDM のタイミングと目標値, 投与設計

Executive summary

- HD 施行患者に対して, 検証され利用可能な VCM ソフトウエアは現状ではない。また AUC-ガイドによる投与設計の臨床的検討は安全性の面からの報告が主であり, 慢性 HD 施行患者におけるその活用はさらなる検討が必要である。
- TDM の目標は HD 実施前の濃度として, 15~25 µg/mL とする^{178~180)} (III-A)。ただし, 腎機能が完全に荒廃した慢性腎不全による HD 施行患者において, 腎機能以外の有害事象発生を予防する目標血中濃度は示されていない。
- HD 後はリバウンド現象があり正確には体内薬物濃度を反映しないため, HD 終了直後の血中濃度は指標としない^{181~184)} (III-A)。
- 透析患者において定常状態に達する時期は遅延する¹⁸⁵⁾。TDM 実施時期に関する明確な根拠はないが, 通常投与開始後 2 回目の HD 日に TDM を実施する (III-A)。
- 投与量の変更がない場合, HD 症例における 2 回目以降の TDM は推奨する根拠がない (III-A)。
- 初回は 25~30 mg/kg (ドライウエイト) を 1 回投与する^{180, 181, 185~194)} (III-A)。
- HD で除去されるため, 初回以降は HD 日のみに HD 後に 7.5~10 mg/kg (ドライウエイト) を投与する^{180, 186~190, 192~194)} (III-A)。
- 投与ルートの関係で HD 中 (透析終了前 1 時間) に投与する際は, 投与量を 1.25~1.5 倍とすることを考慮する^{195~202)} (III-A)。

5) 持続的血液濾過透析 (CHDF) : TDM のタイミングと目標値, 投与設計

Executive summary

- 重症, 複雑性 MRSA 感染症における目標トラフ値は 15~20 µg/mL とする²⁰³⁾。ただし, 初回トラフ値は 10~15 µg/mL を目標として, TDM に基づいた投与量の調整の段階で, 必要と判断すれば 15~20 µg/mL を目標とした投与設計を行う (III-A)。
- 投与開始後 3 日目に TDM を実施する (III-A)。定常状態に達していない可能性, 負荷投与による影響も考慮し, 2 回目以降は初回 TDM 後 72 時間目に実施し, その後も短期間の間隔での TDM 実施を推奨する (III-A)。
- 初回は 20~30 mg/kg (実測体重) を投与し, 以降の維持量は 1 回 7.5~10 mg/kg (実測体重) を 24 時間ごとに投与し, 適宜 TDM で調節する^{204~213)} (III-A)。
- 尿量が十分に保たれているような腎機能がある程度保たれた症例で, 炎症性サイトカインなどのメディエーター除去目的に実施される場合は, VCM クリアランスは腎機能と CHDF によるクリアランスの双方に影響されるため, TDM により適宜増量が必要となる²¹⁴⁾ (III-A)。
- AUC 400~600 µg·h/mL を目標として, 2 ポイントの採血 (トラフ値と投与 1~2 時間後のピーク値) により AUC 評価を行うことを考慮する (III-A)。ただし, AUC に基づいた有効性・安全性は未だ評価されておらず, 今後の課題である^{212, 213)}。

6) 腹膜透析 (PD)

Executive summary

- a. 無尿の持続携行式腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) 患者には、持続投与の場合、負荷量として 30 mg/kg を腹腔内に投与し、その後維持量として 1.5 mg/kg/bag を腹腔内に投与する^{215, 216)} (III-A)。間歇投与の場合、15~30 mg/kg を 5~7 日ごとに腹腔内投与 (6 時間以上の腹腔内貯留)、無尿ではない患者には 25% 増量して投与する^{215~223)} (III-A)。
- b. 自動腹膜透析 (automated peritoneal dialysis, APD) 患者には、静脈内投与が検討されているが、投与量に関するエビデンスは不十分であり、今後の検討課題である。

7) 小児における PD・CHDF 時の投与設計

Executive summary

- a. PD 患者には、初回 30 mg/kg、以後、3~5 日ごとに 15 mg/kg を PD 液へ注入する^{215, 218, 224~227)} (III-A)。PD 液の交換ごとに透析液へ注入する持続投与も行われる (III-A)。
- b. CHDF 施行時は、1 回 15 mg/kg で 1 日 2~3 回投与を推奨する^{228~231)} (III-A)。半減期が延長していることから、2 日目の TDM では定常状態に達していないことがあるため、トラフ値過小評価の可能性を考慮する。

10. 薬物間相互作用

Executive summary

特記すべきことはない。

11. 血中濃度測定法

Executive summary

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

参考文献

- 1) Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud K A, Yu A S: Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11: 2132-40
- 2) Ye Z K, Tang H L, Zhai S D: Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2013; 8: e77169
- 3) Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley K B: Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. Am J Med 2010; 123: 1143-9
- 4) Oda K, Hashiguchi Y, Kimura T, Tsuji Y, Shoji K, Takahashi Y, et al: Performance of area under the concentration-time curve estimations of vancomycin with limited sampling by a newly developed web application. Pharm Res 2021; 38: 637-46
- 5) Shime N, Kosaka T, Fujita N: The importance of a judicious and early empiric choice of antimicrobial for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29: 1475-9
- 6) Lodise T P, Drusano G L, Zasowski E, Dihmess A, Lazariu V, Cosler L, et al: Vancomycin exposure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: how much is enough? Clin Infect Dis 2014; 59: 666-75
- 7) Casapao A M, Lodise T P, Davis S L, Claeys K C, Kullar R, Levine D P, et al: Association between vancomycin day 1 exposure profile and outcomes among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 2978-85
- 8) Zasowski E J, Murray K P, Trinh T D, Finch N A, Pogue J M, Mynatt R P, et al: Identification of Vancomycin Exposure-Toxicity Thresholds in Hospitalized Patients Receiving Intravenous Vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2017; 62: e01684-17
- 9) Finch N A, Zasowski E J, Murray K P, Mynatt R P, Zhao J J, Yost R, et al: A Quasi-Experiment To Study the Impact of

- Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve-Guided Dosing on Vancomycin-Associated Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e01293-17
- 10) Martirosov D M, Bidell M R, Pai M P, Scheetz M H, Rosenkranz S L, Lodise T P: Relationship between vancomycin exposure and outcomes among patients with MRSA bloodstream infections with vancomycin Etest[®] MIC values of 1.5mg/L: A pilot study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017; 88: 259-63
 - 11) Lodise T P, Rosenkranz S L, Finnemeyer M, Evans S, Sims M, Zervos M J, et al: The Emperor's New Clothes: PRospective Observational Evaluation of the Association Between Initial Vancomycin Exposure and Failure Rates Among ADult HospitalizEd Patients With Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (PROVIDE). *Clin Infect Dis* 2020; 70: 1536-45
 - 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 sample for predicting nephrotoxicity and clinical efficacy in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Antibiotics* 2022; 11: 96. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11010096>
 - 13) Udy A A, Putt M T, Boots R J, Lipman J: ARC--augmented renal clearance. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 2020-9
 - 14) Shimamoto Y, Fukuda T, Tanaka K, Komori K, Sadamitsu D: Systemic inflammatory response syndrome criteria and vancomycin dose requirement in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1247-52
 - 15) Baptista J P, Sousa E, Martins P J, Pimentel J M: Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 420-3
 - 16) Nunn M O, Corallo C E, Aubron C, Poole S, Dooley M J, Cheng A C: Vancomycin dosing: assessment of time to therapeutic concentration and predictive accuracy of pharmacokinetic modeling software. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 757-63
 - 17) Hashimoto N, Kimura T, Hamada Y, Niwa T, Hanai Y, Chuma M, et al: Candidates for area under the time-concentration curve (AUC) -guided dosing and risk reduction based on analyses of risk factors associated with nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. *J Glob Antimicrob Resist* 2021; 27: 12-9
 - 18) He N, Dong F, Liu W, Zhai S: A Systematic Review of Vancomycin Dosing in Patients with Hematologic Malignancies or Neutropenia. *Infect Drug Resist* 2020; 13: 1807-21
 - 19) 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
 - 20) Shimamoto Y, Fukuda T, Tominari S, Fukumoto K, Ueno K, Dong M, et al: Decreased vancomycin clearance in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 449-57
 - 21) Imaura M, Yokoyama H, Kohyama T, Nagafuchi H, Kohata Y, Takahashi H, et al: Prediction of distribution volume of vancomycin in critically ill patients using extravascular lung water and pulmonary vascular permeability indices. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50: 814-20
 - 22) Hazlewood K A, Brouse S D, Pitcher W D, Hall R G: Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med* 2010; 123: 182. e1-7
 - 23) Jeffres M N, Isakow W, Doherty J A, Micek S T, Kollef M H: A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007; 29: 1107-15
 - 24) Carter B L, Damer K M, Walroth T A, Buening N R, Foster D R, Sood R: A Systematic Review of Vancomycin Dosing and Monitoring in Burn Patients. *J Burn Care Res* 2015; 36: 641-50
 - 25) Monteiro J F, Hahn S R, Gonçalves J, Fresco P: Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect* 2018; 6: e00420
 - 26) Pai M P, Hong J, Krop L: Peak measurement for vancomycin AUC estimation in obese adults improves precision and lowers bias. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e02490-16
 - 27) Dunn R D, Crass R L, Hong J, Pai M P, Krop L C: Vancomycin volume of distribution estimation in adults with class III obesity. *Am J Health Syst Pharm* 2019; 76: 2013-8
 - 28) Hashimoto M, Iketani O, Ichinose N, Enoki Y, Taguchi K, Uno S, et al: Evaluation for optimal dosing of vancomycin in patients with different physical types. *J Infect Chemother* 2019; 25: 735-7
 - 29) Vandecasteele S J, De Vriese A S: Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int* 2010; 77: 760-4

- 30) Lodise T P, Patel N, Lomaestro B M, Rodvold K A, Drusano G L: Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 507-14
- 31) Filippone E J, Kraft W K, Farber J L: The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 459-69
- 32) Bamgbola O: Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7: 136-47
- 33) Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, et al: The monitoring of vancomycina: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 153
- 34) Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, et al: Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother* 2013; 19: 365-80
- 35) 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. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 1361-4. doi: 10.1093/cid/ciaa303
- 36) Pais G M, Avedissian S N, O'Donnell J N, Rhodes N J, Lodise T P, Prozialeck W C, et al: Comparative performance of urinary biomarkers for vancomycin-induced kidney injury according to timeline of injury. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: e00079-19
- 37) Avedissian S N, Pais G M, O'Donnell J N, Lodise T P, Liu J, Prozialeck W C, et al: Twenty-four hour pharmacokinetic relationships for intravenous vancomycin and novel urinary biomarkers of acute kidney injury in a rat model. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 2326-34
- 38) Aljefri D M, Avedissian S N, Rhodes N J, Postelnick M J, Nguyen K, Scheetz M H: Vancomycin Area under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 1881-7
- 39) Ye Z K, Chen Y L, Chen K, Zhang X L, Du G H, He B, et al: Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3020-5
- 40) Clark L, Skrupky L P, Servais R, Brummitt C F, Dilworth T J: Examining the Relationship between Vancomycin Area Under the Concentration Time Curve and Serum Trough Levels in Adults with Presumed or Documented Staphylococcal Infections. *Ther Drug Monit* 2019; 41: 483-8
- 41) Bel Kamel A, Bourguignon L, Marcos M, Ducher M, Goutelle S: Is trough concentration of vancomycin predictive of the area under the curve? A clinical study in elderly patients. *Ther Drug Monit* 2017; 39: 83-7
- 42) Pai M P, Neely M, Rodvold K A, Lodise T P: Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 77: 50-7
- 43) Neely M N, Youn G, Jones B, Jelliffe R W, Drusano G L, Rodvold K A, et al: Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 309-16
- 44) Rybak M J: The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (Suppl 1): S35-9
- 45) Men P, Li H B, Zhai S D, Zhao R S: Association between the AUC₀₋₂₄/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0146224
- 46) Tsuji B T, Rybak M J, Lau K L, Sakoulas G: Evaluation of accessory gene regulator (*agr*) group and function in the proclivity towards vancomycin intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1089-91
- 47) Vidailiac C, Gardete S, Tewhey R, Sakoulas G, Kaatz G W, Rose W E, et al: Alternative mutational pathways to intermediate resistance to vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2013; 208: 67-74
- 48) Singh N B, Yim J, Jahanbakhsh S, Sakoulas G, Rybak M J: Impact of cefazolin co-administration with vancomycin to reduce development of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018; 91: 363-70
- 49) 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
- 50) Blouin R A, Bauer L A, Miller D D, Record K E, Griffen W O Jr: Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 575-80

- 51) Winter M E: Vancomycin. In Winter M E (ed.), Basic clinical pharmacokinetics. 5th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010; 459-87
- 52) Katip W, Jaruratanasirikul S, Pattharachayakul S, Wongpoowarak W, Jitsurong A, Lucksiri A: The pharmacokinetics of vancomycin during the initial loading dose in patients with septic shock. *Infect Drug Resist* 2016; 9: 253-60
- 53) Cook A M, Hatton-Kolpek J: Augmented Renal Clearance. *Pharmacotherapy* 2019; 39: 346-54
- 54) Vandecasteele S J, De Vriese A S: Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int* 2010; 77: 760-4
- 55) Winter M E: Basic principles. In Winter M E (ed.), Basic clinical pharmacokinetics, Fifth edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010; 2-132
- 56) Rowland M, Tozer T N: Therapeutic regimens. In Rowland M, Tozer T N (ed.), Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Concepts and applications, Fourth edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011; 245-329
- 57) 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
- 58) Ingram P R, Lye D C, Tambyah P A, Goh W P, Tam V H, Fisher D A: Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 168-71
- 59) Rybak M J, Abate B J, Kang S L, Ruffing M J, Lerner S A, Drusano G L: Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1549-55
- 60) Navalkele B, Pogue J M, Karino S, Nishan B, Salim M, Solanki S, et al: Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 116-23
- 61) Hidayat L K, Hsu D I, Quist R, Shriner K A, Wong-Beringer A: High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2138-44
- 62) Prybylski J P: Vancomycin Trough Concentration as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis of Observational Studies. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 889-98
- 63) Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, Iacovides H, Dodek P, Mirzanejad Y, et al: Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41: 255-60
- 64) Ghosh N, Chavada R, Maley M, van Hal S J: Impact of source of infection and vancomycin AUC₀₋₂₄/MICBMD targets on treatment failure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O1098-105
- 65) Jung Y, Song K H, Cho Je, Kim H S, Kim N H, Kim T S, et al: Area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio as a predictor of vancomycin treatment outcome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43: 179-83
- 66) Song K H, Kim H B, Kim H S, Lee M J, Jung Y, Kim G, et al: Impact of area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio on vancomycin treatment outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 689-95
- 67) Makmor-Bakry M, Ahmat A, Shamsuddin A, Lau C L, Ramli R: Association between single trough-based area under the curve estimation of vancomycin and treatment outcome among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia patients. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2019; 51: 218-23
- 68) Brown J, Brown K, Forrest A: Vancomycin AUC₂₄/MIC ratio in patients with complicated bacteremia and infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its association with attributable mortality during hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 634-8
- 69) Holmes N E, Turnidge J D, Munckhof W J, Robinson J O, Korman T M, O'Sullivan M V, et al: Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1654-63
- 70) Gawronski K M, Goff D A, Brown J, Khadem T M, Bauer K A: A stewardship program's retrospective evaluation of vancomycin AUC₂₄/MIC and time to microbiological clearance in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *Clin Ther* 2013; 35: 772-9

- 71) Lee D G, Murakami Y, Andes D R, Craig W A: Inoculum effects of ceftobiprole, daptomycin, linezolid, and vancomycin with *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* at inocula of 10^5 and 10^7 CFU injected into opposite thighs of neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1434-41
- 72) Jumah M T B, Vasoo S, Menon S R, De P P, Neely M, Teng C B: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Determinants of Vancomycin Efficacy in Enterococcal Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e01602-17
- 73) Safdar N, Andes D, Craig W A: In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 63-8
- 74) Andes D, van Ogtrop M L, Peng J, Craig W A: In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3484-9
- 75) Matsumoto K, Watanabe E, Kanazawa N, Fukamizu T, Shigemi A, Yokoyama Y, et al: Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of teicoplanin in patients with MRSA infections. *Clin Pharmacol* 2016; 8: 15-8
- 76) Yamada K, Ueda T, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Otani N, et al: Clinical efficacy of teicoplanin in the treatment of bloodstream infection caused by methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci. *J Infect Chemother* 2020; 26: 459-64
- 77) Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Sato J, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2017; 23: 587-97
- 78) Takesue Y, Kusachi S, Mikamo H, Sato J, Watanabe A, Kiyota H, et al: Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from surgical site infections in Japan: Comparison of data from nationwide surveillance studies conducted in 2010 and 2014-2015. *J Infect Chemother* 2017; 23: 339-48
- 79) Hanaki H, Cui L, Ikeda-Dantsuji Y, Nakae T, Honda J, Yanagihara K, et al: Antibiotic susceptibility survey of blood-borne MRSA isolates in Japan from 2008 through 2011. *J Infect Chemother* 2014; 20: 527-34
- 80) Chavada R, Ghosh N, Sandaradura I, Maley M, Van Hal S J: Establishment of an AUC_{0-24} Threshold for Nephrotoxicity Is a Step towards Individualized Vancomycin Dosing for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e02535-16
- 81) Meng L, Wong T, Huang S, Mui E, Nguyen V, Espinosa G, et al: Conversion from Vancomycin Trough Concentration-Guided Dosing to Area Under the Curve-Guided Dosing Using Two Sample Measurements in Adults: Implementation at an Academic Medical Center. *Pharmacotherapy* 2019; 39: 433-42
- 82) Brunetti L, Song J H, Suh D, Kim H J, Seong Y H, Lee D S, et al: The risk of vancomycin toxicity in patients with liver impairment. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2020; 19: 13
- 83) Suzuki Y, Kawasaki K, Sato Y, Tokimatsu I, Itoh H, Hiramatsu K, et al: Is peak concentration needed in therapeutic drug monitoring of vancomycin? A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chemotherapy* 2012; 58: 308-12
- 84) Suzuki A, Hamada Y, Ikeda H, Tanaka H, Yanagihara M, Namiki M, et al: Comparison of trough concentration and area under the curve of vancomycin associated with the incidence of nephrotoxicity and predictors of a high trough level. *J Infect Chemother* 2021; 27: 455-60
- 85) Lodise T P, Lomaestro B, Graves J, Drusano G L: Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1330-6
- 86) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Takai Y, et al: Vancomycin loading dose is associated with increased early clinical response without attainment of initial target trough concentration at a steady state in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45: 682-90
- 87) Howden B P, Ward P B, Charles P G, Korman T M, Fuller A, du Cros P, et al: Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 521-8
- 88) Sakoulas G, Gold H S, Cohen R A, Venkataraman L, Moellering R C, Eliopoulos G M: Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 699-704
- 89) Charles P G, Ward P B, Johnson P D, Howden B P, Grayson M L: Clinical features associated with bacteremia due to

- heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2004; 38: 448-51
- 90) Kullar R, Davis S L, Levine D P, Rybak M J: Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. Clin Infect Dis 2011; 52: 975-81
 - 91) Chu Y, Luo Y, Quan X, Jiang M, Zhou B: Intermittent vs. continuous vancomycin infusion for gram-positive infections: A systematic review and meta-analysis. J Infect Public Health 2020; 13: 591-7
 - 92) Flannery A H, Bissell B D, Bastin M T, Morris P E, Neyra J A: Continuous Versus Intermittent Infusion of Vancomycin and the Risk of Acute Kidney Injury in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med 2020; 48: 912-8
 - 93) Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, et al: Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2460-7
 - 94) Hutschala D, Kinstner C, Skhirdladze K, Thalhammer F, Müller M, Tschernko E: Influence of vancomycin on renal function in critically ill patients after cardiac surgery: continuous versus intermittent infusion. Anesthesiology 2009; 111: 356-65
 - 95) van Maarseveen E M, Gipmans S G H, van Zanten A R H: Exposure Variability and Target Attainment of Vancomycin: A Systematic Review Comparing Intermittent and Continuous Infusion. Ther Drug Monit 2020; 42: 381-91
 - 96) Mei H, Wang J, Che H, Wang R, Cai Y: The clinical efficacy and safety of vancomycin loading dose: A systematic review and meta-analysis. Medicine 2019; 98: e17639
 - 97) Rosini J M, Laughner J, Levine B J, Papas M A, Reinhardt J F, Jasani N B: A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. Ann Pharmacother 2015; 49: 6-13
 - 98) Ortwine J K, Zasowski E J, Pogue J M, Hanni C, Giuliano C, Casapao A M, et al: Relationship Status between Vancomycin Loading Dose and Treatment Failure in Patients with MRSA Bacteremia: It's Complicated. Infect Dis Ther 2019; 8: 627-40
 - 99) Šima M, Hartinger J, Cikánková T, Slanař O: Importance of vancomycin loading doses in intermittent infusion regimens. J Infect Chemother 2018; 24: 247-50
 - 100) Crass R L, Dunn R, Hong J, Krop L C, Pai M P: Dosing vancomycin in the super obese: less is more. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 3081-6
 - 101) Oda K, Katanoda T, Hashiguchi Y, Kondo S, Narita Y, Iwamura K, et al: Development and evaluation of a vancomycin dosing nomogram to achieve the target area under the concentration-time curve. A retrospective study. J Infect Chemother 2020; 26: 444-50
 - 102) Rybak M J, Bailey E M, Warbasse L H: Absence of "red man syndrome" in patients being treated with vancomycin or high-dose teicoplanin. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1204-7
 - 103) Healy D P, Sahai J V, Fuller S H, Polk R E: Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1-and 2-hour infusions. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 550-4
 - 104) Healy D P, Polk R E, Garson M L, Rock D T, Comstock T J: Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 393-7
 - 105) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41
 - 106) Patel N, Pai M P, Rodvold K A, Lomaestro B, Drusano G L, Lodise T P: Vancomycin: we can't get there from here. Clin Infect Dis 2011; 52: 969-74
 - 107) Soriano A, Marco F, Martínez J A, Pisos E, Almela M, Dimova V P, et al: Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008; 46: 193-200
 - 108) Takesue Y, Nakajima K, Takahashi Y, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, et al: Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of 2 µg/ml methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. J Infect Chemother 2011; 17: 52-7
 - 109) van Hal S J, Lodise T P, Paterson D L: The Clinical Significance of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis 2012; 54: 755-71
 - 110) Lodise T P, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro B M, et al: Relationship between vancomycin MIC

- and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3315-20
- 111) Moise P A, Sakoulas G, Forrest A, Schentag J J: Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2582-6
 - 112) Wang J L, Wang J T, Sheng W H, Chen Y C, Chang S C: Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia in Taiwan: mortality analyses and the impact of vancomycin, MIC = 2 mg/L, by the broth microdilution method. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 159
 - 113) Moore C L, Osaki-Kiyan P, Haque N Z, Perri M B, Donabedian S, Zervos M J: Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 51-8
 - 114) Murray K P, Zhao J J, Davis S L, Kullar R, Kaye K S, Lephart P, et al: Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1562-9
 - 115) Fridkin S K, Hageman J, McDougal L K, Mohammed J, Jarvis W R, Perl T M, et al: 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
 - 116) Tenover F C, Moellering R C Jr: The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1208-15
 - 117) Shoji H, Maeda M, Shirakura T, Takuma T, Ugajin K, Fukuchi K, et al: More accurate measurement of vancomycin minimum inhibitory concentration indicates poor outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 532-7
 - 118) Cui L, Tominaga E, Neoh H M, Hiramatsu K: Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1079-82
 - 119) Kelley P G, Gao W, Ward P B, Howden B P: Daptomycin non-susceptibility in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous-VISA (hVISA): implications for therapy after vancomycin treatment failure. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1057-60
 - 120) Broome L, So T Y: An evaluation of initial vancomycin dosing in infants, children, and adolescents. *Int J Pediatr* 2011; 2011: 470364
 - 121) Pokorná P, Šíma M, Černá O, Slanař O: Nomogram based on actual body weight for estimation of vancomycin maintenance dose in infants. *Infect Dis* 2019; 51: 334-9
 - 122) Balch A H, Constance J E, Thorell E A, Stockmann C, Korgenski E K, Campbell S C, et al: Pediatric Vancomycin Dosing: Trends Over Time and the Impact of Therapeutic Drug Monitoring. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 212-20
 - 123) Stockmann C, Olson J, Rashid J, Lubsch L, Young D C, Hersh A L, et al: An Evaluation of Vancomycin Area Under the Curve Estimation Methods for Children Treated for Acute Pulmonary Exacerbations of Cystic Fibrosis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Pharmacol* 2019; 59: 198-205
 - 124) Yoo R N, Kim S H, Lee J: Impact of Initial Vancomycin Trough Concentration on Clinical and Microbiological Outcomes of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Children. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 22-8
 - 125) Arfa P, Karimi A, Rafiei Tabatabaei S, Fahimzad A, Armin S, Sistanizad M: A Prospective Study to Assess Vancomycin Serum Concentrations in Pediatric Patients with Current Dosing Guidelines. *Iran J Pharm Res* 2016; 15: 341-6
 - 126) McDade E J, Hewlett J L, Moonnumakal S P, Baker C J: Evaluation of Vancomycin Dosing in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016; 21: 155-61
 - 127) Benefield E C, Hagemann T M, Allen H C, Farmer K, Burton M E, Chavez-Bueno S, et al: Vancomycin Dosing and Pharmacokinetics in Postoperative Pediatric Cardiothoracic Surgery Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016; 21: 66-74
 - 128) Zhang H, Wang Y, Gao P, Hu J, Chen Y, Zhang L, et al: Pharmacokinetic characteristics and clinical outcomes of vancomycin in young children with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 740-8
 - 129) Hahn A, Frenck R W Jr, Allen-Staat M, Zou Y, Vinks A A: Evaluation of target attainment of vancomycin area under the curve in children with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 619-25
 - 130) Kloprogge F, Hill L F, Booth J, Klein N, Irwin A D, Dixon G, et al: Revising Pediatric Vancomycin Dosing Accounting for Nephrotoxicity in a Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: e00067-19

- 131) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al: Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 612-8
- 132) Moriyama H, Tsutsuura M, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, et al: The optimal trough-guided monitoring of vancomycin in children: systematic review and meta-analyses. *J Infect Chemother* 2021; 27: 781-5
- 133) Le J, Bradley J S, Murray W, Romanowski G L, Tran T T, Nguyen N, et al: Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e155-63
- 134) Frymoyer A, Guglielmo B J, Hersh A L: Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant Staphylococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1077-9
- 135) Tkachuk S, Collins K, Ensom M H H: The Relationship Between Vancomycin Trough Concentrations and AUC/MIC Ratios in Pediatric Patients: A Qualitative Systematic Review. *Paediatr Drugs* 2018; 20: 153-64
- 136) Alsultan A, Abouelkheir M, Albassam A, Alharbi E, Assiri A, Alqahtani S: AUC- vs. Trough-Guided Monitoring of Vancomycin in Infants. *Indian J Pediatr* 2020; 87: 359-64
- 137) Zhang T, Cheng H, Pan Z, Mi J, Dong Y, Zhang Y, et al: Desired vancomycin trough concentration to achieve an $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ in Chinese children with complicated infectious diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019
- 138) Issarangoon Na Ayuthaya S, Katip W, Oberdorfer P, Lucksiri A: Correlation of the vancomycin 24-h area under the concentration-time curve (AUC_{24}) and trough serum concentration in children with severe infection: A clinical pharmacokinetic study. *Int J Infect Dis* 2020; 92: 151-9
- 139) Le J, Ny P, Capparelli E, Lane J, Ngu B, Muus R, et al: Pharmacodynamic Characteristics of Nephrotoxicity Associated With Vancomycin Use in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015; 4: e109-16
- 140) 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
- 141) Fiorito T M, Luther M K, Dennehy P H, LaPlante K L, Matson K L: Nephrotoxicity With Vancomycin in the Pediatric Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 654-61
- 142) Frymoyer A, Hersh A L, Benet L Z, Guglielmo B J: Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 398-402
- 143) Rainkie D, Ensom M H, Carr R: Pediatric Assessment of Vancomycin Empiric Dosing (PAVED): a Retrospective Review. *Paediatr Drugs* 2015; 17: 245-53
- 144) Madigan T, Sieve R M, Graner K K, Banerjee R: The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1264-72
- 145) Abdel Hadi O, Al Omar S, Nazer L H, Mubarak S, Le J: Vancomycin pharmacokinetics and predicted dosage requirements in pediatric cancer patients. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 22: 448-53
- 146) Knoderer C A, Gritzman A L, Nichols K R, Wilson A C: Late-Occurring Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury in Children Receiving Prolonged Therapy. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 1113-9
- 147) Eiland L S, English T M, Eiland E H 3rd: Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 582-9
- 148) Camaione L, Elliott K, Mitchell-Van Steele A, Lomaestro B, Pai M P: Vancomycin dosing in children and young adults: back to the drawing board. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1278-87
- 149) Schwartz G J, Brion L P, Spitzer A: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-90
- 150) Rhodin M M, Anderson B J, Peters A M, Coulthard M G, Wilkins B, Cole M, et al: Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 67-76
- 151) Mehrotra N, Tang L, Phelps S J, Meibohm B: Evaluation of vancomycin dosing regimens in preterm and term neonates using Monte Carlo simulations. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 408-19
- 152) Irikura M, Fujiyama A, Saita F, Fukushima S, Kitaoka H, Fukuda T, et al: Evaluation of the vancomycin dosage regimen based on serum creatinine used in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Int* 2011; 53: 1038-44
- 153) Capparelli E V, Lane J R, Romanowski G L, McFeely E J, Murray W, Sousa P, et al: The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 927-34
- 154) Marqués-Miñana M R, Saadeddin A, Peris J E: Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in neonates. A new proposal of initial dosage guideline. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 713-20

- 155) Jacqz-Aigrain E, Leroux S, Thomson A H, Allegaert K, Capparelli E V, Biran V, et al: Population pharmacokinetic meta-analysis of individual data to design the first randomized efficacy trial of vancomycin in neonates and young infants. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 2128-38
- 156) Kimura T, Sunakawa K, Matsuura N, Kubo H, Shimada S, Yago K: Population pharmacokinetics of arbekacin, vancomycin, and panipenem in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1159-67
- 157) Kato H, Hagihara M, Nishiyama N, Koizumi Y, Mikamo H, Matsuura K, et al: Assessment of optimal initial dosing regimen with vancomycin pharmacokinetics model in very low birth weight neonates. *J Infect Chemother* 2017; 23: 154-60
- 158) Frymoyer A, Schwenk H T, Zorn Y, Bio L, Moss J D, Chasmawala B, et al: Model-Informed Precision Dosing of Vancomycin in Hospitalized Children: Implementation and Adoption at an Academic Children's Hospital. *Front Pharmacol* 2020; 11: 551
- 159) Frymoyer A, Hersh A L, El-Komy M H, Gaskari S, Su F, Drover D R, et al: Association between vancomycin trough concentration and area under the concentration-time curve in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 6454-61
- 160) Demirjian A, Finkelstein Y, Nava-Ocampo A, Arnold A, Jones S, Monuteaux M, et al: A randomized controlled trial of a vancomycin loading dose in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1217-23
- 161) Kim S H, Kang C I, Lee S H, Choi J S, Huh K, Cho S Y, et al: Weight-based vancomycin loading strategy may not improve achievement of optimal vancomycin concentration in patients with preserved renal function. *J Chemother* 2021; 33: 56-61
- 162) Ducharme M P, Slaughter R L, Edwards D J: Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 513-8
- 163) Hall R G 2nd, Hazlewood K A, Brouse S D, Giuliano C A, Haase K K, Frei C R, et al: Empiric guideline-recommended weight-based vancomycin dosing and nephrotoxicity rates in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013; 14: 12
- 164) Alvarez C A, Giuliano C A, Haase K K, Thompson K A, Frei C R, Forcade N A, et al: Empiric weight-based vancomycin in intensive care unit patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med Sci* 2014; 348: 371-6
- 165) Langton M M, Ahern J W, MacDougall J: An AUC Target Simulation for Vancomycin in Patients With Class III Obesity. *J Pharm Pract* 2021; 34: 577-80
- 166) Wesner A R, Brackbill M L, Coyle L L, Kidd R S: Prospective trial of a novel nomogram to achieve updated vancomycin trough concentrations. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2013; 2013: 839456
- 167) Reynolds D C, Waite L H, Alexander D P, DeRyke C A: Performance of a vancomycin dosage regimen developed for obese patients. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 944-50
- 168) Kosmisky D E, Griffiths C L, Templin M A, Norton J, Martin K E: Evaluation of a New Vancomycin Dosing Protocol in Morbidly Obese Patients. *Hosp Pharm* 2015; 50: 789-97
- 169) Adane E D, Herald M, Koura F: Pharmacokinetics of vancomycin in extremely obese patients with suspected or confirmed *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 127-39
- 170) Carreno J J, Lomaestro B, Tietjan J, Lodise T P: Pilot Study of a Bayesian Approach To Estimate Vancomycin Exposure in Obese Patients with Limited Pharmacokinetic Sampling. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e02478-16
- 171) Thomson A H, Staatz C E, Tobin C M, Gall M, Lovering A M: Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1050-7
- 172) Moellering R C Jr, Krogstad D J, Greenblatt D J: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 1981; 94: 343-6
- 173) Matzke G R, McGory R W, Halstenson C E, Keane W F: Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 433-7
- 174) Kullar R, Leonard S N, Davis S L, Delgado G Jr, Pogue J M, Wahby K A, et al: Validation of the effectiveness of a vancomycin nomogram in achieving target trough concentrations of 15-20 mg/L suggested by the vancomycin consensus guidelines. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 441-8
- 175) Rodvold K A, Blum R A, Fischer J H, Zokufa H Z, Rotschafer J C, Crossley K B, et al: Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 848-52

- 176) Takahashi Y, Takesue Y, Takubo S, Ishihara M, Nakajima K, Tsuchida T, et al: Preferable timing of therapeutic drug monitoring in patients with impaired renal function treated with once-daily administration of vancomycin. *J Infect Chemother* 2013; 19: 709-16
- 177) 新沼悠介, 今井俊吾, 山田武宏, 鏡 圭介, 山神 彰, 宮井貴之, 他: 腎機能低下患者へのバンコマイシン初回負荷投与の安全性調査。TDM 研究 2019 ; 36 : 117-24
- 178) Fu C F, Huang J D, Wang J T, Lin S W, Wu C C: The ratio of pre-dialysis vancomycin trough serum concentration to minimum inhibitory concentration is associated with treatment outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *PLoS One* 2018; 13: e0193585
- 179) El Nekidy W S, El-Masri M M, Ghazi I M, Soong D: Factors predicting vancomycin therapy outcomes in hemodialysis outpatients and the role of the nephrology stewardship pharmacist. *Hemodial Int* 2019; 23: 449-57
- 180) 植田貴史, 竹末芳生, 中嶋一彦, 一木 薫, 石川かおり, 和田恭直, 他: 間歇的血液透析施行例に対するバンコマイシン投与設計の検討。第 31 回日本外科感染症学会総会学術集会 2018
- 181) Pollard T A, Lampasona V, Akkerman S, Tom K, Hooks M A, Mullins R E, et al: Vancomycin redistribution: dosing recommendations following high-flux hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45: 232-7
- 182) Clark W R, Leypoldt J K, Henderson L W, Mueller B A, Scott M K, Vonesh E F: Quantifying the effect of changes in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 601-9
- 183) DeSoi C A, Sahn D F, Umans J G: Vancomycin elimination during high-flux hemodialysis: kinetic model and comparison of four membranes. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 354-60
- 184) Böhler J, Reetze-Bonorden P, Keller E, Kramer A, Schollmeyer P J: Rebound of plasma vancomycin levels after haemodialysis with highly permeable membranes. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 635-9
- 185) Vandecasteele S J, De Bacquer D, De Vriese A S: Implementation of a dose calculator for vancomycin to achieve target trough levels of 15-20 microg/mL in persons undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 124-9
- 186) Roberts J A, Kruger P, Paterson D L, Lipman J: Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it? *Crit Care Med* 2008; 36: 2433-40
- 187) Gatward J J, Gibbon G J, Wrathall G, Padkin A: Renal replacement therapy for acute renal failure: a survey of practice in adult intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2008; 63: 959-66
- 188) RENAL Study Investigators: Renal replacement therapy for acute kidney injury in Australian and New Zealand intensive care units: a practice survey. *Crit Care Resusc* 2008; 10: 225-30
- 189) Crawford B S, Largen R F, Walton T, Doran J J: Once-weekly vancomycin for patients receiving high-flux hemodialysis. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1248-53
- 190) Barth R H, DeVincenzo N: Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: experience with 130 courses of therapy. *Kidney Int* 1996; 50: 929-36
- 191) Hui K, Upjohn L, Nalder M, Buising K, Pedagogos E, Nelson C, et al: Vancomycin dosing in chronic high-flux haemodialysis: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51: 678-86
- 192) Hui K, Patel K, Nalder M, Nelson C, Buising K, Pedagogos E, et al: Optimizing vancomycin dosage regimens in relation to high-flux haemodialysis. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 130-4
- 193) Rungprai D, Jaruratanasirikul S, Wongpoowarak W, Pattharachayakul S, Wanakamane U, Dandecha P, et al: Vancomycin Dosing Regimen by Monte Carlo Simulation in Patients on Intermittent High-Efficiency Hemodialysis (HEHD). *J Med Assoc Thai* 2015; 98: 606-15
- 194) Maxson R, Pate J, Starr J: Evaluation of weight-based vancomycin dosing for hospitalized hemodialysis patients. *Ren Fail* 2016; 38: 1677-82
- 195) Sun L X L, Liu K D, Lynch S, Mistry M, Wise H, Iliescu E: Validation of a Weight Threshold-Based Vancomycin Dosing Protocol for Patients Undergoing Intermittent Hemodialysis. *Can J Hosp Pharm* 2019; 72: 369-76
- 196) Gunning H, Taylor G, Smyth A, Mellotte G, Fennell J, Murphy P, et al: An Approach to Optimise Therapeutic Vancomycin Dosage in a Haemodialysis Population. *Ir Med J* 2016; 109: 465
- 197) Westra N, Proost J H, Franssen C F M, Wilms E B, van Buren M, Touw D J: Vancomycin pharmacokinetic model development in patients on intermittent online hemodiafiltration. *PLoS One* 2019; 14: e0216801
- 198) Nyman H A, Agarwal A, Senekjian H O, Leypoldt J K, Cheung A K: Removal of vancomycin administered during dialysis by a high-flux dialyzer. *Hemodial Int* 2018; 22: 383-7

- 199) Ghouti-Terki L, Chasseuil E, Rabot N, Pintaud G, François M, Birmelé B, et al: Vancomycin during the Last Hour of the Hemodialysis Session: A Pharmacokinetic Analysis. *Nephron* 2017; 135: 261-7
- 200) Sansot C, Kalbacher E, Lemoine S, Bourguignon L, Fauvel J P, Ducher M: A Bayesian Model to Describe Factors Influencing Trough Levels of Vancomycin in Hemodialysis Patients. *Nephron* 2015; 131: 131-7
- 201) Pai A B, Pai M P: Vancomycin dosing in high flux hemodialysis: a limited-sampling algorithm. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1812-6
- 202) Mahmoud L B, Chaabouni Y, Ghazzi H, Feriani H, Hakim A, Kharrat M, et al: Optimization of therapeutic drug monitoring of vancomycin in patients with chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 2017; 88: 198-204
- 203) Roberts J A, Joynt G, Lee A, Choi G, Bellomo R, Kanji S, et al: The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: Data from the multinational Sampling Antibiotics in Renal Replacement Therapy Study. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 1369-78
- 204) Cho H, Lee S, Sheen S, Choi Y H: Differences in Vancomycin Clearance between Trauma and Medical Intensive Care Unit Patients. *Infect Chemother* 2020; 52: 48-58
- 205) Charoensareerat T, Chaijamorn W, Boonpeng A, Srisawat N, Pummangura C, Pattharachayakul S: Optimal vancomycin dosing regimens for critically ill patients with acute kidney injury during continuous renal replacement therapy: A Monte Carlo simulation study. *J Crit Care* 2019; 54: 77-82
- 206) Yang C J, Wu C W, Wu C C: Effect of Extracorporeal Membrane Oxygenation on the New Vancomycin Dosing Regimen in Critically Ill Patients Receiving Continuous Venovenous Hemofiltration. *Ther Drug Monit* 2018; 40: 310-4
- 207) Trotman R L, Williamson J C, Shoemaker D M, Salzer W L: Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1159-66
- 208) Chaijamorn W, Jitsurong A, Wiwattanawongsa K, Wanakamane U, Dandecha P: Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38: 152-6
- 209) DelDot M E, Lipman J, Tett S E: Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 259-68
- 210) 植田貴史, 竹末芳生, 中嶋一彦, 一木 薫, 石川おかり, 高井喜子, 他: 持続的血液濾過透析施行例に対するバンコマイシン負荷投与による血中濃度と臨床効果の検討。第 32 回日本外科感染症学会総会学術集会 2019
- 211) Morimoto T, Nagashima H, Ozato Y, Morimoto Y, Tokuyama S: The pharmacokinetics of vancomycin calculated using the Sawchuk-Zaske method in patients undergoing continuous hemodiafiltration. *Jpn J Pharm Health Care Sci* 2016; 42: 328-35
- 212) 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
- 213) Yamazaki S, Tatebe M, Fujiyoshi M, Hattori N, Suzuki T, Takatsuka H, et al: Population Pharmacokinetics of Vancomycin Under Continuous Renal Replacement Therapy Using a Polymethylmethacrylate Hemofilter. *Ther Drug Monit* 2020; 42: 452-9
- 214) Oda K, Jono H, Kamohara H, Nishi K, Tanoue N, Saito H: Development of Vancomycin Dose Individualization Strategy by Bayesian Prediction in Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Pharm Res* 2020; 37: 108
- 215) Li P K, Szeto C C, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo A E, et al: ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int* 2016; 36: 481-508
- 216) Bunke C M, Aronoff G R, Brier M E, Sloan R S, Luft F C: Vancomycin kinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 631-7
- 217) Blunden M, Zeitlin D, Ashman N, Fan S L: Single UK centre experience on the treatment of PD peritonitis—antibiotic levels and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1714-9
- 218) Boyce N W, Wood C, Thomson N M, Kerr P, Atkins R C: Intraperitoneal (IP) vancomycin therapy for CAPD peritonitis—a prospective, randomized comparison of intermittent v continuous therapy. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 304-6
- 219) Wiggins K J, Craig J C, Johnson D W, Strippoli G F M: Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD005284
- 220) Montañés Pauls B, Almiñana M A, Casabó Alós V G: Vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with peritonitis. *Eur J Pharm Sci* 2011; 43: 212-6

- 221) Sritippayawan S, Nilwarangkur S, Aiyasanon N, Jattanawanich P, Vasuvattakul S: Practical guidelines for automated peritoneal dialysis. *J Med Assoc Thai* 2011; 94 (Suppl 4): S167-74
- 222) Manley H J, Bailie G R, Frye R F, McGoldrick M D: Intravenous vancomycin pharmacokinetics in automated peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; 21: 378-85
- 223) Cardone K E, Chen W Z, Grabe D W, Batzold A, Manley H J, Lodise T P: Evaluation of the pharmacodynamic profile of commonly used intravenous vancomycin dosing schemes in patients on automated peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1873-6
- 224) 服部新三郎, 本田雅敬, 五十嵐隆, 服部元史, 吉岡加寿夫, 伊藤 拓: 末期腎不全調査報告書 (1998-2005 年)。日本小児腎臓病学会 学術委員会 統計調査委員会
- 225) Warady B A, Bakkaloglu S, Newland J, Cantwell M, Verrina E, Neu A, et al: Consensus Guidelines for the Prevention and Treatment of Catheter-related Infections and Peritonitis in Pediatric Patients Receiving Peritoneal Dialysis: 2012 Update. *Perit Dial Int* 2012; 32 (Suppl 2): S32-86
- 226) Blowey D L, Warady B A, Abdel-Rahman S, Frye R F, Manley H J: Vancomycin disposition following intraperitoneal administration in children receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2007; 27: 79-85
- 227) Domis M J, Moritz M L: Red man syndrome following intraperitoneal vancomycin in a child with peritonitis. *Front Pediatr* 2014; 2: 55
- 228) Moffett B S, Morris J, Munoz F, Arikian A A: Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in pediatric continuous renal replacement therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75: 1089-97
- 229) Lee B, Kim S J, Park J D, Park J, Jung A H, Jung S H, et al: Factors affecting serum concentration of vancomycin in critically ill oliguric pediatric patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *PLoS One* 2018; 13: e0199158
- 230) 日本未熟児新生児学会 医療の標準化検討委員会, 新生児血液浄化療法ガイドライン作成小委員会: 体外循環による新生児急性血液浄化療法ガイドライン。日未熟新生児会誌 2013 ; 25 : 89-97
- 231) 北山浩嗣, 和田尚弘: 小児 AKI と集中治療。日腎会誌 2015 ; 57 : 321-38

2. テイコプラニン

CQ1. テイコプラニン (TEIC) 使用症例において TDM の適応は？

Executive summary

- TEIC は、効果発現を主目的として TDM を考慮する^{1,2)}(II)。ただし、高用量負荷投与、特に強化負荷投与 (enhanced loading dose) を行う場合、効果発現に加え、安全性の面からも TDM を実施する。
- 重症感染症、腎機能障害 (透析も含む)、肥満または低体重、小児³⁻⁵⁾、分布容積が変化する特殊病態 (熱傷など)、低アルブミン血症⁶⁻⁸⁾では、血中濃度の予測が困難であり、当初より TDM を計画する (I)。
- 効果不良や副作用発現時は TDM を実施し、用量調節の必要性を検討する (III-A)。

CQ2. TDM において測定が推奨されるパラメータは何か？

Executive summary

- 臨床効果と相関する PK/pharmacodynamics (PD) パラメータは AUC/最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) とされている^{9,10)}。しかし、日常的に AUC を評価することは困難であり、代替指標としてトラフ値を測定する¹¹⁻¹⁶⁾(II)。

CQ3. 推奨される初回 TDM の時期は？

Executive summary

- 通常、血中濃度は定常状態で評価すべきであるが、TEIC は半減期が非常に長く、定常状態到達に長時間を要する^{17,18)}。そのため、実臨床では定常状態を待つことなく、4日目のトラフ値をもって目標血中濃度を設定する (II)。
- 何らかの理由で3日目に TDM を実施した場合は、ガイドラインで示す目標トラフ値はあくまでも4日目の値であることを考慮する。また、1日2回投与を2日間行った場合での3日目の TDM は、前回投与から18時間以上経過してから行う¹⁷⁾。
- 初回 TDM は初期投与設計の評価であり、2回目以降の TDM は維持投与設計の評価のために行う。特に腎機能低下例、投与設計を変更した症例、重症感染症で高い目標トラフ値の維持が必要な症例などでは、follow-up の TDM を初回 TDM から1週間以内に行う¹⁵⁾(III-A)。

CQ4. 非複雑性の MRSA 感染症において推奨される目標トラフ値は？

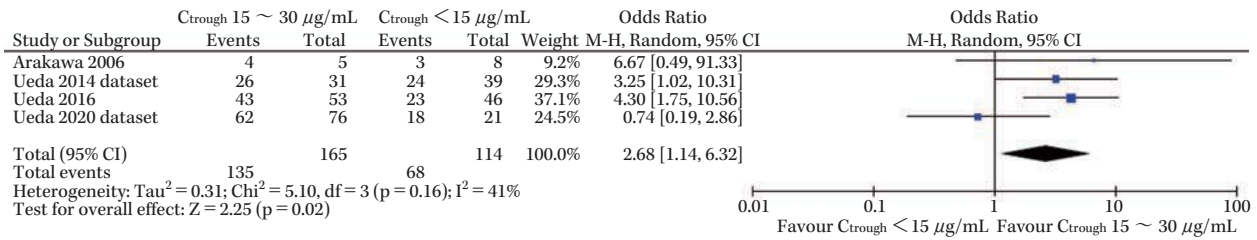
Executive summary

非複雑性の MRSA 感染症に対してはトラフ値 15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を推奨する (I)。

Systematic review & メタ解析 (ガイドライン委員会が実施)¹⁹⁾

- P (患者) : TDM 実施患者 (有効性に関しては MRSA 感染に限って検討)
 I (介入) : トラフ濃度 15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$
 C (対照) : トラフ濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下
 O (アウトカム) : 有効率 (臨床効果)、副作用発現率 (肝機能障害、腎機能障害)

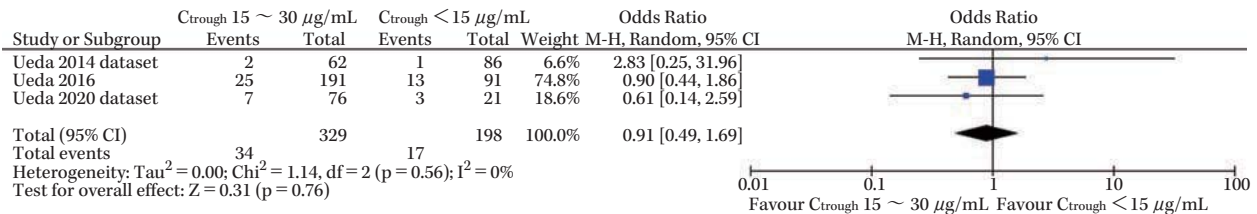
トラフ値 15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と <15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で治療成功率について比較した論文の systematic review として4つの論文が選択された²⁰⁻²³⁾。MRSA 感染症を対象としたメタ解析の結果 (図1) では、トラフ値 15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ はオッズ比 (Odds ratio, OR) : 2.68, 95% CI : 1.14~6.32 で、トラフ値 15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は治療成功に寄与する有意な因子であった¹⁹⁾。また、副作用については3つの論文²¹⁻²³⁾で記載があり、腎機能障害はトラフ値 15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で10.3%、<15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で8.6%であり、OR : 0.91, 95% CI : 0.49~1.69 で両群間で有意な差を認めなかった (図2)。肝機能障害についても発現率はおおの3.3%、5.5%であり、OR : 0.67, 95% CI : 0.18~2.44 で差を認めなかった¹⁹⁾。以上の結果より、トラフ値 15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は、副作用リスクの上昇を伴うことなく有効性を高めることが示され、TDM 目標値として推奨した。



Hanai Y, et al., J Clin Pharm Ther. 2021; 46 (3): 622-632, John Wiley and Sons. (c) 2021 John Wiley & Sons Ltd

図1. MRSA 感染症に対してトラフ値 15 ~ 30 µg/mL 達成患者と <15 µg/mL に留まった患者における治療成功に関するメタ解析。

MRSA 感染症を対象としたメタ解析の結果では、トラフ値 15 ~ 30 µg/mL は OR 2.68 (95% CI 1.14 ~ 6.32) で、治療成功に寄与する有意な因子であった。



Hanai Y, et al., J Clin Pharm Ther. 2021; 46 (3): 622-632, John Wiley and Sons. (c) 2021 John Wiley & Sons Ltd

図2. トラフ値 15 ~ 30 µg/mL 達成患者と <15 µg/mL に留まった患者における腎障害発現に関するメタ解析。腎機能障害はトラフ値 15 ~ 30 µg/mL の OR 0.91 (95% CI : 0.49 ~ 1.69) で有意のリスク因子ではなかった。

CQ5. 骨髄炎、感染性心内膜炎などの複雑性感染症において推奨される目標トラフ値は？

Executive summary

- a. 複雑性感染症（心内膜炎，骨関節感染症など）や重症感染例では，目標トラフ値 20~40 µg/mL を考慮する^{11, 16, 18, 24~34} (III-A)。

Systematic review & メタ解析（ガイドライン委員会が実施）

P：TDM 実施患者

I：トラフ濃度 ≥ 20 µg/mL

C：トラフ濃度 < 20 µg/mL

O：治療成功，安全性（腎機能障害，肝機能障害）

メタ解析の結果，≥ 20 µg/mL は治療成功の可能性を高める因子ではなかった (OR = 1.23, 95% CI = 0.56 ~ 2.70, p = 0.61, I² = 20%)。ただし，選択した 5 つの論文^{23, 35~38}のうち 3 つは非複雑性感染症を含んでおり，また 2 つの研究のみが MRSA 感染症を対象としていた。そのため，複雑性 MRSA 感染症治療での目標トラフ値に関しては，さらなる検討が必要である。安全性では腎障害 (OR = 1.24, 95% CI = 0.72 ~ 2.15, p = 0.44, I² = 31%)，肝障害 (OR = 0.83, 95% CI = 0.40 ~ 1.75, p = 0.63, I² = 0%) とともに差を認めず，目標トラフ値 ≥ 20 µg/mL の安全性が確認された^{23, 36, 39, 40}。

CQ6. 目標トラフ値を達成するために推奨される投与設計は？

Executive summary

- a. 本ガイドラインでは投与開始 3 日間の初期投与設計と，その後の維持投与設計に分けて勧告を行った (表 1)。
- b. トラフ値 15~30 µg/mL を達成するためには 3 日間で 1 回 10 mg/kg (実体重) を 5 回投与する高用量負荷投与

- (high dose loading dose) を行う (II)。
- c. 20~40 $\mu\text{g/mL}$ を達成するためには3日間で1回 12 mg/kg を5回投与する強化負荷投与 (enhanced loading dose) を行う (II)。
 - d. 15~30 $\mu\text{g/mL}$ を目標とした維持投与量は 6.7 mg/kg を推奨する (II)。20 $\mu\text{g/mL}$ を保つ維持投与設計に関する報告は限られ、6.7 mg/kg 以上の高用量を考慮する (III-A)。用量調節の有無にかかわらず、早期の follow-up TDM にて、トラフ値 \geq 20 $\mu\text{g/mL}$ を確認する。
 - e. 心臓手術で術後感染予防として TEIC を使用する場合、12 mg/kg の術前単回投与とする^{41, 42)} (III-A)。

表 1. 腎機能正常患者 (eGFR \geq 60 mL/min/1.73 m²) における目標トラフ値を達成するための投与設計

目標トラフ値	初期投与設計			維持投与設計		
	推奨度区分-等級	初日	2日目	3日目	推奨度区分-等級	4日目~
15 ~ 30 $\mu\text{g/mL}$	Regimen 1. ²¹⁾ (II)	10 mg/kg \times 2 回	10 mg/kg \times 2 回	10 mg/kg \times 1 回	II	6.7 mg/kg \times 1 回
	Regimen 2. ⁴³⁾ (II)	12 mg/kg \times 2 回	12 mg/kg \times 1 回	12 mg/kg \times 1 回		
20 ~ 40 $\mu\text{g/mL}$	Regimen 3. ²³⁾ (II)	12 mg/kg \times 2 回	12 mg/kg \times 2 回	12 mg/kg \times 1 回	III-A	6.7 mg/kg \times 1 回*

* : トラフ値 \geq 20 $\mu\text{g/mL}$ を維持する維持投与量に関しての報告は限られる。そのため、ここで示した維持投与量より高用量を考慮してもよいかもしれない。用量調節の有無にかかわらず、早期の follow-up TDM (e.g. 4 ~ 5 回維持投与前) にて、トラフ値 \geq 20 $\mu\text{g/mL}$ を確認する

CQ7. 腎機能低下患者における目標 TDM を達成するための投与設計は？

Executive summary

- a. 腎機能低下時：eGFR (mL/min/1.73 m²) に応じて、実体重換算 (mg/kg/日) により投与量を調節するノモグラムを表 2 に示す。
- b. 腎機能低下患者においても投与開始3日間はローディングドーズを含む初期投与設計を行う^{12, 22, 43~49)} (II)。ただし、腎機能により初期投与設計の調節は必要である⁵⁰⁾。
- c. その後の維持投与において、腎機能の影響は大きい。1回投与量の減量、投与間隔の延長、またはその両者を行い、TDM で調整する^{51, 52)} (III-A)。腎機能低下時の維持投与設計にはさらなる検討を要する。

表 2. TEIC における腎機能低下時の目標トラフ値を達成するための投与設計

目標トラフ値	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	初期投与設計			維持投与設計		
		推奨度区分-等級	初日	2日目	3日目	推奨度区分-等級	4日目~
15 ~ 30 $\mu\text{g/mL}$	30 ~ 60	Regimen 1. ²²⁾ (II)	10 mg/kg \times 2 回	10 mg/kg \times 1 回	10 mg/kg \times 1 回	III-A	3.3 mg/kg \times 1回/日
	<30		10 mg/kg \times 2 回	6.7 mg/kg \times 1 回	6.7 mg/kg \times 1 回	III-A	5 mg/kg \times 1 回, 隔日
	30 ~ 60	Regimen 2. (II)	12 mg/kg \times 2 回	10 mg/kg \times 1 回	6.7 mg/kg \times 1 回	III-A	3.3 mg/kg \times 1回/日
	<30		12 mg/kg \times 2 回	5 mg/kg \times 1 回	5 mg/kg \times 1 回	III-A	5 mg/kg \times 1 回, 隔日
20 ~ 40 $\mu\text{g/mL}$	30 ~ 60	Regimen 3. ²³⁾ (II)	12 mg/kg \times 2 回	12 mg/kg \times 1 回	12 mg/kg \times 1 回	III-A	5 mg/kg \times 1回/日
	<30		12 mg/kg \times 2 回	12 mg/kg \times 1 回	6.7 mg/kg \times 1 回	III-A	3.3 mg/kg \times 1回/日

CQ8. 小児における、TDM のタイミング、目標トラフ値、投与設計は？

Executive summary

a. TDM のタイミング

成人と同様に 4 日目のトラフ値を測定する³⁾(II)。

b. TDM における目標トラフ値

目標トラフ値については、小児において 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を目標とした検討は少なく、従来どおり 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上とする (III-A)。

c. 投与設計

小児においては、ローディングドーズとして 1 回 10 mg/kg を 12 時間ごとに 3 回投与し、その後は 1 回 10 mg/kg を 24 時間ごととし、TDM にて調整する^{4,53-59)}(C1-III)。ただし、AUC 750 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ を得るためには、幼児では 1 回 18 mg/kg、小児では 1 回 14 mg/kg、青年では 1 回 12 mg/kg は必要とされている⁶⁰⁾。新生児においては、初回 1 回 16 mg/kg を投与し、その後は 1 回 8 mg/kg を 24 時間ごととし、TDM にて調整する^{61,62)}。

CQ9. 低アルブミン血症患者における TDM の評価は？

Executive summary

a. TEIC は蛋白結合率が高く、低アルブミン血症では遊離型分画が高率となる。その結果、分布容積が大きくなり、かつ排泄も促進され、全血中濃度が低下する^{23,63)}(II)。

b. しかし、蛋白結合率が減少しても効果や副作用と関係する遊離型濃度は変わらない。そのため低アルブミン血症でも初期投与設計の増量は行わない⁶⁴⁾(III-C)。

c. 理論的には、正常血清アルブミン値患者におけるトラフ全血中濃度 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に相当する遊離型濃度は、中等度の低アルブミン血症患者では全血中濃度 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、高度の低アルブミン血症患者では 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で得られる (表 3)。そのため、低アルブミン血症患者ではその程度により、目標トラフ濃度の設定を下げることを考慮する⁵⁰⁾(III-A) (今後の臨床的検討が必要)。

表 3. 血清アルブミン値と全血中濃度からみた予測遊離型 TEIC 濃度

血清アルブミン値 (g/dL)	全血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
	10	15	20	30	40
3.4 ~ 3.6	0.6	0.8 ~ 0.9	1.2 ~ 1.3	1.8 ~ 1.9	2.4 ~ 2.6
2.4 ~ 2.6	0.8 ~ 0.9	1.2 ~ 1.3	1.6 ~ 1.7	2.5 ~ 2.6	3.3 ~ 3.6
1.4 ~ 1.6	1.2 ~ 1.4	1.9 ~ 2.1	2.5 ~ 2.8	3.8 ~ 4.3	5.2 ~ 5.9

(文献 50 より引用改変)

CQ10. 持続的血液濾過透析 (CHDF) での TDM のタイミング、目標トラフ値、投与設計は？

Executive summary

a. TDM のタイミング

初回 TDM は 4 日目に行う。維持投与開始後 4 日目に 2 回目の TDM を実施し、維持投与量の評価を行う (III-A)。

b. TDM における目標トラフ値

腎機能正常例と同様に目標トラフ値は 15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を推奨する。複雑性感染症や重症例では 20~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とする (III-A)。

c. 投与設計

初期投与設計は、15~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標にする場合は 1 回 10 mg/kg を初日 2 回、2, 3 日目に 1 回投与する。20~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標にする場合は 1 回 12 mg/kg を初日 2 回、2, 3 日目に 1 回投与する⁶⁵⁻⁶⁸⁾(III-A)。血液浄化が高流量の場合は 1 回 12 mg/kg を 3 日間に 5 回投与が勧められる (III-A)。その後 1 回 3.3 mg/kg、1 日 1 回の維持投与を考慮するが、十分なエビデンスはない (III-B)。血液浄化が高流量の場合は維持投与量の増量が必要である (III-A)。

薬物間相互作用

Executive summary

肝代謝酵素に関連する薬物間相互作用の報告はない。ただし、TEICは蛋白結合率が高い薬剤であるため、蛋白結合率の高い他の薬剤との相互作用（蛋白結合率の変動）に注意が必要である⁶⁹。蛋白結合率の高いワルファリン（WF）との併用によりプロトロンビン時間国際標準比（prothrombin time-international normalized ratio, PT-INR）の延長が報告されている⁶⁹。WFは高いアルブミン結合率をもつ薬剤であるが、その親和性は弱く、アルブミン結合率の高い薬剤と併用した場合、WFの血漿中遊離型濃度は増加し、抗凝固作用が増強されることがある。

血中濃度測定法

Executive summary

免疫学的測定法による体外診断用医薬品として、ラテックス凝集比濁法を原理とした測定試薬が供給されている⁷⁰。近年、液体クロマトグラフィー質量分析法（liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS）⁷¹⁻⁷³、超高速液体クロマトグラフィー質量分析法（ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UHPLC-MS/MS）⁷⁴、超高速液体クロマトグラフィー高分解能質量分析法（ultra-high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry, UHPLC-HRMS）⁷⁵による測定手法も報告されている。

参考文献

- 1) Davey P G, Williams A H: Teicoplanin monotherapy of serious infections caused by gram-positive bacteria: a re-evaluation of patients with endocarditis or *Staphylococcus aureus* bacteraemia from a European open trial. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl B): 43-50
- 2) 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
- 3) Ramos-Martin V, Paulus S, Siner S, Scott E, Padmore K, Newland P, et al: Population pharmacokinetics of teicoplanin in children. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 6920-7
- 4) Dufort G, Ventura C, Olivé T, Ortega J J: Teicoplanin pharmacokinetics in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 494-8
- 5) 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
- 6) Roberts J A, Stove V, De Waele J J, Sipinkoski B, McWhinney B, Ungerer J P, et al: Variability in protein binding of teicoplanin and achievement of therapeutic drug monitoring targets in critically ill patients: lessons from the DALI Study. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43: 423-30
- 7) Brink A J, Richards G A, Lautenbach E E, Rapeport N, Schillack V, van Niekerk L, et al: Albumin concentration significantly impacts on free teicoplanin plasma concentrations in non-critically ill patients with chronic bone sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45: 647-51
- 8) Ulldemolins M, Roberts J A, Rello J, Paterson D L, Lipman J: The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 99-110
- 9) Craig W A: Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 479-501
- 10) Watanabe E, Matsumoto K, Ikawa K, Yokoyama Y, Shigemi A, Enoki Y, et al: Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of teicoplanin against *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model. *J Glob Antimicrob Resist* 2021; 24: 83-7
- 11) Gemmell C G, Edwards D I, Fraise A P, Gould F K, Ridgway G L, Warren R E: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 589-608
- 12) Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M: Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retro-

- spective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 971-5
- 13) Tobin C M, Lovering A M, Sweeney E, MacGowan A P: Analyses of teicoplanin concentrations from 1994 to 2006 from a UK assay service. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2155-7
 - 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, 三鴨廣繁, 木村利美, 平田純生, 他: 抗 MRSA 薬の TDM に関する全国アンケート調査. *日化療会誌* 2010; 58: 119-24
 - 16) Harding I, MacGowan A P, White L O, Darley E S, Reed V: Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 835-41
 - 17) Traina G L, Bonati M: Pharmacokinetics of teicoplanin in man after intravenous administration. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984; 12: 119-28
 - 18) Wilson A P: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 167-83
 - 19) Hanai Y, Takahashi Y, Niwa T, Mayumi T, Hamada Y, Kimura T, et al: Optimal trough concentration of teicoplanin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2021; 46: 622-32
 - 20) Arakawa S, Yamashita K, Li M, Nakano Y, Yokoyama N, Seo Y, et al: Effective use of teicoplanin for MRSA infections in surgical patients. *Jpn Soc Environ Infect* 2006; 21: 17-23
 - 21) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Komatsu M, et al: High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *J Infect Chemother* 2014; 20: 43-7
 - 22) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Doita A, Wada Y, et al: Enhanced Loading Regimen of Teicoplanin Is Necessary to Achieve Therapeutic Pharmacokinetics Levels for the Improvement of Clinical Outcomes in Patients With Renal Dysfunction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1501-9
 - 23) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ichikawa K, Takai Y, et al: Clinical efficacy and safety in patients treated with teicoplanin with a target trough concentration of 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ using a regimen of 12 mg/kg for five doses within the initial 3 days. *BMC Pharmacol Toxicol* 2020; 21: 50
 - 24) 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
 - 25) 高倉俊二, 竹末芳生, 大曲貴夫, 笠原 敬, 関 雅文, 高橋佳子, 他: 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会報告: テイコプラニンにおける血中トラフ濃度 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の臨床的効果, 安全性. *日化療会誌* 2012; 60: 501-5
 - 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 J C, Maertens J, Struelens M: National guidelines for the judicious use of glycopeptides in Belgium. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 585-92
 - 28) Schmit J L: Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 302-6
 - 29) Wilson A P, Grüneberg R N, Neu H: A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4 (Suppl 1): 1-30
 - 30) Gould F K, Denning D W, Elliott T S, Foweraker J, Perry J D, Prendergast B D, et al: Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 269-89
 - 31) Greenberg R N: 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: 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 J L, Ristuccia A M, Ristuccia P A, Quenzer R W, Haggerty P G, Allen J E, et al: Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections. Teicoplanin Bone and Joint Cooperative Study Group, USA. *Eur J Surg Suppl* 1992; 567: 9-13
 - 34) Matthews P C, Taylor A, Byren I, Atkins B L: Teicoplanin levels in bone and joint infections: are standard doses sub-therapeutic? *J Infect* 2007; 55: 408-13
 - 35) Martino P, Venditti M, Micozzi A, Brandimarte C, Gentile G, Santini C, et al: Teicoplanin in the treatment of gram-positive-bacterial endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1329-34
 - 36) Lepout C, Perronne C, Massip P, Canton P, Leclercq P, Bernard E, et al: Evaluation of teicoplanin for treatment of endo-

- carditis caused by gram-positive cocci in 20 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 871-6
- 37) Dong Y L, Dong H Y, Hu S S, Wang X, Wei Y X, Wang M Y, et al: An assessment of teicoplanin use and monitoring serum levels in a Chinese teaching hospital. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 14-22
 - 38) 柳井真知, 藤谷茂樹, 渡邊周子, 中沢恒太, 林 宏行, 若竹春明, 他: 早期の高トラフ濃度達成を目標としたテイコプラニン初期投与方法と安全性の検討。日集中医誌 2012; 19: 39-44
 - 39) 早川太朗, 岸本仁文, 瀧野敦子, 中山英夫, 芝田信人, 高田寛治, 他: MRSA 感染症治療におけるテイコプラニン投与設計の留意点。TDM 研究 2001; 18: 328-36
 - 40) 炭 昌樹, 小西廣己, 星野伸夫, 磯野哲一郎, 蓑内徳蔵, 山路 昭: グリコペプチド系抗菌薬による副作用と血中濃度の関係。TDM 研究 2010; 27: 10-5
 - 41) Frank U K, Schmidt-Eisenlohr E, Mlangeni D, Schindler M, Hoh A, Beyersdorf F, et al: Penetration of teicoplanin into heart valves and subcutaneous and muscle tissues of patients undergoing open-heart surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2559-61
 - 42) Martin C, Bourget P, Alaya M, Sertin A, Atlani C, Ennabli K, et al: Teicoplanin in cardiac surgery: intraoperative pharmacokinetics and concentrations in cardiac and mediastinal tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1150-5
 - 43) Nakamura A, Takasu O, Sakai Y, Sakamoto T, Yamashita N, Mori S, et al: Development of a teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target serum concentrations in critically ill patients with severe infections. *J Infect Chemother* 2015; 21: 449-55
 - 44) Brink A J, Richards G A, Cummins R R, Lambson J, Gauteng Understanding Teicoplanin Serum levels (GUTS) study group: Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 455-8
 - 45) Yamada T, Nonaka T, Yano T, Kubota T, Egashira N, Kawashiri T, et al: Simplified dosing regimens of teicoplanin for patient groups stratified by renal function and weight using Monte Carlo simulation. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 344-8
 - 46) Sato M, Chida K, Suda T, Muramatsu H, Suzuki Y, Hashimoto H, et al: Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by therapeutic drug monitoring, and outcome in terms of optimal trough level. *J Infect Chemother* 2006; 12: 185-9
 - 47) Wada D R, Drover D R, Lemmens H J: Determination of the distribution volume that can be used to calculate the intravenous loading dose. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 1-7
 - 48) 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
 - 49) Bonati M, Traina G L, Villa G, Salvadeo A, Gentile M G, Fellin G, et al: Teicoplanin pharmacokinetics in patients with chronic renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1987; 12: 292-301
 - 50) Byrne C J, Parton T, McWhinney B, Fennell J P, O'Byrne P, Deasy E, et al: Population pharmacokinetics of total and unbound teicoplanin concentrations and dosing simulations in patients with haematological malignancy. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 995-1003
 - 51) Falcoz C, Ferry N, Pozet N, Cuisinaud G, Zech P Y, Sassard J: Pharmacokinetics of teicoplanin in renal failure. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1255-62
 - 52) 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
 - 53) Matthews P C, Chue A L, Wyllie D, Barnett A, Isinkaye T, Jefferies L, et al: Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity. *J Infect* 2014; 68: 43-9
 - 54) Yamada T, Kubota T, Yonezawa M, Nishio H, Kanno S, Yano T, et al: Evaluation of teicoplanin trough values after the recommended loading dose in children with associated safety analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 398-400
 - 55) Ito H, Shime N, Kisaka T: Pharmacokinetics of glycopeptide antibiotics in children. *J Infect Chemother* 2013; 19: 352-5
 - 56) 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
 - 57) Reed M D, Yamashita T S, Myers C M, Blumer J L: The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 789-96

- 58) 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
- 59) Strenger V, Hofer N, Rödl S, Hönigl M, Raggam R, Seidel M G, et al: Age- and gender-related differences in teicoplanin levels in paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2318-23
- 60) Zhao W, Zhang D, Storme T, Baruchel A, Declèves X, Jacqz-Aigrain E: Population pharmacokinetics and dosing optimization of teicoplanin in children with malignant haematological disease. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 1197-207
- 61) Yamada T, Kubota T, Nakamura M, Ochiai M, Yonezawa M, Yano T, et al: Evaluation of teicoplanin concentrations and safety analysis in neonates. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 458-62
- 62) Ramos-Martín V, Neely M N, McGowan P, Siner S, Padmore K, Peak M, et al: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of teicoplanin in neonates: making better use of C-reactive protein to deliver individualized therapy. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3168-78
- 63) Yoshida T, Yoshida S, Okada H, Suzuki A, Niwa T, Suzuki K, et al: Risk factors for decreased teicoplanin trough concentrations during initial dosing in critically ill patients. *Pharmazie* 2019; 74: 120-4
- 64) 田久保慎吾, 竹末芳生, 植田貴史, 柴田純代, 中嶋一彦, 一木 薫, 他: テイコプラニンにおける低アルブミン血症時の血中濃度低下と臨床効果。第 68 回日本化学療法学会総会 2020
- 65) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Yamada K, et al: Enhanced loading dose of teicoplanin for three days is required to achieve a target trough concentration of 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration with a low flow rate. *J Infect Chemother* 2022; 28: 232-7. doi:10.1016/j.jiac.2021.10.023
- 66) 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
- 67) Bellmann R, Falkensammer G, Seger C, Weiler S, Kountchev J, Joannidis M: Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill patients on continuous veno-venous hemofiltration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 243-9
- 68) 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
- 69) 中野貴文, 中村智美, 仲村佳彦, 入江圭一, 佐藤啓介, 松尾宏一, 他: テイコプラニン併用がワルファリン服用感染症患者の PT-INR に及ぼす影響。 *Yakugaku Zasshi* 2017; 137: 909-16
- 70) 杉野 永, 井川加奈子, 山地瑞穂, 中上美絵, 河野早苗, 石川千広, 他: 自動分析装置を用いた「ナノピア TDM テイコプラニン」の基礎的検討及び血液由来成分の影響。 *医学検査* 2014; 63: 471-8
- 71) Jung J, Lee K, Oh J, Choi R, Woo H I, Park H D, et al: Therapeutic drug monitoring of teicoplanin using an LC-MS/MS method: Analysis of 421 measurements in a naturalistic clinical setting. *J Pharm Biomed Anal* 2019; 167: 161-5
- 72) Ferrari D, Ripa M, Premaschi S, Banfi G, Castagna A, Locatelli M: LC-MS/MS method for simultaneous determination of linezolid, meropenem, piperacillin and teicoplanin in human plasma samples. *J Pharm Biomed Anal* 2019; 169: 11-8
- 73) Barco S, Mesini A, Barbagallo L, Maffia A, Tripodi G, Pea F, et al: A liquid chromatography-tandem mass spectrometry platform for the routine therapeutic drug monitoring of 14 antibiotics: application to critically ill pediatric patients. *J Pharm Biomed Anal* 2020; 186: 113273
- 74) Chae H, Lee J J, Cha K, Her S H, Kim H Y, Han E, et al: Measurement of Teicoplanin Concentration With Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method Demonstrates the Usefulness of Therapeutic Drug Monitoring in Hematologic Patient Populations. *Ther Drug Monit* 2018; 40: 330-6
- 75) Deltombe O, Mertens T, Eloit S, Verstraete A G: Development and validation of an ultra-high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry method for the quantification of total and free teicoplanin in human plasma. *Clin Biochem* 2019; 65: 29-37

3. アミノグリコシド系薬 アミカシン, ゲンタマイシン/トブラマイシン, アルベカシン

CQ1. アミノグリコシド系薬使用症例での TDM の適応は？

Executive summary

- a. アミカシン (AMK), ゲンタマイシン (GM)/トブラマイシン (TOB)
- 1) グラム陰性菌感染症治療において, 推奨量 (尿路感染を除く) を 1 日単回投与で使用する場合, 治療効果ならびに有害反応予防を目的として TDM を実施する^{1~25, 26)} (I)。
 - 2) グラム陰性菌感染症治療において, 低用量使用 (相乗効果を期待して β -ラクタム系薬と併用や尿路感染) する場合は, 下記に限り TDM を実施する (III-A)。
腎機能低下例, 腎毒性のある薬剤との併用, 造影剤を使用している患者, 高齢者, 長期投与例^{1, 27)}
 - 3) 感染性心内膜炎治療においてアミノグリコシド系薬を併用する場合, TDM を実施する^{1, 28~32)} (II)。
- b. アルベカシン (ABK)
- 1) MRSA 感染症治療を行う場合, 治療効果 (III-A) ならびに有害反応予防 (II) を目的として TDM を実施する^{33~38)}。

CQ2. TDM において測定が推奨されるパラメータは何か？

Executive summary

AMK, GM/TOB, ABK

- a. 臨床効果および細菌学的効果は, C_{peak}/MIC と関連し^{3, 33~36, 39~41)} (I), $C_{peak}/MIC \geq 8 \sim 10$ が必要とされている^{2, 3, 9~11, 14, 20, 21, 23~25, 38, 40~46)}。Area under the plasma concentration time curve (AUC)/MIC も治療効果との関連が示されている^{2, 10, 11, 14)}, 実臨床では投与開始 1 時間後 (30 分点滴終了 30 分後) の C_{peak} を測定する (I)。
- b. 腎毒性はトラフ値と関連する^{1, 26, 27, 34, 35, 37)} (I)。
- c. 耳毒性は血中濃度より総投与量と関係するため投与期間が長期になる場合はその有害反応に留意する^{47~49)}。また遺伝的要因も報告されている⁵⁰⁾ (III-A)。

CQ3. 推奨される初回 TDM の時期は？

Executive summary

AMK, GM/TOB, ABK

- a. C_{peak} は組織分布が完了した時点における血中濃度とし, 点滴開始 1 時間後 (30 分で投与した場合, 終了 30 分後) に採血を行う^{3, 51)}。トラフ値の測定は投与前 30 分以内に採血を実施する。トラフ値の定義は投与前直前の血中濃度であるが, 実臨床を考慮しトラフ値の採血は投与前 30 分以内に行う^{52~54)} (III-A)。
- b. 初回 TDM は 2 回目投与時に実施する (III-A)。1 回目投与から少なくとも 16 時間経過していることが必要である ($CL_{cr} \geq 60$ mL/min)⁵⁵⁾。ただし, ABK は 1 回目投与から少なくとも 18 時間経過していることとした ($CL_{cr} \geq 50$ mL/min)。
- c. 初回 TDM 実施後は少なくとも 1 週間に 1 回の TDM を推奨する。ただし, TDM により投与計画変更, 腎機能低下または不安定, 腎機能障害ハイリスク, 血行動態不安定な症例においては, より頻回の測定が必要になる^{40, 56, 57)} (III-A)。

CQ4. 推奨される TDM の目標濃度は？

Executive summary

1. GM/TOB

- a. 臨床効果が期待される濃度は、MIC = 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では $C_{\text{peak}} \geq 15 \sim 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ (II), MIC $\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ では $C_{\text{peak}} \geq 8 \sim 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とする (III-A)。
- b. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) による臨床的ブレイクポイントは GM/TOB 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であるが、PK/PD の面からはその MIC の菌株に有効な C_{peak} を得ることは困難である⁵⁸⁾ (III-C)。
- c. グラム陽性菌に対する併用治療 (感染性心内膜炎) に GM を使用する場合、 C_{peak} は 3~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とする^{31, 32, 59~62)} (III-A)。
- d. グラム陰性菌に対して 1 日複数回分割投与で使用する場合は C_{peak} の目標設定は行わない (III-B)。
- e. 腎障害リスク低減のためには 1 日複数回投与の場合は $< 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ がトラフ目標値となる (II)。
- f. ただし本ガイドラインで推奨する 1 日単回投与では、安全性 (腎障害予防) の面から、明確なエビデンスはないもののトラフ値 $< 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とする^{26, 63)} (III-A)。

2. AMK

- a. 臨床効果が期待される濃度は、MIC = 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では $C_{\text{peak}} \geq 50 \sim 60 \mu\text{g}/\text{mL}$ (II), MIC $\leq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ では $C_{\text{peak}} \geq 41 \sim 49 \mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とする (III-A)。
- b. CLSI による臨床的ブレイクポイントは AMK 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であるが、PK/PD の面からはその MIC の菌株に有効な C_{peak} を得ることは困難である^{58, 64)} (III-C)。
- c. グラム陰性菌に対して 1 日複数回分割投与で使用する場合は C_{peak} の目標設定は行わない (III-B)。
- d. AMK 1 日複数回分割投与では、安全性 (腎障害予防) の面からトラフ値は $< 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とする (II)。
- e. 本ガイドラインで推奨する AMK 1 日単回投与では、明確なエビデンスはないものの $< 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とする^{26, 65)} (III-A)。

3. ABK

- a. 臨床効果が得られる目標 C_{peak} は $\geq 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ が推奨される^{33, 35~37, 40, 66~68)} (III-A)。
- b. 腎障害予防からトラフ値は $< 1 \sim 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ とする^{33~37, 66~70)} (III-A)。

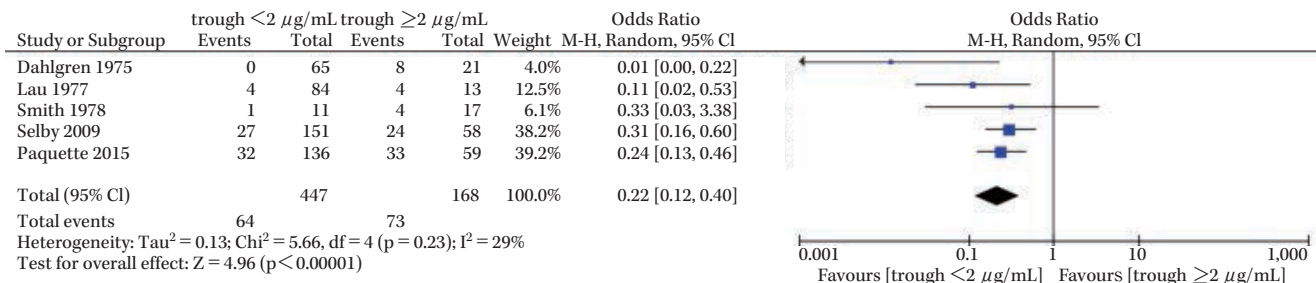
Systematic review & メタ解析 (ガイドライン委員会が実施)

1. GM/TOB²⁶⁾

- P (患者) : GM または TOB の 1 日単回投与患者
 I (介入) : トラフ濃度 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満
 C (対照) : トラフ濃度 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上
 O (アウトカム) : 腎機能障害発生率

Systematic review では、1 日単回投与でトラフ濃度 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ をカットオフ値とした腎機能障害を比較した報告は、Raveh らの観察研究⁶³⁾のみであり、メタ解析は行わなかった。血中濃度解析対象となった 187 例のうち、トラフ濃度 $< 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ では 106 名中 3 名、 $\geq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ では 81 名中 24 名が腎機能障害を発症し、トラフ濃度 $< 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ は有意に腎機能障害発生率が低くなることを報告している。この結果を本委員会にて解析したところ、OR 0.07, 95% CI 0.02~0.24 であった。

2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を指標とした 5 報の観察研究^{1, 71~74)}が選択された。メタ解析の結果²⁶⁾(図 1)、トラフ濃度低値群 ($< 2 \mu\text{g}/\text{mL}$) はトラフ濃度高値群 ($\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$) に比べて低い腎機能障害発生率を示した (OR 0.22, 95% CI 0.12~0.40)。したがってトラフ濃度を $< 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ にすることは腎機能障害の発生を抑えることが示唆された。しかしながら、メタ解析に用いた 5 報のデータには 1 日複数回投与も含まれており、ほとんどのデータが GM であった。よって、結論を得る質の高い報告はないことから本メタ解析結果は採用せず、委員の expert opinion として前ガイドラインと同様に、1 日単回投与を行う場合の腎障害予防のカットオフ値は $< 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ とした。



Adapted from J Infect Chemother., 27(2), Yamada T, et al., 256-261, Copyright (2020), with permission from Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases.

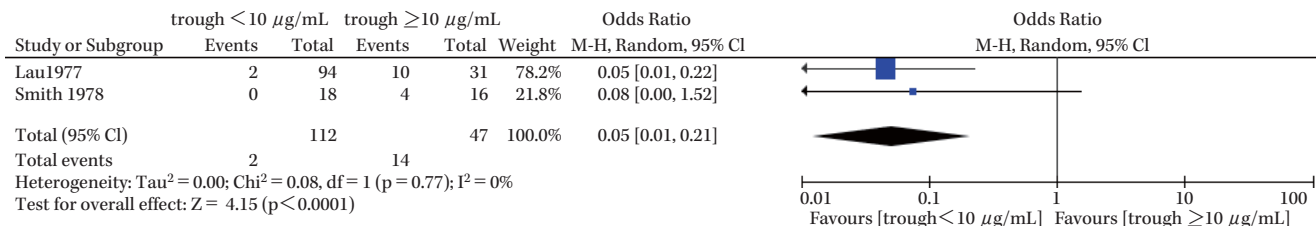
図 1. GM におけるトラフ濃度 2 µg/mL をカットオフ値とした腎機能障害に関するメタ解析 (1 日複数回投与の症例も含む) (トラフ濃度 1 µg/mL をカットオフ値とした単回投与の報告は 1 つのみでメタ解析は行わなかった)

2. AMK

- P : AMK の 1 日単回投与患者
- I : トラフ濃度 4 µg/mL 未満
- C : トラフ濃度 4 µg/mL 以上
- O : 腎機能障害発生率

茂見らの観察研究⁶⁵⁾では、1 日単回投与かつトラフ濃度 4 µg/mL を指標に腎機能障害発生率を比較している。54 例のうち、トラフ濃度 < 4 µg/mL では 42 例中 2 例、≥ 4 µg/mL では 12 例中 4 例が腎機能障害を発現し、トラフ濃度 < 4 µg/mL はトラフ濃度 ≥ 4 µg/mL に比べ、有意に低い腎機能障害発生率を示した (OR 0.10, 95% CI 0.02~0.64)。今回の対象ではないが、複数回投与では 10 µg/mL をカットオフ値とした 2 報の観察研究^{71, 72)}が選択され、トラフ濃度 < 10 µg/mL は低い腎機能障害発生率を示した (OR 0.05, 95% CI 0.01~0.21, 図 2)。

質の高い臨床研究は得られなかったことから、委員の expert opinion として、前ガイドラインと同様に AMK での腎障害予防のカットオフ値は < 4 µg/mL とした。



Adapted from J Infect Chemother., 27(2), Yamada T, et al., 256-261, Copyright (2020), with permission from Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases.

図 2. AMK におけるトラフ濃度 10 µg/mL をカットオフ値とした腎機能障害に関するメタ解析 (トラフ濃度 4 µg/mL をカットオフ値とした単回投与の報告は 1 つのみでメタ解析は行わなかった)

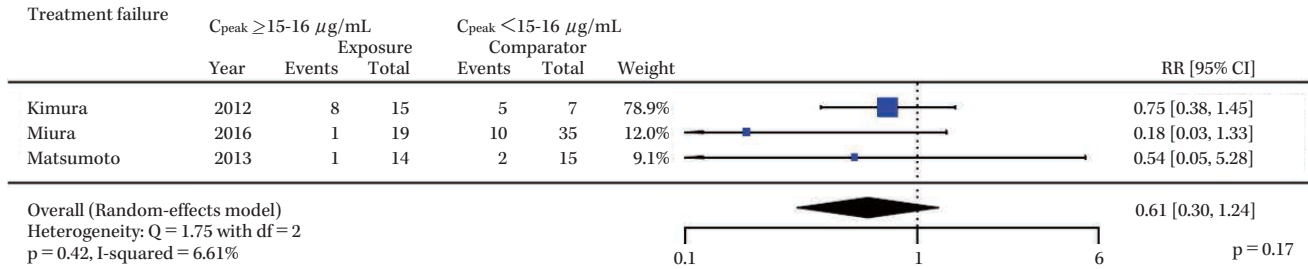
3. ABK³⁷⁾

a. 臨床効果

- P : ABK の 1 日単回投与患者
- I : C_{peak} 15~16 µg/mL 以上
- C : C_{peak} 15~16 µg/mL 未満
- O : 治療失敗

Systematic review では、GM/TOB とは異なり、1 日単回投与を評価した 3 報の観察研究^{68, 70, 75)}が選択された。15~16 µg/mL をカットオフ値とした治療失敗に関するメタ解析の結果³⁷⁾(図 3)、C_{peak} 高値群は統計的に有意な低い治療失敗率を示さなかった [リスク比 (RR) 0.61, 95% CI 0.30~1.24]。これらの報告は観察研究もしくは後ろ向き研究であり、いずれも原因菌の MIC が示されておらず C_{peak}/MIC での検討はできなかった。また症例数も限られ、委員の

expert opinion として、1 日単回投与における目標 C_{peak} は $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ を目標とすることとした。



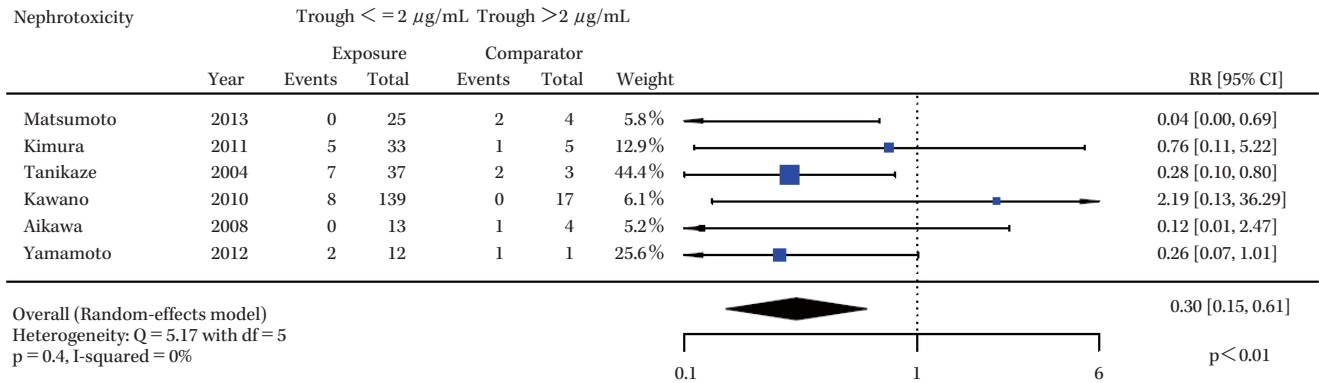
Reprinted from J Infect Chemother., 27(1), Oda K, et al., 26-31, Copyright (2021), with permission from Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases.

図 3. ABK における C_{peak} 15 ~ 16 $\mu\text{g/mL}$ をカットオフ値とした場合の治療失敗に関するメタ解析

b. 安全性

- P : ABK の 1 日単回投与患者
- I : トラフ濃度 $2 \mu\text{g/mL}$ 未満
- C : トラフ濃度 $2 \mu\text{g/mL}$ 以上
- O : 腎機能障害発生率

Systematic review では $2 \mu\text{g/mL}$ を指標とした 6 報の観察研究^{33, 36, 40, 66-68} が選択された。メタ解析の結果³⁷ (図 4), トラフ濃度低値群 ($< 2 \mu\text{g/mL}$) はトラフ濃度高値群 ($\geq 2 \mu\text{g/mL}$) に比べて低い腎機能障害発生率を示した (RR 0.30, 95% CI 0.15~0.61)。しかしながら、6 報のうち 3 報は 1 日 2 回投与が含まれており、1 日 1 回投与であれば $1 \mu\text{g/mL}$ を指標とすべきとの報告⁷⁰もある。GM/TOB では $< 1 \mu\text{g/mL}$ を推奨したことも考慮し、カットオフ値を $2 \mu\text{g/mL}$ とするより幅をもたせ、ABK の目標トラフ値は前ガイドラインから変更せず $< 1-2 \mu\text{g/mL}$ を目標とすることとした。



Reprinted from J Infect Chemother., 27(1), Oda K, et al., 26-31, Copyright (2021), with permission from Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases.

図 4. ABK におけるトラフ濃度 $2 \mu\text{g/mL}$ をカットオフ値とした場合の腎機能障害に関するメタ解析

CQ5. 推奨される初期投与設計は？

Executive summary

1. GM/TOB, AMK (表1)

- a. 臨床的なエビデンスはないものの、グラム陰性菌感染症治療においては1日単回投与を推奨する (III-A)。
- b. 負荷投与の有用性は示されていない (III-C)。
- c. 理想体重 (IBW) から $\geq 20\%$ を超える症例では補正体重 (adjusted body weight) を用いる (II)。
補正体重 (kg) = IBW + [0.4 × (実測体重 - IBW)]
- d. 初期投与量
 - 1) グラム陰性菌感染に対し単剤使用する場合は、感染症重症度や原因菌 MIC から、GM/TOB は通常量 5 mg/kg × 1 回/日 (III-A) または高用量 7 mg/kg × 1 回/日 (II) を使用する⁷⁶⁻⁸⁰⁾。AMK では通常量 15 mg/kg × 1 回/日 (III-A) または高用量 20 mg/kg × 1 回/日⁷⁷⁻⁸²⁾ (II) を使用する。PK/PD 理論から良好な臨床効果を得る目的で高い C_{peak} を目標とする場合は、高用量投与が必要であるが、安全性の報告は限られる。
 - 2) GM/TOB で 7 mg/kg × 1 回/日, AMK で 20 mg/kg × 1 回/日の高用量を使用する場合は5日以内の使用にとどめることが望ましい^{14,83)} (III-A)。
 - 3) 分布容積が増大しクリアランスも亢進している病態 (熱傷, 妊婦など) では分割投与を考慮する^{8,84,85)} (III-A)。
 - 4) グラム陰性菌による尿路感染症治療において、アミノグリコシド系薬は腎臓からほぼ未変化体として排泄され^{86,87)}, 尿中の濃度は血中濃度をはるかに上回る^{43,88-92)}。そのため一般的な推奨投与量より減量した場合でも高い治療効果が期待される。AMK では低用量 10 mg/kg × 1 回/日, GM/TOB は低用量 3 mg/kg × 1 回/日を使用する (III-A)。

2. ABK (表1)

- a. 有効性 (I) と安全性 (III-A) の観点から1日単回投与を推奨する^{34,36,37,40,93)}。
- b. 負荷投与の有用性は示されていない (III-B)。
- c. 目標血中濃度を達成するためには初期投与量 5~6 mg/kg が必要である。しかしその安全性に関する成績は限られている⁶⁶⁻⁶⁸⁾ (III-A)。
- d. IBW から $\geq 20\%$ を超える症例では補正体重 (adjusted body weight) を用いる (III-A)。

表1. 各アミノグリコシド系薬における初期投与設計と目標 C_{peak}, 血中トラフ濃度

アミノグリコシド系薬	投与量/TDM 目標値	グラム陰性菌に対する標準治療			グラム陽性菌に対する併用治療 (GM のみ適応)	グラム陰性菌に対して併用による相乗効果目的で低用量使用する場合
		1. GM/TOB, MIC = 2 μg/mL AMK, MIC = 8 μg/mL 2. 重症	1. GM/TOB, MIC ≤ 1 μg/mL AMK, MIC ≤ 4 μg/mL 2. 軽, 中等症	尿路感染		
GM/TOB	1日投与量 (初期治療)	7 mg/kg × 1 回	5 mg/kg × 1 回	3 mg/kg × 1 回	3 mg/kg (1 ~ 3 分割)	3 mg/kg × 1 回
	TDM 目標値 (μg/mL)	ピーク ≥ 15 ~ 20 トラフ < 1	≥ 8 ~ 10	—	3 ~ 5	—
AMK	1日投与量 (初期治療)	20 mg/kg × 1 回	15 mg/kg × 1 回	10 mg/kg × 1 回	—	400 mg × 1 回 (体重による調節が必要)
	TDM 目標値 (μg/mL)	ピーク 50 ~ 60 トラフ < 4	41 ~ 49	—	—	—
MRSA に対する標準治療						
ABK	1日投与量 (初期治療)	5 ~ 6 mg/kg × 1 回 (安全性に関する成績は限られている)				
	TDM 目標値 (μg/mL)	ピーク 15 トラフ < 1 ~ 2				

Systematic review & メタ解析（ガイドライン委員会が実施）³⁷⁾

ABK における 1 日単回投与（または投与間隔の延長）の有用性

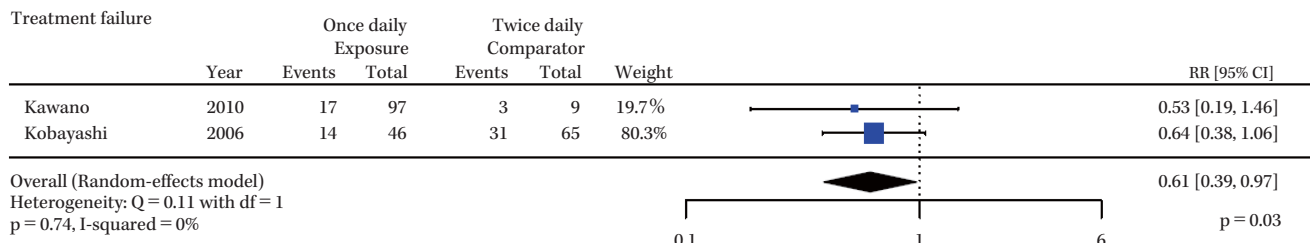
P：ABK による治療患者

I：1 日単回投与

C：1 日 2 回投与

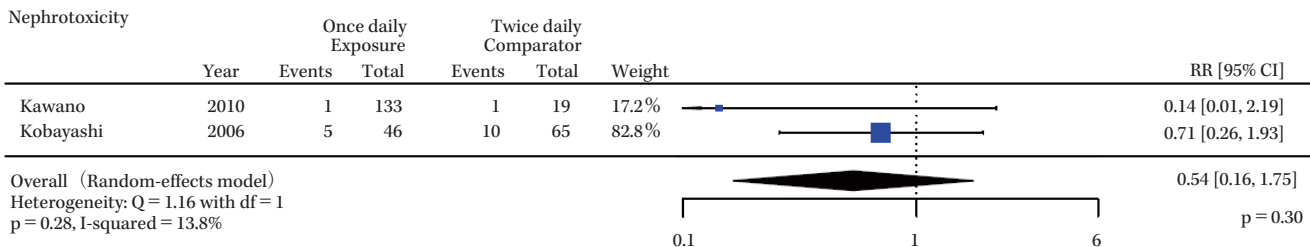
O：治療失敗率，腎機能障害発生率

本メタ解析³⁷⁾では ABK の 1 日単回投与に関して，治療失敗率，腎機能障害発生率の観点から，それぞれ 2 報の観察研究もしくは後ろ向き研究^{34, 36)}が選択された。メタ解析の結果，1 日単回投与法群は統計学的に有意に低い治療失敗率を示した（RR 0.61, 95% CI 0.39~0.97）（図 5）。腎機能障害発生率では有意の差を認めなかった（RR 0.54, 95% CI 0.16~1.75）（図 6）が，他のアミノグリコシド系薬において，1 日単回投与の安全性は複数の研究で示されていることから^{4, 5, 11~25, 27)}，委員の expert opinion として ABK は 1 日単回投与を推奨することとした。



Reprinted from J Infect Chemother., 27(1), Oda K, et al., 26-31, Copyright (2021), with permission from Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases.

図 5. ABK 1 日単回投与と 1 日 2 回投与における治療失敗に関するメタ解析



Reprinted from J Infect Chemother., 27(1), Oda K, et al., 26-31, Copyright (2021), with permission from Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases.

図 6. ABK 1 日単回投与と 1 日 2 回投与における腎機能障害に関するメタ解析

CQ6. 感染性心内膜炎や低用量使用（相乗効果を期待してβ-ラクタム系薬と併用，尿路感染）において推奨される目標血中濃度と投与設計は？

Executive summary

- グラム陽性菌に対する併用治療（感染性心内膜炎）に GM を使用する場合は， C_{peak} は 3~5 $\mu\text{g/mL}$ ，トラフ値は $<1 \mu\text{g/mL}$ を目標とする（表 1）^{31, 32, 59~62)} (III-A)。
- 尿路感染症におけるグラム陰性菌治療に対しては C_{peak} の目標設定は行わない (III-C)。トラフ値は AMK では $<4 \mu\text{g/mL}$ ，GM/TOB では $<1 \mu\text{g/mL}$ を目標とする。投与量は AMK 10 mg/kg×1 回/日，GM/TOB 3 mg/kg×1 回/日を使用する（表 1）(II)。

CQ7. 小児において推奨される目標血中濃度と投与設計は？

Executive summary

- a. 小児における1日単回投与を分割投与と比較し高い臨床効果や低率な有害反応を証明した報告は限られている。特に新生児に関しては十分な証拠は得られていない。しかし1日単回投与において目標 C_{peak} 、トラフ値はより高率に達成されるため、PK/PD の面からは1日単回投与が推奨される^{6, 20, 21, 23, 25, 42, 94, 95)} (II)。
- b. 目標血中濃度
 - 1) $C_{peak} : C_{peak}/MIC \geq 8 \sim 10$ 達成を目安とする^{2, 3, 9 \sim 11, 14, 20, 21, 23 \sim 25, 39, 41 \sim 45, 96)} (III-A)。
GM/TOB, ABK : 15~20 $\mu\text{g/mL}$, AMK : 50~60 $\mu\text{g/mL}$ (III-A)。
 - 2) トラフ値 : GM/TOB < 1 $\mu\text{g/mL}$, ABK < 1~2 $\mu\text{g/mL}$, AMK < 4 $\mu\text{g/mL}$ (III-A)。
- c. 投与設計
 - 1) 小児期における半減期は一定でないことを考慮して投与設計を行う^{97 \sim 103)} (II)。
 - 2) 新生児 : 新生児期においてクリアランスや分布容積は在胎週数や体重による変化が大きい。そのため新生児期をとおした一律な投与設計を提示することは適切でないとの判断で、本ガイドラインでは新生児の勧告は行わないこととした^{2, 20, 51, 77, 87, 99, 104)}。
 - 3) 乳児, 幼児, 学童 : 投与量については表2に示す (III-A)。若年小児では年長児と比較し分布容積が大きく、目標 C_{peak} 達成のためには、さらなる高用量使用が必要との意見もある^{6, 20, 21, 23, 25, 42)}。

表2. 腎機能が正常な乳幼児, 学童期における初期投与設計

抗菌薬	乳幼児, 学童期	1日投与量
GM/TOB	体重別	4.5 ~ 7.5 mg/kg × 1回
	年齢別 3カ月~2歳未満	9.5 mg/kg × 1回
	2~8歳未満	8.5 mg/kg × 1回
	8歳以上	7 mg/kg × 1回
AMK	体重別	20 mg/kg × 1回
ABK	体重別	4 ~ 6 mg/kg × 1回

CQ8. 肥満, るいそう (低体重) における投与設計は？

Executive summary

IBW から $\geq 20\%$ を超える症例では補正体重* (adjusted body weight) を用い, るいそう (低体重) の患者には実測体重に基づいて投与設計を行う (II)。

※補正体重 (kg) = IBW + [0.4 × (実測体重 - IBW)]

CQ9. 妊婦における投与設計は？

Executive summary

- a. アミノグリコシド系薬の妊娠時使用に関して胎内曝露率を比較した症例対照研究では, 奇形発生との関連はないと報告されている¹⁰⁵⁾。しかし, 胎児の聴覚神経への影響や腎臓の異常との関連については否定できないことから, 代替治療を検討する。
- b. 妊婦におけるアミノグリコシド系薬投与と TDM の報告はなく, 胎児における安全性が確立した投与法はない。
- c. アミノグリコシド系薬の投与が治療上, 必要不可欠な妊婦は血中濃度管理が必要である (III-B)。

CQ10. 腎障害患者における投与設計は？

Executive summary

- a. 腎機能に応じて1回投与量の減量および投与間隔の延長を行う。ただし, 投与間隔の延長は48時間を上限とす

る^{7, 96, 106~108)} (III-A)。

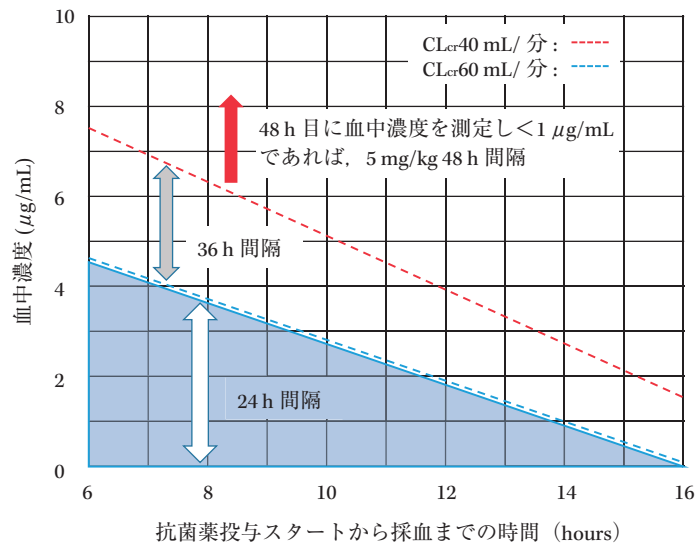
- b. 腎機能低下患者で1回投与量を減量した場合に正常腎機能患者で推奨する目標 C_{peak} 値は達成できないが、十分な AUC/MIC を達成することにより有効性を確保できる。腎機能低下患者で1回投与量を減量した場合の目標 C_{peak} は設定されておらず、ルーチンの測定は推奨しない¹⁰⁹⁾ (III-C)。腎機能低下患者における TDM はトラフ値に基づいて調整する (表 3, III-A)。
- c. 腎機能低下患者において eGFR (mL/min/1.73 m²) に応じて、体重換算 (mg/kg/日) の1回量と投与間隔を調節するノモグラムを表 3 に示す (III-A)。
- d. 腎機能低下患者において GM/TOB を1回投与量 5 mg/kg で投与した場合の目標 C_{peak} 達成を優先した投与設計 (Hartford Nomogram) を図 7 に示す (III-A)。GM/TOB 投与 6~14 時間後に血中濃度を測定しノモグラムから1回投与量 5 mg/kg での投与間隔 (24 時間, 36 時間, 48 時間) を決定する。ただし 48 時間間隔に判定された場合は 48 時間後に血中濃度 (トラフ値) を測定し < 1 μ g/mL であれば投与するが, \geq 1 μ g/mL の場合は本ノモグラム以外の投与設計 (表 3) または代替治療を検討する。

表 3. 腎機能に応じた GM/TOB, AMK の投与レジメン

eGFR* mL/min/1.73 m ²	GM/TOB				AMK			
	① MIC = 2 μ g/mL, 重症		② MIC \leq 1 μ g/mL, 軽~中等症		① MIC = 8 μ g/mL, 重症		② MIC \leq 4 μ g/mL, 軽~中等症	
	1 回量** (mg/kg)	間隔** (時間)	1 回量 (mg/kg)	間隔 (時間)	1 回量** (mg/kg)	間隔** (時間)	1 回量** (mg/kg)	間隔** (時間)
\geq 80	7		5		20		15	
70 ~ 79	5		4		15		12	
60 ~ 69	5	24	4	24	15	24	7.5	24
50 ~ 59	4		3.5		12		7.5	
40 ~ 49	4		2.5		12		4	
30 ~ 39	5		2.5		15		4	
20 ~ 29	4	48	4	48	12	48	7.5	48
10 ~ 19	3		3		10		4	
血液透析	2.5 (維持 1.7)	透析後	2 (維持 1.7)	透析後	5 ~ 7.5	透析後	5 ~ 7.5	透析後

* : アミノグリコシド系薬のように体重換算 (mg/kg/日) で抗菌薬を使用する場合, Cockcroft-Gault 式による推定 CL_{cr} や標準体表面積から患者体表面積に変換した eGFR (mL/分) は適さず, eGFR (mL/分/1.73 m²) を用いる。

** : ①の投与設計での治療期間は 5 日以内とすることが望ましい。



Adapted with permission of American Society for Microbiology, from Antimicrob Agents Chemother., Nicolau DP, et al., 39(3):650-655, 1995; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

図 7. GM/TOB 5 mg/kg 用の Hartford Nomogram
 抗菌薬投与後 6～16 時間の間で血中濃度を測定し、ノモグラムで投与間隔を決定。
 赤破線：5 mg/kg 投与で CL_{cr} 40 mL/min の場合における血中濃度のシミュレーション。
 青破線：60 mL/min の場合における血中濃度のシミュレーション。
 あくまでも目安であるが、 $CL_{cr} > 60$ mL/min なら 24 時間間隔での投与と可能の予測、40～60 mL/min であれば 36 時間間隔、 < 40 mL/min であれば 48 時間目でのトラフ値測定の必要性を予測。
 Jaffe 法により測定された Cr_e により算出された CL_{cr} での評価であることを留意して使用。

CQ11. 間歇的血液透析 (HD) での TDM のタイミング, 目標値, 投与設計は？

Executive summary

- a. TDM のタイミング (III-A)
 初回 TDM は 2 回目の維持量投与が予定された透析前に行う¹¹⁰⁾。
- b. TDM の目標値 (III-A)
 HD 前血中濃度目標値は GM/TOB $< 3 \sim 5 \mu\text{g/mL}$, AMK $< 10 \mu\text{g/mL}$ とし、これを透析後における 2 回目の維持量投与の指標とする (III-A)。HD 時の目標 C_{peak} 値は設定されておらず、ルーチンの C_{peak} 値測定は推奨しない。
- c. 投与設計
 透析後投与の場合、GM/TOB は初回ローディングドーズ 2 mg/kg, 維持量 1.7 mg/kg, AMK では初回, 維持投与とも 5～7.5 mg/kg を投与する¹¹¹⁾ (III-A)。
- d. 透析前投与¹¹²⁾
 高用量を HD 前に投与し高いピーク値が得られれば殺菌効果を最大にすることが可能である。さらにその後に行われる HD により急速にアミノグリコシド系薬は除去され、腎機能正常患者における PK と類似した血中濃度の推移が期待される。トラフ値, AUC も低用量透析後投与と同等とされている。ただし、有効性や有害反応など臨床的検討が限られることから、推奨するにはさらなる検討が必要である (unresolved issue)。

CQ12. 持続的血液濾過透析（CHDF）での TDM のタイミング、目標トラフ値、投与設計は？

Executive summary

- a. TDM のタイミング
維持投与を行った 24 時間後にトラフ値を測定し投与間隔を決定する（III-A）。
- b. TDM の目標トラフ値（III-A）
1) GM/TOB：24 時間でのトラフ値 < 2 μg/mL（腎機能回復を期待する症例では < 1 μg/mL）。
2) AMK：24 時間でのトラフ値 < 8 μg/mL（腎機能回復を期待する症例では < 4 μg/mL）。
- c. 投与設計
1) CHDF による薬物クリアランスは、下記で表される。
血液浄化量 × ふるい係数（物質が膜をとおして移動する能力）
そのため、初回負荷投与後の維持投与量は浄化量（透析液と濾過液流量の合計）により変更する（III-A）。欧米での透析条件 2,000 mL/h における維持量を指標とし、実際の透析条件から調節する¹¹³⁾（III-C）（表 4）。
2) GM/TOB：24 時間でのトラフ値 < 2 μg/mL（腎機能回復を期待する症例では < 1 μg/mL）の場合、24 時間間隔で投与。≥ 2 μg/mL の場合は 48 時間（グラム陽性菌に対する併用療法では 36 時間）間隔とするが、再度トラフ値の評価を行う。
3) AMK：24 時間でのトラフ値 < 8 μg/mL（腎機能回復を期待する症例では < 4 μg/mL）の場合は 24 時間間隔で投与。≥ 8 μg/mL の場合は 48 時間（グラム陽性菌に対する併用療法では 36 時間）間隔とするが、再度トラフ値の評価を行う。
- d. 腎機能がある程度保たれた症例で、メディエーター除去目的などで実施される場合（blood purification therapy）の維持投与量は症例により異なり、本ガイドラインでは勧告は行わない（III-B）。

表 4. CHDF 時の投与設計

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

*：目安とする（今後の検証が必要）。投与量は浄化量で比例計算はできない。

薬物間相互作用

Executive summary

肝代謝酵素に関連する薬物間相互作用の報告はない。ただし、アミノグリコシド系薬を含め潜在的に腎毒性のある薬剤を併用すると腎毒性のリスクが高くなることが知られている。代表する薬剤としてフロセミド、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、シスプラチン、シクロスポリン、クリンダマイシン、およびバンコマイシンが挙げられる^{114～117)}。また、敗血症の治療にβ-ラクタム系薬とアミノグリコシド系薬を併用することは推奨されない。これは、すべての原因による死亡率は変わらず、これらの併用が腎機能障害発現のリスクとなり得るからである¹¹⁸⁾。

血中濃度測定法

Executive summary

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

- 1) 抗原抗体反応や酵素反応を利用した測定法では、検体中に他のアミノグリコシド系薬が共存していると、交差反応を認め定量値が偽高値となることがある¹¹⁹⁾。
 - 2) 検体中に高濃度のβ-ラクタム系薬が共存しているとアミノグリコシド系薬が分解されるため、採血後ただちに測定するか冷凍保存する^{120~123)}。
- b. 液体クロマトグラフィー質量分析法 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)¹²⁴⁾、超高速液体クロマトグラフィー質量分析法 (ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UHPLC-MS/MS)^{125~129)}による測定手法も報告されている。

参考文献

- 1) Dahlgren J G, Anderson E T, Hewitt W L: Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 8: 58-62
- 2) Moore R D, Smith C R, Lietman P S: The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis* 1984; 149: 443-8
- 3) Moore R D, Lietman P S, Smith C R: Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93-9
- 4) Ferriols-Lisart R, Alós-Almiñana M: Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 1141-50
- 5) Freeman C D, Strayer A H: Mega-analysis of meta-analysis: an examination of meta-analysis with an emphasis on once-daily aminoglycoside comparative trials. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 1093-102
- 6) Ali M Z, Goetz M B: A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 796-809
- 7) Bailey T C, Little J R, Littenberg B, Reichley R M, Dunagan W C: A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 786-95
- 8) Freeman C D, Nicolau D P, Belliveau P P, Nightingale C H: Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 677-86
- 9) Carapetis J R, Jaquiere A L, Buttery J P, Starr M, Cranswick N E, Kohn S, et al: Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 240-6
- 10) Smith P F, Ballou C H, Booker B M, Forrest A, Schentag J J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam and tobramycin in hospitalized patients. *Clin Ther* 2001; 23: 1231-44
- 11) Mouton R P, Jacobs N, Tiddens H, Horrevorts A M: Pharmacodynamics of tobramycin in patients with cystic fibrosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 123-7
- 12) Smyth A, Tan K H, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D, et al: Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis--the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 573-8
- 13) Burton M E: *Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2006
- 14) Drusano G L, Ambrose P G, Bhavnani S M, Bertino J S, Nafziger A N, Louie A: Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 753-60
- 15) Craig W A: Optimizing aminoglycoside use. *Crit Care Clin* 2011; 27: 107-21
- 16) Mavros M N, Polyzos K A, Rafailidis P I, Falagas M E: Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 251-9
- 17) Bhatt J, Jahnke N, Smyth A R: Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD002009
- 18) Munckhof W J, Grayson M L, Turnidge J D: A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 645-63
- 19) Barza M, Ioannidis J P, Cappelleri J C, Lau J: Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 338-45

- 20) Contopoulos-Ioannidis D G, Giotis N D, Baliatsa D V, Ioannidis J P: Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2004; 114: e111-8
- 21) Dupuis L L, Sung L, Taylor T, Abdoell M, Allen U, Doyle J, et al: Tobramycin pharmacokinetics in children with febrile neutropenia undergoing stem cell transplantation: once-daily versus thrice-daily administration. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 564-73
- 22) Kale-Pradhan P B, Habowski S R, Chase H C, Castronova F C: Once-Daily Aminoglycosides: A Meta-Analysis of Non-neutropenic and Neutropenic Adults. *Journal of Pharmacy Technology* 1998; 14: 22-9
- 23) Kraus D M, Pai M P, Rodvold K A: Efficacy and tolerability of extended-interval aminoglycoside administration in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 469-84
- 24) Miron D: Once daily dosing of gentamicin in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1169-73
- 25) Rao S C, Srinivasjois R, Moon K: One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD005091
- 26) Yamada T, Fujii S, Shigemi A, Takesue Y: A meta-analysis of the target trough concentration of gentamicin and amikacin for reducing the risk of nephrotoxicity. *J Infect Chemother* 2021; 27: 256-61
- 27) Murry K R, McKinnon P S, Mitrzyk B, Rybak M J: Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1252-60
- 28) Korzeniowski O, Sande M A: Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Ann Intern Med* 1982; 97: 496-503
- 29) Buchholtz K, Larsen C T, Schaadt B, Hassager C, Bruun N E: Once versus twice daily gentamicin dosing for infective endocarditis: a randomized clinical trial. *Cardiology* 2011; 119: 65-71
- 30) Baddour L M, Wilson W R, Bayer A S, Fowler V G Jr, Tleyjeh I M, Rybak M J, et al: Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 1435-86
- 31) Gould F K, Denning D W, Elliott T S, Foweraker J, Perry J D, Prendergast B D, et al: Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 269-89
- 32) Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al: Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009; 30: 2369-413
- 33) 谷風尚子, 小松 方, 島川宏一, 山本育由: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎に対する硫酸アルベカシン治療における PK/PD 解析の臨床的有用性。日化療会誌 2004; 52: 469-73
- 34) 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。日化療会誌 2006; 54: 18-24
- 35) 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
- 36) 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
- 37) Oda K, Fujii S, Yamamoto T, Mayumi T, Takesue Y: Evaluation of once-daily dosing and target concentrations in therapeutic drug monitoring for arbekacin: A meta-analysis. *J Infect Chemother* 2021; 27: 26-31
- 38) Streetman D S, Nafziger A N, Destache C J, Bertino A S Jr: Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 443-51
- 39) Kashuba A D, Nafziger A N, Drusano G L, Bertino J S Jr: Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 623-9
- 40) 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 200 mg 1 日 1 回投与の治療効果—臨床薬理試験—。日化療会誌 2008; 56: 299-312
- 41) Zelenitsky S A, Harding G K, Sun S, Ubhi K, Ariano R E: Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacterae-

- mia: an antibiotic pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 668-74
- 42) Sung L, Dupuis L L, Bliss B, Taddio A, Abdollell M, Allen U, et al: Randomized controlled trial of once- versus thrice-daily tobramycin in febrile neutropenic children undergoing stem cell transplantation. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1869-77
 - 43) 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
 - 44) Vic P, Ategbro S, Turck D, Husson M O, Launay V, Loeuille G A, et al: Efficacy, tolerance, and pharmacokinetics of once daily tobramycin for pseudomonas exacerbations in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 536-9
 - 45) 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
 - 46) Ruiz J, Ramirez P, Company M J, Gordon M, Villarreal E, Concha P, et al: Impact of amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic index on treatment response in critically ill patients. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 12: 90-5
 - 47) Ahmed R M, Hannigan I P, MacDougall H G, Chan R C, Halmagyi G M: Gentamicin ototoxicity: a 23-year selected case series of 103 patients. *Med J Aust* 2012; 196: 701-4
 - 48) Ariano R E, Zelenitsky S A, Kassum D A: Aminoglycoside-induced vestibular injury: maintaining a sense of balance. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1282-9
 - 49) Black F O, Pesznecker S, Stallings V: Permanent gentamicin vestibulotoxicity. *Otol Neurotol* 2004; 25: 559-69
 - 50) Vandebona H, Mitchell P, Manwaring N, Griffiths K, Gopinath B, Wang J J, et al: Prevalence of mitochondrial 1555A->G mutation in adults of European descent. *N Engl J Med* 2009; 360: 642-4
 - 51) Stratford B C, Dixon S, Cobcroft A J: Serum levels of gentamicin and tobramycin after slow intravenous bolus injection. *Lancet* 1974; 1: 378-9
 - 52) Begg E J, Barclay M L, Kirkpatrick C M: The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (Suppl 1): 35s-43s
 - 53) Hanberger H, Edlund C, Furebring M, G Giske C, Melhus A, Nilsson L E, et al: Rational use of aminoglycosides—review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 161-75
 - 54) du Toit M, Burger J R, Rakumakoe D M, Rheeders M: Standards of aminoglycoside therapeutic drug monitoring in a South African private hospital: perspectives and implications. *Ghana Med J* 2019; 53: 8-12
 - 55) Zaske D E, Cipolle R J, Rotschafer J C, Solem L D, Mosier N R, Strate R G: Gentamicin pharmacokinetics in 1,640 patients: method for control of serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 407-11
 - 56) Tanigawara Y, Sato R, Morita K, Kaku M, Aikawa N, Shimizu K: Population pharmacokinetics of Arbekacin in patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3754-62
 - 57) 池田桂子, 池田智絵, 加藤克洋, 富山直樹, 松野純男, 松山賢治, 他: アルベカシン硫酸塩のピーク値に影響を与える因子。 *医療薬学* 2009; 35: 701-5
 - 58) Weinstein M P, Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 30th informational supplement, CLSI, Wayne, Pa. 2020
 - 59) Marangos M N, Nicolau D P, Quintiliani R, Nightingale C H: Influence of gentamicin dosing interval on the efficacy of penicillin-containing regimens in experimental *Enterococcus faecalis* endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 519-22
 - 60) Moellering R C Jr, Wennersten C, Weinberg A N: Synergy of penicillin and gentamicin against Enterococci. *J Infect Dis* 1971; 124 (Suppl): S207-9
 - 61) Harwick H J, Kalmanson G M, Guze L B: In vitro activity of ampicillin or vancomycin combined with gentamicin or streptomycin against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1973; 4: 383-7
 - 62) Matsumoto J Y, Wilson W R, Wright A J, Geraci J E, Washington J A 2nd: Synergy of penicillin and decreasing concentration of aminoglycosides against enterococci from patients with infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 18: 944-7
 - 63) Raveh D, Kopyt M, Hite Y, Rudensky B, Sonnenblick M, Yinnon A M: Risk Factors for Nephrotoxicity in Elderly Patients Receiving Once-Daily Aminoglycosides. *QJM* 2002; 95: 291-7
 - 64) Kato H, Hagihara M, Hirai J, Sakanashi D, Suematsu H, Nishiyama N, et al: Evaluation of Amikacin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Optimal Initial Dosing Regimen. *Drugs R D* 2017; 17: 177-87

- 65) 茂見茜里, 天達菜緒, 中嶋洋生, 川村英樹, 児玉祐一, 西順一郎, 他: アミカシンの TDM の実施状況とトラフ濃度と腎毒性発現との関連性に関する検討。日化療会誌 2018; 66: 239
- 66) 木村利美, 砂川慶介, 戸塚恭一, 松本哲哉, 花木秀明, 相馬一亥, 他: 硫酸アルベカシンの至適血中ピーク濃度を達成するための用量設定試験。日化療会誌 2011; 59: 597-604
- 67) Yamamoto Y, Izumikawa K, Hashiguchi K, Fukuda Y, Kobayashi T, Kondo A, et al: The efficacy and safety of high-dose arbekacin sulfate therapy (once-daily treatment) in patients with MRSA infection. *J Infect Chemother* 2012; 18: 241-6
- 68) Matsumoto T, Hanaki H, Kimura T, Nemoto M, Higashihara M, Yokota H, et al: Clinical efficacy and safety of arbekacin sulfate in patients with MRSA sepsis or pneumonia: a multi-institutional study. *J Infect Chemother* 2013; 19: 128-37
- 69) Duszynska W, Taccone F S, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Wiela-Hojeńska A, Kübler A: Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care* 2013; 17: R165
- 70) Miura K, Nakagawa M, Takahashi H, Uchino Y, Kodaira H, Iriyama N, et al. Clinical efficacy and safety of arbekacin for high-risk infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 2016; 103: 334-40
- 71) Lau W K, Young L S, Black R E, Winston D J, Linne S R, Weinstein R J, et al: Comparative Efficacy and Toxicity of Amikacin/Carbenicillin Versus Gentamicin/Carbenicillin in Leukopenic Patients: A Randomized Prospective Trial. *Am J Med* 1977; 62: 959-66
- 72) Smith C R, Maxwell R R, Edwards C Q, Rogers J F, Lietman P S: Nephrotoxicity induced by gentamicin and amikacin. *Johns Hopkins Med J* 1978; 142: 85-90
- 73) Selby N M, Shaw S, Woodier N, Fluck R J, Kolhe N V: Gentamicin-associated acute kidney injury. *QJM* 2009; 102: 873-80
- 74) Paquette F, Bernier-Jean A, Brunette V, Ammann H, Lavergne V, Pichette V, et al: Acute Kidney Injury and Renal Recovery with the Use of Aminoglycosides: A Large Retrospective Study. *Nephron* 2015; 131: 153-60
- 75) Kimura M, Yamagishi Y, Kawasumi N, Mikamo H: Clinical investigation of arbekacin sulfate based on Cmax/MIC. *Jpn J Antibiot* 2012; 65: 263-9
- 76) Demczar D J, Nafziger A N, Bertino J S Jr: Pharmacokinetics of gentamicin at traditional versus high doses: implications for once-daily aminoglycoside dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1115-9
- 77) Picard W, Bazin F, Clouzeau B, Bui H N, Soulat M, Guilhon E, et al: Propensity-based study of aminoglycoside nephrotoxicity in patients with severe sepsis or septic shock. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 7468-74
- 78) Nezcic L, Derungs A, Bruggisser M, Tschudin-Sutter S, Krähenbühl S, Haschke M: Therapeutic drug monitoring of once daily aminoglycoside dosing: comparison of two methods and investigation of the optimal blood sampling strategy. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 829-37
- 79) Xuan D, Lu J F, Nicolau D P, Nightingale C H: Population pharmacokinetics of tobramycin in hospitalized patients receiving once-daily dosing regimen. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 185-91
- 80) Xuan D, Nicolau D P, Nightingale C H: Population pharmacokinetics of gentamicin in hospitalized patients receiving once-daily dosing. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 291-5
- 81) Maller R, Ahrne H, Holmen C, Lausen I, Nilsson L E, 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
- 82) Ehrmann S, Mercier E, Vecellio L, Ternant D, Paintaud G, Dequin P F: Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in mechanically ventilated healthy subjects. *Intensive Care Med* 2008; 34: 755-62
- 83) Hansen M, Christrup L L, Jarlov J O, Kampmann J P, Bonde J: Gentamicin dosing in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 734-40
- 84) Bracco D, Landry C, Dubois M J, Eggimann P: Pharmacokinetic variability of extended interval tobramycin in burn patients. *Burns* 2008; 34: 791-6
- 85) Conil J M, Georges B, Breden A, Segonds C, Lavit M, Seguin T, et al: Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 226-30
- 86) Gyselynck A M, Forrey A, Cutler R: Pharmacokinetics of gentamicin: distribution and plasma and renal clearance. *J Infect Dis* 1971; 124 (Suppl): S70-6
- 87) Plantier J, Forrey A W, O'Neill M A, Blair A D, Christopher T G, Cutler R E: Pharmacokinetics of amikacin in patients with normal or impaired renal function: radioenzymatic acetylation assay. *J Infect Dis* 1976; 134 (Suppl): S323-30
- 88) Labovitz E, Levison M E, Kaye D: Single-dose daily gentamicin therapy in urinary tract infection. *Antimicrob Agents*

- Chemother 1974; 6: 465-70
- 89) Okada K, Kawamura N, Ohkoshi M, Oda T, Ikeda N, Nemoto S: Studies on tobramycin by the intravenous drip infusion method. *Jpn J Antibiot* 1984; 37: 605-14
 - 90) Schentag J J, Jusko W J: Gentamicin persistence in the body. *Lancet* 1977; 1: 486
 - 91) Jao R L, Jackson G G: Gentamicin Sulfate, New Antibiotic against Gram-Negative Bacilli. Laboratory, Pharmacological, and Clinical Evaluation. *JAMA* 1964; 189: 817-22
 - 92) Bodey G P, Valdivieso M, Feld R, Rodriguez V: Pharmacology of amikacin in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 5: 508-12
 - 93) 佐藤信雄, 三浦有紀, 三富奈由, 林 宏行, 鈴木 尚, 芝崎茂樹, 他: 母集団薬物動態解析による硫酸アルベカシンの成人患者における 1 日 1 回投与方法の有用性検討。TDM 研究 2010; 27: 98-110
 - 94) Nestaas E, Bangstad H J, Sandvik L, Wathne K O: Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F294-300
 - 95) Dersch-Mills D, Akierman A, Alshaiikh B, Yusuf K: Validation of a dosage individualization table for extended-interval gentamicin in neonates. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 935-42
 - 96) Nicolau D P, Freeman C D, Belliveau P P, Nightingale C H, Ross J W, Quintiliani R: Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 650-5
 - 97) de Hoog M, Mouton J W, Schoemaker R C, Verduin C M, van den Anker J N: Extended-interval dosing of tobramycin in neonates: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 349-58
 - 98) Heilbron D C, Holliday M A, al-Dahwi A, Kogan B A: Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 5-11
 - 99) Iwai N, Sasaki A, Taneda Y, Mizoguchi F, Nakamura H, Kawamura M, et al: Pharmacokinetics in neonates and infants following administration of amikacin. *Jpn J Antibiot* 1987; 40: 1157-75
 - 100) Lulic-Botica M, Sheer T, Edwards D, Thomas R L, Natarajan G: Impact of small-for-gestational age (SGA) status on gentamicin pharmacokinetics in neonates. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 39-45
 - 101) Quaggin S E, Kreidberg J: Embriology of the kidneys. *In* Taal M A, Chertow G M, Marsden P A, Skorecki K, Yu A S L, Brenner B M (ed.). *Brenner and Rector's The Kidney*, 9th ed. Saunders, Philadelphia, PA. 2011
 - 102) Tayman C, Rayyan M, Allegaert K: Neonatal pharmacology: extensive interindividual variability despite limited size. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011; 16: 170-84
 - 103) Vučićević K, Rakonjac Z, Miljković B, Janković B, Prostran M: Pharmacokinetic variability of amikacin after once-daily and twice-daily dosing regimen in full-term neonates. *J Pharmacol Sci* 2014; 124: 138-43
 - 104) Kiatchosakun P, Kosalaraksa P, Jirapradittha J, Taksaphan S, Tassniyom S: Once-daily gentamicin dosing of 4 Mg/Kg/dose in neonates. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 934-8
 - 105) Czeizel A E, Rockenbauer M, Olsen J, Sørensen H T: A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 309-13
 - 106) Anaizi N: Once-daily dosing of aminoglycosides. A consensus document. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 223-6
 - 107) Gilbert B, Robbins P, Livornese L L Jr: Use of antibacterial agents in renal failure. *Med Clin North Am* 2011; 95: 677-702
 - 108) Gilbert D N, Moellering R C, Eliopoulos G M, Chambers H F, Michael S S: *The Sanford guide to antimicrobial therapy* 2011, 41st ed. Antimicrobial Therapy, Sperryville, VA. 2011
 - 109) Wallace A W, Jones M, Bertino J S Jr: Evaluation of four once-daily aminoglycoside dosing nomograms. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1077-83
 - 110) Sowinski K M, Magner S J, Lucksiri A, Scott M K, Hamburger R J, Mueller B A: Influence of hemodialysis on gentamicin pharmacokinetics, removal during hemodialysis, and recommended dosing. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 355-61
 - 111) Heintz B H, Matzke G R, Dager W E: Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 562-77
 - 112) Veinstein A, Venisse N, Badin J, Pinsard M, Robert R, Dupuis A: Gentamicin in hemodialyzed critical care patients: early dialysis after administration of a high dose should be considered. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 977-82
 - 113) Palevsky P M: Intensity of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial* 2009; 22: 151-4
 - 114) Humes H D: Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int* 1988; 33: 900-11
 - 115) Moore R D, Smith C R, Lipsky J J, Mellits E D, Lietman P S: Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with

- aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984; 100: 352-7
- 116) Paterson D L, Robson J M, Wagener M M: Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 735-9
- 117) Bertino J S Jr, Booker L A, Franck P A, Jenkins P L, Franck K R, Nafziger A N: Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis* 1993; 167: 173-9
- 118) Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L: Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD003344
- 119) Farchione L A: Inactivation of aminoglycosides by penicillins. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8 (Suppl A): 27-36
- 120) Place J D, Thompson S G, Clements H M, Ott R A, Jensen F C: Gentamicin substrate-labeled fluorescent immunoassay containing monoclonal antibody. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 246-51
- 121) Fuchs P C, Stickel S, Anderson P H, Barry A L, Shilling S: In vitro inactivation of aminoglycosides by sulbactam, other beta-lactams, and sulbactam-beta-lactam combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 182-4
- 122) Pickering L K, Gearhart P: Effect of time and concentration upon interaction between gentamicin, tobramycin, Netilmicin, or amikacin and carbenicillin or ticarcillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 592-6
- 123) 積水メディカル：体外診断用医薬品ナノピア®TDM アルベカシン添付文書。2017年1月改訂（第3版）
- 124) Keevil B G, Lockhart S J, Cooper D P: Determination of tobramycin in serum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and comparison with a fluorescence polarisation assay. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 794: 329-35
- 125) Breaud A R, Henemyre-Harris C L, Schools S, Emezienna N, Clarke W: Rapid quantification of the aminoglycoside arbekacin in serum using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2013; 418: 102-6
- 126) Bijleveld Y, de Haan T, Toersche J, Jorjani S, van der Lee J, Groenendaal F, et al: A simple quantitative method analysing amikacin, gentamicin, and vancomycin levels in human newborn plasma using ion-pair liquid chromatography/tandem mass spectrometry and its applicability to a clinical study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014; 951-952: 110-8
- 127) Cazorla-Reyes R, Romero-González R, Frenich A G, Rodriguez Maresca M A, Martínez Vidal J L: Simultaneous analysis of antibiotics in biological samples by ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 89: 203-12
- 128) da Silva A C C, de Lima Feltraco Lizot L, Bastiani M F, Antunes M V, Brucker N, Linden R: Ready for TDM: Simultaneous quantification of amikacin, vancomycin and creatinine in human plasma employing ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 2019; 70: 39-45
- 129) da Silva A C C, de Lima Feltraco Lizot L, Bastiani M F, Venzon Antunes V, Brucker N, Linden R: Dried plasma spots for therapeutic monitoring of amikacin: Validation of an UHPLC-MS/MS assay and pharmacokinetic application. *J Pharm Biomed Anal* 2020; 184: 113201

4. ボリコナゾール

CQ1. ボリコナゾール (VRCZ) 使用症例において TDM の適応は？

Executive summary

- CYP2C19 の遺伝子多型による poor metabolizer (PM) の高率な日本人においては副作用予防のためにルーチンの TDM を考慮する¹⁻¹¹⁾ (III-A)。
- 治療前より慢性肝機能障害を有する症例 (Child-Pugh クラス A, B) では減量投与が行われるため、TDM での濃度確認が必要である¹²⁻¹⁴⁾ (II)。
- 重症の侵襲性カンジダ症や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、治療失敗のリスクを減らす目的で TDM を行う¹⁵⁻¹⁷⁾ (II)。
- 肝機能障害発生時 (I) や臨床反応が認められない場合 (II) は TDM を実施し用量調節を行う^{6, 15, 18-27)}。
- 視覚障害は血中濃度上昇と関連性が報告されている^{6, 24-26, 28, 29)}。視覚障害発生時には TDM を考慮する。ただし自然に改善することも多く、TDM による用量調節の意義は明確ではない (III-B)。
- 初回 TDM に基づき、投与量を変更した場合、VRCZ は非線形の薬物動態 (PK) (投与量と血中濃度は比例関係がない) を示すため、TDM による血中濃度の確認が必要となる^{30, 31)} (II)。
- 外来治療においても長期使用例では TDM を考慮する (III-A)。
- 深在性真菌症の予防として VRCZ 投与を受けた移植レシピエントでは TDM を実施する^{19, 32, 33)} (II)。
- 小児では一般に年齢によるクリアランスの差が大きく、TDM による評価が必要である³⁴⁻⁴⁰⁾ (II)。

CQ2. TDM において測定が推奨されるパラメータは何か？

Executive summary

- 治療効果を示す PK/薬力学 (PD) パラメータは AUC/最小発育阻止濃度 (MIC) と考えられている⁴¹⁻⁴³⁾ (III-A)。
- 複数ポイントの濃度測定が必要な AUC 評価²³⁾ は実地臨床で困難なため、治療効果ならびに副作用の代替指標としてトラフ値を測定する^{23-26, 39-41, 44, 45)} (II)。
- タンパク結合率は 50~60% であり、最近では遊離型濃度での報告も多いが、実地臨床では全血中濃度で評価する⁴⁶⁾ (III-A)。

CQ3. 推奨される初回 TDM の時期は？

Executive summary

- 通常投与では 5~7 日目に定常状態に達するため、採血はその時点で行う^{30, 47)} (II)。
最近ではより早期に定常状態に達すると報告も多い⁴⁷⁻⁵¹⁾。

CQ4. 成人で推奨される TDM の目標濃度は？

Executive summary

- VRCZ トラフ濃度は、有効性の面から 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、安全性の面から 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満をカットオフ値とすることを推奨する (I)。ただし、慎重投与となっている Child-Pugh C の重度肝機能低下患者では 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満を目標濃度としてもよい (III-A) (CQ8. c 参照)。

Limitation

- 治療成功の検討では、原因となる真菌感染が侵襲性カンジダ症だけでなく糸状菌感染も含まれている。
- 血液疾患での報告が多い。

VRCZ 使用患者で、安全性や有効性の面から目標とするトラフ濃度はどの範囲に設定するのか？

Systematic review & メタ解析 (ガイドライン委員会が実施)

【安全性】

- P (患者) : TDM 実施の成人患者
- I (介入) : トラフ濃度 カットオフ値 (3, 4, 5, 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 未満
- C (対照) : トラフ濃度 カットオフ値 (3, 4, 5, 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 以上
- O (アウトカム) : 肝機能障害発現率, 神経障害 (視覚障害, 幻覚)

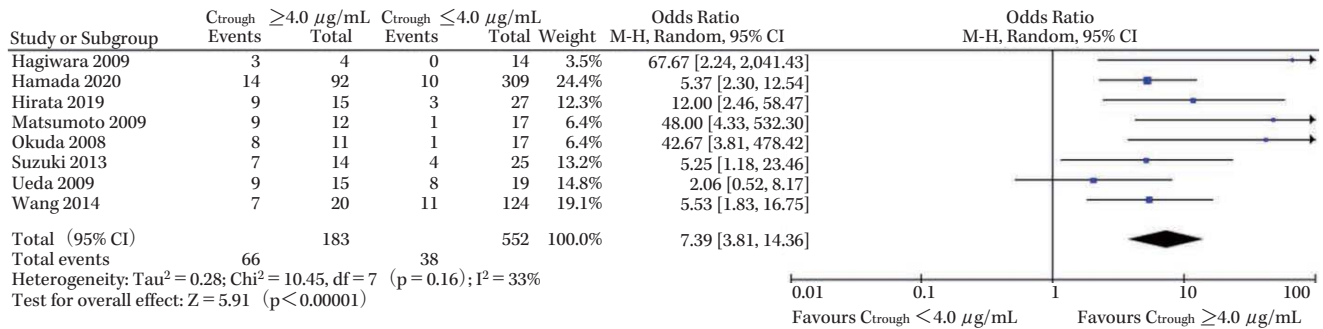


図 1. トラフ濃度 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ をカットオフ値とした場合の肝機能障害発現に関するメタ解析⁵²⁾

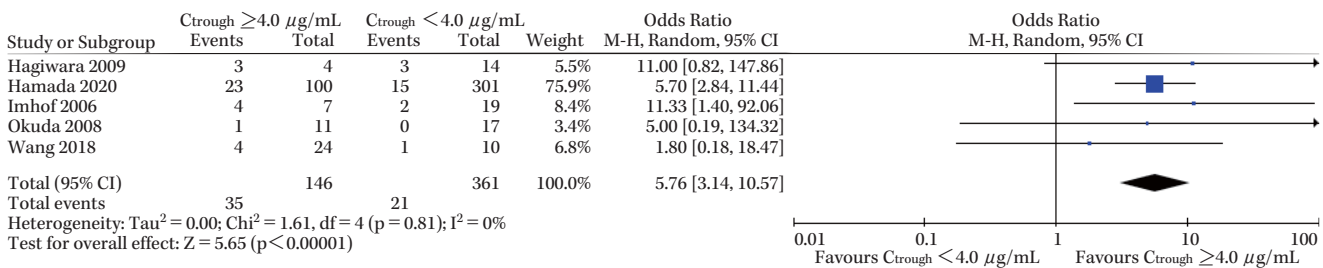


図 2. トラフ濃度 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ をカットオフ値とした場合の神経障害発現に関するメタ解析⁵²⁾

主要な有害反応となる肝機能障害および神経障害について、その発現リスクと血中濃度に関する研究が多くなされてきた。しかし、目標とするトラフ濃度においては報告間で大きく異なっていたことから、これまで明確なカットオフ値を評価することが困難であった。

しかし、Hanai らは既存報告を網羅的に含むメタ解析⁵²⁾を実施し、新たに安全性に関する目標トラフ濃度を検証した。その結果、肝機能障害発現^{6, 11, 18, 21, 27, 53~59)}に関しては、VRCZ のトラフ濃度 3~6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲内でカットオフ値を設定した場合、いずれの濃度においても有意な発現率上昇を認めた。また、特にトラフ濃度が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上となるとオッズ比 (OR) は著明に上昇し (OR = 7.39 [95% 信頼区間 (CI) 3.81~14.36])、3~6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲の中で最高値を示した (図 1)。その他のカットオフ値に関しては、それぞれ 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で OR = 5.66 [95% CI 3.21~9.99]、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で OR = 5.54 [95% CI 3.07~9.99]、6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で OR = 3.71 [95% CI 2.10~6.55] であった。

また、神経障害発現^{5, 12, 21, 29, 54, 56, 60)}に関する検討も行った結果、VRCZ のトラフ濃度 3~6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲内におけるいずれのカットオフ値においても有意な発現率上昇を認めた。さらに、肝機能障害発現と同様に、その OR はトラフ濃度が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の場合に著明に上昇し最高値を示した (OR = 5.76 [95% CI 3.14~10.57]) (図 2)。その他のカットオフ値に関しては、3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で OR = 2.64 [95% CI 1.43~4.86]、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で OR = 5.02 [95% CI 1.30~19.34]、6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で OR = 3.67 [95% CI 1.87~7.18] であった。

したがって、新たなメタ解析で得られた知見より、安全性の面から VRCZ のトラフ濃度は 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ または 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満を目標値とすることが考慮される。ただし、肝機能障害および神経障害ともにトラフ濃度 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ をカットオフ値とした場合に最も高い OR を示したことから、定期的な血中濃度測定によるトラフ濃度管理ができる現状をふまえ、安全性の目標値を 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満とすることが臨床的に妥当であると思われた。

【有効性】

- P：TDM 実施の成人患者
- I：トラフ濃度 カットオフ値 (0.5, 1, 2 μg/mL) 以上
- C：トラフ濃度 カットオフ値 (0.5, 1, 2 μg/mL) 未満
- O：治療成功率 (臨床効果 or 死亡率)

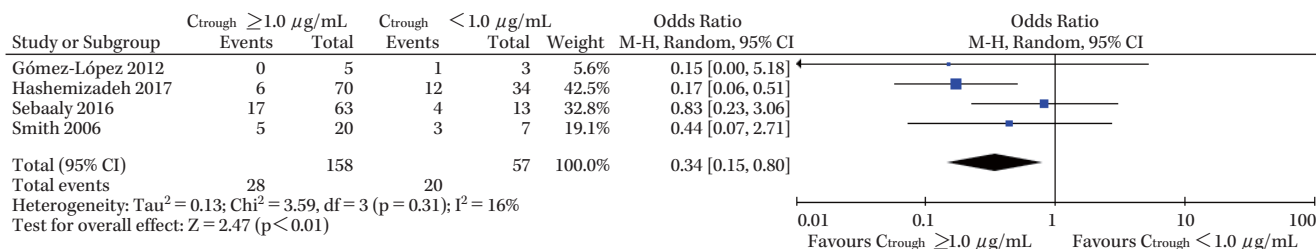


図3. トラフ濃度 1 μg/mL をカットオフ値とした場合の死亡率に関するメタ解析⁵²⁾

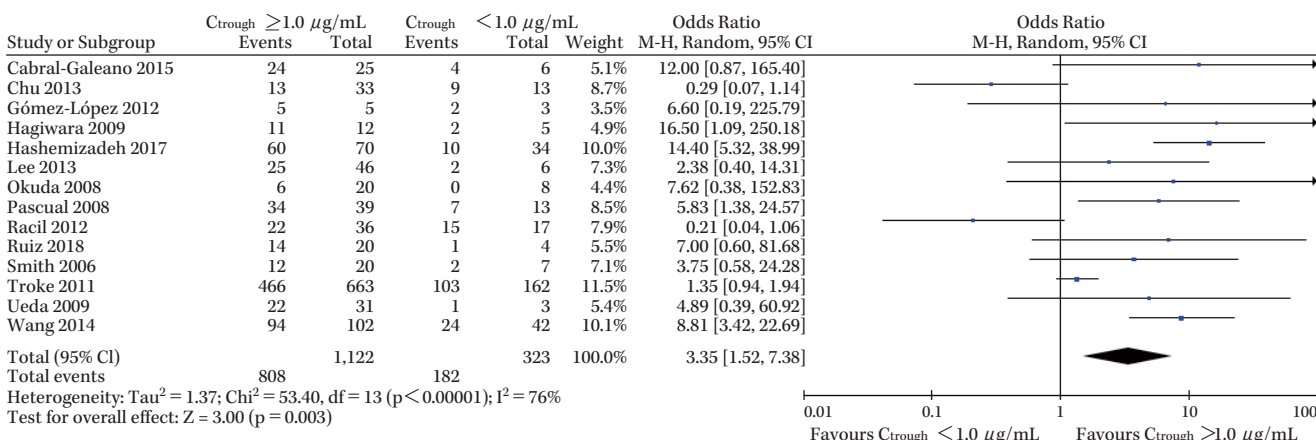


図4. トラフ濃度 1 μg/mL をカットオフ値とした場合の治療成功率に関するメタ解析⁵²⁾

既存のシステマティックレビュー²⁴⁻²⁶⁾における治療成功率を指標とした場合の目標トラフ濃度を表1に示す。現時点でその目標値は報告間でばらつきがみられており (1 μg/mL または 0.5 μg/mL)，加えて、重要なエンドポイントとなる死亡率を評価した場合にはいずれの目標値においても有意差は認めず、トラフ濃度を適切に管理した場合の予後改善効果に関しては不明瞭であった。

しかし、Hanai らが近年実施したメタ解析⁵²⁾では、VRCZ のトラフ濃度管理における死亡率改善効果が検証された。その結果、トラフ濃度のカットオフ値を 1 μg/mL 以上とした場合に、それ以上の濃度では死亡率^{15, 57, 61, 62)}が有意に減少することを認めた (OR = 0.34 [95% CI 0.15~0.80]) (図3)。しかし、この効果は 0.5 μg/mL 以上または 2 μg/mL 以上をカットオフ値とした場合には認められなかった (OR = 0.35 [95% CI 0.04~3.09]; OR = 0.21 [95% CI 0.03~1.44])。一方、治療成功率^{10, 15, 16, 18, 21, 45, 53, 55~57, 61, 63~66)}に関する検討では、トラフ濃度 0.5 μg/mL 以上で有意な上昇を認め (OR = 3.48 [95% CI 1.45~8.34])、1 μg/mL 以上においてもその効果は同様に示された (OR = 3.35 [95% CI 1.52~7.38]) (図4)。ただし、トラフ濃度を 2 μg/mL 以上とした場合には OR = 2.07 [95% CI 0.96~4.46] となり有意差は認めなかった。

表1. VRCZ トラフ血中濃度の有効性に関する既存のシステマティックレビュー・メタ解析のまとめ

報告者	解析研究数	評価項目	目標トラフ濃度	効果	95% CI
Hamada ら ²⁴⁾ (2012)	12	治療成功率	≥1.0 μg/mL	OR = 7.23	2.84, 18.37
Jin ら ²⁵⁾ (2016)	21	治療成功率	≥0.5 μg/mL	RR = 0.46	0.29, 0.74
Luong ら ²⁶⁾ (2016)	24	治療成功率	≥1.0 μg/mL	OR = 2.30	1.39, 3.81

OR, odds ratio; RR, risk ratio; CI, confidence interval

以上より、新たなメタ解析にてトラフ濃度管理における死亡率低下効果を認めたことから、有効性の面ではトラフ濃度を 1 µg/mL 以上とすることが推奨される。

CQ5. 成人で推奨される投与設計は？

Executive summary

- a. 静注用では、初日は 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3~4 mg/kg を 1 日 2 回点滴投与する (表 2)^{44, 67} (I)。
- b. 肥満患者では補正体重を用いた用量設定を考慮する⁶⁸⁻⁷¹ (II)。
- c. 経口薬は 40 kg を境に 2 通りの固定用量であるが、体格^{68, 69, 72, 73}や病態から体重あたりの投与量が必要と判断すれば、50 mg 錠、200 mg 錠を併せた rounding dose の使用を考慮する⁷³ (III-A)。
- d. 痩せの患者では血中濃度が高くなる可能性がある⁷⁴ (III-A)。
- e. TDM ソフトウェアによる投与設計は今後の課題である^{75, 76} (III-B)。

表 2. VRCZ の投与設計

VRCZ の用法・用量	ポリコナゾール 200 mg 静注用	ポリコナゾール 50 mg・200 mg 錠	ポリコナゾール 2,800 mg ドライシロップ
成人(体重 40 kg 以上)	通常、VRCZ として初日は 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3 mg/kg	通常、VRCZ として初日は 1 回 300 mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150 mg 又は 1 回 200 mg を 1 日 2 回食間に投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には増量できるが、初日投与量の上限は 400 mg 1 日 2 回、2 日目以降の投与量の上限は 1 回 300 mg 1 日 2 回までとする。	
成人(体重 40 kg 未満)	又は 4 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。	通常、VRCZ として初日は 1 回 150 mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 100 mg を 1 日 2 回食間に投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150 mg 1 日 2 回まで増量できる。	

CQ6. VRCZ 治療患者に対する TDM を用いた antifungal stewardship は有用か？

Executive summary

- a. 初回 TDM による投与量の調節を行うことで、目標濃度範囲への達成確率は向上する^{6, 69} (II)。
- b. TDM を用いた antifungal stewardship による肝機能障害予防効果が認められている^{6, 17, 77-79} (II)。
- c. 肝機能障害発現時において TDM を用いた用量調節により VRCZ 継続投与が可能となる⁶ (III-A)。
- d. 色覚異常や幻視などの視覚症状は治療開始早期に発症するため、5 日以降に行われる TDM を用いた介入による予防効果は得られにくい⁶ (III-C)。
- e. 視覚症状発現患者の多くは用量調節の有無にかかわらず自然寛解するため、TDM による用量調節の必要性は不明である⁶ (III-B)。
- f. 経口投与の bioavailability は高いが^{44, 67}、必ずしも注射薬と同等な PK ではない^{6, 80, 81} (II)。経口 step down において注射薬と同量投与する場合は血中濃度が低下するため、TDM にて用量調節を行う⁶ (III-A)。
- g. 経口投与時は、患者の服薬遵守状況や服用時期などを確認したうえで、TDM の評価を行う^{82, 83} (II)。

CQ7. 小児における TDM のタイミング、目標濃度、投与設計は？

1. 小児における TDM のタイミング

Executive summary

- a. 小児では成人に比べ早期に定常状態に達するため、2 日目の TDM 実施を考慮する⁸⁴⁻⁸⁶ (III-A)。

2. 小児における目標濃度

Executive summary

- a. 小児では、有効性の面から目標トラフ濃度を 1 μg/mL 以上とする^{34, 63, 87~92)} (II)。
- b. 安全性の面から、小児では明確なカットオフ値は示されないが^{84, 88, 93)} (III-B), アジア人では 3~4 μg/mL 未満を推奨する (III-A)。

Systematic review & メタ解析 (ガイドライン委員会が実施)

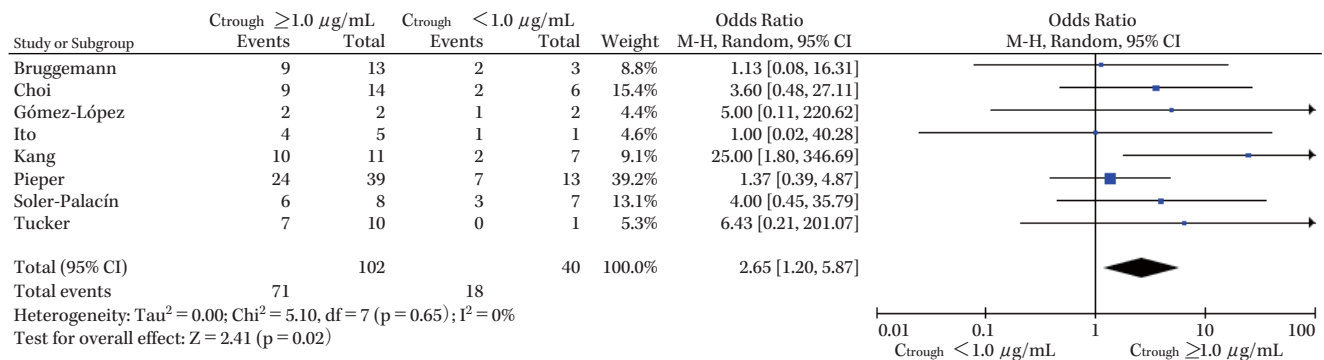
PICO

【有効性】

- P: TDM 実施の小児患者
- I: トラフ濃度 1 μg/mL 以上
- C: トラフ濃度 1 μg/mL 未満
- O: 治療成功率 (臨床効果 or 死亡率)

【安全性】

- P: TDM 実施の小児患者
- I: トラフ濃度 カットオフ値 (3, 4, 5 μg/mL) 未満
- C: トラフ濃度 カットオフ値 (3, 4, 5 μg/mL) 以上
- O: 肝機能障害発現率, 神経障害 (視覚障害), 全有害事象発現率



Reprinted from J Infect Chemother., 27(2), Hanai Y, et al., 151-160, Copyright (2020), with permission from Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases.

図 5. トラフ濃度 1 μg/mL をカットオフ値とした場合の治療成功率に関するメタ解析⁹⁴⁾

表 3. 有害事象の発生に関するメタ解析・システマティックレビューの要約⁹⁴⁾

Cut-off value (mg/L)	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	No. of studies	No. of patients	Event rate of experimental group (%)	Event rate of control group (%)	I ² (%)
Hepatotoxicity						
<3.0 versus ≥3.0	3.09 [0.27, 34.66]	3	45	35.0	16.0	55
<4.0 versus ≥4.0	2.72 [0.21, 35.48]	3	45	35.7	19.4	54
<5.0 versus ≥5.0	1.84 [0.05, 63.32]	2	39	33.3	23.3	68
Neurotoxicity						
<3.0 versus ≥3.0	1.10 [0.23, 5.32]	2	27	40.0	35.3	0
<4.0 versus ≥4.0	1.00 [0.19, 5.17]	2	27	37.5	36.8	0
<5.0 versus ≥5.0	0.38 [0.03, 4.37]	1	21	25.0	47.1	-
All-cause adverse events						
<3.0 versus ≥3.0	1.42 [0.20, 10.20]	3	45	45.0	40.0	52
<4.0 versus ≥4.0	1.70 [0.25, 11.63]	3	45	50.0	38.7	41
<5.0 versus ≥5.0	1.16 [0.14, 9.41]	2	39	44.4	43.3	31

表 4. 肝機能障害の発生に関するメタ解析・システマティックレビューの要約：アジア人とアジア人以外での検討⁹⁴⁾

Subgroup	Cut-off value (mg/L)	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	No. of studies	No. of patients	Event rate of experimental group (%)	Event rate of control group (%)	I ² (%)
Asian location	<3.0 versus ≥3.0	8.40 [1.36, 51.92]	2	27	60.0	11.8	0
	<4.0 versus ≥4.0	6.79 [1.13, 40.68]	2	27	62.5	15.8	0
	<5.0 versus ≥5.0	9.75 [0.78, 121.84]	1	21	75.0	23.5	-
non-Asian location	<3.0 versus ≥3.0	0.33 [0.02, 4.55]	1	18	10.0	25.0	-
	<4.0 versus ≥4.0	0.21 [0.01, 4.76]	1	18	0.0	25.0	-
	<5.0 versus ≥5.0	0.27 [0.01, 6.29]	1	18	0.0	23.1	-

Reprinted from J Infect Chemother., 27(2), Hanai Y, et al., 151-160, Copyright (2020), with permission from Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases.

Hanai らは、小児領域における VRCZ トラフ濃度と有効性または安全性との関連性を評価した研究を系統的に集積し、最終的に 9 報の論文でメタ解析を実施した⁹⁴⁾。有効性に関する検討^{34, 63, 87-92)}では、目標トラフ濃度として 1 μg/mL 以上のほうが 1 μg/mL 未満と比較して有意に治療成功率が上昇した (OR=2.65 [95% CI 1.20~5.87]) (図 5)。また、全死亡率については 1 μg/mL 以上のほうが低下傾向を示したが、有意差は認められなかった (OR=0.35 [95% CI 0.07~1.73])。カットオフ値を 2 μg/mL とした場合、治療効果で有意差は認めなかった (OR=2.25 [95% CI 0.33~15.33])。

安全性に関する検討^{87, 88, 93)}において、神経障害発現率および全有害事象発現率においては、いずれのカットオフ値でも有意差は認めなかった (表 3)。肝機能障害発現率では、目標トラフ濃度として 3 μg/mL 以上のほうが 3 μg/mL 未満と比較して肝機能障害発現率が高い傾向を示したが、有意差は認めなかった (OR=3.09 [95% CI 0.27~34.66])。同様に 4 μg/mL, 5 μg/mL をカットオフ値とした場合、有意差を認めなかった。しかし、アジア地域での報告に限定したサブグループ解析では、3 μg/mL および 4 μg/mL (OR=8.40 [95% CI 1.36~51.92]; OR=6.79 [95% CI 1.13~40.68]) のカットオフ値で肝機能障害発現率が有意に上昇した (表 4)。安全性を重視した場合、カットオフ値はオッズ比が大きい 3 μg/mL が望ましいが、投与量と血中濃度は非線形の関係であり、特に小児では年齢によるクリアランスの差が大きいため予測が困難であることから、実臨床では 4 μg/mL 未満も許容できると考えた。

3. 小児における投与設計は？

Executive summary

- 成人用量だと血中濃度が低下する可能性がある^{36, 37, 39, 95-98)}。表 5 に示す投与設計で成人と同様の AUC が得られることが確認されている⁹³⁾ (II)。
- Bioavailability は成人より低率となるため、小児では経口薬よりも注射薬からの投与が望ましい^{38, 88, 90, 99-101)} (III-A)。

表 5. 小児における投与設計

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

CQ8. 特殊病態（腎機能低下時，肝機能低下時，妊産婦・授乳婦）における VRCZ の適切な使用量と TDM は？

Executive summary

- a. 腎機能低下時：経口薬は腎臓を介する排泄量はきわめて少ないことから用量調整の必要はない。しかし，注射薬は可溶化剤として添加されているスルホブチルエーテル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 の静脈内投与は慎重投与とされた⁶⁷⁾ (I)。
- b. 透析：VRCZ の用量調整は行わなくてもよい。注射薬では SBECD の蓄積の報告もあり，意識レベル，血行動態の安定性，皮膚反応および肝機能検査値など全身状態を観察する必要がある¹⁰²⁻¹⁰⁶⁾。腎障害時には経口投与を推奨するものの，近年，SBECD による腎機能障害のリスクはないとされている¹⁰⁷⁾ (II)。
- c. 肝機能低下時
 - 1) 軽～中等度の肝機能低下患者（Child-Pugh クラス A および B）では，投与初日は通常の初日投与量（負荷投与量）とし，2 日目以降は通常の維持投与量の半量とする¹⁰⁸⁾ (II)。
 - 2) 重度肝機能低下のある患者（Child-Pugh クラス C）では安全性が確認されておらず，維持投与半量では高濃度となる可能性もある。VRCZ 以外の選択肢がない場合は，早期の TDM 実施やトラフ目標濃度 3 μg/mL 未満も考慮し (III-A)，頻回の肝機能検査を行う^{12-14, 109, 110)}。
- d. 妊婦への投与は避けるべきである¹¹¹⁾ (III-C)。授乳婦への投与は有益性が危険性を上回る場合にのみ投与する。

CQ9. VRCZ における薬物間相互作用は？

Executive summary

- a. CYP2C19, 2C9, および 3A4 の阻害作用を有していることから，これらの代謝酵素で代謝される薬剤との併用には十分注意が必要である¹¹²⁻¹⁴³⁾ (I)。主な相互作用を表 6 に示す。
- b. カルシニューリン阻害薬との併用時には，カルシニューリン阻害薬の血中濃度が 2～3 倍上昇することを考慮する¹¹⁸⁻¹²²⁾ (II)。

表 6-1. VRCZ との併用により血中濃度が上昇する（またはその可能性がある）薬物（文献 113～116, 118～122, 127～140 および各添付文書より引用，一部改変）

	問題となる併用薬剤名	影響を受ける CYP		
		2C9	2C19	3A4
併用 禁忌	抗結核薬 リファブチン			○
	抗 HIV 薬 エファビレンツ ¹²⁸⁾			○
	抗精神病薬 ピモジド			○
	抗不整脈薬 キニジン硫酸塩水和物			○
	片頭痛・慢性頭痛治療薬，麦角アルカロイド エルゴタミン・エルゴメトリン			○
	睡眠薬（ベンゾジアゼピン系） トリアゾラム*			○
	統合失調症・うつ病治療薬 ルラシドン，プロナセリン			○
	抗悪性腫瘍薬 ベネトクラクス			○
	抗血小板薬 チカグレロル			○
	抗凝固薬 リバーロキサパン			○
	抗ウイルス薬 アスナプレビル			○
	脂質異常症治療薬 ロミタピド			○
	心不全治療薬 イバブラジン			○
	高血圧症治療薬 アゼルニジピン			○
	肺高血圧症治療薬 リオシグアト			○
	抗てんかん薬（ヒダントイン系） フェニトイン ¹¹⁷⁾	○		
	抗 HIV 薬 サキナビルメシル酸塩，アンブレナビル，ネルフィナビルメシル酸塩，デラビルジンメシル酸塩，エルビテグラビル，コビスタット，ダルナビル，エトラビルン	○	○	○
	免疫抑制薬 シクロスポリンおよびタクロリムス ^{118-122, 129)} ，エベロリムス（AUC 上昇比：14.5 倍）>タクロリムス（3.2 倍）>シクロスポリン（1.7 倍）			○
	抗凝固薬 ワルファリンカリウム，アピキサパン	○		○
	プロトンポンプ阻害薬 ¹¹³⁻¹¹⁶⁾ オメプラゾール，エソメプラゾール		○	○
抗てんかん薬・麻酔薬（ベンゾジアゼピン系） ミダゾラム ¹³⁰⁾			○	
脂質異常症治療薬 AUC 上昇比：シンバスタチン (>20 倍)>アトルバスタチン（3.0 倍）>フルバスタチン（2.2 倍）>プラバスタチン（1.5 倍）>ロスバスタチン（1.1 倍）			○	
抗不安薬（ベンゾジアゼピン系） ジアゼパム ¹³¹⁾		○	○	
睡眠薬（非ベンゾジアゼピン系） ゾルピデム ¹³²⁾	○		○	
統合失調症治療薬 クロザピン			○	
ヤススキナーゼ（JAK）阻害薬 トファシチニブ			○	
糖尿病治療薬，スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	○			
抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン，ピンプラスチン，ボナチニブ，ロミデプシン，パルボシクリブ，イブルチニブ，キサフルチニブ，カバジタキセル，ニロチニブ，テムシロリムス，パノピノスタット，ベネトクラクス，チラブルチニブ，ボスチニブ，オラパリブ，トレチノイン，シロリムス ¹³³⁾			○	
オピオイド オキシコドン ¹³⁴⁾ ，フェンタニル ¹³⁵⁾ ，メサドン塩酸塩			○	
鎮痛薬 イブプロフェン ¹³⁶⁾ ，ジクロフェナク ¹³⁷⁾	○			
副腎皮質ホルモン製剤 デキサメタゾン，メチルプレドニゾロン等 ¹³⁸⁾	○	○	○	
月経困難症，経口避妊薬 ノルエチステロン，エチニルエストラジオール			○	

*：睡眠薬の AUC 上昇比：トリアゾラム（11.3 倍）>プロチゾラム（6.0 倍）>ゾピクロン（1.8 倍）>ゾルピデム（1.5 倍）>リルマザホン（1.4 倍）>ロルメタゼパム（1.0 倍）
VRCZ は，肝代謝酵素 CYP2C19, 2C9, 3A4 で代謝されると同時にその阻害作用も有する。特に CYP3A4 に対する阻害作用が強い。上記薬剤は VRCZ との併用で CYP による代謝が阻害され血中濃度が増加する（またはその可能性がある）。特に CYP3A4 による代謝への依存度の高い薬剤では，その影響が大きくなることが予想される。アゾール系抗真菌薬を経口投与した際の CYP3A4 阻害率の程度は異なる¹³⁹⁾。中でもイトラコナゾール，VRCZ の阻害率は高く，フルコナゾールの阻害率は比較的低い¹⁴⁰⁾。

表 6-2. 併用により VRCZ の血中濃度が低下する（またはその可能性がある）薬物（文献 112, 117, 123, 127, 128, 141 ~ 143 および各添付文書より引用，一部改変）

	問題となる併用薬剤名	影響を受ける CYP		
		2C9	2C19	3A4
併用禁忌	抗結核薬 リファンピシン，リファブチン			○
	抗 HIV 薬 エファビレンツ ¹²⁸⁾ ，リトナビル ^{112, 141)}	○	○	
	抗てんかん薬 カルバマゼピン			○
	睡眠薬（バルピツール酸系） バルピタール			○
	抗てんかん薬（バルピツール酸系） フェノバルピタール			○
	抗てんかん薬（ヒダントイン系） フェニトイン ¹¹⁷⁾			○
併用注意	抗 HIV 薬 デラビルジンメシル酸塩			○
	抗ウイルス薬 レテルモビル ¹²³⁾	○	○	
	高カリウム血症治療薬 ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物*			
	健康食品・サプリメント セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート） ^{142, 143)}	○	○	○

*：一時的な胃内 pH の上昇により VRCZ の溶解性または吸収が低下し，作用を減弱させる恐れがある。上記の薬剤は，VRCZ の代謝酵素である CYP を誘導するため，VRCZ の血中濃度が低下する（またはその可能性がある）。特に，CYP3A4 の誘導能を表すパラメータが報告されており，併用する薬剤によっては，VRCZ の血中濃度がかなり低下する¹¹⁷⁾。

表 6-3. 併用により VRCZ の血中濃度が上昇する（またはその可能性がある）薬物（文献 127 および各添付文書より引用，一部改変）

	問題となる併用薬剤名	影響を受ける CYP		
		2C9	2C19	3A4
併用注意	抗 HIV 薬 サキナビルメシル酸塩，アンブレナビル，ネルフィナビルメシル酸塩， デラビルジンメシル酸塩，コビスタット，ダルナビル，エトラビリン	○	○	○
	月経困難症，経口避妊薬 ノルエチステロン，エチニルエストラジオール		○	

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

CQ10. VRCZ における血中濃度測定法は？

Executive summary

測定には高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法が推奨され，測定に影響を与える因子の報告はない^{64, 144~156)} (II)。

参考文献

- 1) Kubota T, Chiba K, Ishizaki T: Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 661-6
- 2) Hyland R, Jones B C, Smith D A: Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. Drug Metab Dispos 2003; 31: 540-7
- 3) Desta Z, Zhao X, Shin J G, Flockhart D A: Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. Clin

Pharmacokinet 2002; 41: 913-58

- 4) 木村匡男, 山岸由佳, 川澄紀代, 萩原真生, 長谷川高明, 三鴨廣繁: CYP2C19 遺伝子解析結果からみたポリコナゾール血中濃度モニタリングの臨床的意義. *Jpn J Antibiot* 2010; 63: 255-64
- 5) Li X, Yu C, Wang T, Chen K, Zhai S, Tang H: Effect of Cytochrome P450 2C19 Polymorphisms on the Clinical Outcomes of Voriconazole: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 1185-93
- 6) Hamada Y, Ueda T, Miyazaki Y, Nakajima K, Fukunaga K, Miyazaki T, et al: Effects of antifungal stewardship using therapeutic drug monitoring in voriconazole therapy on the prevention and control of hepatotoxicity and visual symptoms: A multicentre study conducted in Japan. *Mycoses* 2020; 63: 779-86
- 7) Saito T, Fujiuchi S, Tao Y, Sasaki Y, Ogawa K, Suzuki K, et al: Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: experience in Japan. *Infection* 2012; 40: 661-7
- 8) Luong M L, Hosseini-Moghaddam S M, Singer L G, Chaparro C, Azad S, Lazar N, et al: Risk factors for voriconazole hepatotoxicity at 12 weeks in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2012; 12: 1929-35
- 9) Xing Y, Chen L, Feng Y, Zhou Y, Zhai Y, Lu J: Meta-analysis of the safety of voriconazole in definitive, empirical, and prophylactic therapies for invasive fungal infections. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 798
- 10) Racil Z, Winterova J, Kouba M, Zak P, Malaskova L, Buresova L, et al: Monitoring trough voriconazole plasma concentrations in haematological patients: real life multicentre experience. *Mycoses* 2012; 55: 483-92
- 11) 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
- 12) Wang T, Yan M, Tang D, Xue L, Zhang T, Dong Y, et al: A Retrospective, Multicenter Study of Voriconazole Trough Concentrations and Safety in Patients With Child-Pugh Class C Cirrhosis. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43: 849-54
- 13) Yamada T, Imai S, Koshizuka Y, Tazawa Y, Kagami K, Tomiyama N, et al: Necessity for a Significant Maintenance Dosage Reduction of Voriconazole in Patients With Severe Liver Cirrhosis (Child-Pugh Class C). *Biol Pharm Bull* 2018; 41: 1112-8
- 14) Wang T, Yan M, Tang D, Xue L, Zhang T, Dong Y, et al: Therapeutic Drug Monitoring and Safety of Voriconazole Therapy in Patients With Child-Pugh Class B and C Cirrhosis: A Multicenter Study. *Int J Infect Dis* 2018; 72: 49-54
- 15) Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhavnani S M, Ambrose P G, et al: Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1570-2
- 16) Ruiz J, Gordon M, Villarreal E, Peruccioni M, Marqués M R, Poveda-Andrés J L, et al: Impact of Voriconazole Plasma Concentrations on Treatment Response in Critically Ill Patients. *J Clin Pharm Ther* 2019; 44: 572-8
- 17) van Wanrooy M J, Rodgers M G, Span L F, Zijlstra J G, Uges D R, Kosterink J G, et al: Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring Practices in Intensive Care. *Ther Drug Monit* 2016; 38: 313-8
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) Miyakis S, van Hal S J, Ray J, Marriott D: Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 927-33
- 23) Kuo I F, Ensom M H H: Role of therapeutic drug monitoring of voriconazole in the treatment of invasive fungal infections. *Can J Hosp Pharm* 2009; 62: 469-82
- 24) Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M: Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis. *J Infect Chemother* 2012; 18: 501-7
- 25) Jin H, Wang T, Falcione B A, Olsen K M, Chen K, Tang H, et al: Trough concentration of voriconazole and its relationship

- with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1772-85
- 26) Luong M L, Al-Dabbagh M, Groll A H, Racil Z, Nannya Y, Mitsani D, et al: Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1786-99
 - 27) Matsumoto K, Abematsu K, Shigemi A, Kanazawa N, Watanabe E, Yokoyama Y, et al: Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in Japanese Patients: Analysis Based on Clinical Practice Data. *J Chemother* 2016; 28: 198-202
 - 28) 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
 - 29) Imhof A, Schaer D J, Schanz U, Schwarz U: Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 739-42
 - 30) Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Allen M J, Oliver S D: Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: oral pharmacokinetics and safety. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (Suppl 1): 10-6
 - 31) Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen M J, Kleinermans D: Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2546-53
 - 32) Trifilio S M, Yarnold P R, Scheetz M H, Pi J, Pennick G, Mehta J: Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1793-6
 - 33) 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
 - 34) Pieper S, Kolve H, Gumbinger H G, Goletz G, Würthwein G, Groll A H: Monitoring of voriconazole plasma concentrations in immunocompromised paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2717-24
 - 35) Yanni S B, Annaert P P, Augustijns P, Ibrahim J G, Benjamin D K Jr, Thakker D R: In vitro hepatic metabolism explains higher clearance of voriconazole in children versus adults: role of CYP2C19 and flavin-containing monooxygenase 3. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 25-31
 - 36) Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J: Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 27-36
 - 37) 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
 - 38) Karlsson M O, Lutsar I, Milligan P A: Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 935-44
 - 39) Driscoll T A, Yu L C, Frangoul H, Krance R A, Nemecek E, Blumer J, et al: Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised children and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5770-9
 - 40) Driscoll T A, Frangoul H, Nemecek E R, Murphey D K, Yu L C, Blumer J, et al: Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised adolescents and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5780-9
 - 41) 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
 - 42) Andes D: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antifungal compounds. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4: 991-8
 - 43) Siopi M, Mavridou E, Mouton J W, Verweij P E, Zerva L, Meletiadiis J: Susceptibility breakpoints and target values for therapeutic drug monitoring of voriconazole and *Aspergillus fumigatus* in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model—authors' response. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 634-5
 - 44) Troke P F, Hockey H P, Hope W W: Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4782-8
 - 45) Beredaki M I, Georgiou P C, Siopi M, Kanioura L, Andes D, Arendrup M C, et al: Toward Harmonization of Voriconazole CLSI and EUCAST Breakpoints for *Candida albicans* Using a Validated In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e00170-20
 - 46) Roffey S J, Cole S, Comby P, Gibson D, Jezequel S G, Nedderman A N, et al: The disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit, guinea pig, dog, and human. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 731-41

- 47) Lazarus H M, Blumer J L, Yanovich S, Schlamm H, Romero A: Safety and pharmacokinetics of oral voriconazole in patients at risk of fungal infection: a dose escalation study. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 395-402
- 48) Karthaus M, Lehrnbecher T, Lipp H P, Kluge S, Buchheidt D: Therapeutic drug monitoring in the treatment of invasive aspergillosis with voriconazole in cancer patients—an evidence-based approach. *Ann Hematol* 2015; 94: 547-56
- 49) Chau M M, Kong D C, van Hal S J, Urbancic K, Trubiano J A, Cassumbhoy M, et al: Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014. *Intern Med J* 2014; 44: 1364-88
- 50) Mellinghoff S C, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, et al: Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2018; 97: 197-207
- 51) 花井雄貴, 木村伊都紀, 横尾卓也, 西村功史, 植草秀介, 松尾和廣, 他: 抗真菌薬ボリコナゾールを安全に使用するための薬物動態パラメータの検討。 *医療薬学* 2013; 39: 571-80
- 52) Hanai Y, Hamada Y, Kimura T, Matsumoto K, Takahashi Y, Fujii S, et al: Favorable Effects of Voriconazole Trough Concentrations Exceeding 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ on Treatment Success and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Fungi* 2021; 7: 306
- 53) Denning D W, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, et al: Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563-71
- 54) Kim S H, Yim D S, Choi S M, Kwon J C, Han S, Lee D G, et al: Voriconazole-related severe adverse events: clinical application of therapeutic drug monitoring in Korean patients. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e753-8
- 55) Wang T, Zhu H, Sun J, Cheng X, Xie J, Dong H, et al: Efficacy and safety of voriconazole and CYP2C19 polymorphism for optimised dosage regimens in patients with invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 436-42
- 56) 萩原恵里, 椎原 淳, 松嶋 敦, 榎本崇宏, 田川暁大, 関根朗雅, 他: 慢性壊死性肺アスペルギルス症におけるボリコナゾール血中濃度測定の有用性の検討。 *日呼吸会誌* 2009; 47: 93-7
- 57) Hashemizadeh Z, Badiie P, Malekhoseini S A, Raeisi Shahraki H, Geramizadeh B, Montaseri H: Observational Study of Associations between Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring, Toxicity, and Outcome in Liver Transplant Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e01211-17
- 58) Suzuki Y, Tokimatsu I, Sato Y, Kawasaki K, Sato Y, Goto T, et al: Association of sustained high plasma trough concentration of voriconazole with the incidence of hepatotoxicity. *Clin Chim Acta* 2013; 424: 119-22
- 59) Hirata A, Noto K, Ota R, Yokoyama S, Hosomi K, Takada M, et al: Voriconazole trough concentration and hepatotoxicity in patients with low serum albumin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2019; 57: 135-43
- 60) Dolton M J, Ray J E, Chen S C, Ng K, Pont L G, McLachlan A J: Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4793-9
- 61) Gómez-López A, Cendejas-Bueno E, Cuesta I, García Rodríguez J, Rodríguez-Tudela J L, Gutiérrez-Altés A, et al: Voriconazole serum levels measured by high-performance liquid chromatography: a monocentric study in treated patients. *Med Mycol* 2012; 50: 439-45
- 62) Sebaaly J C, MacVane S H, Hassig T B: Voriconazole concentration monitoring at an academic medical center. *Am J Health Syst Pharm* 2016; 73: S14-21
- 63) Cabral-Galeano E, Ruiz-Camps I, Len-Abad O, Pou-Clavé L, Sordé-Masip R, Meije-Castillo Y, et al: Clinical usefulness of therapeutic drug monitoring of voriconazole in a university hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: 298-302
- 64) Pascual A, Nieth V, Calandra T, Bille J, Bolay S, Decosterd L A, et al: Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 137-43
- 65) Chu H Y, Jain R, Xie H, Pottinger P, Fredricks D N: Voriconazole therapeutic drug monitoring: retrospective cohort study of the relationship to clinical outcomes and adverse events. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 105
- 66) Lee Y J, Lee S O, Choi S H, Kim Y S, Woo J H, Chun S, et al: Initial voriconazole trough blood levels and clinical outcomes of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Med Mycol* 2013; 51: 324-30
- 67) Johnson L B, Kauffman C A: Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630-7
- 68) Koselke E, Kraft S, Smith J, Nagel J: Evaluation of the effect of obesity on voriconazole serum concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2957-62

- 69) Davies-Vorbrodt S, Ito J I, Tegtmeier B R, Dadwal S S, Kriengkauykiat J: Voriconazole serum concentrations in obese and overweight immunocompromised patients: a retrospective review. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 22-30
- 70) Eljaaly K, Nix D E: Voriconazole Dosing in Obese Patients. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 286-7
- 71) Richards P G, Dang K M, Kauffman C A, Stalker K L, Sudekum D, Kerr L, et al: Therapeutic drug monitoring and use of an adjusted body weight strategy for high-dose voriconazole therapy. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1178-83
- 72) Hoeningl M, Duettmann W, Raggam R B, Seeber K, Troppan K, Fruhwald S, et al: Potential factors for inadequate voriconazole plasma concentrations in intensive care unit patients and patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3262-7
- 73) 浜田幸宏, 川澄紀代, 平井 潤, 山岸由佳, 三鴨廣繁: 経口剤ポリコナゾールに関する用量設定の検討。 *Jpn J Antibiot* 2014; 67: 279-84
- 74) Berge M, Guillemain R, Trégouet D A, Amrein C, Boussaud V, Chevalier P, et al: Effect of cytochrome P450 2C19 genotype on voriconazole exposure in cystic fibrosis lung transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 253-60
- 75) Chaudhri K, Stocker S L, Williams K M, McLeay R C, Marriott D J E, Di Tanna G L, et al: Voriconazole: an audit of hospital-based dosing and monitoring and evaluation of the predictive performance of a dose-prediction software package. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 1981-4
- 76) Hope W, Johnstone G, Cicconi S, Felton T, Goodwin J, Whalley S, et al: Software for Dosage Individualization of Voriconazole: a Prospective Clinical Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: e02353-18
- 77) Li H, Li M, Yan J, Gao L, Zhou L, Wang Y, et al: Voriconazole therapeutic drug monitoring in critically ill patients improves efficacy and safety of antifungal therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2020; 127: 495-504. doi: 10.1111/bcpt.13465
- 78) Park W B, Kim N H, Kim K H, Lee S H, Nam W S, Yoon S H, et al: The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1080-7
- 79) Boast A, Curtis N, Cranswick N, Gwee A: Voriconazole dosing and therapeutic drug monitoring in children: experience from a paediatric tertiary care centre. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2031-6
- 80) Hope W W: Population pharmacokinetics of voriconazole in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 526-31
- 81) Wang T, Chen S, Sun J, Cai J, Cheng X, Dong H, et al: Identification of factors influencing the pharmacokinetics of voriconazole and the optimization of dosage regimens based on Monte Carlo simulation in patients with invasive fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 463-70
- 82) Hassan A, Burhenne J, Riedel K D, Weiss J, Mikus G, Haefeli W E, et al: Modulators of very low voriconazole concentrations in routine therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2011; 33: 86-93
- 83) Brüggemann R J, Donnelly J P, Aarnoutse R E, Warris A, Blijlevens N M, Mouton J W, et al: Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 403-11
- 84) European Medicines Agency. 2018. Vfend: EPAR product information. European Medicines Agency, London, United Kingdom
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000387/human_med_001135.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- 85) Zembles T N, Thompson N E, Havens P L, Kaufman B A, Huppler A R: Optimized Voriconazole Dosing Strategy to Achieve Therapeutic Serum Concentrations in Children Younger than 2 Years Old. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 1102-8
- 86) Muto C, Shoji S, Tomono Y, Liu P: Population Pharmacokinetic Analysis of Voriconazole from a Pharmacokinetic Study with Immunocompromised Japanese Pediatric Subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3216-23
- 87) 伊藤さつき, 石崎純子, 小柴美紀恵, 五十嵐康郎, 長田直人, 菅 幸生, 他: 小児と成人におけるポリコナゾールの血中濃度解析の比較。 *医療薬学* 2010; 36: 213-9
- 88) Brüggemann R J, van der Linden J W, Verweij P E, Burger D M, Warris A: Impact of therapeutic drug monitoring of voriconazole in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 533-4
- 89) Kang H M, Lee H J, Cho E Y, Yu K S, Lee H, Lee J W, et al: The Clinical Significance of Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Children With Invasive Fungal Infections. *Pediatr Hematol Oncol* 2015; 32: 557-67
- 90) Tucker L, Higgins T, Egelund E F, Zou B, Vijayan V, Peloquin C A: Voriconazole monitoring in children with invasive fungal infections. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20: 17-23

- 91) Soler-Palacin P, Frick M A, Martín-Nalda A, Lanaspá M, Pou L, Roselló E, et al: Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 700-6
- 92) Choi S H, Lee S Y, Hwang J Y, Lee S H, Yoo K H, Sung K W, et al: Importance of voriconazole therapeutic drug monitoring in pediatric cancer patients with invasive aspergillosis. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 82-7
- 93) Mori M, Kobayashi R, Kato K, Maeda N, Fukushima K, Goto H, et al: Pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch regimens in immunocompromised Japanese pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 1004-13
- 94) Hanai Y, Hamada Y, Kimura T, Matsumoto K, Takahashi Y, Fujii S, et al: Optimal trough concentration of voriconazole with therapeutic drug monitoring in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother* 2021; 27: 151-60
- 95) Hu L, Dai T T, Zou L, Li T M, Ding X S, Yin T: Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in Children from a Tertiary Care Center in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e00955-18
- 96) Liu L, Zhou X, Wu T, Jiang H, Yang S, Zhang Y: Dose optimisation of voriconazole with therapeutic drug monitoring in children: a single-centre experience in China. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49: 483-7
- 97) Goutelle S, Larcher R, Padoin C, Mialou V, Bleyzac N: Oral voriconazole dose in children: one size does not fit all. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 870; author reply 871
- 98) Friberg L E, Ravva P, Karlsson M O, Liu P: Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents and adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3032-42
- 99) Neely M, Margol A, Fu X, van Guilder M, Bayard D, Schumitzky A, et al: Achieving target voriconazole concentrations more accurately in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3090-7
- 100) Mori M, Fukushima K, Miharū M, Goto H, Yoshida M, Shoji S: A retrospective analysis of voriconazole pharmacokinetics in Japanese pediatric and adolescent patients. *J Infect Chemother* 2013; 19: 174-9
- 101) Kato K, Nagao M, Yamamoto M, Matsumura Y, Takakura S, Fukuda K, et al: Oral administration and younger age decrease plasma concentrations of voriconazole in pediatric patients. *J Infect Chemother* 2016; 22: 27-31
- 102) Peng L W, Lien Y H: Pharmacokinetics of single, oral-dose voriconazole in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 162-6
- 103) Kiser T H, Fish D N, Aquilante C L, Rower J E, Wempe M F, MacLaren R, et al: Evaluation of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2015; 19: 32
- 104) Hafner V, Czock D, Burhenne J, Riedel K D, Bommer J, Mikus G, et al: Pharmacokinetics of sulfobutylether-beta-cyclodextrin and voriconazole in patients with end-stage renal failure during treatment with two hemodialysis systems and hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2596-602
- 105) Yasu T, Konuma T, Kuroda S, Takahashi S, Tojo A: Effect of Cumulative Intravenous Voriconazole Dose on Renal Function in Hematological Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e00507-18
- 106) Abel S, Allan R, Gandelman K, Tomaszewski K, Webb D J, Wood N D: Pharmacokinetics, safety and tolerance of voriconazole in renally impaired subjects: two prospective, multicentre, open-label, parallel-group volunteer studies. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 409-20
- 107) Turner R B, Martello J L, Malhotra A: Worsening renal function in patients with baseline renal impairment treated with intravenous voriconazole: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 362-6
- 108) Cota J M, Burgess D S: Antifungal dose adjustment in renal and hepatic dysfunction: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Current Fungal Infection Reports* 2010; 4: 120-8
- 109) Wang T, Yan M, Tang D, Dong Y, Zhu L, Du Q, et al: Using Child-Pugh Class to Optimize Voriconazole Dosage Regimens and Improve Safety in Patients with Liver Cirrhosis: Insights from a Population Pharmacokinetic Model-based Analysis. *Pharmacotherapy* 2021; 41: 172-83
- 110) Solís-Muñoz P, López J C, Bernal W, Willars C, Verma A, Heneghan M A, et al: Voriconazole hepatotoxicity in severe liver dysfunction. *J Infect* 2013; 66: 80-6
- 111) 長谷川由希, 浜田幸宏: 授乳婦. 村木優一, 高橋佳子 編, スペシャルポピュレーションの抗菌薬投与設計, じほう, 東京, 2020; 53-65

- 112) Mikus G, Schöwel V, Drzewinska M, Rengelshausen J, Ding R, Riedel K D, et al: Potent cytochrome P450 2C19 genotype-related interaction between voriconazole and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 126-35
- 113) Qi F, Zhu L, Li N, Ge T, Xu G, Liao S: Influence of different proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49: 403-9
- 114) Blanco Dorado S, Maroñas Amigo O, Latorre-Pellicer A, Rodríguez Jato M T, López-Vizcaíno A, Gómez Márquez A, et al: A multicentre prospective study evaluating the impact of proton-pump inhibitors omeprazole and pantoprazole on voriconazole plasma concentrations. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86: 1661-6. doi: 10.1111/bcp.14267
- 115) Huang Q, Liu Q, Yin T, Hu L, Ding H, Liu S, et al: Effect of proton pump inhibitors on voriconazole concentrations in Chinese patients with malignant hematological diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 76: 833-42
- 116) 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
- 117) Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Love E R, Eve M D, Fielding A: Coadministration of voriconazole and phenytoin: pharmacokinetic interaction, safety, and toleration. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (Suppl 1): 37-44
- 118) 高嶋美季, 谷口理沙, 矢野育子, 甲野貴久, 橋田 亨, 増田智先, 他: 造血幹細胞移植患者におけるカルシニューリン阻害剤とアゾール系抗真菌剤の薬物動態学的相互作用の評価。 *医療薬学* 2009; 35: 233-9
- 119) Trifilio S M, Scheetz M H, Pi J, Mehta J: Tacrolimus use in adult allogeneic stem cell transplant recipients receiving voriconazole: preemptive dose modification and therapeutic drug monitoring. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1352-6
- 120) 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
- 121) 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
- 122) Imamura C K, Furihata K, Okamoto S, Tanigawara Y: Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus when coadministered with voriconazole. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 408-13
- 123) Marshall W L, McCrean J B, Macha S, Menzel K, Liu F, van Schanke A, et al: Pharmacokinetics and Tolerability of Letemovir Coadministered With Azole Antifungals (Posaconazole or Voriconazole) in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol* 2018; 58: 897-904
- 124) Luo X, Li T, Hu L, Liu S, Zhao H, Zhang J, et al: Differential effects of C-reactive protein levels on voriconazole metabolism at three age groups in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *J Chemother* 2021; 33: 95-105
- 125) Veringa A, Ter Avest M, Span L F, van den Heuvel E R, Touw D J, Zijlstra J G, et al: Voriconazole metabolism is influenced by severe inflammation: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 261-7
- 126) Allegra S, De Francia S, De Nicolò A, Cusato J, Avataneo V, Manca A, et al: Effect of Gender and Age on Voriconazole Trough Concentrations in Italian Adult Patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 2020; 45: 405-12
- 127) 高橋佳子, 竹末芳生 編: ポリコナゾール, 兵庫医科大学マニュアル 真菌症における診断と治療の実際, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2015; 152-61
- 128) Liu P, Foster G, LaBadie R R, Gutierrez M J, Sharma A: Pharmacokinetic interaction between voriconazole and efavirenz at steady state in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 73-84
- 129) Romero A J, Le Pogamp P, Nilsson L G, Wood N: Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 226-34
- 130) Saari T I, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen P J, Olkkola K T: Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 362-70
- 131) Saari T I, Laine K, Bertilsson L, Neuvonen P J, Olkkola K T: Voriconazole and fluconazole increase the exposure to oral diazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 941-9
- 132) Saari T I, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen P J, Olkkola K T: Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 116-20
- 133) Sádaba B, Campanero M A, Quetglas E G, Azanza J R: Clinical relevance of sirolimus drug interactions in transplant patients. *Transplant Proc* 2004; 36: 3226-8
- 134) Hagelberg N M, Nieminen T H, Saari T I, Neuvonen M, Neuvonen P J, Laine K, et al: Voriconazole drastically increases

- exposure to oral oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 263-71
- 135) Saari T I, Laine K, Neuvonen M, Neuvonen P J, Olkkola K T: Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 25-30
- 136) Hynninen V V, Olkkola K T, Leino K, Lundgren S, Neuvonen P J, Rane A, et al: Effects of the antifungals voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of s- (+) - and R- (-) -Ibuprofen. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1967-72
- 137) Hynninen V V, Olkkola K T, Leino K, Lundgren S, Neuvonen P J, Rane A, et al: Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of diclofenac. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 651-6
- 138) Li M, Zhu L, Chen L, Li N, Qi F: Assessment of drug-drug interactions between voriconazole and glucocorticoids. *J Chemother* 2018; 30: 296-303
- 139) Niwa T, Imagawa Y, Yamazaki H: Drug interactions between nine antifungal agents and drugs metabolized by human cytochromes P450. *Curr Drug Metab* 2014; 15: 651-79
- 140) Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H: General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 681-96
- 141) Liu P, Foster G, Gandelman K, LaBadie R R, Allison M J, Gutierrez M J, et al: Steady-state pharmacokinetic and safety profiles of voriconazole and ritonavir in healthy male subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3617-26
- 142) Rengelshausen J, Banfield M, Riedel K D, Burhenne J, Weiss J, Thomsen T, et al: Opposite effects of short-term and long-term St John's wort intake on voriconazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 25-33
- 143) Wang L S, Zhu B, Abd El-Aty A M, Zhou G, Li Z, Wu J, et al: The influence of St John's Wort on CYP2C19 activity with respect to genotype. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 577-81
- 144) Gage R, Stopher D A: A rapid HPLC assay for voriconazole in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 1998; 17: 1449-53
- 145) Pennick G J, Clark M, Sutton D A, Rinaldi M G: Development and validation of a high-performance liquid chromatography assay for voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2348-50
- 146) Langman L J, Boakye-Agyeman F: Measurement of voriconazole in serum and plasma. *Clin Biochem* 2007; 40: 1378-85
- 147) Wenk M, Droll A, Krähenbühl S: Fast and reliable determination of the antifungal drug voriconazole in plasma using monolithic silica rod liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 832: 313-6
- 148) 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
- 149) 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
- 150) Perea S, Pennick G J, Modak A, Fothergill A W, Sutton D A, Sheehan D J, et al: Comparison of high-performance liquid chromatographic and microbiological methods for determination of voriconazole levels in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1209-13
- 151) Pêhourcq 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
- 152) 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* 2008; 56: 328-31
- 153) 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
- 154) Lin S C, Lin S W, Chen J M, Kuo C H: Using sweeping-micellar electrokinetic chromatography to determine voriconazole in patient plasma. *Talanta* 2010; 82: 653-9
- 155) Gordien J B, Pigneux A, Vigouroux S, Tabrizi R, Accoceberry I, Bernadou J M, et al: Simultaneous determination of five systemic azoles in plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 50: 932-8
- 156) 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