

原著論文

## 腎機能に着目したバンコマイシン TDM 解析ソフトの 特性に基づいた初期投与設計

春木 祐人<sup>1)\*</sup>, 広本 篤<sup>2)</sup>, 岡 泰江<sup>1)</sup>, 春木 麻衣<sup>1)</sup>, 増田 展年<sup>3,4)</sup>,  
杉山 哲大<sup>1)</sup>, 手嶋 大輔<sup>2,3)</sup>, 近藤 祥代<sup>1)</sup>, 毎熊 隆誉<sup>2,3)</sup>

<sup>1)</sup> 一般財団法人津山慈風会津山中央病院薬剤部,

<sup>2)</sup> 就実大学薬学部医薬品情報解析学研究室, <sup>3)</sup> 就実大学大学院医療薬学研究科,

<sup>4)</sup> 一般財団法人津山慈風会津山中央記念病院薬剤部

### Initial dose planning based on characteristic of vancomycin TDM analysis software focusing on patients' renal function.

Yuto Haruki<sup>1)\*</sup>, Atsushi Komoto<sup>2)</sup>, Yasue Oka<sup>1)</sup>, Mai Haruki<sup>1)</sup>, Nobutoshi Masuda<sup>3,4)</sup>,  
Tetsuhiro Sugiyama<sup>1)</sup>, Daisuke Teshima<sup>2,3)</sup>, Sachiyo Kondo<sup>1)</sup>, Takayoshi Maiguma<sup>2,3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Tsuyama Chuo Hospital, <sup>2)</sup> Department of Drug Information  
Analyses, School of Pharmacy, Shujitsu University, <sup>3)</sup> Graduate school of Pharmacy, Shujitsu  
University, <sup>4)</sup> Department of Pharmacy, Tsuyama Chuo Kinen Hospital

(Received 29 October 2015; accepted 21 November 2015)

---

**Abstract:** TDM is recommended for ensuring efficacy, safety, and suppression of the emergence of vancomycin (VCM)-resistant bacteria, and appropriate planning of initial VCM dosing is needed to achieve therapeutic trough concentration more rapidly. At present, two types of VCM TDM analysis software are available, SHIONOGI-VCM-TDM S\_edition Ver. 2009 (S-VCM) and Vancomycin MEEK TDM analysis software Ver. 3.0 (MEEK). However, it has been scarcely reported that the utilization of the two TDM analysis software differs depending on patient's background. Therefore, we examined the difference in prediction accuracy between S-VCM and MEEK with an emphasis on renal function of patients to find more rational TDM analysis software-matched patient characteristics. We conducted a retrospective cohort study with patients administered VCM and monitored their blood concentration from January 2011 to April 2015 at the Tsuyama Chuo Hospital. The patients were divided into two groups,  $Ccr < 85$  mL/min and  $Ccr \geq 85$  mL/min. Each group was further divided according to age, older than or younger than 65 years and serially into male and female. In the group of  $Ccr < 85$  mL/min, the prediction accuracy of S-VCM was higher than that of MEEK regardless of sex and age. On the other hand, in the group of  $Ccr \geq 85$  mL/min, the prediction accuracy of MEEK was higher than that of S-

VCM except in the case of male patients < 65 years. Since the number of patients with Ccr < 85 mL/min was small, evaluation of prediction accuracy was inadequate in relation to sex and age in Imai's report. In this study, the patients with Ccr ≥ 85 mL/min were also evaluated, and we were able to confirm and recommend appropriate TDM analysis software according to each patient's renal function. However, further investigation is required in additional patients to confirm our findings. In conclusion, it is recommended to use S-VCM for patients having Ccr ≥ 85 mL/min and MEEK for those having Ccr < 85 mL/min. However, S-VCM should be used for male patients < 65 years old with Ccr ≥ 85 mL/min. Keywords: vancomycin; therapeutic drug monitoring; creatinine clearance; software

## 緒言

バンコマイシン (VCM) は MRSA を含む各種グラム陽性菌感染症に有効なグリコペプチド系抗菌薬であり、安全性、有効性および耐性菌発現を抑制する目的で TDM を行うことが推奨されている<sup>1)</sup>。本邦の VCM 添付文書ではトラフ値が 10 μg/mL を超えないこととされているが、10 μg/mL 未満の血中濃度での使用により低感受性 MRSA の発現リスクが高まること<sup>2)</sup>、さらに MRSA 菌血症の治療失敗の予測因子に VCM トラフ値 15 μg/mL 未満であることが報告されており<sup>3)</sup>、本邦の TDM ガイドラインでは 10-20 μg/mL に設定するよう推奨されている<sup>4)</sup>。近年では早期にバンコマイシン有効血中濃度を達成するため適切な VCM 初期投与設計を行う必要性および重要性が指摘されており<sup>5,6)</sup>、著者らは VCM 投与例全症例に対して薬剤師が介入し初期投与設計を行うことで VCM 有効血中濃度への到達率が上昇したことを報告している<sup>7)</sup>。本邦ではバンコマイシン解析ソフトとして塩野義製薬 (株) が提供している SHIONOGI-VCM-TDM S\_edition Ver. 2009 (S-VCM) と Meiji Seika ファルマ (株) が提供しているバンコマイシン「MEEK」TDM 解析ソフト Ver. 3.0 (MEEK) が主として使用されている。グラム陽性球菌による感染症を発症した患者集団では、Ccr が 85 mL/min 以上では Ccr と VCM クリアランスが相関しないことが報告されており<sup>8,9)</sup>、MEEK では Ccr が 85 mL/min 以上の患者では VCM クリアランスが一定となるようにモデル化

することで腎機能の過大評価を防いでいるが、実際に VCM クリアランスが良い患者では実測値が低くなると言われている。当院においても両解析ソフトを使用し初期投与設計を行ってきた経験があるが、MEEK を使用した際、予測値より実測値が低い症例を複数例経験している。また最近、今井らは異なる解析ソフト間での予測精度を性別、年齢に着目して比較検討した結果を報告しており、単純な TDM を実施するのではなく患者背景を十分に考慮した解析ソフトの使い分けを行うことを推奨している<sup>10)</sup>。そこでより精度の高い解析を行うため、それぞれの VCM 解析ソフトの特性を把握し、Ccr 85 mL/min をカットオフ値として腎機能に着目して VCM の解析ソフト間における予測性の違いについて検討を行った。

## 方法

### 1. 対象患者

津山中央病院において 2011 年 1 月～2015 年 4 月の 52 ヶ月間に VCM が投与され、血中濃度測定が実施された患者を対象とし、以下の患者は除外した。

1) 18 歳未満、2) 透析、3) 外来、4) 初回血中濃度採血日が投与開始 2 日以内、5) 投与開始日から初回採血日まで血中血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL 以上増減。

また、薬剤師による初期投与設計が行われていない患者も対象とし、複数の採血がある患者は初回測定時の採血のみを採用した。患者背景の検討

項目は、年齢、性別、体重、Scr、投与開始日の Ccr、初回血中濃度測定までの日数、初回血中濃度測定値、1日あたりの VCM 投与量とした。Ccr の算出には Cockcroft & Gault 式を用い、投与開始日直近の Scr より計算した。患者の Ccr を 85 mL/min 以上と未満とに層別化し、対象患者のカルテをもとに後向きコホート研究を行った。なお、本研究は津山中央病院倫理委員会の承認を得て実施したものである (承認番号 224)。

## 2. 血中濃度測定方法

VCM 血中濃度は The Viva-E® System (SIEMENS) を用い、免疫比濁法により測定した。

## 3. 解析ソフト間の予測精度の算出

S-VCM および MEEK における予測値は、投与開始時の Ccr を元に、実際の投与量、投与間隔をそれぞれ S-VCM と MEEK に入力して求めた。Scr が 0.6 mg/dL 未満の患者の場合は全て 0.6 mg/dL を代入した<sup>11)</sup>。予測性の評価はそれぞれの解析ソフトにおける予測値と実測値を比較して行った。予測の偏りの指標として、mean prediction error (ME)、正確性を表す mean absolute prediction error (MAE)、精度を表す root mean squared error (RMSE) を用いた。算出式を以下に示す。

$$ME = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{実測値})$$

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (|\text{予測値} - \text{実測値}|)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{実測値})^2}$$

予測の偏りは、Student の t 分布近似から ME の 95% 信頼区間 (95% confidence interval (CI)) を算出して判断した。ソフト間の比較については、ME および MAE の paired-Student's t-test を行った<sup>11)</sup>。

## 4. 統計学的検討

統計学的検討は JMP® 11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。離散値には  $\chi^2$

検定を、連続値には t 検定を行った。有意水準はすべてにおいて両側 5% とした。

## 結果

### 1. 患者背景

2011 年 1 月から 2015 年 4 月までの期間に VCM の初回血中濃度測定が実施された 506 例のうち、解析対象となったのは 422 例であった (Fig. 1)。Table 1 に患者背景を示す。対象患者数は Ccr 85 mL/min 以上が 86 例、Ccr 85 mL/min 未満が 336 例であり、男女比は Ccr 85 mL/min 以上群で男性 73 例、女性 13 例、Ccr 85 mL/min 未満群で男性 214 例、女性 122 例と両群で男性の方が有意に多かった。年齢および体重は Ccr 85 mL/min 以上群でそれぞれ 61.3 ± 13.29 歳 (平均 ± 標準偏差)、65.3 ± 10.64 kg、Ccr 85 mL/min 未満群ではそれぞれ 77.4 ± 10.04 歳、51.1 ± 10.45 kg と、両群間で有意な差が認められた。また初回 VCM 血中濃度測定までの日数および初回 VCM 血中濃度実測値は Ccr 85 mL/min 以上群でそれぞれ 4.0 ± 1.04 日、13.5 ± 7.43  $\mu$ g/mL、Ccr 85 mL/min 未満群ではそれぞれ 4.0 ± 1.10 日、14.6 ± 7.86  $\mu$ g/mL といずれも有意な差は認められなかった。

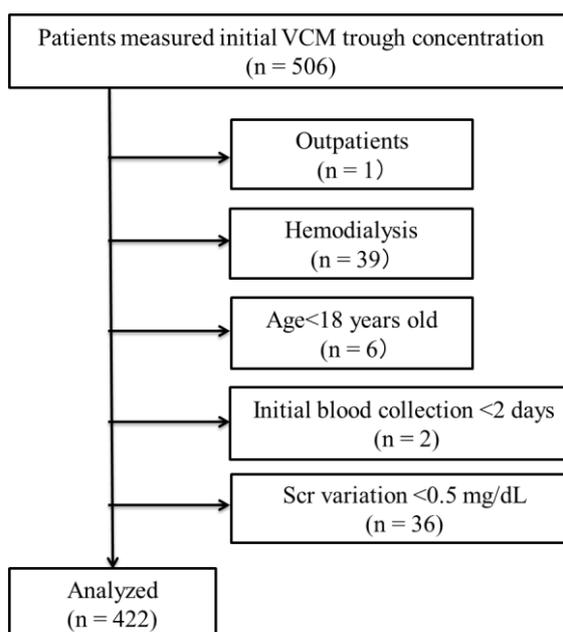


Fig. 1. Patients constitution of our study.

Table 1. Summary of patient's characteristics.

	Overall	Ccr≥85 mL/min	Ccr<85 mL/min	P value
No. of patients	422	86	336	
Age (years)	71.4±12.61	61.3±13.29	77.4±10.04	<0.01
Sex (Male/Female)	287/135	73/13	214/122	<0.01
Body weight (kg)	54.0±11.94	65.3±10.64	51.1±10.45	<0.01
Scr (mg/dL)	0.79±0.392	0.63±0.150	0.83±0.422	<0.01
Ccr (mL/min)	63.2±26.31	103.0±15.59	53.0±17.25	<0.01
VCM daily dose (mg/day)	1521.1±641.50	2215.1±531.24	1343.5±538.31	<0.01
Initial day of measuring VCM concentration (days)	4.0±1.09	4.0±1.04	4.0±1.10	0.72
Initial trough concentration of VCM (µg/mL)	14.4±7.79	13.5±7.43	14.6±7.86	0.25

Mean±S.D., VCM: vancomycin

Table 2. Results of sub-group analysis.

Ccr	Sex	Age (years)	No. of patients	ME		p-value	MAE		p-value	RMSE		
				(95% C.I)			(95% C.I)			(95% C.I)		
				S-VCM	MEEK	S-VCM	MEEK	S-VCM	MEEK			
≥85 mL/min	Male	≥65	40	-3.12 (-4.96, -1.28)	2.25 (0.26, 4.24)	<.0001	4.49 (2.97, 6.00)	5.27 (4.02, 6.53)	0.298	6.48 (2.82, 8.72)	6.54 (4.41, 8.14)	
		<65	33	-1.83 (-3.90, 0.24)	6.02 (3.96, 8.08)	<.0001	4.45 (2.98, 5.92)	7.42 (6.08, 8.76)	0.006	6.04 (3.54, 7.76)	8.3 (6.74, 9.61)	
	Female	≥65	2	-5.14 (-54.44, 44.16)	-1.75 (-48.13, 44.63)	0.043	5.14 (-44.16, 54.44)	3.65 (-18.59, 25.89)	0.611	6.4 (-21.57, 23.42)	4.05 (-12.08, 13.37)	
		<65	11	-6.52 (-14.29, 1.25)	-0.87 (-9.11, 7.36)	<.0001	8.88 (2.37, 15.38)	8.51 (2.83, 14.19)	0.81	12.81 (-7.93, 19.77)	11.72 (6.13, 11.72)	
	<85 mL/min	Male	≥65	192	0.88 (-0.15, 1.91)	6.9 (5.83, 7.96)	<.0001	5.12 (4.38, 5.86)	8.33 (7.50, 9.16)	<.0001	7.28 (5.86, 8.47)	10.16 (9.00, 11.21)
			<65	22	-0.81 (-4.67, 3.05)	5.41 (1.11, 9.71)	<.0001	6.36 (3.77, 8.94)	9.09 (6.35, 11.83)	0.032	8.54 (1.44, 11.99)	10.91 (7.89, 13.26)
Female		≥65	110	1.7 (0.16, 3.24)	7.32 (5.61, 9.05)	<.0001	6.44 (5.45, 7.43)	9.18 (7.82, 10.54)	<.0001	8.29 (6.97, 9.43)	11.65 (9.70, 13.32)	
		<65	12	-0.38 (-3.96, 3.20)	5.66 (2.23, 9.09)	<.0001	3.35 (0.53, 6.16)	7.08 (5.12, 9.03)	0.021	5.41 (-4.41, 8.83)	7.66 (5.90, 9.09)	

ME: mean prediction error, MAE: mean absolute prediction error, RMSE: root mean squared error, C.I: confidence interval, S-VCM: SHIONOGI-VCM-TDM S\_edition Ver. 2009, MEEK: Vancomycin MEEK TDM analysis software Ver. 3.0.

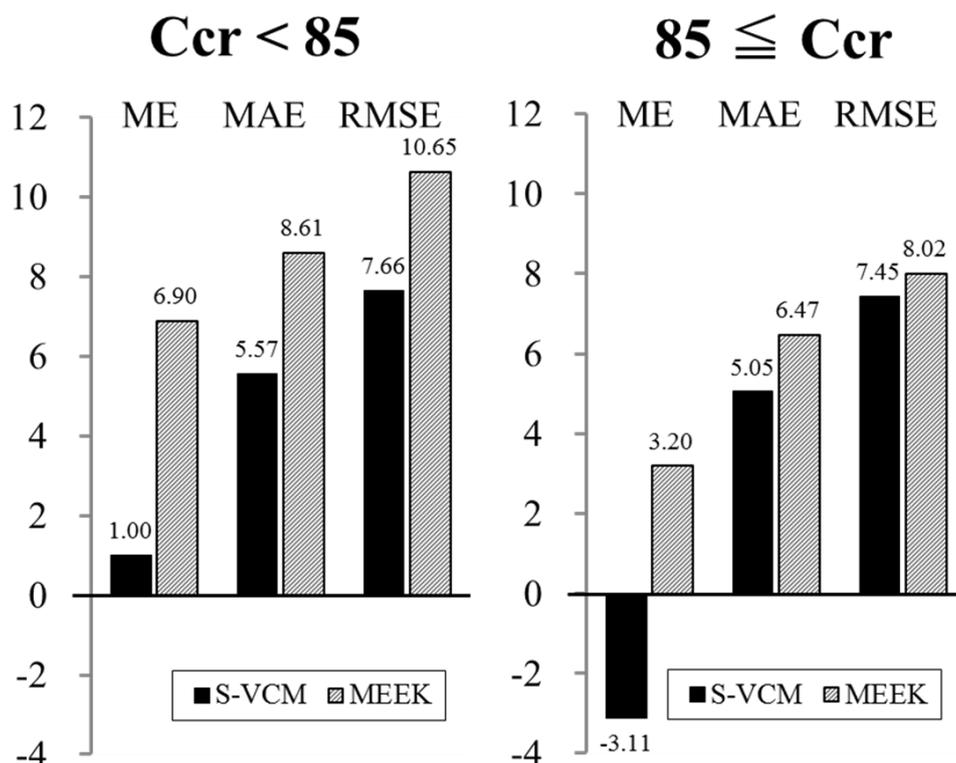


Fig. 2. Comparison of prediction by TDM analysis software of VCM focusing on patient's renal function. S-VCM and MEEK are abbreviations of TDM analysis software of VCM provided by SHIONOGI & CO., LTD. and Meiji Seika Pharma Co., Ltd., respectively. ME: mean prediction error, MAE: mean absolute prediction error, RMSE: root mean squared error.

## 2. VCM 血中濃度予測性の比較

Fig. 2 に腎機能 (Ccr 85 mL/min 以上と未満) 別に、解析ソフト間の比較結果を示した。Ccr 85 mL/min 未満では、ME, MAE, RMSE 全てにおいて S-VCM が低い値を示していた。一方 Ccr 85 mL/min 以上では MAE, RMSE において差は認められず、ME に関しても S-VCM が -3.11, MEEK が 3.20 と実測値からの乖離はほぼ同じであった。さらに本検討では Ccr 85 mL/min 以上と未満との群間で背景因子に差が認められたため、性別と年齢 (65 歳以上, 65 歳未満) で層別し、サブグループ解析を行った (Table 2, Fig. 3)。Fig. 3 に ME に関する結果を示す。Ccr 85 mL/min 未満では全例で S-VCM の方が実測値からの乖離が小さかった。一方 Ccr 85 mL/min 以上では基本的に MEEK において乖離が小さかったが、そのうち 65 歳未満の男性に限っては S-VCM の方が小さかった。

MAE および RMSE に関しては、Ccr 85 mL/min 未満患者では年齢や性に関係なく S-VCM で低値を示しており、Ccr 85 mL/min 以上で S-VCM と MEEK 間で基本的に差は認められなかった。ME に関しては、両解析ソフト間で有意な差が認められた (Table 2)。

## 考察

VCM の血中濃度はトラフ値を 10-20  $\mu\text{g/mL}$  にすることが推奨されているが、重症感染症では 15-20  $\mu\text{g/mL}$  とより高い濃度を維持することが推奨されている<sup>4)</sup>。MRSA は重症感染症の原因菌となることが多く、早期に有効血中濃度に到達することが重要となるが、血中濃度トラフ値が 20  $\mu\text{g/mL}$  を超えると腎障害の頻度が増すこと<sup>12, 13)</sup>、一方ではトラフ値が 10  $\mu\text{g/mL}$  を下回ると低感受性株の発現リスクが高まる<sup>2)</sup>といった報告があ

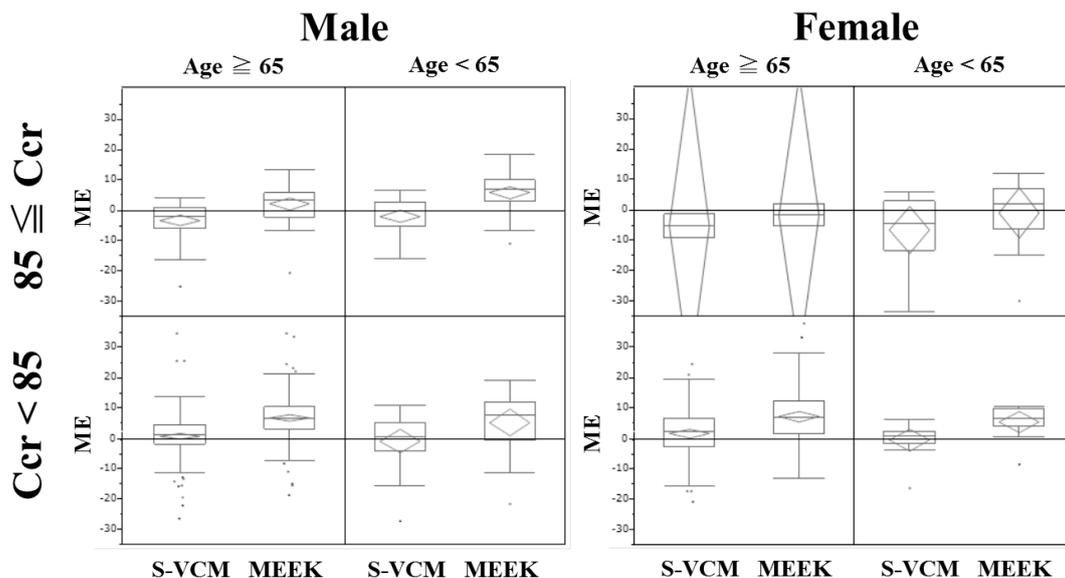


Fig. 3. Comparison of ME from TDM analysis software of VCM focusing on patient's renal function, sex and age. The boxes represent the 25 th to 75 th percentiles, with the 50 th percentile and average shown as a solid line and center of diamond shape within the boxes, respectively. The 10 th and 90 th percentiles are shown as capped bars.

る。VCM の有効血中濃度域は狭いため患者ごとに適切な投与計画が必要とされているが、これまで異なる解析ソフトの予測性を評価した報告はほとんどなかった。

本検討結果から解析ソフトを用いてVCM初期投与設計をする際は、Ccrが85 mL/min以上の患者では主としてMEEKにおいて実測値からの乖離が小さく、S-VCMより予測性がよいと思われたが、65歳未満の男性患者に限ってはS-VCMの予測性の方が良く、今井らの報告と同様の結果が得られた。この理由としては、MEEKではCcr85 mL/min以上の時、VCMクリアランスを一律63.8 mL/minとして取り扱うように設定されているため<sup>8)</sup>、VCM血中濃度を高く見積もったことによるものと考えられる。MAE、RMSEには基本的に差は認められなかったが、予測の偏りであるME値を考慮すると65歳未満の男性以外ではMEEKを使用すべきであると考えられた。また本検討ではCcr85 mL/min以上かつ65歳以上の女性に関しては2例しかいないため、女性患者に関しては更なる検討が必要である。

一方Ccr85 mL/min未満の全患者群においてS-VCMの予測性が高く、性別、年齢に関係なくS-VCMを使用すべきと考えられた。MRSAは院内感染症の主要な原因菌であり、VCMはMRSAに対する代表的な抗菌薬であるが、院内感染症を発症する患者は主に全身状態の悪い重症患者であることが多い。本検討ではCcr85 mL/min未満の患者が全体の79.6% (336/422例)、65歳以上の高齢者が81.5% (344/422例)、男性患者が68.0% (287/422例)とそれぞれ大半を占めており、今井らの報告と比較して重症な患者層を反映しているものと考えられる。このような患者層に対しても、本研究では今井らの報告と同様の傾向が得られており、先行研究と一貫した結果であった。VCMが適応となるような重症患者におけるVCM解析ソフトの使い分けを示唆することができたと考えられる。

S-VCMおよびMEEKの母集団パラメータを以下に示す。

【S-VCM】<sup>9)</sup>

$$\text{VCM クリアランス (mL/min)} = 0.797 \times \text{Ccr}$$

$K_{12}$  (中枢コンパートメントから末梢コンパートメントへの消失速度定数) = 0.525

$K_{21}$  (末梢コンパートメントから中枢コンパートメントへの消失速度定数) = 0.213

分布容積 (L) = 60.7

【MEEK】<sup>8)</sup>

VCM クリアランス (mL/min) =  $0.537 \times \text{Ccr} + 5.33$   
(Ccr 85 mL/min 未満), 3.83 (Ccr 85 mL/min 以上)

$K_{12} = 18.434/\text{体重}$ ,  $K_{21} = 0.145$

分布容積 (L) =  $0.478 \times \text{体重} + 60.558$

Ccr 85 mL/min 未満の患者における S-VCM の予測性が良好であった理由として、VCM クリアランスの算出方法が違うためと考えられる。

S-VCM では VCM クリアランスが高めに設定されているため、より高用量の投与量が推奨されることになる。血中濃度の低値は治療失敗につながる可能性がある<sup>12)</sup> ことから、VCM クリアランスをより高値に設定している S-VCM を使用すべき場合が多いと考えられる。しかし VCM 高濃度は腎障害も高率になると報告されているので<sup>12,13)</sup>、有効性・安全性を十分に考慮する必要がある。また悪性腫瘍患者<sup>14)</sup> や重症患者<sup>15,16)</sup> では VCM クリアランスが亢進する報告や、心疾患、浮腫のある患者では予測濃度に比べて実測濃度が高くなる報告があり<sup>17)</sup>、患者の背景を更に詳細に検討する必要がある。

以上のことより解析ソフトを用いて VCM 初期投与設計をする際、Ccr 85mL/min 未満の患者では S-VCM を使用し、Ccr 85 mL/min 以上の患者では基本的には MEEK を使用することが推奨される。ただし、Ccr 85 mL/min 以上、65 歳未満の男性に限っては MEEK ではなく S-VCM を使用することが推奨される。

今井らの報告と比較し、我々の検討では、より重症な患者を含んでいると考えられ、このような患者群における VCM 解析ソフトの使い分けの重要性を示唆している。重症患者における 65 歳以上または 65 歳未満、かつ男性または女性、かつ

Ccr 85 mL/min 以上または Ccr 85 mL/min 未満の患者群においてどちらの解析ソフトを使用すべきかについて明確な使い分けの指針を提示していると考えられる。また、多忙な臨床現場において、多くのパラメータを考慮するのではなく、まず腎機能に着目して解析ソフトの使い分けを行うことを提示できたことは実用性の面からも有意義であると考えられる。

## 引用文献

- 1) Ye ZK, Tang HL, Zhai SD.: Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis., *PLoS ONE*, 8, 1-10 (2013).
- 2) Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, 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.*, 38, 521-8 (2004).
- 3) Kullar R, Davis S L, Taylor T N, Kaye K S, Rybak M J.: Effects of targeting higher vancomycin trough levels on clinical outcomes and costs in a matched patient cohort., *Pharmacotherapy*, 32, 195-201 (2012).
- 4) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—. 抗菌薬 TDM ガイドライン, *日化療会誌*, 60, 393-445 (2012).
- 5) 寺町ひとみ, 安田美奈子, 岡田美智代, 高島英滋, 窪田傑文, 今井幸夫, 他.: 薬剤師主導による抗 MRSA 薬の初期投与量設計 TDM システムの評価—2 医療機関による評価, *医療薬学*, 32, 985-96 (2006).
- 6) Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA.: Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose

- results in earlier therapeutic levels., *Intern Med J.*, 42, 23-29 (2012).
- 7) Masuda N, Maiguma T, Komoto A, Haruki Y, Sugiyama T, Kondo S, et al.: Impact of pharmacist intervention on preventing nephrotoxicity from vancomycin., *Int J Clin Pharmacol Ther.*, 53, 284-91 (2015).
- 8) Yamamoto M, Kuzuya T, Baba H, Yamada K, Nabeshima T.: Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type., *J Clin Pharm Ther.*, 34, 473-83 (2009).
- 9) 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.*, 20, 139-48 (1998).
- 10) 今井俊吾, 山田武宏, 西村あや子, 沖洋充, 熊井正貴, 宮本剛典, 他.: 2種のバンコマイシンTDM解析ソフトの予測性に関する比較検討, *医薬品情報学*, 16, 169-78 (2015).
- 11) 田中亮裕, 本丸克矢, 荒木博陽.: Population mean法によるバンコマイシン初期投与設計法の血中濃度予測性の評価, *TDM研究*, 23, 221-5 (2006).
- 12) Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ.: Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets., *Clin Infect Dis.*, 52, 975-81 (2011).
- 13) Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH.: A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia., *Clin Ther.*, 29, 1107-15 (2007).
- 14) Sadoh S, Tsuji Y, Tsukamoto K.: Correlation of pharmacokinetic parameters with serum vancomycin concentration in elderly patients with malignancies., *YAKUGAKU ZASSHI*, 130, 69-72 (2010).
- 15) 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.*, 39, 1247-52 (2013).
- 16) 入口 慎史, 今井 徹, 吉田 善一, 折井 孝男.: 全身性炎症反応症候群 (SIRS)がバンコマイシンの薬物動態へ与える影響についての検討, *YAKUGAKU ZASSHI*, 135, 745-751 (2015).
- 17) 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.*, 25, 1333-8 (2002).