

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
分担研究報告書

(分担課題名) 薬物動態学・薬力学理論等に基づく抗微生物薬評価に関する研究

研究分担者

研究分担者	浜田 幸宏	高知大学医学部附属病院薬剤部	教授・薬剤部長
研究協力者	深谷 寛	東京女子医科大学病院 薬剤部	薬剤副部長
研究協力者	海老原 文哉	東京女子医科大学病院 薬剤部	主任
研究協力者	丸山 拓実	東京女子医科大学病院 薬剤部	部員
研究協力者	笠井 英史	慶應義塾大学 殿町先端研究教育連携スクエアファーマコメトリクス・システム薬理研究室	准教授
研究協力者	加藤 秀雄	三重大学医学部附属病院薬剤部	准教授
研究協力者	梅村 拓巳	公立陶生病院薬剤部	主任
研究協力者	遠藤 愛樹	山梨県立中央病院薬剤部	主任
研究協力者	石田 智滉	高知大学医学部附属病院薬剤部	室長
研究協力者	常風 興平	高知大学医学部附属病院薬剤部	副部長
研究協力者	八木 祐介	高知大学医学部附属病院感染管理部・薬剤部	副部長
研究協力者	小泉 龍士	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	特任研究員
研究代表(協力)者	松永 展明	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	臨床疫学室長

研究要旨

目的:

AMR に関連するような抗微生物薬に関わる添付文書改訂に資する資料を作成するため、適応外使用の実態調査、医薬品副作用データベースを用いた疫学調査やファーマコメトリクスの概念を活用し、薬物動態学/薬力学 (PK/PD) 解析による用法・用量の最適化および治療薬物モニタリング (TDM) の必要性について明らかにする。

方法:

- 1) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認める抗微生物薬を評価するにあたり、a) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認めた適応外使用となる抗微生物薬の概要をリスト化、b) 諸外国と解離のある緑膿菌に対するセフェピムの至適用量の解析を実施、c) 諸外国の用法・用量と解離のあるレボフロキサシン高用量解析の必要性を議論、d) 医薬品副作用データベース (JADER) を用いた ST 合剤の有害事象の発現種別・頻度・時期を検証した。
- 2) ESBL 産生菌に対する注射薬および経口抗菌薬の選択とその至適用量を解明するにあたり、a) 注射用セフメタゾールとフロモキシセフの至適用量の解析を実施、b) 経口テビペネムとファロペネムの至適用量の解析を実施した。
- 3) TDM 関連する、外来における抗真菌薬ポリコナゾール特定薬剤治療管理料の新規算定を実現することを目的とした公知申請に必要な資料の作成をするにあたり、a) ポリコナゾールの迅速血中濃度測定ができる環境を整備、b) ポリコナゾールの外来 TDM のアルゴリズムを作成、c) ポリコナゾールの初回 TDM シミュレーションソフト導入効果を検証、d) 諸外国と国内とのアゾール系抗真菌

薬の TDM の必要性について検証した。次に患者侵襲を低減することを目的としたバンコマイシン TDM に関する新たな評価をするにあたり、e) PBPK モデルと PPK モデルの TDM の予測性について解析し、共変量に依存しない至適用量の算出の妥当性を検証、f) バンコマイシンによる早期 AKI の発症リスクを抑止するための新規指標の可能性を検討した。

結果：

- 1) AMR に関連するような抗微生物薬に関わる適応外使用の実態調査として a) 単施設における適応外使用の実態を明らかにしリスト作成した。そのリストの中から b) 諸外国の用法・用量に相違のあったセフェピムについて PK/PD 解析を行い、海外承認用量の 1 日 6g の必要性が明らかとなった。最終年度では、同様な手法を用いて c) レボフロキサシンの検証と、d) JADER を用いた ST 合剤の添付文書改訂に資する資料を作成する。
- 2) AMR の 1 つとして問題となる ESBL 産生菌について、カルバペネムスペアリングを目的とし、a) セフメタゾールとフロモキシセフの PK/PD ブレイクポイントの設定および有効性を明らかとした。同様に、b) 外来治療を可能とするような経口抗菌薬を検証することを目的にテビペネムとファロペネムの至適用量の解析を実施し、特に経口テビペネムでは外来治療を可能とする展望が示された。
- 3) 外来ポリコナゾール TDM 実施にあたり a) 迅速測定ができる体制を構築した。迅速測定にあたり、b) TDM 実施アルゴリズムを作成することで運用の標準化を明確にし、c) ソフトウェアによる事前のシミュレーションが患者アウトカム改善に繋がることが判明した。バンコマイシンではシミュレーションソフトによる有効性かつ安全性の評価が推奨されている。一方、PPK によるソフトウェアは共変量に依存することから、d) 共変量に依存しない PBPK モデルにおいて、PPK モデルと比較しても大きな違いはなかったことで臨床応用の可能性が示された。また e) バンコマイシンによる早期 AKI 発症リスク回避するには、患者侵襲の少ないトラフ 1 ポイントによる $AUC_{0-48} < 910.2 \text{mg/L} \cdot \text{hr}$ が AKI 発生リスクを予防できる可能性を見出した。

結語：

AMR に関連した添付文書改訂に資する資料として、諸外国と添付文書上、用法・用量等に乖離のある抗微生物薬についてファーマコメトリクスを応用し、主に PK/PD 解析を用いて評価した。適応外使用の実態を明らかにしリスト作成したうえで、セフェピムについて海外承認用量の 1 日 6g の必要性を明確にした。また AMR で問題となる 1 つに ESBL 産生菌があり、カルバペネムスペアリングとして注射薬のセフメタゾールおよびフロモキシセフおよび外来治療を可能とするような経口抗菌薬のテビペネムおよびファロペネムの有効性を評価した。さらに TDM 実施をするにあたり添付文書改訂が必要と思われる外来ポリコナゾールおよび低侵襲を可能とするようなバンコマイシンの TDM 実施方法について検証を開始した。

A. 研究目的

新規抗微生物薬開発の停滞している現在、既存の抗微生物薬を長期的に利用出来る体制の構築は、薬剤耐性菌による疾病負荷を軽減するために重要である。本研究では既存の抗菌薬の有効性を長期に温存することを目的として、未承認・既承認薬について国内外の最新知見を調査して必須な薬剤を明らかにすると共に、既存の抗微生物薬の疫学調査またはファーマコメトリクスを応用し、薬物動態学・薬力学 (PK/PD) 理論を元に抗微生物薬適正使用に関する効果的な介入方法を明らかにする。

B. 研究方法

1) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認める抗微生物薬の評価

a) 抗微生物薬の国内添付文書の用法・用量に対して、海外用量やガイドライン等との相違を抽出し、適応外使用となるような実態について単施設調査を行った。2017年6月から2021年12月までに東京女子医科大学病院において、適応外等委員会で審議された申請のうち、未承認薬や禁忌薬を除いた適応外薬の申請のみを調査対象とした。なお、適応外薬は添付文書上の主に適応症、用法・用量において逸脱した使用が該当する。年次で適応外申請された件数と申請後に承認された件数を調査し、申請および承認された薬剤のうち抗微生物薬においても同様に申請された件数と申請後に承認された件数を調査した。さらに承認された適応外薬を薬価基準収載医薬品コードの薬効分類番号を用いて分類し、薬効分類ごとの承認件数を確認した。

(倫理面への配慮)

本研究は、すでに加工された業務報告に纏わる研究のため倫理面の問題がないと判断した。

b) 第4世代セファロsporin系薬であるセフェピムは、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して活性がある薬剤である。本邦におけるセフェピムの承認された1日最大用量は4gであるが、諸外国

における1日最大用量は6gと添付文書上の乖離がある。Phoenix NLMEバージョン8.3(Certara)を用いてターゲット値を算出するにあたり、PKおよびモンテカルロシミュレーション(MCS)解析を行った。目標達成の確率(PTA \geq 90%)を算出した。後述する同手法を用いてシミュレーションによって目標達成の確率(PTA \geq 90%)を算出した。PK/PDブレイクポイントは、クレアチニンクリアランス(CCr)毎にT>MICが60%を超えるPTA \geq 90%を達成するように算出した。

なお、現時点でc)については議論のみ、d)は解析データセッティング中である。

2) ESBL産生菌に対する注射薬および経口抗菌薬の選択とその至適用量を解明

a) セフメタゾールとフロモキシセフのPK/PDターゲットはT>MICが70%で殺菌活性を示すとされる。前述同様にターゲット値を算出するにあたり、PKおよびMCSを行った。公開されたデータを用いてMCS研究データを実挿し、シミュレーションによりPTA \geq 90%を算出した。PK/PDブレイクポイントは、CCr毎にT>MICが70%を超えるPTA \geq 90%を達成するように算出した。

b) テビペネムおよびファロペネムについてMCSを用いて腎機能によって階層化された1,000例の血中濃度プロファイルを作成した。腎機能別に仮想患者1,000例の血中濃度推移を発生させ前者ではfAUC₀₋₂₄/MIC \cdot 1/tau \geq 34.58、後者ではT>MICが20および40%を超えるようなPTA \geq 90%を算出した。MIC₉₀値はそれぞれ0.03mg/Lおよび2mg/Lに設定した。

(倫理面への配慮)

本研究におけるPK/PD解析は、実務報告とともに既報からシミュレーションしており、先行研究において後方視的に研究した際、国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施している(承認番号: NCGM-G-004083-00)。

3) 抗微生物薬の治療薬物モニタリング (TDM) に関連した公知申請に必要な資料の作成

a) ポリコナゾールの TDM は、多くの施設で外注検査となっており、血中濃度結果を得るまでに 1 週間程度かかることもある。日立ハイテクの LM1010 システムは、医療現場からの要望により開発された高速液体クロマトグラフィーシステム (HPLC-UV システム) である。2020 年 2 月に一般医療機器として PMDA に届出された (製造販売届出番号 22B3X10009000003)。第一段階としてこれを導入することで、外来でも迅速結果をフィードバックできる環境整備をする。

b) 2017 年から 2021 年の間に 3 施設でポリコナゾールを投与された外来患者において、臨床症状の悪化、肝毒性および視覚障害の発生率等を臨床事象 (イベント) とし調査した。

c) ポリコナゾールの初回 TDM シミュレーションソフト導入効果の検証するために、2017 年 4 月から 2023 年 9 月に公立陶生病院単一施設の後ろ向き観察研究として実施した。対象は薬剤師がソフトウェアベースのシミュレーションを使用してポリコナゾールの初期用量を調整する患者 (シミュレーショングループ) と、シミュレーションをしないで添付文書に従って医師が調整する患者 (標準治療グループ) の 2 つのグループとし、目標トラフ濃度 (1-4mg/L) と設定した。ポリコナゾールの初回投与設計により、研究に参加したすべての患者の肝毒性と視覚症状の発生率が減少するか検証した。

なお、現時点で d) は、データ抽出中である。

e) 2008 年 11 月から 2018 年 12 月までに東京女子医科大学病院でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症患者に対し、バンコマイシンが投与されトラフ値およびピーク値 2 ポイント採血された患者と対象とした。共変量を用いない生理学的薬物動態 (PBPK) モデルと共変量を用いることが多い母集団薬物動態 (PPK) モデルを用いて血中濃度予測し、PPK モデルを用いた VCM 濃度推定にお

ける PBPK モデルの精度の検証をした。対象は 20 人の MRSA 感染症患者とし、個々の患者のバンコマイシン血中濃度の実測トラフ値と予測トラフ値とピーク値をモデル比較することにより予測濃度を評価した。

f) バンコマイシンによる早期急性腎障害

(AKI) を防止することを目的とし、2021 年 8 月から 2022 年 9 月に山梨県立中央病院に入院患者され、バンコマイシンが投与された早期 AKI (VCM 投与から 7 日以内に発生する AKI と定義) と各 AUC 間の関連性を調査した。さらに、初期 AKI の各 AUC カットオフ値を算出した。

C. 研究結果

1) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認める抗微生物薬の評価

a) 適応外使用となるような抗微生物薬の実態を単施設調査した結果、104 製品中、20 品目 19.2% が該当していたことが明らかとなった。その分類は抗菌薬 79 製剤、抗ウイルス薬 13 製剤、抗真菌薬 12 製剤の順に多かった。また適応外使用申請のうち適応症における適応外申請は 42.9% (30/70)、用法・用法における適応外申請は 72.9% (51/70) であった (重複薬剤あり)。

b) 緑膿菌に対するセフェピムの CLSI ブレイクポイントの MIC= 8mg/L とした際の PTA90% を達成する腎機能毎の至適用量は CCr90mL/min で体重が 40~90kg の場合、1 回 2000mg 1 日 3 回 (1 日 6g) が必要であった。またクリアランスが亢進するような augmented renal clearance (ARC) のような病態では 1 日 4~6g 24 時間持続投与において PTA90% を達成していた。

2) ESBL 産生菌に対する注射薬および経口抗菌薬の選択とその至適用量を解明

a) PTA90% となる腎機能毎のセフメタゾールおよびフロモキシセフの標準レジメンと PK/PD ブレイクポイントを表に示す。

b) テビペネムでは MIC₉₀ である 0.03mg/L で PTA90%を達成する用量は、Ccr \geq 80mL/min で該当なし、50 \leq Ccr $<$ 80mL/min で 300mg (q8h)、30 \leq Ccr $<$ 50mL/min で 300mg (q8h)、Ccr $<$ 30mL/min で 150mg (q12h) が至適用量と算出された。

ファロペネムでは free T>MIC が 20~40%を上回る静菌的および殺菌的効果を示す用量を検討したすべての腎機能、投与量において MIC₉₀ である 2mg/L で PTA90%を超えなかった。

3) 抗微生物薬の治療薬物モニタリング (TDM) に関連した公知申請に必要な資料の作成

a) 高知大学医学部附属病院薬剤部に LM1010 の設置を完了することができた。採血後の血清 (あるいは血漿) 検体において、1 検体あたり 30 分程度の所要時間で薬物濃度の測定結果が得られている。現在、運用フローを整備しながら症例を集積中である。

(倫理面への配慮)

本研究は、高知大学医学部倫理委員会の承認を得て実施している (承認番号: 2023-123)。

b) 外来患者 141 名にポリコナゾール (治療 37 名、予防 104 名) が投与された。逸脱濃度 (1~4mg/L に含まれない) の割合は、治療群で 29.0%、予防群で 31.5%であった。臨床効果は、低治療群 (18.2%) で最も頻繁に観察された。また有害事象は、両療法とも高群で最も多くみられた (治療、肝毒性 6.3%、視覚障害 18.8%; 予防、肝毒性 27.9%)。予防群において、臨床事象の存在下での処方期間は、臨床事象がない場合よりも長くなる傾向であった (47.4 \pm 23.4 日 vs 39.7 \pm 21.9 日、 $P = 0.1132$)。この結果をもとに外来ポリコナゾール TDM のアルゴリズムを作成した (図 1)。

(倫理面への配慮)

本研究は、三重大学医学部倫理委員会の承認を得て実施している (承認番号: H2021-243)。

c) ポリコナゾール初期濃度は、ポリコナゾールシミュレーションを使用した群で目標トラフ濃度

範囲内の確率が有意に高く (67.7 % vs. 34.3 %, $p < 0.01$)、同様にシミュレーションを使用した初回用量調整グループにおいて有意に低かった【(2.99 (1.56-3.69) vs. 4.63 (2.61 -5.73) mg/L、 $p < 0.01$ 】。全グレードの肝毒性または視覚症状の発生率は、シミュレーションベースの初回用量調整グループで有意に低かった (22.6 % vs. 49.3 %, $p < 0.01$)。

(倫理面への配慮)

本研究は、公立陶生病院倫理委員会の承認を得て実施している (承認番号: 1187)。

e) バンコマイシン血中濃度予測において PBPk モデルは PPK モデルほど予測性に優れていなかったものの、概ね同様の予測傾向となる結果が得られた (図 2)。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て実施している (承認番号: 5082)。

f) バンコマイシンによる早期急性腎障害 (AKI) を防止するために、TDM ガイドライン 2022 に記載がある AUC ベースの 2 ポイント採血でなく、患者侵襲の少ないトラフ 1 ポイントによる累積の AUC₀₋₄₈ < 910.2mg/L \cdot hr が AKI 発生リスクを予防できる可能性を見出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、山梨県立中央病院倫理委員会の承認を得て実施している (承認番号: 2022-27)。

D. 考察

1) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認める抗微生物薬の評価

a) 抗微生物薬の適応外使用の必要性が実態として確認された。また抗微生物薬では用法・用量に関する適応外申請が 72.9% (51/70) を占めており、特に添付文書用量と臨床用量の乖離が臨床上の問題となっていることが明らかとなった。日本における薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2016-2020) では、6 つの柱の 1 つに、抗微生物薬の

適正使用が掲げられている。行政通知上、保険診療における医薬品の取り扱いについては添付文書に基づかなければならない。一方、抗微生物薬の適正使用のためには、厚生労働大臣が承認した効能または効果、用法・用量が添付文書に記載されており遵守する必要があるものの、臨床現場では乖離が認められていることも明らかとなっており、この乖離は適応外使用にあたる。抗微生物薬を正しく使用するには、その環境を整備することと並行してその実態を把握することも重要である。特定機能病院を中心に適応外薬等の管理体制は整備されつつあるが、適応外の用法・用量の臨床使用における管理は各施設に判断が委ねられ、実施する施設により相違が生じてしまう可能性がある。各医療機関においては添付文書と適正使用の指針となる各種ガイドラインに差異が生じない管理が求められているが、本研究のような実態ならびに詳細な運用を報告したものはなく、貴重な基盤研究と考える。

b) 諸外国の用法・用量と国内添付文書に乖離を認める1つの薬剤にセフェピムがあげられる。今回の報告では、国内1日最大投与量4gの場合、PTA \geq 90%を達成できない患者群が明らかとなったことで、公知申請するにあたり1日最大投与量6gの必要性に言及した資料の構築となったと考える。

2) ESBL 産生菌に対する注射薬および経口抗菌薬の選択とその至適用量を解明

a) ESBL 産生腸内細菌目細菌に対するセフメタゾールおよびフロモキシセフの適切な用法・用量は、腎機能に応じた研究はなされていなかった。PK/PD解析は、AMR対策において重要な役割を果たすと考えられる。今回の報告では、ESBL 産生腸内細菌目細菌によって引き起こされる尿路感染症のカルバペネム温存治療のオプションとしてのセフメタゾールとフロモキシセフの有用性に取り組んだ臨床研究の基礎研究に資する資料となったと考える。

b) 経口テビペネムは国内では小児のみの適応を

有しており、諸外国では成人への適応拡大に向けた臨床開発が進められている。海外のランダム化比較試験では、CCr50mL/minを超える患者には600mg、q8を投与しており、本研究結果は類似の傾向を示した。本結果は、本邦における臨床開発に向けた投与量決定に資する重要な知見であると考えられる。

ファロペネムは、いずれの場合においてもMIC₉₀のPTA90%以上を達成しなかった。既報ではファロペネムによるUTI治療において、治療終了後に一定数再発することが報告されている。ファロペネムPK/PDパラメータについて、ペネム系に対する指標はなく、カルバペネム系薬の指標を代用していること、尿中濃度は血中濃度と比較して高くなること等、今後検討してゆく必要があると考える。

3) 抗微生物薬の治療薬物モニタリング (TDM) に関連した公知申請に必要な資料の作成

a) ポリコナゾールの迅速血中濃度測定の実環境を整備できたことで、外来患者においてb), c)を考慮した運用をしてゆく予定である。

b) 初回の外来ポリコナゾール測定タイミングは、治療群ではVRCZ開始後3~5日目、予防群では5~8日目が最適であり、その後は、前者では臨床症状の悪化、治療における肝毒性および視覚障害の発現時に測定し、後者では肝毒性の発現、予防における長期処方(48日間以上)での至適タイミングを見出した。

c) 高齢者が大多数を占める施設では、ポリコナゾールシミュレーションソフトウェアの介入により維持用量が適切に減量でき、それにより濃度依存性の副作用、主に肝毒性が減少することが示唆された。

e) 共変量を用いないPBPKモデルはバンコマイシンのAUCを迅速かつ正確に予測するための貴重なツールであり、今後、他のTDM対象薬にも応用することが期待され、患者侵襲を最小限に抑える

ツールとして臨床応用の可能性が示唆された。

f) VCM の累積投与を考慮すると採血ポイントを 1 ポイントと最小限に抑えることで患者侵襲を低減できる可能性が示され、早期累積バンコマイシン AUC が AKI の発症リスクを低減できる可能性が考えられた。

E. 結論

1) 国内における適応外使用に関して抗微生物薬の実態を単施設調査した結果では、19.2%が該当していたことが明らかとなった。諸外国と用量に乖離のあるセフェピムでは、PTA \geq 90%を達成するために 1 日 CCr 90 mL/min 以上の特にクリアランスが良好な場合では、2000 mg (q8h) すなわち 1 日用量 6g の必要性が明らかとなった。諸外国と用法・用量と国内添付文書に乖離を認めるセフェピムに関して公知申請に資する資料の構築ができた。今後、同様な解析で c) を検証するとともに、d) についても新たに JADER を用いたエビデンスの構築予定である。

2) AMR の 1 つとして ESBL 産生菌は問題となっており、カルバペネム系抗菌薬を温存するための既存抗菌薬において至適投与方法・投与量を推奨できる PK/PD 解析結果をまとめた。また入院せずに外来で経口治療ができることは医療費削減効果も期待できる。最新の理論に基づいた添付文書の改訂へ資する資料を作成するため、今後は他の分担研究成果も参考にプライオリティリストやレセプトデータと検証してゆくための有用な資料となった。

3) 外来患者においてポリコナゾール TDM を適切に実施するための臨床事象に基づくアルゴリズムを作成し、初回シミュレーションの重要性を打ち出すことができた。現在、HPLC-UV を用いて測定結果を迅速フィードバックできるようアルゴリズムに基づく介入も含め検証し、運用構築をさらに進めてゆく予定である。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

英語論文発表

1. Hamada Y, Kasai H, Suzuki-Ito M, Matsumura Y, Doi Y, Hayakawa K. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis and Dose Optimization of Cefmetazole and Flomoxef against Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacterales in Patients with Invasive Urinary Tract Infection Considering Renal Function. *Antibiotics (Basel)*. 2022 ;11(4):456. doi: 10.3390/antibiotics11040456.
2. Kato H, Umemura T, Hagihara M, Shiota A, Asai N, Hamada Y, Mikamo H, Iwamoto T. Development of a therapeutic drug-monitoring algorithm for outpatients receiving voriconazole: A multicentre retrospective study. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Feb 6. doi: 10.1111/bcp.16004. Online ahead of print. PMID: 38320604
3. Efficacy and safety for simulation based first-dose design of voriconazole. In submitted.
4. Maruyama T, Kimura T, Ebihara F, Kasai H, Matsunaga N, Hamada Y. Comparison of the predictive accuracy of the physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model and population pharmacokinetic (PPK) model of vancomycin in Japanese patients with MRSA infection. *J Infect Chemother*. 2023 Dec;29(12):1152-1159. doi:

10.1016/j.jiac.2023.08.017. Epub 2023

Sep 4. PMID: 37673298

5. Endo A, Hanawa K, Asakawa D, Ishibe T, Nakane Y, Matsumoto K, and Hamada Y. Potential risk factors for early acute kidney injury in patients treated with vancomycin. J Infect Chemother. 2024 Mar 13, doi: 10.1016/j.jiac.2024.03.010. PMID: 38490480

日本語論文発表

1. 深谷 寛, 木村 利美, 海老原 文哉, 菊池 賢, 松永 展明, 浜田 幸宏. 抗微生物薬の用法・用量における適応外使用に対する適正化支援の取り組み, 日本化学療法学会雑誌 71 (1), 99-105, 2023
2. 浜田 幸宏, 海老原 文哉, 深谷 寛. 【Generalist & Specialist を目指そう! 薬剤師業務の強化メソッド】ジェネラリスト 適応外使用に係る医薬品取り扱いの留意点月間薬事, 64 (11), 2256-2259, 2022

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 セフメタゾールおよびフロモキシセフの ESBL 産生菌の PK/PD ブレイクポイント

用法・用量 (1時間点滴)		セフメタゾール PK/PDブレイクポイント (mg/L)			
mL/min		CCr 10	CCr30	CCr 50	CCr70
500 mg	q12	16	4	1	0.125
1000 mg		32	8	2	0.25
500 mg	q8	16	8	2	1
1000 mg		32	16	4	2
500 mg	q6	32	16	4	2
1000 mg		64	32	8	4
用法・用量 (1時間点滴)		フロモキシセフ PK/PDブレイクポイント (mg/L)			
mL/min		CCr 10	CCr30	CCr 50	CCr70
500 mg	q12	8	0.5	0.125	<0.0625
1000 mg		16	1	0.125	<0.0625
500 mg	q8	8	2	0.5	<0.0625
1000 mg		16	4	1	0.0625
500 mg	q6	8	4	1	0.25
1000 mg		16	8	2	0.25

図1 外来ポリコナゾールの TDM 実践アルゴリズム

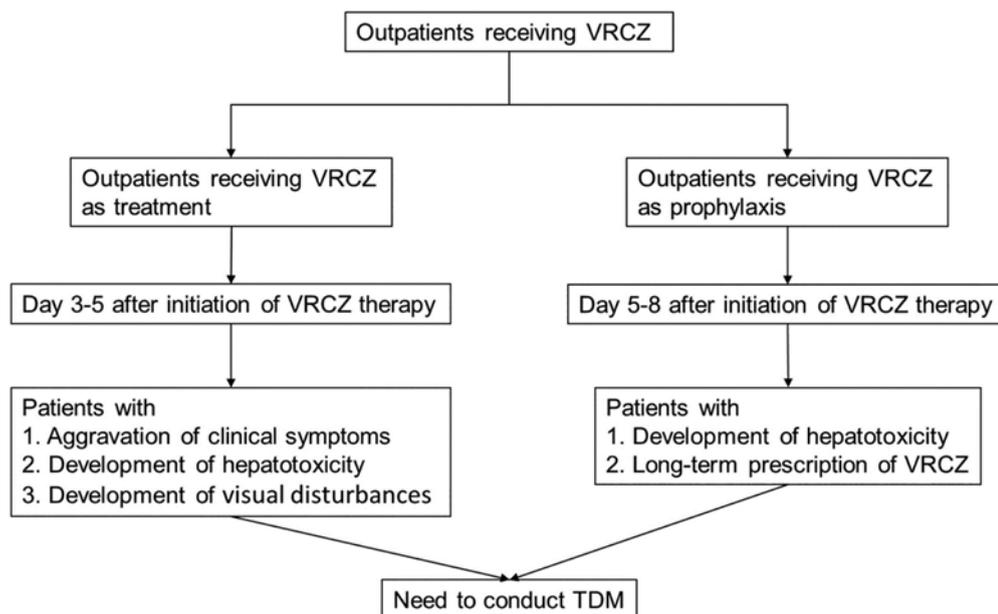


図2 PBPKモデルとPPKモデルのバンコマイシン血中濃度予測性

