

処方オーダーリングシステムおよび TDM オーダーリングシステムと 連動した抗 MRSA 薬使用届け出システムは 適正使用を推進する

山田武宏, 梅津典子, 大滝康一, 綱川智之, 佐藤真由美,
小城香緒里, 小野尚志, 須野 学, 飯田慎也, 山下恭範,
栗屋敏雄, 田崎嘉一, 松原和夫*

旭川医科大学病院薬剤部

Prior Notification System Linked to Physician Order-Entry and TDM Ordering Systems Helps Ensure Proper Use of Anti-MRSA Drugs

Takehiro Yamada, Noriko Umetsu, Ko-ichi Ohtaki, Tomoyuki Tsunakawa,
Mayumi Satoh, Kaori Koshiro, Takashi Ono, Manabu Suno,
Shinya Iida, Yasunori Yamashita, Toshio Awaya,
Yoshikazu Tasaki and Kazuo Matsubara*

Department of Hospital Pharmacy & Pharmacology, Asahikawa Medical College

{ Received October 2, 2007 }
{ Accepted January 21, 2008 }

To help ensure the proper use of anti-Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) drugs, we developed a system for prior notification of the use of these drugs, which is incorporated into the physician order-entry system. The setup also includes a Therapeutic Drug Monitoring (TDM) order-system, which is booted automatically when a physician orders anti-MRSA drugs other than linezolid. Our system allows pharmacists and members of the infection control team to make detailed checks of notifications and dosage regimens.

In this study, we evaluated the notification system from the viewpoint of the proper use of anti-MRSA drugs. The total number of vials of anti-MRSA injections consumed decreased significantly after its introduction while the number of orders for TDM doubled as compared with before system introduction. Twenty percent of TDM orders through the new system were those which pharmacists had requested physicians to raise based on clinical data and drug regimens. By helping ensure the proper use of anti-MRSA drugs, the new system has improved clinical outcomes.

Key words — anti-MRSA drug, notification system, proper use, pharmaco-economic effect, TDM

緒 言

抗菌薬は、耐性菌の発生を防ぐためにも適切な治療濃度域で使用されなければならない。なかでも、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)感染症治療薬であるバンコマイシン(VCM), アルベカシン(ABK), テイコプラニン(TEIC), ならびにリネゾリド(LZD)による薬物療法は、より適正

な使用のために TDM(Therapeutic Drug Monitoring; 治療的薬物濃度モニタリング)を行うことが望ましいとされている。TDM の実施は、臨床効果および安全性において有益であるだけでなく、経済的にも重要であるという報告は多数なされている^{1,2)}。しかし、TDM の実施にあたっては、採血時間が不正確であるなどの問題点も多くある。一方、日本感染症学会から、抗 MRSA 薬使用の許可あるいは届け出制が推奨されている(社団法人日本感染症学会、抗 MRSA 薬使用の手引き <http://www.>

* 北海道旭川市緑が丘東 2-1-1-1; 2-1-1-1, Midorigaoka-higashi, Asahikawa-shi, Hokkaido, 078-8510 Japan

chemotherapy.or.jp/news/gakkai_32.html)こともあり、各施設において抗菌薬の適正使用へのさまざまな取り組みがなされてきた¹⁻⁶⁾。それらのなかで、抗 MRSA 薬を病院の薬剤部門から払い出す際に、医師に使用届を書面にて提出させる方法がよく用いられている。この方法を用いると、抗 MRSA 薬の使用量減少につながるという^{3,4)}。すなわち、抗 MRSA 薬を必要としない患者への投与を制限することにより、不適正な薬物治療を防止しようとするものである。しかし、紙媒体での届け出による管理については、その保管や提出時の煩わしさに加え、使用期間のチェックまでは厳密に行えないことが問題点として挙げられている³⁾。

旭川医科大学病院(以下、旭川医大病院と略す)は、病床数 603 床(2007 年 3 月現在)の特定機能病院である。感染対策については、院内感染対策委員会、感染制御部および infection control team(ICT)が活動を行っている。薬剤師は、院内感染対策委員会および ICT に、それぞれ 1 および 2 名配置されている。より厳格な抗 MRSA 薬の適正使用を目的として、旭川医大病院では 2004 年 4 月に TDM の依頼を院内の処方オーダ端末より可能とするシステムを構築し、現在に至るまで順調に運用している。さらに、TDM オーダとリンクした使用届入力システムを開発し、2006 年 2 月下旬より運用を開始した。本システムは、医師が MRSA への適応を有する薬剤を処方する際、届け出事項入力画面の必要事項を入力しなければ薬剤のオーダができない仕組みになっている。そのうえで、TDM が必要な薬剤のオーダ時は、TDM オーダ画面が自動起動するよう設定されている。すなわち、使用届入力画面にて抗 MRSA 薬の使用状況の把握、起炎菌に対する評価を行い、TDM オーダを自動起動する

ことにより抗菌薬治療域濃度の確保・副作用防止を目的とする。くわえて、本システムは任意の期間における抗 MRSA 薬使用中患者を抽出可能であるため、薬剤師が届け出内容を効率的にチェックすることができる。本システム運用による効果について、医薬品適正使用や、リスクマネジメント、医療経済などの面から、運用前後 1 年間の状況を評価した。

方 法

1. システムの概略

旭川医大病院で採用している抗 MRSA 薬は、注射薬として VCM, ABK, TEIC, LZD, 内服薬として VCM 散, LZD 錠, 外用薬としてムピロシン鼻腔用軟膏である。これらのうち、届け出対象薬剤はムピロシンを除くすべてであり、薬剤部での TDM 対象薬剤は VCM, ABK および TEIC の 3 つの注射薬である。

入院患者・外来患者を問わず、医師が処方・注射オーダを行う際、前述の薬剤が含まれている場合は、「抗 MRSA 薬使用届け出書」入力画面が自動起動する(図 1)。この際、患者情報はもちろんであるが、使用目的も必須入力項目となっている。また、処方期間は 7 日以内となるように制限がかかっている。7 日以上継続して投与が必要な場合は、再度、使用届けを入力する必要がある。この使用届けは、随時、薬剤部および感染制御部においてチェックを受け、不適切な使用目的および用法・用量が設定されている場合は、その治療計画に介入することとなっている。さらに、本システムにおける特徴的な機能として、オーダされた薬剤が TDM 対象薬剤である場合は、「TDM 薬物血中濃度測定依頼入力画面」が自動表

検査項目	検査値	検査日
1 WBC	14.45	16
2 RBC	3.93	16
3 ALB	3.1	16
4 ALP	304	16
5 AST(GOT)	26	16
6 ALT(GPT)	30	16
7 S-BUN	28	16
8 S-CRE	0.54	16
9 CRP	4.22	16
10		

図 1. 抗 MRSA 薬使用届け出の入力画面
患者情報データは、最新のデータが自動取得される。
「使用目的」は、必須入力項目である。

示される(図2)。これはTDMを強制するものではなく、医師がTDM不要と判断した場合や、すでにTDMが実施されている場合など、必要に応じてキャンセル可能とした。また、本自動起動システムは、抗MRSA薬に限らず、任意の薬剤をグループ化して登録し、オーダー時に自動起動させることも可能としている。

2. 薬剤師による抗MRSA薬の適正使用チェック方法

TDM担当薬剤師は、週に最低2回、本システムから一定期間を設定し(過去・未来のそれぞれ最大1カ月までチェック可能)、使用届け登録済みの症例を抽出する。図3のような抗MRSA薬使用届け一覧表を、そのままComma Separated Values(CSV)出力する。この抗MRSA薬投与中患者一覧表から、次に示す基準に該当する症例をピックアップする。

1) 有効性に問題のある症例

投与期間が長期(2週間以上)に渡っているもの、投与開始から3日間以上経過しているが、C反応性蛋白(CRP)、発熱、WBCなどの臨床検査データに改善のみられていない症例。すなわち、治療域濃度に達していない可能性がある症例である。これらのデータは旭川医大病院では電子カルテ、処方オーダーリングシステムの臨床

検査の項目から参照可能である。

2) 安全性に問題のある症例

腎機能(血清クレアチニン値)、体重、年齢などの届け出データより、用法用量が明らかに常用量から逸脱している症例。例えば、血清クレアチニンが施設基準値よりも高い症例については、血液透析施行中か否かを当該症例の処方・注射オーダー画面を参照し、問題があると判断された症例をピックアップする。必要に応じ、薬剤の専用解析ソフトでシミュレートし、処方医師に連絡し、血中濃度確認および至適用法・用量設定の必要性について説明し、TDMを依頼するよう提案する。

3. データ抽出期間および対象患者

TDMと連動させた抗MRSA薬使用届けシステムは、2006年2月22日から運用を開始した。その前後の1年間、すなわち、本システム導入前の2005年2月22日～2006年2月21日と、導入後の2006年2月22日～2007年2月21日の期間を対象として、各種抗MRSA注射薬の使用バイアル数あるいは錠数、TDM依頼件数などを集計した。

図2. TDM オーダー画面

測定日(採血日) 2005/03/01 【土日、祝祭日のTDM依頼につきましては、事前に薬剤師部へお問い合わせください】

対象薬剤 抗MRSA薬 バンコマイシン(MEEK)(注射) 依頼医師 測定目的

患者番号 999928 入院日 患者氏名 廻川 光太郎 退院予定日 診療科

生年月日 1970年02月02日 入院病棟 フリーコメント

性別 男 身長 160 cm 体重 50 kg 年齢 37歳10ヶ月

投薬採血スケジュールガイド図 (血中濃度)

MRSAの検出 検出なし 検出あり その他の感染

医師による入力

※Dの点滴速度を入力すると、下の採血予定時間が計算されます

D = 点滴時間 開始時間 2005/03/01 11:05 終了時間 2005/03/01 12:05

採血予定時間

自動設定

処方履歴(過去1週間の対象薬剤処方履歴)

薬剤名称	単位	用法/手技	12/20	12/21	12/22	12/23	12/24	12/25	12/26
バンコマイシン	V	1日1回24時間毎	2	2	2	2	2	2	2

対象薬剤処方履歴

特記事項

オーダー実行 キャンセル

図2. TDM オーダー画面

TDM対象の抗MRSA注射薬がオーダー入力されると自動的に起動される(適宜キャンセル可能)。

「TDM依頼入力画面」では、点滴開始時間を医師が入力すると測定予定時間が自動計算される。依頼を実施ボタンで確定させると、「TDM依頼入力画面」は採血実施時間の項目がある「TDM依頼実施入力画面」となり、点滴と採血管用バーコードシールが出力される。点滴および採血の実施は、バーコード入力によってベッドサイドで行われる。したがって「TDM依頼実施入力画面」には、正確な実施時間が自動入力される。

オーダー日	患者番号	患者名	薬剤名	病棟	依頼科	依頼医師
1	2006/03/06		タコソット注射用 200mg	9-東	第一外科	
2	2006/03/06		塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g	5-西	第三内科	
3	2006/03/08		ハベカン注射液 100mg 2ml	9-東	第一外科	
4	2006/03/08		タコソット注射用 200mg	9-東	第一外科	
5	2006/03/08		塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g	NICU	小児科	
6	2006/03/08		ハベカン注射液 100mg 2ml	9-東	第一外科	
7	2006/03/08		塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g	NICU	小児科	
8	2006/03/08		塩酸バンコマイシン散 500mg	6-東	第二外科	
9	2006/03/08		塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g	9-東	第一外科	
10	2006/03/08		塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g	ICU	第一外科	
11	2006/03/08		塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g	ICU	第一外科	
12	2006/03/08		ハベカン注射液 100mg 2ml	5-西	第三内科	
13	2006/03/08		塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g	5-西	第三内科	
14	2006/03/08		ハベカン注射液 100mg 2ml	9-東	第一外科	
15	2006/03/08		塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g	9-東	第一外科	
16	2006/03/08		タコソット注射用 200mg	9-東	第一外科	
17	2006/03/08		塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g	4-西	小児科	

図3. 抗MRSA薬使用一覧例

①検索条件の入力欄：オーダー日範囲…最大一カ月間の範囲で指定することが可能(未来日も可能). ②「TDM文書」の参照：TDMレポートの閲覧が可能. ③「CSV出力」：表示結果を外部出力することが可能(エクセルファイル等へ変換可能).

結果および考察

1. 本システムの運用が抗MRSA薬使用量に及ぼす影響

届け出制導入後1年間の抗MRSA薬使用量は、全体として753本(LZD錠は、1錠を1本とした)の減となった(図4A)。その内訳であるが、VCM注射用が5823本から4648本へと1175本の減、TEIC注が442本から360本へと82本の減となった。なお、VCM注射用については、本システム導入後の2006年6月より、先発品から後発品へ変更されており、本集計上は合算処理している。一方で、ABK注、LZD注および錠については、届け出制導入後に増加を示した。LZDの使用増加は、2005年にはVCM耐性腸球菌に対する適応のみであったが、2006年4月よりMRSAに対する適応が追加されたことによるものである。抗MRSA薬全体としての使用量が減少し、さらにVCMについては後発品へと切り替わったことから、抗MRSA薬使用額(納入価格ベースにて算出)についても使用届導入前年と比較して約270万円の減少となった(図4B)。なお、標準的なMRSA治療における1日の薬剤使用量は、VCMは4本(2g)であり、他の薬剤は2本あるいは2錠である。LZD以外の抗MRSA薬の用量は腎機能に依存するが、標準的な用量で換算すると、82.75日分の抗MRSA薬の使用が減少したことになる。LZDの薬価は、VCM耐性腸球菌(VRE)

のオーファン薬剤として認可されたまま維持されている。そのため、標準的なMRSA治療の1日薬価としては、他の薬剤の約3倍近くにも達する。参考までにこの結果は、本システム導入後にLZDが抗MRSA薬として使用され始めたことと、VCMが本システム導入後に後発品に切り替わったことが加味されたものである。一方で、本システム運用前後の旭川医大病院におけるMRSA検出患者数は、2005年で675件で、2006年は753件と微増した。このことは、薬剤使用量の減少は、MRSA検出患者減少によるものではないことを示す。新規抗MRSA薬LZDに関しては届け出の理由に基づいた監視・介入体制のみをとっているが、今後は、本システムを利用した抽出データをもとにして、さらにチェックを強化していく必要があると考える。また、LZDは、AUC/MICが100以上でないことと効果が低く⁷⁾、副作用の骨髓毒性は代謝物によると推定されていて、この代謝物は腎排泄型である⁸⁾。このことは、現在LZDはTDMの対象となっていないが、最大限の効果と重大な副作用の防止のためTDMができる体制を作る必要があると思われる。

2. 本システム導入によるTDM依頼件数への影響について

前述のように、2004年4月から処方オーダーリングシステムと連動したTDMオーダーシステムを運用してきたが、抗MRSA薬使用届け出システム導入時に、TDM

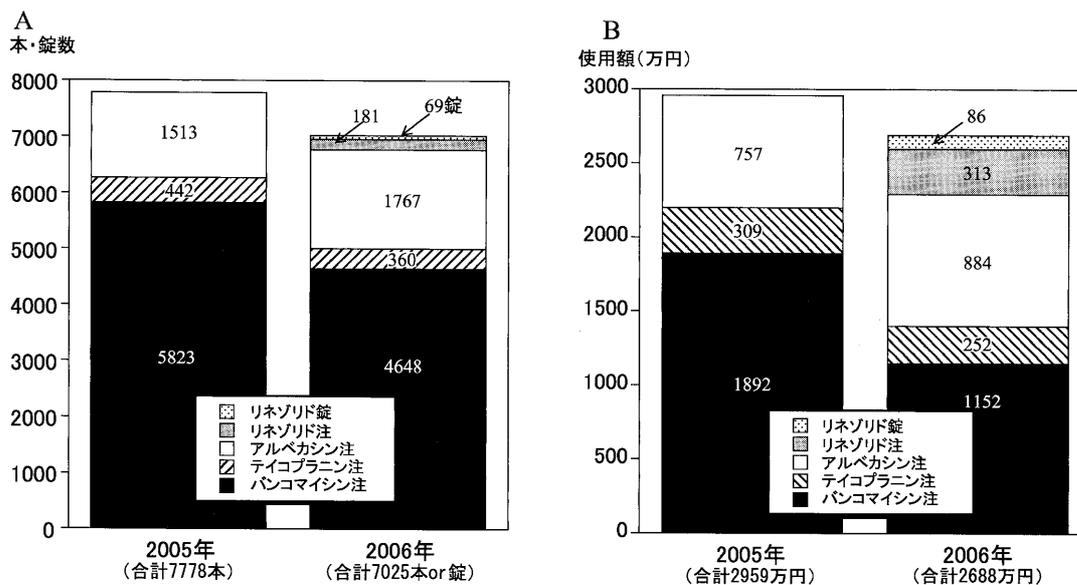


図4. 使用届システム導入前後各1年間での抗MRSA注射薬の使用量(A)と使用金額(B)の比較

調査期間：導入前；2005年2月22日-2006年2月21日

導入後；2006年2月22日-2007年2月21日

(届け出システム運用開始日：2006年2月22日)

バンコマイシン注は、2006年7月中旬より後発品に変更。2006年のバンコマイシンをすべて先発品に換算すると、抗MRSA薬総購入金額は2005年度とほぼ同等になる。リネゾリド(注・錠)は、総数の3.5%であるが、購入金額ベースでみると全体の14.9%に達する。

オーダー画面が自動的に起動する機能を追加した。この機能追加により、抗MRSA薬のTDM件数はほぼ倍増した(表1)。これは、本システムを利用して初回処方と同時にTDMをオーダーする例が増えたことのほか、TDM担当薬剤師に初回投与量設定を依頼するケースが増加したことによる。初回投与量設定依頼の連絡を受けたときは、あわせて近日中にTDMを行うよう提案している。さらに、届け出の内容をチェックし、TDMを行うよう医師に提案する業務も日常的になった(表2)。

表1. 使用届けシステム導入前後各1年間での抗MRSA注射薬TDM依頼件数

抗MRSA薬	TDM実施件数		
	運用前	運用後	増
バンコマイシン	99	138	39
アルベカシン	15	75	60
テイコプラニン	21	33	12
合計	135	246	111

運用前：2005年2月22日-2006年2月21日
運用後：2006年2月22日-2007年2月21日
(システム運用開始日：2006.2.22より)

3. 抗MRSA薬使用届けとTDM

本システムは処方オーダーリングシステムとTDMオーダーが連動して機能しているため、指定した特定期間内で抗MRSA薬を投薬中の患者一覧を表示させることができる。したがって、投与開始時期だけではなく、患者の状態推移を追跡することができるため、治療中の問題患者を容易に抽出することが可能である。表2に示すように、本届けシステムを介して有効性または安全性上も問題ありと考えられた抗MRSA薬の処方(LZDを除く)入力がされた患者の割合は、実に25%以上となった。また、疑義照会によってTDMが実施された率も半数近くになった。

VCM過量投与の未然防止につながった代表的事例を図5Aに示す。届け出内容を本システムより抽出すると、その日に緊急入院となった体重30kgの65歳女性患者に対して、VCM注射薬1gを1日3回とオーダーされていた。ただちに処方医師に確認したところ、他院からの継続でこの用法・用量で使われていたとのことであった。しかし、明らかに過量投与が疑われ、すでに2回(2g)投与されていたため、すぐにTDMを行うよう助言した。測定結果は、2回目の投与終了3時間後で38.42 μg/mLを示し、C_{max}は副作用発現域に達していることが推定された。翌日昼まで休薬し、750mgを1日1回とする処方を提案し変更となった。最初の処方で投与継

表2. 抗MRSA薬使用届け出のチェックにより疑義照会后TDM実施に至った件数

年月	患者数	疑義照会件数*			疑義照会後のTDM実施件数*			抗MRSA薬TDM 総件数(患者数)
		有効性 ^{a)} (患者数)	安全性 ^{b)} (患者数)	疑義照会 率(%)**	有効性 (患者数)	安全性 (患者数)	実施率 (%)***	
2006.6	39	10 (10)	3 (3)	33.3	4 (4)	1 (1)	38.5	19 (13)
2006.7	32	6 (6)	2 (2)	25.0	1 (1)	2 (2)	37.5	18 (12)
2006.8	40	6 (6)	3 (3)	22.5	2 (2)	0 (0)	22.2	10 (7)
2006.9	32	10 (10)	1 (1)	34.4	2 (2)	0 (0)	18.2	6 (6)
2006.10	32	4 (4)	4 (3)	21.9	3 (3)	0 (0)	42.9	24 (16)
2006.11	35	6 (3)	3 (3)	17.1	1 (1)	1 (1)	33.3	39 (18)
2006.12	38	9 (9)	2 (2)	28.9	7 (7)	1 (1)	72.7	24 (16)
2007.1	31	7 (7)	6 (6)	41.9	4 (4)	3 (3)	53.8	23 (14)
2007.2	30	8 (7)	1 (1)	26.7	5 (5)	1 (1)	75.0	21 (14)
2007.3	35	7 (5)	4 (4)	25.7	6 (6)	0 (0)	66.7	29 (16)
2007.4	40	6 (5)	2 (2)	17.5	3 (3)	1 (1)	57.1	29 (20)
合計	384	79 (72)	31 (30)	26.6	38 (38)	10 (10)	47.1	242 (152)

*システムから抽出した情報によって疑義照会となった件数およびTDM実施件数を示しているが、一部に同一患者に対して2回疑義照会およびTDMを行ったケースが含まれる。

患者数からの疑義照会率。*疑義照会患者数からの実施率。

a)抗MRSA薬を投与開始後数日経過してもCRPなどの臨床検査値に改善がみられない、熱が下がらないなど、データ上感染症状が改善されていないと考えられる場合や、事前の血中濃度シミュレーションにより血中濃度が十分有効域に達していない可能性がある場合など。

b)体重や腎機能(透析の有無なども)などのデータを参照しながら、過量投与と思われる場合など。

続した場合、トラフ濃度は54.98 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 C_{max} は100.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と予測され、数日以内に非常に危険な状況になっていたと推測される。この症例以外にも、血液透析や小児への過量投与へとつながる事例がいくつか発見され、本システムはこうした過量投与を防止するうえで、医療安全へと寄与しており、抗MRSA薬のリスクマネジメント上も、非常に有用であると考えられる。

さらに、抗菌薬の有効性の面から問題があった処方安全性の面で問題があった処方の倍以上であった(表2)。実際に、検査データが改善しない例に対してTDMを実施するよう処方医師に提案すると、有効血中濃度に達していないケースが多々認められた。図5Bに、VCMの有効性の問題から疑義照会を行いTDMを実施した例を示す。急性硬膜下血腫の体重61.1kgの66歳男性患者に、セフトゾブラン0.5gが1日2回投薬されていた。検査値が一向に改善されないためMRSA肺炎を疑い、VCM注射薬0.5gが1日2回投与の届け出がなされた(図1)。しかし、薬剤師がチェックした時点でも検査値

等は改善の傾向がなく(図5B)、疑義照会后TDM実施となった。推奨用法・用量で維持したところ、徐々に検査値および発熱が改善した。抗菌薬の有効性は、pharmacokinetics/pharmacodynamics(PK/PD)パラメータを利用して評価される試みが数多くなされてきた^{9,10}。アミノグリコシド系に属するABKは、濃度依存的に殺菌作用を示す薬剤であり、 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ が抗菌作用の良い指標となることがよく知られている。しかし、本薬剤の添付文書中の用法・用量は「1日150~200mgを2回に分け」であり、この用法・用量で成人の正常腎機能患者に使用すると有効血中濃度に達しない場合が多いことが知られている⁹。実際に、TDMを実施すると、有効血中濃度に達していないケースが多々認められた。その結果、ABKのTDM件数は本システム導入前年に比べて著しく増加した。このような症例の検出は病棟業務のなかでも行えるが、本届け出システムの活用によってより容易にもれなく実施できたと思われる。つまり、届け出入力事項のみを閲覧することで、抗MRSA薬の適正使用上問題あ

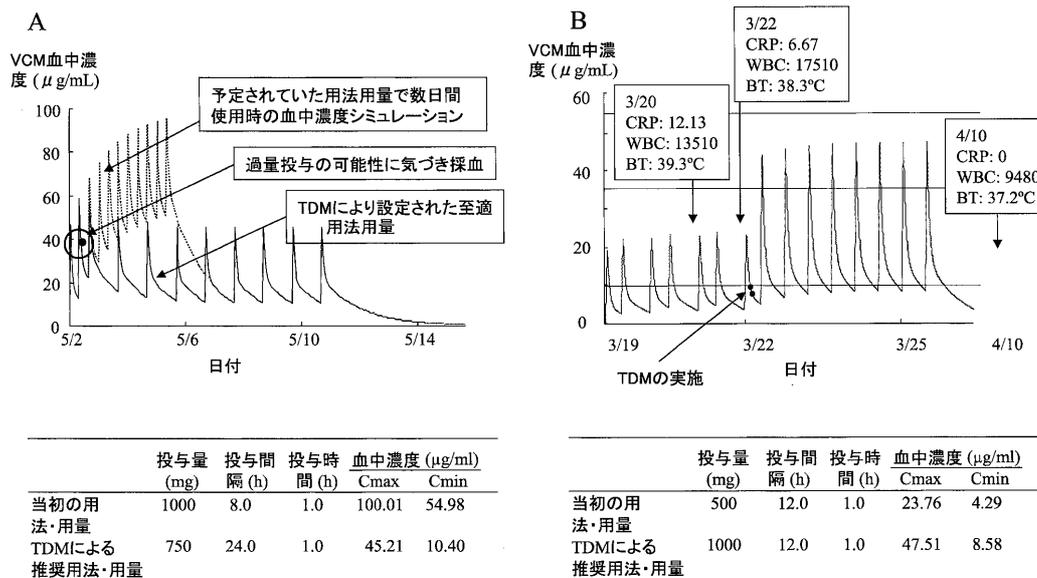


図5. 届け出内容のチェックにより、過量投与が疑われた例(A)と有効性に問題があった例(B)
 (A): 緊急入院となった体重 30 kg の 65 歳女性患者に対して、VCM 注射薬 1 g を 1 日 3 回とオーダされていた。過量投与が疑われ、TDM を実施した。翌日昼まで休薬し、750 mg を 1 日 1 回とする処方を変更となった。
 (B): MRSA 肺炎を疑い、VCM 注射薬 0.5 g が 1 日 2 回投与の届け出がなされた(図 1)。しかし、薬剤師がチェックした時点でも検査値等は改善の傾向がなく、疑義照会後 TDM 実施となった。推奨用法・用量で維持したところ、徐々に検査値および発熱が改善した。

りと考えられる場合、薬剤師が医師に TDM の必要性を提案することで、効率的に抗 MRSA 薬の適正使用推進が実施できるようになった。

より適正な抗菌薬の使用を目指し、抗 MRSA 薬の処方オーダ時に抗 MRSA 薬使用届け出の入力画面が自動的に立ち上がるシステムを開発した。このシステムは、任意の期間における抗 MRSA 薬使用患者を一覧で表示できるため、薬剤師や ICT メンバーがチェックすることによって、より適正な薬剤使用に貢献するものと考えられる。

引用文献

- 1) 田中亮裕, 末丸克也, 守口淑秀, 荒木博陽, バンコマイシンに対する TDM 介入の影響～投与バイアル数, 投与日数の調査, 日本病院薬剤師会雑誌, **42**, 759-761 (2006).
- 2) 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, 土屋照雄, 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**, 985-996 (2006).
- 3) 河井良智, 松田俊之, 戸島洋一, 注射用バンコマイシン使用届け出制導入の処方への影響, 環境感染, **18**, 329-332 (2003).
- 4) 田中宏明, 植田正, 福田隆, 井川澄人, 岩城正宏,

抗 MRSA 薬に関する許可制導入とその効果, 日本病院薬剤師会雑誌, **42**, 1199-1202 (2006).

- 5) 奥貞智, 中浴伸二, 山本健児, 喜田勝也, 片岡和三郎, 永井謙一, 春田恒和, 関庚善, 小野坂敏見, 梅澤智佐江, 神戸市立中央市民病院における勧告実施前後におけるバンコマイシン点滴静注処方の変化, 医療薬学, **31**, 1019-1026 (2005).
- 6) S. Harbarth, Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-recent advances and future challenges, *Clin. Microbiol. Infect.*, **12**, 1154-1162 (2006).
- 7) T. Whitehouse, J.A. Capeda, R. Shulman, L. Aarons, R. Nalda-Molina, C. Tobin, A. MacGowan, S. Shaw, C. Kibbler, M. Singer, P.R. Wilson, Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill, *J. Antimicrob. Chemother.*, **55**, 333-340 (2005).
- 8) Y. Lin, V.C. Wu, I.J. Tsai, Y-L. Ho, J.J. Hwang, Y.K. Tsau, C.Y. Wu, K.D. Wu, P.R. Hsueh, High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **28**, 345-351 (2006).
- 9) 小林昌宏, 齊京明子, 相馬一玄, 矢後和夫, 砂川慶介, PK/PD 解析に基づく arbekacin の至適投与法, 日本化学療法学会雑誌, **54**, 18-24 (2006).
- 10) S. Sato, Y. Tanigawara, M. Kaku, N. Aikawa, K. Shimizu, Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of arbekacin for treatment of patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **50**, 3763-3769 (2006).