

病院の医療情報データを活用した薬物治療の
有効性及び安全性の評価に関する研究

日本大学医学部附属板橋病院薬剤部

福島 栄

目 次

序章	1
基礎となる原著論文	3
第 1 章 医療情報データを用いた薬物治療の安全性の評価	4
第 1 節 腎機能低下を有する高齢者に対する酸化マグネシウムの長期服用の安全性 に関する検討	4
1. はじめに	4
2. 方法	5
3. 結果	6
4. 考察	11
第 2 節 血清カリウムレベルおよび高カリウム血症リスクに対するアンジオテンシ ン II 受容体遮断薬の効果：遡及的シングルセンター解析	14
1. はじめに	14
2. 方法	15
3. 結果	18
4. 考察	24
第 2 章 医療情報データを用いた薬物治療の有効性と安全性の評価	26
第 1 節 <i>Enterococcus faecium</i> 菌血症患者におけるバンコマイシンの薬物動態/薬力 学的解析：レトロスペクティブ・コホート研究	26
1. はじめに	26
2. 方法	27
3. 結果	30
4. 考察	38

総括	43
謝辞	46
引用文献	47

病院の医療情報データを活用した薬物治療の有効性や安全性の評価に関する研究

序 章

2010年4月に厚生労働省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」が通達され、2012年4月には病棟薬剤業務実施加算が算定可能となり、医療チームの一員として処方に対する疑義照会や薬剤の情報提供といった単一的な職務だけではなく、治療効果や医療の安全面における貢献が求められている。また、厚生労働省「医師の働き方改革に関する検討会（2019年3月）」は、2024年4月に「医師の時間外労働上限」を設け、タスクシフティングを促すといった医師の働き方に関する方針を打ち出した¹⁾。タスクシフティングとは、医師が担う業務を、病院勤務の薬剤師・看護師などのコメディカルスタッフへ業務移管・共同化し、医師への業務集中を軽減しようという働きかけのことである。厚生労働省が進める「医師の働き方改革を進めるためのタスク・シフト/シェアの推進に関する検討会」において、医師から薬剤師へのタスク・シフトが検討されている項目には、ハイリスクな部門（手術室や集中治療室（ICU）、救急救命等の急性期）での薬剤業務、「事前に作成・合意されたプロトコール（規定）」に基づく薬剤投与や薬剤変更（含量規格や剤形等）、処方に関する提案（患者の服薬状況をモニターしながら、その効果や副作用の発現状況を評価し、必要に応じて処方医への情報提供や、処方内容の見直しを提案）が挙げられている²⁾。

病院における薬剤師の業務は、これまでは調剤や医薬品管理等の薬剤部内での業務が主であったが、超高齢社会や医療の高度化により、重症度の高い患者への対応に加え、併存疾患を多く有し、薬物治療が複雑な高齢者への対応が増加するなどの変化が生じている。このような中でも常に、医療の現場からエビデンスを構築し、その情報を発信し

続けることは、患者の医療を有効かつ安全なものにするために重要である。

日常診療下における医薬品使用後の薬物療法の安全性の評価に、最近では大規模なレセプトデータを利用した報告が増えてきているが、レセプトデータには臨床検査値が含まれていないこと、一部の企業が提供するデータには高齢者が含まれていないといった限界があるため、比較的小規模なデータであっても病院に蓄積された臨床検査値を含む医療情報データを活用することは有用な可能性がある。

本論文では、最初に病院における医療情報データを用いて薬物治療の安全性を評価し、次に薬物治療の有効性と医薬品使用後の安全性を評価するため、病院の医療情報データを活用した研究を行った。第1章、第1節では、腎機能低下を有する高齢者に対する酸化マグネシウムの長期服用の安全性に関する研究、第2節では、アンギオテンシンⅡ受容体遮断薬による血清カリウム値と高カリウム血症発生リスクへの影響に関する研究、第2章では、*Enterococcus faecium* 菌血症患者におけるバンコマイシンの薬物動態/薬力学的解析の検討に関する研究を行った。

本稿で検討する上記すべての研究について、利益相反はなかった。

基礎となる原著論文

- (1) A Study on the Safety of Long-term Magnesium Oxide Administration in Elderly Patients with Impaired Renal Function

Sakae Fukushima, Toru Imai, Taku Fujieda, Dai Tsurusaki, Shinji Hidaka, Norikazu Kikuchi

Japanese Journal of Drug Informatics, 23(3), 129-134, 2021.

- (2) Effects of angiotensin II receptor blockers on serum potassium level and hyperkalemia risk: retrospective single-centre analysis

Sakae Fukushima, Manami Oishi, Hiroya Aso, Kifumi Arai, Yuuki Sasaki, Naohiro Tochikura, Susumu Ootsuka, Noriyasu Fukuoka, Nobuhiro Ooba, Norikazu Kikuchi

European Journal of Hospital Pharmacy, ejhpharm-2021-002739, 2021.

- (3) Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in patients with *Enterococcus faecium* bacteremia: A retrospective cohort study

Naohiro Tochikura, Chiaki Matsumoto, So Iwabuchi, Hiroya Aso, Sakae Fukushima, Susumu Ootsuka, Nobuhiro Ooba, Masaki Ishihara, Hideto Nakajima, Hiroshi Umemura, Tomohiro Nakayama

European Journal of Hospital Pharmacy, ejhpharm-2022-003672, 2023.

第1章 医療情報データを用いた薬物治療の安全性の評価

第1節 腎機能低下を有する高齢者に対する酸化マグネシウムの長期服用の安全性に関する検討

1. はじめに

酸化マグネシウム(MgO)は、難吸収性の無機塩で腸内にとどまり、その浸透圧により腸管内に水分を移動させ、腸管内容物を軟化増大させることで排便を促進する塩類下剤である。慢性便秘症診療ガイドラインにおいては、重篤な有害事象を呈せず、安全性が高いとの理由より、第一選択薬として推奨されており³⁾、日本においてはおよそ1千万人に下剤として繁用されている⁴⁾。MgOは診療科によらず処方されることも多く、腎機能が低下している患者や高齢者の長期服用にて、高Mg血症の発症^{5,6)}や死亡事例^{7,8)}が報告されていることから適正使用が重要となる。

高齢者は加齢による消化器の運動機能の低下により弛緩性便秘をきたしやすく、下剤を長期間内服していることが多い⁹⁾。また、生理機能の低下や様々な病態の合併症として、腎機能の低下を呈している頻度が高く、高齢者はMgOによる高Mg血症発症の高リスク群といえる。しかし、これまでのMgOによる高Mg血症の危険因子を解析した報告では、若年者や壮年者を含んだ患者や^{10,11)}、服用期間を考慮せず調査期間内にMgOの服用と血清Mg濃度を測定している患者を対象とする^{12,13)}など、長期間服用に加え腎機能低下している高齢者のみを対象とした臨床研究は行われていない。

そこで本研究では、MgOを長期間内服している軽度から高度の腎機能低下を有する高齢者を対象として、MgOの安全性について検討した。

2. 方法

2-1. 対象患者と調査項目

2014年10月～2019年2月に日本大学病院において、MgOが6カ月間以上処方され継続的に血清Mgの測定が行われていた65歳以上かつ腎機能低下患者を対象とした。本研究は観察研究であるため、対象患者の選択に際し、ランダム化は行っていない。なお、腎機能低下はCKD診療ガイドライン2018における推算糸球体濾過量(eGFR)を区分とした重症度分類より、軽度から高度低下 ($15 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$) とした¹⁴⁾。調査項目は、年齢、性別、身長、体重、eGFR、電解質濃度(Mg, Ca, P)、MgOの投与量を調査項目とし、調査期間内でMgO服用終了あるいは観察期間の終了した時点を観察終了時として、服用開始前の値と比較した。さらに、MgOの内服量(1,000mg未満, 1,000mg以上)、腎機能別に軽度低下群 ($45 \leq \text{eGFR} < 60$)、中等度から高度低下群 ($15 \leq \text{eGFR} < 45$) に分けて基準値と観察終了時の血清Mg濃度およびeGFRを比較した。先行研究¹²⁾では、高マグネシウム血症の危険因子は1,000mg以上の経口投与であり、1,000mgを基準として分類した。

2-2. 統計解析

患者背景、臨床検査値等の2群間の数量データの比較にはShapiro-Wilk W-検定を行い、正規分布に従う場合はstudentのpaired t-test, 正規分布に従わない場合にはMann-Whitney U-検定を行った。なお、統計ソフトはSAS (バージョン7.1; SAS Institute Japan (株), 東京) を用いた。各検定における有意水準は $p < 0.05$ とした。

2-3. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に即して行った。また、本研究の実施および公表については日本大学病院倫理審査委員会の承認を得た(承認番号

20160904).

3. 結果

3-1. 患者背景

研究期間に MgO を処方された 65 歳以上の外来患者数は 4,143 人であり，そのうち 6 カ月以上処方されているのは 1,655 人であった．そのうち 30 名（男性 15 名，女性 15 名）の患者が本研究に組み込まれた．患者選択の流れと患者背景をそれぞれ図 1 と表 1 に示す．年齢の中央値（範囲）は 81(68-92)歳，MgO の 1 日投与量の中央値は 750 mg (330-2,000)mg，平均服用日数は 593.3 ± 334 日(中央値 584.5 日)，1 日平均 1,000mg 以上内服していたのは 7 名であった．対象患者の平均 eGFR 48.8 ± 9.2 (mL/min/1.73m²) であり，腎機能別では $45 \leq \text{eGFR} < 60$ が 17 名， $30 \leq \text{eGFR} < 45$ が 12 名， $15 \leq \text{eGFR} < 30$ が 1 名であった．

3-2. 服用開始前と観察終了時の患者背景の比較

服用開始前と観察終了時における患者背景を比較した(表 2)．投与量や eGFR に有意な変化は認められなかった．また，血清 Ca や P 濃度についても変化は認められなかった．

3-3. MgO 服用による血清 Mg 濃度の変化

対象患者の服用開始前および観察終了時の血清 Mg 濃度を比較したが，有意な変化は認められなかった(図 2)．また，1 名が観察期間中に Mg 濃度 2.7mg/dL となったが，異常高値を示すものではなく重篤な症状は認められなかった．

次に対象患者を MgO の投与量にて 1,000mg 未満群，1,000mg 以上群に分けて比較したところ，両群とも前後での血清 Mg 濃度および eGFR の有意な変化は認められなかった(図 3)．さらに，腎機能に応じて軽度低下群 ($45 \leq \text{eGFR} < 60$)，中等度から高度低下群 ($15 \leq \text{eGFR} < 45$) に分けて比較したが，いずれの群においても有意な変化は認め

られなかった (図 4).

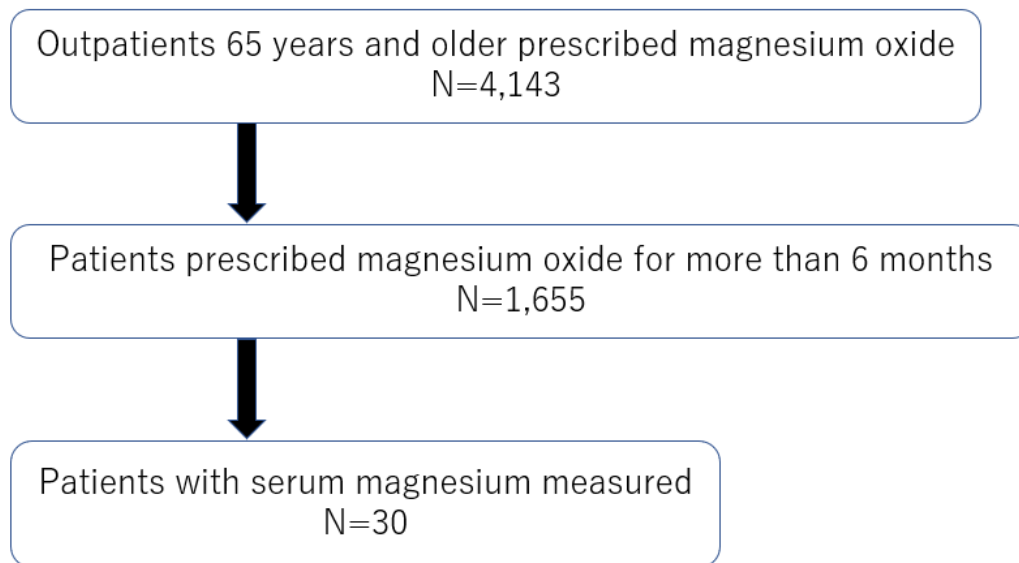


図 1 患者選択の流れ

表 1 対象患者の背景

Total number		30
Age (years) (range)		81 (68-92)
Gender (male/female)		15/15
Dosage of daily magnesium oxide (mg) (range)		750 (330-2000)
Duration of administration (days)		593.3±334 [#]
Median duration of administration (days) (range)		584.5 (112-1744)
Dosage of daily magnesium oxide ($\geq 1,000$ mg/ $< 1,000$ mg)		7/23
CKD stage(%)	45 \leq eGFR < 60	17(56.7%)
	30 \leq eGFR < 45	12(40%)
	15 \leq eGFR < 30	1(3.3%)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)		48.8±9.2 [#]

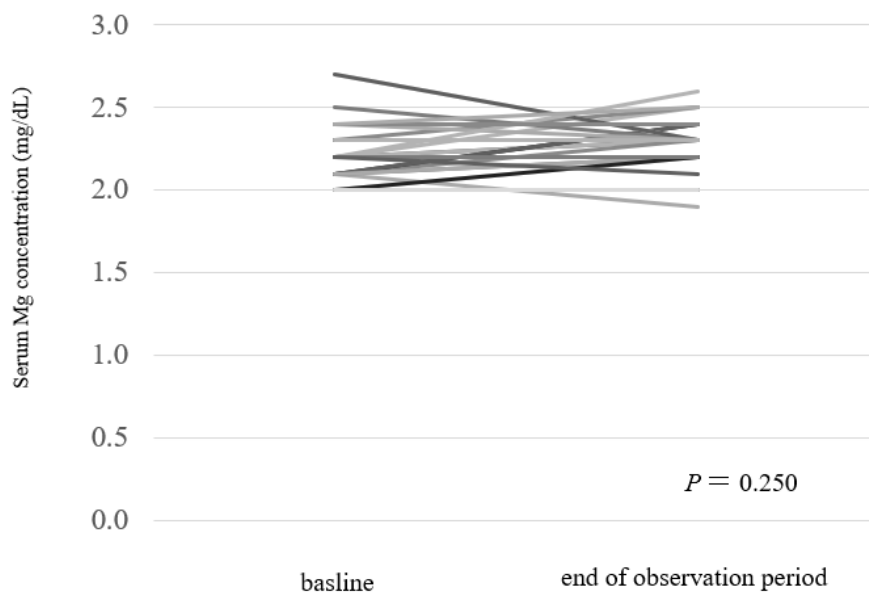
#Data is displayed as mean \pm S.D

表 2 MgO 投与開始前と終了時の患者背景の比較

	before	after	<i>p</i> -value
Dosage (mg/day)	858.70 \pm 398.00	869.70 \pm 431.90	0.845
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	48.20 \pm 9.94	47.70 \pm 10.92	0.705
Serum Ca (mg/dL)	9.15 \pm 0.44	9.08 \pm 0.35	0.704
Serum P (mg/dL)	3.43 \pm 0.32	3.44 \pm 0.38	0.881

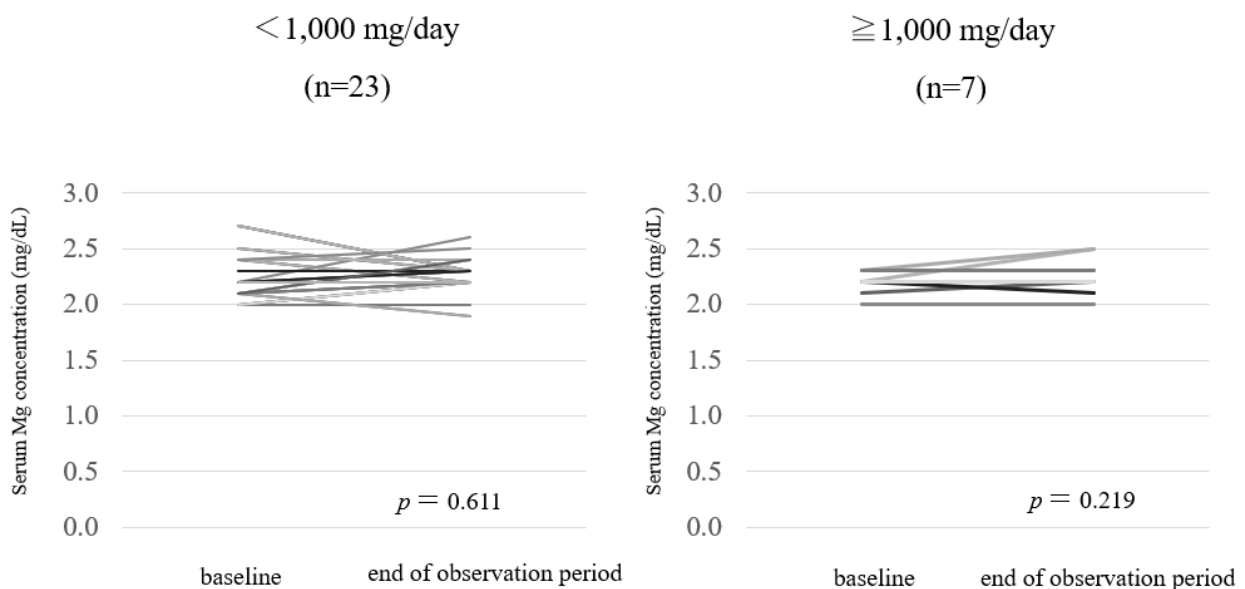
eGFR, estimated glomerular filtration rate

All data are displayed as mean \pm S.D



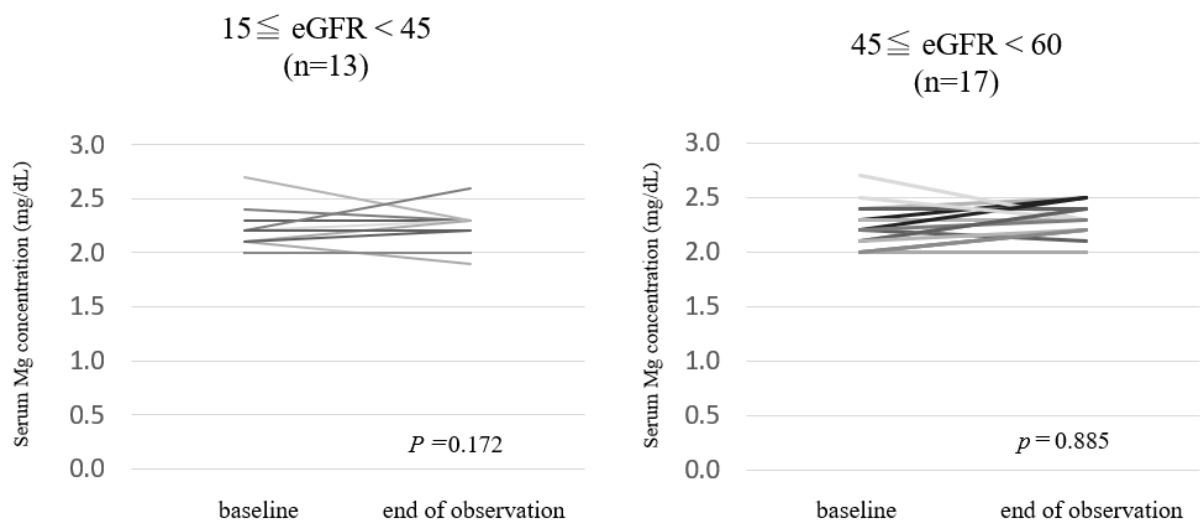
Comparison of the serum Mg concentrations for target patients before the initiation of drug therapy and at the end of the observation period.
No significant changes were observed

図 2 観察開始時および観察終了時の血清 Mg 濃度の変化



Comparison of the MgO doses in two groups. There were no significant changes in serum Mg concentrations or eGFR before and after MgO administration in either group.

図 3 MgO 投与量別の血清 Mg 値の変化



Renal function was assessed in patients in the mildly decreased group ($45 \leq \text{eGFR} < 60$) and the moderately to severely decreased group ($15 \leq \text{eGFR} < 45$). No significant changes were observed in either group

図 4 腎機能別の血清 Mg 値の変化

4. 考察

近年、プロスタグランジン系のクロライドチャンネルアクチベーターや胆汁酸トランスポーター阻害薬などの新規作用機序の下剤が販売されているが、現在もその導入のしやすさや安価なことで MgO が繁用されている。本研究では、軽度から高度の腎機能低下を呈している高齢者に対する 6 カ月以上の MgO 服用の安全性を検証した。その結果、服用開始時と終了時の血清 Mg に有意な変動は認められず、高 Mg 血症のハイリスク患者である腎機能低下かつ高齢者に対する長期服用の安全性が示唆された。

調査対象患者は、年齢の中央値は 81(68-92)歳、MgO の 1 日投与量の中央値は 750 mg (330-2,000 mg)、平均服用日数は 593.3±334 日(中央値 584.5 日)、eGFR 48.8±9.2 となり、これまでの MgO による高 Mg 血症の発症を検討した報告^{10~12)}と比較して、長期の観察期間かつ高齢者で腎機能低下の症例であった。対象患者の MgO 服用開始時と観察終了時の投与量や腎機能に有意な変化は認められなかった。血清 Mg は様々な電解質と関連して恒常性を維持しており、同じ 2 価イオンの Ca²⁺とヘンレループでの再吸収で競合する¹⁴⁾。つまり、高 Ca 血症では、この部分での Mg 再吸収が阻害され、尿中 Mg 排泄が増加することで血清 Mg が変動する。また、高リン血症は二次性副甲状腺機能亢進症を引き起こし血清 Ca 濃度の上昇を引き起こし¹⁵⁾、血清 Mg を変動することが考えられる。本研究では、このように、Mg に影響を与える Ca、P に有意な変化は認められなかった。

経口投与された Mg は主に空腸から吸収され、腎臓から排泄されることで調節されている¹⁶⁾。その吸収率は 25-65%と大きく変化し、血清 Mg 濃度が上昇した場合には吸収率が低下する¹⁷⁾。また、腎機能が正常であれば最大で 1 日 Mg で 6g 以上の腎排泄が可能であるため¹⁸⁾、血清 Mg 濃度が正常上限を超えて上昇することは稀である¹⁴⁾。しかし、高齢者は便秘症の持続による腸管拡張症、腸管運動機能低下などにより、摂取された Mg の総量は過剰ではないが腸管からの Mg 吸収の亢進により高 Mg 血症をきたした報告があり²⁰⁾、腎機能低下がなくとも高齢者は独立した危険因子となりうる。本研究では、

年齢の中央値 81 (68-92) 歳と高齢で、腎機能が軽度から高度低下($15 \leq eGFR < 60$)を呈し、6 か月以上 MgO を服用した患者を対象として Mg の変化を検討したが、有意な変化は認められなかった。

高 Mg 血症は、加齢よりも MgO の内服量および腎機能低下がリスクとなりうることが報告されている²⁰⁾。そこで、MgO の内服量にて 1,000g 未満、1,000mg 以上の群に分けて血清 Mg の変化を検討した結果、両群に有意な変化は認められなかった。既報では、内服量としては 1 日 1g 以上の MgO 摂取が高 Mg 血症のリスクとして報告されており¹⁹⁾、本研究では異なる結果となった。これは、腎機能として、 $eGFR \geq 45$ の患者では MgO を比較的安全に使用できるという報告があるが¹²⁾、 $eGFR$ がそれ以下の場合不明である。本研究においても 1,000mg 以上群の平均 $eGFR$ は 41.7 ± 7.05 と $eGFR$ 45 前後であることから $eGFR$ が 40 以上であれば安全に使用できることが示唆された。

そこで、次に腎機能の影響を検討するために腎機能別に解析を行った。軽度低下群 ($45 \leq eGFR < 60$)、中等度から高度低下群 ($15 \leq eGFR < 45$) に分けて血清 Mg の変化を検討したが、両群に有意な変化は認められなかった。血清 Mg 値は摂取量と排泄量のバランスによって保たれている²²⁾。そのため、腎機能が低下し、Mg の排泄量が低下した患者では、血清 Mg 値が上昇し、高 Mg 血症を発症しやすいという問題がある²³⁾。しかし、高齢者などで食事量の減少や Mg 含有量の少ない食事によって Mg 摂取不足が発生しやすく、低 Mg 血症の患者が多くいることが報告されている¹⁹⁾。つまり、高齢者は潜在的に低 Mg 血症のリスクが高いため、腎機能が低下している高齢者に MgO を長期に服用しても摂取量と排泄量のバランスがとれて血清 Mg の上昇が認められない可能性が示唆される。ただ、透析患者のような末期腎不全では蓄積により重篤な有害事象が報告されているため、注意が必要である²⁴⁾。

本研究の限界点として 2 点述べる。一つ目は、本研究では、New-user design²⁵⁾が用いられていない。このため、安全に MgO を継続可能な患者が多く対象患者として含まれ

たため、さまざまな指標について、ベースラインと使用後の間で差を見いだせなかった可能性が否定できない。大規模なサンプルサイズでの研究よりも、適切な方法論を用いた研究を行うことの方がより重要であると考えるので、今後は **New-user design** を用いて更に検討を行う必要がある。

二つ目として、対象患者が入院だけではなく、外来患者も含んでいたため、腎機能の評価を **eGFR** のみで行ったことである。**eGFR** の算出式には **SCr** が必要となるが、高齢者では筋肉量によるクレアチニンの産生低下があるため、腎機能障害が認められていても、**SCr** が上昇しにくいことがあげられる²⁶⁾。つまり、高齢者において **eGFR** が適切に腎機能を反映していない可能性もあり、腎機能を過大評価する恐れがある。ただ本研究では、**eGFR**<60 の高齢者を対象としているため、適切に腎機能が低下している症例を抽出できていると考えている。今後は、より正確に腎機能を把握するために複数の指標を用いて検討を行う必要があると考える。

本研究では、**MgO** を使用する患者の中で、高 **Mg** 血症のハイリスクとして示唆されている高齢者で腎機能障害を有する患者を対象として安全性を検討した結果、6 か月以上の長期服用においても忍容性が高いことが明らかとなった。本解析では対象患者が 30 名と少ないことが研究の限界である。今後は、症例数を蓄積して比較群を設定したデザインや新規使用者を対象としたさらなる検討が必要と考えている。

第2節 血清カリウムレベルおよび高カリウム血症リスクに対するアンジオテンシン II

受容体遮断薬の効果：レトロスペクティブシングルセンター解析

1. はじめに

高血圧は、冠状動脈性心臓病、脳卒中、一過性脳虚血発作、および糖尿病性腎症のよく知られたリスク因子である^{27~30}。高血圧の発生と有病率は、年齢と関連している^{31,32}。

わが国は超高齢社会となっているため、高血圧症の患者数は将来増加する可能性がある。したがって、血圧管理は、高血圧関連の合併症を防ぐために重要である。

高血圧治療の第一選択薬としていくつかの高血圧治療ガイドラインでは、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が推奨されている^{28~30}。日本では、ARB とカルシウムチャンネル遮断薬 (CCB) がすべての年齢層の患者における降圧薬として広く使用されているが³³、よく使用される薬剤の選択は国によって異なる^{34~38}。いくつかの ARB の利点は次のとおりである：タンパク尿の減少³⁹、糖尿病性腎症の進行に対する腎保護への影響^{40~42}。心不全への影響については、ロサルタンではそのリスクを 32% 減少させた⁴¹が、これは ARB に共通する効果ではない可能性がある⁴³。また ARB のなかでも、ロサルタンは尿酸 (UA) 値を低下させる^{44~47}。しかし、ロサルタンを含む ARB は高カリウム血症のリスクを高める^{48~50}。したがって、血清カリウム値およびクレアチニン値をモニタリングすることは重要である^{49,51}。米国におけるメディケアサービスのレセプトデータベースを使用した研究では、66 歳以上の患者で高カリウム血症の発生率が低い (0.5%) と報告されている⁵¹。しかし、スウェーデンでの研究では、ARB の新規使用者における高カリウム血症の発生率が比較的高い (5.6%) と報告されている⁵²。薬物治療に関連する高カリウム血症の発生を検討することは重要であるが⁵³、CCB などの実薬を比較対照として高カリウム血症に対する ARB の効果を調べた研究は少ない^{41,54}。高カリウム血症の累積発生率は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬または ARB の投与 6

か月後の高齢患者で 0.3%から 0.5%に増加した⁵¹⁾。高カリウム血症は ARB 開始後の最初の週に頻繁に発生する⁴⁹⁾。追跡期間が約 3 年と長期の ARB に関するランダム化比較試験では、高カリウム血症のリスクが高まることが示されたが^{41,55)}、高カリウム血症のリスク増加に関連しないといった報告もある^{56~58)}。したがって、降圧薬は日常診療下で長期間使用されることが多いので、長期間 ARB が使用された場合における高カリウム血症の実際のリスクを評価することは重要である。

この後向きコホート研究の目的は、ARB 治療開始後における高カリウム血症の発生リスクを評価することである。さらに、ARB または CCB 投与開始後におけるカリウム値および尿酸値の変化に関して臨床検査値を用いて調査する。この研究の結果は、日常診療下で ARB が処方された患者における高カリウム血症の実際の発生リスクを明確にすることができる可能性がある。

2. 方法

2-1. 対象患者

日本大学病院から得られたレセプトデータと医療情報データを使用した。2014 年 10 月 1 日から 2018 年 6 月 30 日までの間に ARB または CCB の処方が少なくとも 1 つある入院患者と外来患者から、日本大学病院に継続的に来院している ARB あるいは CCB の新規使用者を対象患者とした。

2-2. 研究デザイン

研究デザインは、後ろ向きコホート研究である。この研究のデータは、ARB または CCB（比較群として高カリウム血症に関する報告がほとんどなく、降圧薬として多く使用されていると考えられている CCB を選択した）を処方された個々の患者の病院情報システムから収集した。収集されたデータの詳細は次のとおりである。

- ・患者研究 ID 番号（病院の研究者によって作成された）、患者の性・年齢、病院の受診日
- ・国際疾病分類第 10 版（ICD-10）を使用してコード化された診断コードと診断日に関する情報
- ・血清尿酸値、血清カリウム値、およびクレアチニン値に関する臨床検査値に関するデータ
- ・医薬品の一般名、処方薬の投与開始日と投与日数の情報

処方開始日は、ARB あるいは CCB が開始された日（初回処方日）として定義した。処方開始前のベースライン期間は、通院開始後から処方開始日の前の期間として定義した。観察期間は、各処方薬の開始日から最終処方日までの期間に処方日数を加えたものとして定義した。

本研究では、継続的に来院する患者から ARB あるいは CCB の新規使用者を選択した。研究期間中に少なくとも 1 つの薬剤（すなわち、ARB または CCB の内服薬）を処方されたすべての患者が新規使用者に含まれた。このうち、2 つ以上の薬剤を投与された患者、または開始日に他の降圧薬を同時に処方された患者は除外した。長期使用によって生じるバイアスを軽減するために、病院の受診日を用いて、新規の使用開始を確認するため、対象薬剤の初回処方日の 7 か月以上前に受診記録を持つ患者に限定した⁵⁸⁾。さらに、ベースライン期間が 6 か月より短い患者、および開始日の前の 6 か月間に降圧薬を投与された患者は対象患者から除外した。

2-3. 評価項目

主要評価項目は、高カリウム血症の発生である。高カリウム血症の発生は、診断コードと血清カリウム値を測定した記録を用いて定義した。フォローアップ中の最初のイベント発生までの時間は、カプランマイヤー曲線を使用して推定した。副次評価項目は、

ARB または CCB 開始前後の血清カリウム値および尿酸値を比較した。病院情報データにおける臨床検査値の利用に際し、日常診療下では、副作用のリスクが予測されていない場合や正常値であることが想定されると実際に検査が行われることは少なく、臨床試験と異なり欠測値が多く生じる。欠測値の影響が、血清カリウム値の比較に影響を与えないかを確認するため、ARB のロサルタンで報告されている尿酸値の低下を確認することができれば、血清カリウム値の比較することについてもそれほど問題は無いだろうと考えられる。このため、血清カリウム値の比較の前に、尿酸値についての比較を行った。

2-4. 統計解析

ベースライン期間における対象患者の性・年齢分布、合併症、併用薬、および臨床検査の実施について評価した。これらの共変量を持つ患者数とその割合を要約する。ベースラインの特性を比較するために、変数間の *standardized difference* を計算した。この絶対値が 0.1 より大きい差異は意味があると見なした⁶⁰⁾。

レセプトの高カリウム血症の診断コード (ICD-10 コードによる E875) とレセプトにおける血清カリウム値の臨床検査の実施に関する記録に基づいて、高カリウム血症の発生を定義しました。ARB または CCB の開始から高カリウム血症の発生までの期間を求めました。レセプトで定義した高カリウム血症の診断コードを使用して、ARB を投与された患者と CCB を投与された患者の間の高カリウム血症の発生率を比較しました。高カリウム血症の発生までの時間は、 Kaplan-Meier 曲線を使用して描き、ログランク検定を使用して 2 群間の異なりを比較した。さらに、Cox 比例ハザードモデルを使用して、高カリウム血症の発生率のハザード比 (HR) とその 95% 信頼区間 (CI) を推定した。CCB 治療における高カリウム血症の発生率を比較群として使用した。高カリウム血症の既往のない患者について、未調整および調整済みの HR を計算した。調整因子には、年齢、性別、および高カリウム血症の既知の危険因子 (腎疾患、心不全、糖尿病) を含め

た^{49,61)}.

処方開始の前後 3 か月間のカリウム値と尿酸値の血清レベルの違いを、対応のある t 検定を使用して薬物グループごとに比較しました。ARB と CCB の開始前後の血清カリウムレベルの平均差を、分散の同等性について F 検定を適用した後の paired t-test を使用して比較した。

診断コード ICD-10 E875 をアウトカムの指標として使用することの妥当性を確認するために、ARB または CCB のどちらを使用したかに関係なく、2017 年 1 月から 2017 年 12 月までの ICD-10 E875 の記録を持つすべての患者のデータを収集した。血清カリウム値を使用して、診断コード ICD-10 E875 の陽性的中度 (Positive Predictive Value, PPV) を求めた。高カリウム血症は、5 以上または 5.5 mEq/L 以上の血清カリウム濃度として定義した⁶¹⁾。これらの値と比較的最近のデータ (2017 年から) を使用して、高カリウム血症の状態コードの PPV とその 95%CI を推定した。

p 値が 0.05 未満の結果は、統計的に有意であると見なした。すべての解析は、SAS バージョン 9.4 (SAS Institute Inc. 米国ノースカロライナ州) を使用して実施した。

2-5. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に即して行った。また、本研究の実施および公表については日本大学病院倫理審査委員会 (承認番号 20180602) および日本大学薬学部研究倫理審査委員会 (承認番号 18-009) にて承認を受けた。

3. 結果

3-1. ベースライン特性

ARB および CCB 未使用の患者を選択するためのフローを図 5 に示した。2014 年 10 月 1 日から 2018 年 6 月 30 日までの ARB と CCB の処方数は、それぞれ 120,145 (n = 8,494)

と 143,188 (n = 9,842) であった。そのうち, ARB 未使用者は 819 人 (ARB 使用者の 9.6%), CCB 未使用者は 1,015 人 (CCB 使用者の 10.4%) であった。

患者背景を表 3 に示した。ARB で治療された患者の平均年齢±標準偏差は 67.4±15.5 歳であり, CCB で治療された患者の平均年齢±標準偏差は 68.7±13.1 歳であった。男性の割合は, ARB 群で 63.2%, CCB 群で 56.2% であった。このように, 一部の変数はグループ間で異なっていた。性別, 糖尿病, 抗糖尿病薬の使用などの特性について, standardized difference は 0.1 を超えていた。

3-2. ARB の高カリウム血症の発生リスク

図 6 に, 薬物使用中の高カリウム血症のカプランマイヤー曲線を示した。ログランク検定により, 高カリウム血症発症までの時間は, ARB で治療された患者と CCB で治療された患者の間で有意な差は認められなかった ($p = 0.76$)。高カリウム血症の患者数は, ARB および CCB 群のいずれも 13 人であった。発生率については, それぞれ ARB (発生率 0.02; 95%CI 0.01-0.03), CCB (発生率 0.01; 95%CI 0.01-0.02) であった。ARB または CCB の開始から高カリウム血症の発生までの時間の中央値 (四分位範囲) は, ARB で 230 日 (59-343), CCB で 150 日 (81-208) であった。参照としての CCB の高カリウム血症の発生率に基づいて, 未調整 HR (1.13; 95%CI, 0.52-2.43, $p = 0.76$) と調整済み HR (0.91; 95%CI, 0.42-1.99, $p = 0.82$) での ARB 使用者と CCB 使用者の間の高カリウム血症については有意な違いは認められなかった (図 7)。

3-3. ARB 使用後の血清カリウム値および血清尿酸値の変化

処方開始の前後の血清カリウム濃度の差は, ARB で 0.03 mEq / L (95%CI, -0.004~0.07 mEq / L), -0.02 mEq / L, CCB で (95%CI, -0.05~0.003 mEq / L) であった。ARB 使用者と CCB 使用者の平均差は, 指標日の前後の血清カリウム値の変化に関して有意に増加

した (0.05 mEq / L; 95%CI, 0.01–0.10 mEq / L; p = 0.01).

ARB 開始前後の血清尿酸値の差は, 全ての ARB (-0.08 mg / dL; 95%CI, -0.19~0.02 mg / dL; p = 0.13) でも非ロサルタン ARB (-0.13) でも有意な違いはみられなかった. (-0.04 mg / dL; 95%CI, -0.15~0.07 mg / dL; p = 0.45). 一方, 血清尿酸値は, ロサルタン使用前と比較して, ロサルタン使用後は有意に低かった (平均差, -0.39 mg / dL; 95%CI, -0.76 ~ -0.03 mg / dL; p = 0.04).

3-4. 高カリウム血症の状態コードの PPV :

2017 年の高カリウム血症の診断のための入院患者および外来患者の ICD-10 E875 の PPV を表 4 に示す. ICD-10 E875 と血清カリウム値の検査の組み合わせによって高カリウム血症が定義された場合, PPV は血清カリウム濃度が 5 mEq / L 以上および 5.5 mEq / L 以上の場合, それぞれ 85.0% (95%CI, 78.3%-90.7%) および 49.6% (95%CI, 41.0% -58.2%) であった.

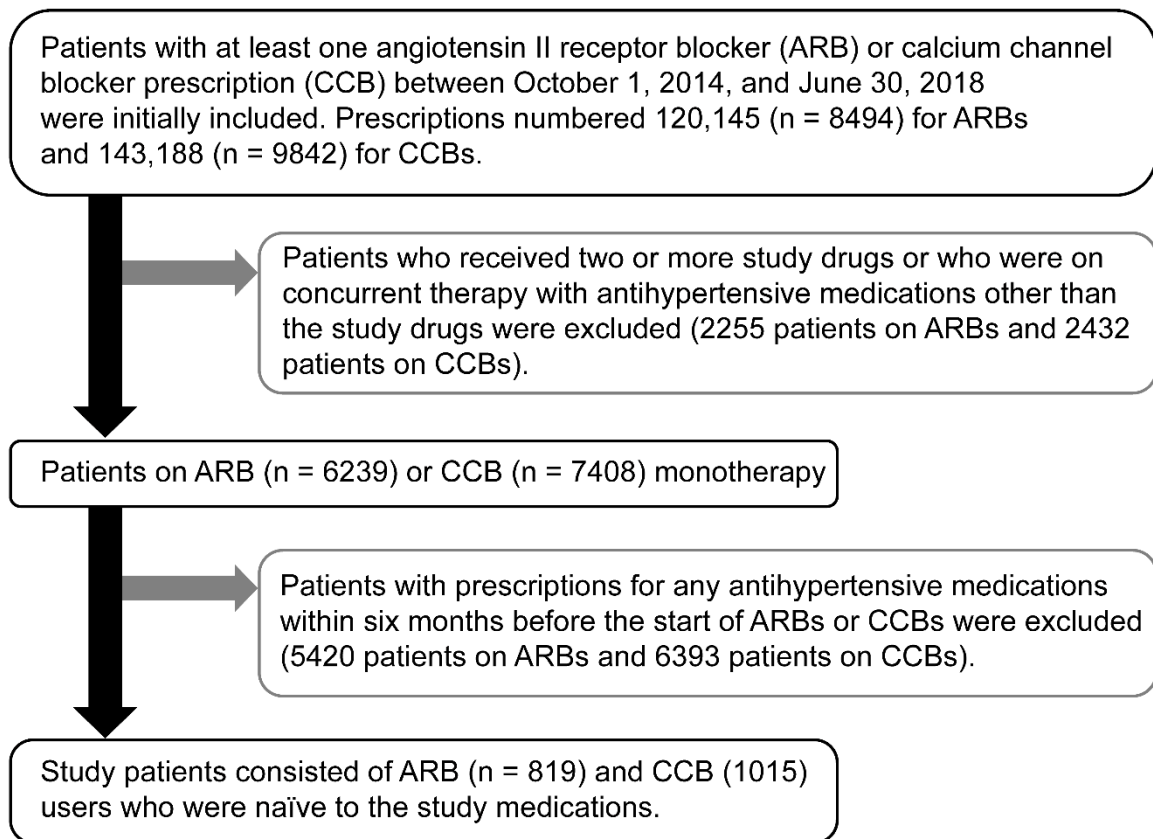


図 5 患者選択の流れ

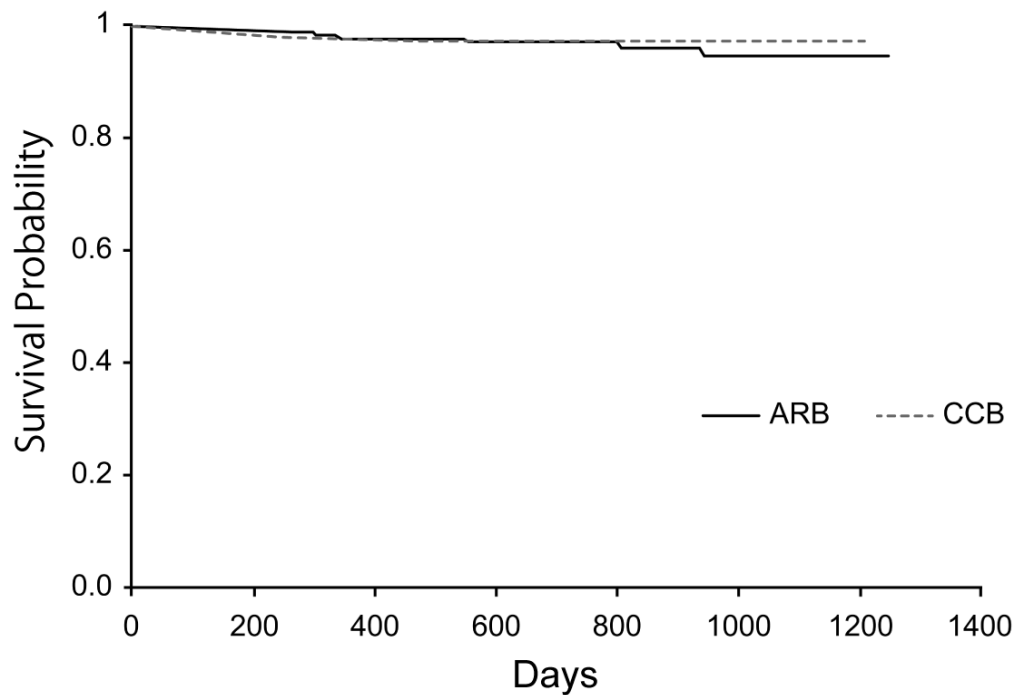


図 6 ARB, CCB 投与による高カリウム血症の発生率

表 3 患者背景

	Drug-naïve patients		Standardized difference
	Angiotensin II receptor blockers (n = 819)	Calcium channel blockers (n = 1,015)	
Median age (years, IQR)	70.0 (61–78)	71.0 (60–79)	0.085
Male	518 (63.2)	570 (56.2)	–0.145
Comorbidity			
Diabetes mellitus	257(31.3)	268(26.4)	–0.110
Heart failure	172 (21.0)	185 (18.2)	–0.070
Cancer	203 (24.8)	262 (25.8)	0.024
Cerebrovascular disease	133 (16.2)	163 (16.1)	–0.005
Myocardial infarction	42 (5.1)	73 (7.2)	0.086
Renal diseases	76 (9.3)	75 (7.4)	–0.068
Liver disease	49 (6.0)	45 (4.4)	–0.070
Hyperkalemia	20 (2.4)	22 (2.2)	–0.018
Co-medication			
Lipid-lowering drugs	323 (39.4)	399 (39.3)	–0.003
Oral anticoagulants	125 (15.3)	177 (17.4)	0.059
Anti-gout drugs	118 (14.4)	126 (12.4)	–0.059
Aspirin	338 (41.3)	476 (46.9)	0.114
Antidiabetic medications	218 (26.6)	217 (21.4)	–0.123
Diuretics	118 (14.4)	347 (34.2)	0.474
K-sparing diuretics	18 (2.2)	21 (2.1)	–0.009
Laboratory tests			
Serum creatinine	705 (86.1)	825 (81.3)	–0.115
Serum potassium	692 (84.4)	813 (80.1)	–0.113
Uric acid	633 (77.3)	735 (72.4)	–0.018

Lipid-lowering drugs include statins and fibrates. Anti-gout drugs include antihyperuricemic drugs. IQR, interquartile range.

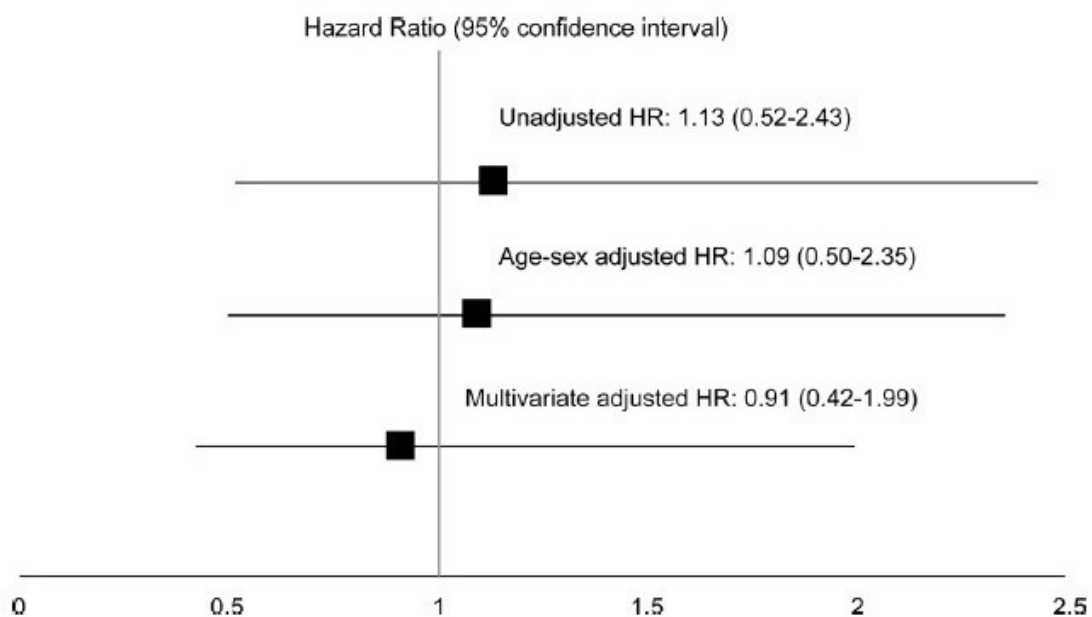


図 7 高カリウム血症の発生に関するハザード比

表 4 高カリウム血症の診断コードに関する陽性的中度

		Number of patients with hyperkalemia as defined by laboratory test value (percent of patients, 95% confidence interval)	
Non-laboratory parameters for defining hyperkalemia	Total	Serum potassium ≥ 5 mEq/L	Serum potassium ≥ 5.5 mEq/L
ICD-10 E875	149	109 (73.2%, 66.0%–80.3%)	64 (43.0%, 35.0%–0.9%)
ICD-10 E875 + Laboratory test order for serum potassium	129	109 (85.0%, 78.3%–90.7%)	64 (49.6%, 41.0%–8.2%)

4. 考察

この後ろ向きコホート研究では、レセプトデータと病院の臨床検査結果を使用して、ARB が血清カリウム値および尿酸値に影響を与えるかどうかを調べた。血清カリウム濃度の上昇が ARB 使用者で観察されたが、ARB の新規使用者の高カリウム血症の発生リスクは CCB の新規使用者のそれと同程度であることがわかった。

高カリウム血症と ARB 使用との関連はよく知られている⁶²⁾。本研究では、ARB の使用は血清カリウム値の有意な上昇をもたらした。血清カリウム値のこの増加は、CCB の投与開始後に測定されたものと比較して有意であった。ただし、高カリウム血症の発生割合は、CCB 未投与患者と比較して ARB 未投与患者で有意に高くなかった。ARB 使用者における高カリウム血症の発現率は約 2%であったが、その割合は集団によって異なる可能性がある。先行研究^{51,52)}における高カリウム血症の発症率は 0.5~5.6%と幅が広く、その根本的な理由は今後の研究で明らかにされる必要がある。ネットワークメタ解析によると、2 型糖尿病および慢性腎臓病の患者における ARB 治療が高カリウム血症のリスクを有意に増加させないことを報告した (オッズ比= 1.88; 95%CI, 0.86-4.12)⁵³⁾。ブラジルの 122 の全国的なコホート研究は、ARB が腹膜透析の安定した患者における高カリウム血症のより大きなリスクと関連していないことを報告した。ARB の患者と CCB の患者の間のいくつかの共変量の違い (例えば、糖尿病、腎疾患、および抗糖尿病薬の存在;表 3) が我々の得られた結果に関係しているかも知れない。

尿酸値の低下は ARB に共通したクラス効果ではなかった。非ロサルタン ARB は尿酸値に有意な影響を及ぼさなかったが、ロサルタンは尿酸値を低下させた。これは以前の研究の結果と一致していた^{47,64~66)}。尿酸トランスポーター1 に対するロサルタンの阻害効果は、抗尿酸排泄効果の生物学的メカニズムの 1 つとして知られている。

この研究の強みは、ICD-10 E875 と血清カリウム濃度の検査実施に関する項目の組み合わせが使用された場合、5 mEq / L 以上の高カリウム血症の高い陽性的中度 (PPV)

(85.0%) を持つことである。一方、5.5 mEq / L 以上のカリウム値の PPV は低かった (49.6%)。ただし、臨床診療では、これが腎障害のリスクが増加し始める値であるため、5.0 mEq / L 以上の血清カリウム値の PPV が重要であると考えられる⁶⁸⁾。第二に、実薬同士を比較しランダム化比較試験 (RCT) のデザインを採用した臨床研究で、ARB を使用した研究はわずかしかない^{41,54)}。一般に、RCT は内的妥当性が高いが外的妥当性は低い。一方、本研究で採用した臨床現場でのコホート研究は内的妥当性が低いが外的妥当性は高い⁶⁹⁾。このため、得られた知見は日常診療を代表している可能性がある。

第2章 医療情報データを用いた薬物治療の有効性と安全性の評価

第1節 *Enterococcus faecium* 菌血症患者におけるバンコマイシンの薬物動態/薬力学的解析：レトロスペクティブ・コホート研究

1. はじめに

Enterococcus faecium は人間の腸内に見られる固有の細菌であり、尿路感染症、創傷感染症、心内膜炎、菌血症を引き起こす。一般的な環境条件下でも生存できるため、医療関連感染症の主な原因となっている⁷⁰⁾。バンコマイシンは、*E. faecium* に対して安定した抗菌活性を示し、重要な治療薬である。なぜなら、この病原体はセフェム系およびカルバペネム系を含むさまざまな抗菌剤に対して自然耐性を持っているためである^{71~73)}。

目標トラフ濃度または濃度時間曲線下面積 (AUC)/最小発育阻止濃度 (MIC) 比は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の治療におけるバンコマイシンの臨床の有効性と関連している^{74,75)}。バンコマイシンの TDM ガイドラインでは、トラフ濃度 10~20 μ g/mL および AUC/MIC 比 ≥ 400 ^{76,77)} を推奨している。ただし、他のグラム陽性細菌感染症の治療におけるバンコマイシンの目標濃度の指針となる証拠は不足している。腸球菌による菌血症患者では、AUC/MIC 比 ≥ 389 は死亡率の低下と関連している⁷⁸⁾。ただし、*E. faecium* 菌血症の治療に最適なトラフ濃度と AUC/MIC 比は、利用可能なデータが限られているため不明である⁷⁹⁾。

本研究では、バンコマイシンで治療された *E. faecium* 菌血症患者における標的トラフ濃度および AUC / MIC と治療転帰との関連を決定するために、薬物動態/薬力学 (PK / PD) 分析を行った。

2. 方法

2-1. 研究デザイン

本研究では、2014年1月1日から2021年12月31日までに日本大学医学部附属板橋病院に入院した患者を対象に後ろ向きコホート研究を実施した。

2-2. 対象患者と調査項目

この研究には、*E. faecium* 菌血症に対してバンコマイシン（バンコマイシン塩酸塩静注用 0.5g, ファイザー株式会社, 東京, 日本）を投与された患者を対象とし、*E. faecium* 菌血症の最初の臨床検体からの分離のみが収集された。患者は、*E. faecium* 菌血症の診断後 30 日以内に退院または院内死亡するまで追跡調査された。複数菌菌血症の患者は、他の共感染病原体に対して *in vitro* で活性のある抗生物質を投与された場合にのみ分析に含めた。初期投与として、体重に応じて 1 回あたり 15~20 mg/kg のバンコマイシンで治療した患者を抽出した。

当院のプロトコールに従い、腎機能に応じて投与間隔と投与量を選択・調整した。推定クレアチニンクリアランス (CLcr) $\geq 50\text{mL/min}$ の患者には 12 時間ごとに投与され、臨床薬剤師は血清トラフ濃度が 10~20 $\mu\text{g/mL}$ になるように投与量を調整した。

以下の患者データは、診療録から抽出された：人口統計（体重，身長，年齢，性別，基礎疾患，集中治療室への入院），感染症の診断および感染巣，臨床検査データ（アラニンアミノトランスフェラーゼ，アルカリホスファターゼ，血清クレアチニン，総ビリルビンレベルと血小板および白血球数），30 日間の全死因死亡率，バンコマイシンの投与量，および死亡時のバンコマイシンの初期トラフ濃度，血清バンコマイシン濃度は，Dimension EXL 200 自動免疫化学分析装置（Siemens Healthineers Diagnostics Co., 東京，日本）を使用した化学発光微粒子イムノアッセイで分析した。

腎代替療法（血液透析または持続的血液濾過透析）を受けている患者は研究から除外

した。慢性腎臓病（推定糸球体濾過速度， $<45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ），未測定 of 血清バンコマイシン濃度，または上記のような未測定の検査値を有する患者，*E. faecium* 菌血症の治療のためにバンコマイシン以外の抗生物質の投与を受けた患者，または小児患者（18歳未満）でした。上記の基準に基づいて 82 人の患者を除外した後，69 人の患者が研究に登録された（図 8）。

2-3. 菌種の同定

菌種の同定と感受性試験は，自動微量希釈法（RAISUS S4™ 自動微生物学システム，日水製薬株式会社，東京，日本）を使用して臨床検査室で実施された。病原菌は，臨床検査基準研究所のブレイクポイント（バンコマイシンの MIC $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ ）を超えた場合にバンコマイシン耐性とみなされた。

2-4. AUC/MIC 算出

菌血症の発症は，*E. faecium* が検出された最初の血液培養の採取日として定義した。菌血症の疑われる感染源は，患者の診療録の情報を用いて決定した。チャールソン併存疾患指数 (CCI)⁸⁰，ピット菌血症スコア (PBS)⁸¹，および推定 CLcr は，前述のように計算された。CLcr は，血液培養の採取時およびバンコマイシンの初回トラフ濃度測定時に評価した。PBS は *E. faecium* 菌血症の発症時に算出した。急性腎障害は，Kidney Disease: Improving Global Outcomes 診断基準を使用して評価した⁸²。

バンコマイシン投与後 0 ～ 24 時間以内に得られた AUC (AUC₂₄) は，治療薬モニタリングソフトウェア（practical AUC-guided therapeutic drug monitoring for vancomycin [PAT] 解析ソフトウェア Ver. 1.3，日本化学療法学会）を用いたベイジアン推定法により算出した⁸²。我々は，特定の日に達成された AUC を報告するのではなく，バンコマイシン療法最初の 72 時間の AUC の平均として AUC₂₄ を推定した⁷⁸。さらに，AUC₂₄/

MIC 比は、各患者について計算された AUC_{24} と微生物検査結果から得られた MIC を使用して計算された。ただし、MIC が $1.0 \mu\text{g/mL}$ 以下の場合、 AUC_{24}/MIC 比は $1.0 \mu\text{g/mL}$ の MIC 値を使用して計算した。

2-5. 結果の評価

主要アウトカムである臨床的失敗は、30 日間の全死因死亡率（指標培養後 30 日以内に発生した死亡率）、治療法の変更を必要とするバンコマイシン感受性感染症、および/または *E. faecium* 菌血症の再発の複合アウトカムとして定義した。感染によって引き起こされる基礎疾患の悪化を排除できなかったため、臨床的成功は臨床的失敗以外のものとして定義した。研究の主な目的は、バンコマイシンのトラフ濃度または AUC_{24}/MIC 比 ≤ 389 ^{78,79,84}) と臨床失敗との関連性を評価することである。第 2 の目的は、バンコマイシンのトラフ濃度または $AUC_{24} \geq 600 \mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ と急性腎障害との関連性を評価することであった。

2-6. 統計解析

対象患者の性別、年齢、検査値、CCI、細菌源、および MIC に関する要約統計は、臨床失敗と臨床成功として別々に分類された。臨床失敗と患者の特徴との間の二変量関連性は、カテゴリ変数についてはフィッシャーの直接確率検定を、連続変数についてはマン・ホイットニー U 検定または独立サンプル t 検定を使用して評価された。 Kaplan・マイヤー生存曲線を使用して、バンコマイシン AUC_{24}/MIC に基づく 30 日間の全死因死亡率を比較した。観察期間は血液培養採取日から始まり、死亡日または研究期間終了日まで追跡調査が続けられた。ログランク検定を実行して、生存曲線間の差異の有意性を評価した。 Kaplan・マイヤー14 ソフトウェア (SAS Institute Inc. , Cary, NC, USA) を使用して分析した。両側 P 値 < 0.05 は統計的に有意であるとみなした。

2-7. 倫理的配慮

本研究は、ヒトを対象とした医学研究に関する日本の倫理ガイドラインに準拠し、日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会によって承認された（承認番号：RK-220412-4）。

3. 結果

3-1. 患者の特徴

2014年1月から2021年12月までに特定された151人の患者のうち、69人が研究に登録された（図8）。69人の患者のうち、12人（17.4%）が臨床的失敗群に含まれ、57人（82.6%）が臨床的成功群に含まれた。患者の特徴を表5に示す。

血小板数（平均値±SD）はグループ間で有意に異なっていた（臨床失敗グループでは $100.9 \pm 77.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 対、臨床成功グループでは $241.2 \pm 144.0 \times 10^3/\mu\text{L}$; $P = 0.002$ ）。総ビリルビン値の中央値は、群間で有意な差があった（臨床的失敗群では 2.9 mg/dL [四分位範囲[IQR], 1.2~5.7 mg/dL]対 1.5 mg/dL [IQR, 0.4~2.7 mg/dL]）臨床成功群では; $P = 0.011$ ）。

疑わしい感染巣を表5にまとめた。最も一般的な感染巣は胆道感染症であった（患者33人、臨床失敗群8人、臨床成功群27人）。*E. faecium* に対するバンコマイシンのMICはすべて $1.0 \mu\text{g/mL}$ 以下であった。複数菌血症は、臨床成功群（患者10人 [17.5%]）よりも臨床失敗群（患者6人 [50.0%]）で有意に多かった; $P = 0.025$ 。ペニシリン耐性 *E. faecium* は65株（94.2%）であった。

3-2. PK/PDパラメータと臨床反応との関連性

バンコマイシンの薬物動態パラメータを表6に示した。バンコマイシンのトラフ濃度は群間で有意な差はみられなかった（臨床失敗群では $12.0 \pm 6.4 \mu\text{g/mL}$ 、臨床成功群では $15.1 \pm 5.2 \mu\text{g/mL}$; $P = 0.075$ ）。さらに、 AUC_{24} および $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ 比は、群間で

有意差はみられなかった (臨床失敗群では $432 \pm 123 \mu\text{g/mL/h}$, 臨床成功群では $488 \pm 92 \mu\text{g/mL/h}$; $P = 0.075$). ただし, 臨床失敗群に対する臨床成功群の $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ 比 ≥ 389 のオッズ比は 4.4 (95% 信頼区間: 1.11~17.20) でした.

$\text{AUC}_{24} < 389$ および ≥ 389 の患者のサブグループ分析を表 7 に示した. 治療変更を必要とするバンコマイシン感受性感染症を除いて, グループ間に有意差は観察されなかった ($\text{AUC}_{24} < 389$ グループの 2 人の患者 [15.4%] vs . $\text{AUC}_{24} \geq 389$ グループの患者は 0 人 [0.0%]; $P = 0.033$). さらに, カプラン・マイヤー曲線は, $\text{AUC}_{24} < 389$ と > 389 の患者の間で 30 日全死因死亡率に有意差を示さなかった ($P = 0.216$, ログランク検定) (図 9).

3-3. PK/PD パラメータと腎毒性との関連性

急性腎障害 (AKI) 患者におけるバンコマイシンの薬物動態に関するサブグループ解析を表 6 に示した. バンコマイシン $\text{AUC}_{24} \geq 600 \mu\text{g/mL/h}$ を有する患者の割合は, グループ間で有意な差はみられなかった (1 人の患者 [14.3%]). 急性腎障害 (+) グループ vs. 急性腎障害 (-) グループの患者 5 人 [8.1%]; $P = 0.487$). AKI のない患者と比較した AKI 患者の粗リスク比は 1.8 (95% 信頼区間: 0.24~13.09) でした. さらに, バンコマイシンの投与期間は両群間で有意な差はみられなかった (急性腎障害 (+) 群では 10.0 日 [IQR, 6.0~11.0 日], 急性腎障害 (-) 群では 12.0 日 [IQR, 9.0~16.0 日]) グループ; $P = 0.055$).

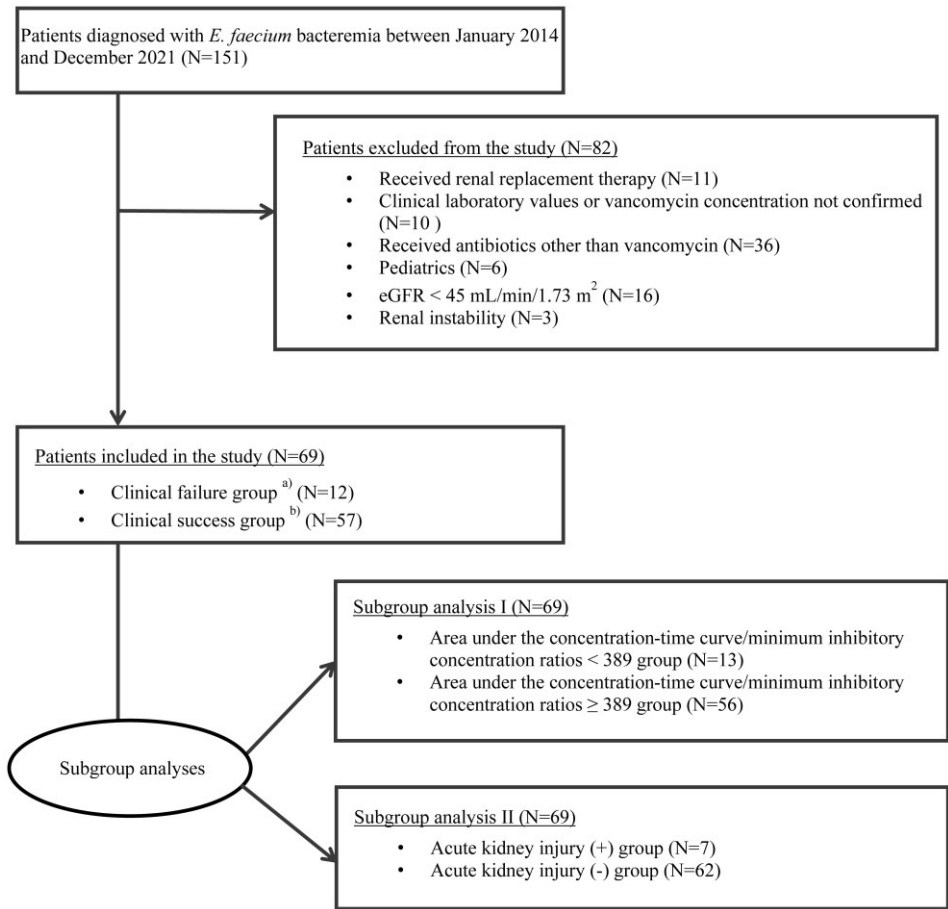


図 8 患者選択のフローチャート

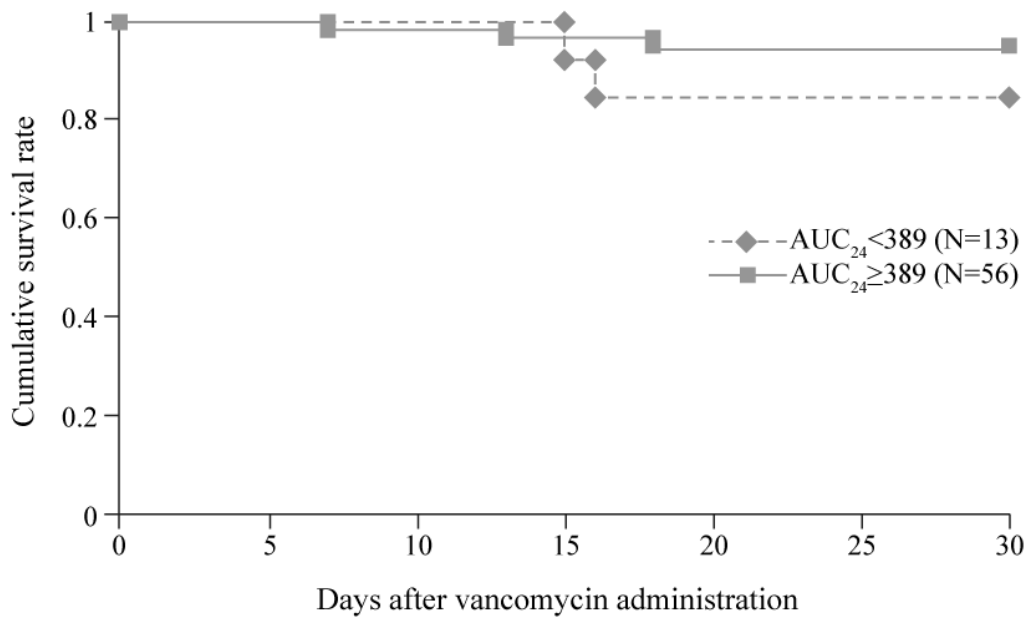


図 9 バンコマイシン AUC₂₄ に基づく患者の全死因死亡率の累積発生率曲線

表 5 患者背景および微生物学的特徴

Characteristics	All patients (N = 69)	Clinical failure group ^a (N = 12)	Clinical success group ^b (N = 57)	<i>P</i>
Male	47 (68.1%)	12 (100.0%)	35 (61.4%)	0.006 ^c
Age (years)	74 (64–81)	71 (62–78)	75 (65–82)	0.303 ^d
Height (cm)	161.0 ± 9.6	165.6 ± 8.3	160.1 ± 9.6	0.070 ^e
Body weight (kg)	54.8 ± 12.2	51.7 ± 6.3	55.4 ± 13.0	0.341 ^e
Number of ICU admissions	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.8%)	0.826 ^c
Combination therapy	57 (82.6%)	11 (91.7%)	49 (86.0%)	0.509 ^c
WBC (×10 ³ /μL)	8.0 (5.7–13.3)	5.4 (0.6–11.3)	8.2 (6.1–13.6)	0.070 ^d
PLT (×10 ³ /μL)	216.8 ± 144.6	100.9 ± 77.0	241.2 ± 144.0	0.002 ^e
CRP (mg/dL)	5.1 (1.8–8.4)	4.7 (3.1–14.8)	5.1 (1.5–8.9)	0.569 ^d
ALT (IU/L)	55 (23–108)	74 (41–165)	49 (21–88)	0.171 ^d
ALP (IU/L)	582 (342–1313)	745 (462–1241)	514 (295–1357)	0.311 ^d
T-Bil (mg/dL)	1.6 (0.4–2.9)	2.9 (1.2–5.7)	1.5 (0.4–2.7)	0.011 ^d
Scr (mg/dL)	0.63 ± 0.22	0.72 ± 0.25	0.61 ± 0.21	0.138 ^e
CLcr (mL/min)	75 ± 28.7	74.6 ± 39.2	75.1 ± 26.4	0.957 ^e
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	83.5 (70.9–96.7)	76.3 (63.4–102.5)	84.4 (71.8–96.5)	0.874 ^d
Pitt Bacteremia Score	1 (0–2)	2 (0–3)	1 (0–2)	0.217 ^d
Charlson Comorbidity Index	2 (2–3)	2 (2–3)	2 (2–4)	0.735 ^d
Acute kidney injury	7 (10.2%)	1 (8.3%)	6 (10.4%)	0.649 ^c

Source of bacteremia

Catheter-related	3 (4.4%)	0 (0%)	3 (5.3%)	0.558 ^c
Urinary	5 (7.3%)	0 (0%)	5 (8.8%)	0.373 ^c
Biliary	33 (47.8%)	8 (66.7)	27 (47.4%)	0.185 ^c
Intra-abdominal	4 (5.8%)	0 (0%)	4 (7.0%)	0.457 ^c
Skin and soft tissue	2 (2.9%)	0 (0%)	2 (3.5%)	0.680 ^c
Central nervous system	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.8%)	0.826 ^c
Other	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.8%)	0.826 ^c
Unknown	18 (26.1%)	4 (33.3%)	14 (24.6%)	0.840 ^c
MIC of VCM for <i>Enterococcus faecium</i>				
≤1.0 µg/mL	69 (100%)	12 (100%)	57 (100%)	-
2.0 µg/mL	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
4.0 µg/mL	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Positive blood culture for polymicrobial infection	16 (23.2%)	6 (50.0%)	10 (17.5%)	0.025 ^c

Note: Qualitative variables are expressed as the number of cases (%) and continuous variables as mean ± standard deviation or median (interquartile range). ^aClinical failure, which was the primary outcome, was defined as a composite of 30-day all-cause mortality, vancomycin-susceptible infection requiring change of therapy, or recurrence of bacteremia. ^bClinical success was defined as anything other than clinical failure. ^cP values by Fisher's exact test were shown. ^dP values by Mann–Whitney U-test were shown. ^eP values by Student's t-test were shown.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; WBC, white blood cell; CLcr, creatinine clearance; CRP, C-reactive protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ICU, Intensive Care Unit; MIC, minimum inhibitory concentration; PLT, platelet; Scr, serum creatinine; T-Bil, total bilirubin; VCM, vancomycin.

表 6 バンコマイシンの薬物動態パラメータ

Characteristic	All patients (N = 69)	Clinical failure group ^a (N = 12)	Clinical success group ^b (N = 57)	<i>P</i>
Trough concentration (μg/mL)	14.5 ± 5.5	12.0 ± 6.4	15.1 ± 5.2	0.075 ^c
Number of patients who achieved a trough concentration ≥ 15 μg/mL	32 (53.6%)	5 (41.7%)	27 (47.4%)	0.486 ^d
Frequency of VCM administration until the first measurement	4 (4–5)	4 (4–6)	4 (4–5)	0.849 ^e
AUC ₂₄ (μg/mL·h)	478 ± 99	432 ± 123	488 ± 92	0.075 ^c
AUC ₂₄ /MIC ratio	478 ± 99	432 ± 123	488 ± 92	0.075 ^c
Number of patients who achieved an AUC ₂₄ /MIC ratio ≥ 389	56 (76.5%)	7 (58.3%)	49 (86.0%)	0.041 ^d
Duration of VCM administration (days)	11.5 (8.3–15.8)	11.0 (6.3–14.0)	12.0 (9.0–16.0)	0.337 ^e
Duration from blood culture collection to VCM administration (days)	2.0 (1.0–3.8)	1.0 (1.0–3.0)	2.0 (1.0–4.0)	0.165 ^e

Note: Qualitative variables are expressed as the number of cases (%) and continuous variables as mean ± standard deviation or median (interquartile range). ^aClinical failure, which was the primary outcome, was defined as a composite of 30-day all-cause mortality, vancomycin-susceptible infection requiring change of therapy, or recurrence of bacteremia. ^bClinical success was defined as anything other than clinical failure. ^c*P* values by Student's *t*-test were shown. ^d*P* values by Fisher's exact test were shown. ^e*P* values by Mann–Whitney *U*-test were shown.

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve; MIC, minimum inhibitory concentration; VCM, vancomycin.

表 7 主要アウトカムの発生率

Event	All patients (N = 69)	AUC ₂₄ < 389 group (N = 13)	AUC ₂₄ ≥ 389 group (N = 56)	<i>P</i>
30-day all-cause mortality	5 (7.3)	2 (15.4)	3 (5.4)	0.957 ^b
Vancomycin-susceptible infection requiring change of therapy	2 (2.9)	2 (15.4)	0 (0.0)	0.033 ^b
Recurrence of bacteremia	5 (7.3)	1 (7.7)	4 (7.1)	0.765 ^b
Clinical failure (composite) ^a	12 (17.4)	5 (38.5)	7 (12.5)	0.993 ^b

Note: Qualitative variables are expressed as the number of cases (%) and continuous variables as mean ± standard deviation or median (interquartile range). ^aClinical failure, which was the primary outcome, was defined as a composite of 30-day all-cause mortality, vancomycin-susceptible infection requiring change of therapy, or recurrence of bacteremia. ^b*P* values by Fisher's exact test were shown.

Abbreviations: AUC: area under the curve.

表 8 生存群における急性腎障害に係わるバンコマイシン薬物動態パラメータの比較

Characteristic	All patients (N = 69)	Acute kidney injury (N = 7)	Without acute kidney injury (N = 62)	<i>P</i>
Trough concentration ($\mu\text{g/mL}$)	14.5 \pm 5.5	16.3 \pm 7.0	14.3 \pm 5.3	0.365 ^a
Number of patients who attained a trough concentration $\geq 20 \mu\text{g/mL}$	8 (11.6%)	1 (14.3%)	7 (11.3%)	0.596 ^b
Frequency of VCM administration until the first measurement	4 (4–5)	5 (3–6)	4 (4–5)	0.256 ^c
AUC ₂₄ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	478 \pm 99	493 \pm 141	476 \pm 95	0.669 ^a
Number of patients who attained an AUC ₂₄ $\geq 600 \mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$	6 (8.7%)	1 (14.3%)	5 (8.1%)	0.487 ^b
Duration of VCM administration (days)	11.5 (8.3–15.8)	10.0 (6.0–11.0)	12.0 (9.0–16.0)	0.055 ^c

Note: Qualitative variables are expressed as the number of cases (%) and continuous variables as mean \pm standard deviation or median (interquartile range). ^a*P* values by Student's t-test were shown. ^b*P* values by Fisher's exact test were shown. ^c*P* values by Mann–Whitney U-test were shown.

Abbreviations: VCM, vancomycin; AUC: area under the curve.

4. 考察

研究結果は、PK/PD パラメータと *E. faecium* 菌血症に対するバンコマイシンによる抗菌療法中の臨床反応との関連性を示唆している。しかし、PK/PD パラメータと死亡率との関連は観察されなかった。

E. faecium に対するバンコマイシンによる抗菌療法中に臨床的失敗を経験した患者では、 AUC_{24}/MIC 比 ≥ 389 が達成されない可能性がある。バンコマイシンの PK/PD パラメータに関する系統的レビューにより、特に MRSA 感染症において、その有効性と治療中の副作用の発生率の低さが確認された⁷⁵⁾。トラフ濃度は、 AUC_{24}/MIC 比の代替指標として知られている。しかし、米国感染症学会のガイドラインによると⁷⁶⁾、バンコマイシンのトラフ濃度は AUC とあまり相関せず、MRSA 感染患者の治療用量を決定する際のバンコマイシン濃度の有効性の欠如により、トラフに基づくモニタリングパラメータの撤回につながった。目標範囲は $15\sim 20 \mu\text{g/mL}$ である。しかし、他のグラム陽性細菌感染症の治療におけるバンコマイシンの目標濃度をガイドする文献には情報が不足している。Jumah らの報告によると、腸球菌菌血症におけるバンコマイシンの有効性の PK/PD 決定因子に関する研究では、72 時間以内に達成されたバンコマイシンの AUC_{24}/MIC 比 ≥ 389 は死亡率の低下と関連していた⁷⁸⁾。対照的に、Nakakura らの報告によると、腸球菌血症におけるバンコマイシンの AUC_{24}/MIC 比もトラフ濃度も相関しなかった。*E. faecium* 菌血症は死亡率と何らかの関連を示し、トラフ濃度は生存群よりも死亡群の方が高かった⁷⁹⁾。複合主要評価項目を伴うこの研究の結果は、Jumah らが報告した結果⁷⁸⁾ と類似しており、72 時間以内の適切な PK/PD パラメータの達成と臨床反応との間の関連を示す。

サブグループ分析では、 AUC_{24}/MIC 比と死亡率との間に関連性は見出されなかった。この研究の結果は、 AUC_{24}/MIC 比と *E. faecium* 菌血症⁷⁹⁾ および腸球菌菌血症に対するバンコマイシンの臨床反応を評価した以前の研究の結果と類似している⁸⁴⁾。以前の研

究では、*E. faecium* 菌血症の死亡率が 25.0% から 34.6% までの範囲であることが示されている^{79,85~87)}。しかし、この研究では、30 日の全死因死亡率 (7.3%) は、特にバンコマイシン投与を受けた患者の死亡率 (30.0%) と比較した場合、以前の研究よりも低かった。この研究では、薬物動態変動が大きい重症患者および 24 時間間隔で投与を受けた慢性腎臓病 (CKD) 患者が除外されており、選択バイアスが導入されている可能性がある。さらに、CCI \geq 5 を示した高リスク患者の全体的な数が少ないことが、影響因子を抽出できなかった原因となっているかも知れない。この研究の患者の 23.2% は複数菌血症を患っていたが、複数菌性腸炎は単独で死亡率と関連しているわけではないと報告されている⁸⁸⁾。したがって、多微生物性菌血症の病原性寄与を判断することは常に可能であるとは限らない。死亡率との関連性がない理由の 1 つは、グラム陽性球菌に対するバンコマイシンの抗菌活性の違いである可能性がある。バンコマイシンは、グラム陽性菌 (MRSA を含むブドウ球菌および連鎖球菌) に対して殺菌作用があり、腸球菌に対して静菌作用がある^{89,90)}。一般に、静菌作用のある抗菌薬は、細菌の除去を達成するために食細胞を必要とするため、効率的な免疫応答を持たない患者には効果が低いと考えられる⁹¹⁾。しかし、実際の臨床現場では、菌血症に対する殺菌的抗菌薬と静菌的抗菌薬の治療効果の違いについては明確ではない。これらの要因により、本研究では PK/PD パラメータと死亡率との関連性を判断することはできなかった。

ここでは、以前の研究とは異なり、MIC \leq 1.0 μ g/mL を測定できなかったため、AUC₂₄/MIC 比の計算において MIC \leq 1.0 μ g/mL を MIC = 1.0 μ g/mL に置き換えた。この研究で観察されたものを含め、バンコマイシンに対する *E. faecium* の 90% 最小発育阻止濃度 (MIC₉₀) は 1.0 μ g/mL^{79,92)}であったため、MIC 決定前の経験的治療の AUC₂₄/MIC 比の代わりに AUC₂₄ 値 \geq 389 μ g/mL/h を目標とするのが合理的であると考えられる。さらに、日本のガイドラインでは、AUC₂₄/MIC 比が 400 未満に達した場合でも、MRSA 以外の感染症における用量設計の変更の必要性を判断する際には、

AUC₂₄/MIC 比よりも臨床反応を優先する必要があると推奨している⁷⁷⁾。欧州抗菌薬感受性試験委員会および臨床検査基準研究所によって確認されている。これはおそらく、バンコマイシン療法で *E. faecium* (感受性について MIC ≤ 4.0 μg/mL) と MRSA (感受性について MIC ≤ 2.0 μg/mL) に設定されたブレイクポイントの違いによるものと考えられる^{93,94)}。対照的に、*E. faecium* 耐性 (VRE; バンコマイシン耐性腸球菌) は米国とヨーロッパで顕著である^{95,96)}。

臨床薬剤師が初期の用量設計 (AUC の代替尺度としてのトラフ濃度モニタリング) から研究に関与したため、全体の AUC₂₄/MIC 比達成率は高かった (76.5%)。しかし、AUC₂₄/MIC 比は、トラフ濃度に関して過去 30 年にわたって確立されており、AUC に基づく用量計算には多くの血中濃度を測定する必要があるため、臨床現場で決定するのは難しい場合がある。さらに、非 MRSA 感染症患者の管理においてバンコマイシンのトラフガイドによるモニタリングと AUC ガイドによるモニタリングのどちらを使用すべきかを推奨する証拠は不足している。この研究における治療失敗群のトラフ濃度は、治療成功群よりも低かった。腸球菌に対する AUC₂₄/MIC 比には有意差はみられなかったが、以前の報告では、トラフ濃度が 15 μg/mL 未満であると死亡率の増加と関連していることが示されていた⁸⁴⁾。また、AUC への移行における臨床薬剤師の負担は少なく、積極的に実施する必要がある⁹⁷⁾。これらの所見に基づき、今回の主題となった腎機能障害のない患者におけるトラフガイドに基づくモニタリングを否定する報告はほとんどないため、初回の TDM 結果に基づいて用量を調整する場合には、トラフ値に基づいた AUC も考慮されるべきである⁹⁸⁾。

急性腎障害発生率のサブグループ分析では、調査したグループ間の比較においてトラフ濃度または AUC との有意な関連性は示されなかった。急性腎障害グループの日数が短かったのは、急性腎障害の発症後にバンコマイシンの投与が中止されたためである。メタアナリシスでは、バンコマイシンの AUC が 600 μg/mL/h を超えると、急性腎障

害のリスクが増加することが報告された⁷⁵⁾。本研究では、7 人の患者 (10.1%) で急性腎障害が発症し、そのうちの 1 人の AUC は $781 \mu\text{g/mL/h}$ であった。したがって、 $\text{AUC}_{24}/\text{MIC} \geq 389$ を安全に達成するには、MIC が $1.5 \mu\text{g/mL}$ 未満であることが重要である。この研究におけるすべての *E. faecium* 分離株の MIC は $1.0 \mu\text{g/mL}$ 以下であり、当施設の患者の大多数で $\text{AUC}_{24}/\text{MIC} \geq 389$ が安全に達成できることが示唆された。

本研究にはいくつかの制限がある。まず、AUC の計算は 1 点のトラフ濃度のみを使用して実行されたが、これは 2 点の採血よりも精度が低くなる。これは、臨床現場からの観察データを使用する場合の制限となる。それにもかかわらず、薬物動態の大きな変動を示した重篤な疾患の患者や、24 時間間隔で投与を受けた CKD 患者を除外することで、精度を維持し、測定の偏りを減らす努力が払われた。第二に、*E. faecium* の薬剤感受性アッセイでは、バンコマイシンの $\text{MIC} < 1.0 \mu\text{g/mL}$ を測定できなかった。ただし、自動 MIC 分析装置の精度を考慮すると、 $\text{MIC} \leq 1.0 \mu\text{g/mL}$ の場合でも、用量を減らさずに治療を測定することが推奨される。この研究で調査されたすべての株の MIC が $1.0 \mu\text{g/mL}$ 以下であったため、 $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ は過大評価されている可能性がある。第三に、この研究は単一の大学病院で実施され、腎障害 (CKD) 患者は除外されているため、我々の発見の一般化可能性は限られている可能性がある。第四に、我々の研究では、AKI とトラフ濃度または $\text{AUC}/\text{MIC} \geq 600$ の間に有意な関連性はないと示された。ただし、この関連性の欠如が有意であるかどうかを判断できるほど十分な AKI が観察されなかったためである。

5. 結論

この研究は、 $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ 比が *E. faecium* 菌血症の管理におけるバンコマイシン投与の臨床転帰と関連していることを示唆している。しかし、30 日以内の死亡率との関連は観察されなかった。VRE がまれである日本では、 $\text{AUC}_{24} \geq 389$ を目標とする経験的治療

が推奨されるべきである。得られた知見の一貫性を確認するには、さらなる多施設の前向きコホート研究または後ろ向きコホート研究が必要である。

総 括

医療の高度化、多様化や働き方改革に伴い薬剤師の責務と職能は大きな転機をむかえている。薬物療法に関するジェネラリストを根幹とする薬剤師である一方、領域に特化した専門性および薬物治療のエビデンスの創出が求められている。本稿においては Real world（日常診療）における医薬品の使用後の安全性に関するクリニカルクエスチョンを解決するために、病院における医療情報データを用いて評価し、そのエビデンスを構築することで薬物治療の適正化に関する課題に関して検討した。

第1章では、病院薬剤師が高齢者における薬物治療の安全性に関するエビデンスの構築に寄与する研究について報告した。病院薬剤師による薬物治療の適正化に関する試みとして、臨床業務と平行した臨床研究に関して検討した。臨床に介入するためには多角性をもった薬学的視点でクリニカルクエスチョンを検証し、治療方針に直結することが必要である。本研究では、単施設における後向きコホート研究のデザインを用いた観察研究による临床上多くの患者に使用されている酸化マグネシウムとアンジオテンシン II 受容体遮断薬の安全性に関する検証を行った。

前者の検証として、腎機能低下を有する高齢者に対する酸化マグネシウムの長期服用の安全性に関する検討を行った。酸化マグネシウム (MgO) による高マグネシウム血症の危険因子には、高齢、腎機能の低下、長期投与が挙げられるが、これらすべての因子を有する患者を評価した研究は行われていない。本研究では、腎機能が低下した高齢者における MgO の長期投与の安全性を評価することを目的とした。65 歳以上で MgO を 6 カ月以上服用し、糸球体濾過率 (eGFR) が 50 mL/min/1.73 m² 未満の患者を対象に血清 Mg 濃度の変化を調査した。その結果、30 人の患者が対象となり、年齢の中央値 (range) は 81 (68-92) 歳であった。MgO 開始前後で背景因子に有意な変化はなく、血清 Mg 濃度の変化も認められなかった。さらに、MgO の投与量を 1,000mg 未満群と 1,000mg 以上群に分けたところ、いずれの群においても血清 Mg 濃度の変化は認められなかった。

腎機能については、軽度低下群 ($45 \leq \text{eGFR} < 60$) と中等度～重度低下群 ($15 \leq \text{eGFR} < 45$) に分けて解析を行ったが、いずれの群でも血清 Mg に変化は認められなかった。本研究では、高マグネシウム血症の危険因子として知られる MgO を長期服用していた腎機能障害のある高齢者を対象とし、MgO が安全に継続投与できることが示唆された。

後者の例として、アンジオテンシン II 受容体遮断薬による血清カリウム値と高カリウム血症発生リスクの影響に関する検討を行った。高血圧患者に対する降圧剤として広く使用されている薬剤には、カルシウムチャネル遮断薬 (CCB) やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) があるが、ARB には高カリウム血症のリスクを増加することが知られている。しかし、日常診療下で ARB の使用による高カリウム血症のリスクがどの程度であるかを明確にするためには、比較群を設定した観察研究を行う必要がある。本研究では、日本大学病院の入院および外来患者に関する医療情報データを用いて、CCB の新規使用者と ARB の新規使用者を比較し、血清カリウム濃度と高カリウム血症の発生について比較検討し、高カリウム血症の発生は同程度であったが、ARB あるいは CCB 開始前後の血清カリウム濃度の差の平均は、CCB 群に比較して ARB 群で有意に高かった。このことから、ARB 使用中は血清カリウム値を継続的にモニタリングする必要があると考えられる。

第 2 章では、*E. faecium* 菌血症患者におけるバンコマイシンの薬物動態学的/薬力学的分析 (目標トラフ濃度値および AUC/MIC と治療転帰との関連) を実施した。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する有効性を決定する上で、バンコマイシンのトラフ濃度と濃度時間曲線下面積 (AUC) /最小発育阻止濃度 (MIC) 比の重要性が報告されている。しかし、他のグラム陽性球菌に対する抗生物質の有効性を決定する際と同様の薬物動態原理の使用は不足している。

よって、 $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ 比は、*E. faecium* 菌血症におけるバンコマイシンの臨床転帰と関連している。バンコマイシン耐性腸球菌感染症がまれな日本では、 $\text{AUC}_{24} \geq 389$ を目

標とする経験的治療が推奨されるべきであることを明らかにすることができた。

医薬品が適正に使用されるために、病院薬剤師には薬物治療の有効性を評価し、安全性を確保する役割がある。Real world（日常診療下）における医薬品の使用後の安全性や有効性の評価に関するクリニカルクエスチョンを解決するために、病院における医療情報データを用いて評価し、そのエビデンスを構築し継続することで薬物治療の適正化に寄与することが重要であると考え。一般的な注意情報が出ているが、薬学的に深堀を行うことで医療の効率化に寄与することが可能になる。今後も積極的に関与し、医療に貢献することが、薬剤師が社会から求められている一つであると考え。

謝辞

本研究は、著者が日本大学薬学部薬剤疫学研究室 大場延浩教授のご指導のもとに行ったものです。本論文をまとめるに際し、ご指導いただき心より感謝申し上げます。また、本論文の審査にあたりご指導・ご鞭撻を賜りました主査の日本大学薬学部薬剤師教育センター長 西圭史教授，副査の医療薬学研究室 岸川幸生教授，臨床薬物動態学研究室 辻泰弘教授に深く感謝します。

本研究の実施に際し、終始多大なご指導，ご鞭撻を賜りました元日本大学病院薬剤部長 菊池憲和先生，日本大学医学部附属板橋病院薬剤部長 大塚進先生に心より感謝申し上げます。

また，本研究を遂行するに際し，終始惜しみないご協力を戴きました日本大学医学部附属板橋病院薬剤部 栃倉尚広先生，今井徹先生ならびに共著者の皆様には厚く感謝いたします。さらに本研究に多大なるご協力を賜りました日本大学病院薬剤部，日本大学医学部附属板橋病院薬剤部諸氏に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) 厚生労働省, “医師の働き方改革に関する検討会報告書”, <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000496522.pdf> (2021年9月19日閲覧)
- 2) 厚生労働省, “現行制度の下で実施可能な範囲におけるタスク・シフト/シェアの推進について”, http://www.hospital.or.jp/pdf/15_20210930_01.pdf (2021年9月19日閲覧)
- 3) Research Society for the Diagnosis and Treatment of Chronic Constipation/Affiliated to the Japanese Society of Gastroenterology, Evidence-Based Clinical Practice Guideline for Chronic Constipation; Nankodo: Tokyo, Japan, 2017.
- 4) Tomita T, Goto H, Yoshimura Y, Kato K, Yoshida T, Tanaka K, Sumiya K, Kohda Y, Effect of Food Thickener on Dissolution and Laxative Activity of Magnesium Oxide Tablets in Mice, *Biol Pharm Bull* 2016, **39**, 648-51.
- 5) The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, Hypermagnesemia induced by magnesium oxide. *Pharmaceuticals and medical devices safety information*, 2015, **328**, 3-6. (in Japanese)
- 6) Alfrey AC: Disorders of magnesium metabolism, In: The Kidney, Seldin DW, Giebisch G (eds), *Raven Press*, New York, 1985, 1281-1293.
- 7) Mordes JP, Wacker WE: Excess magnesium: *Pharmacol Rev* 1977, **29**, 273-300.
- 8) Topf JM, Murray PT, Hypomagnesemia and hypermagnesemia, *Rev Endocr Metab Disord* 2003, **4**, 195-206.
- 9) Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S, Kamm M A, Hinkel U, Helfrich I, Schuijt C, Mandel K G, A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation, *Aliment Pharmacol Ther* 2008, **28**, 917-30.
- 10) Mori H, Suzuki H, Hirai Y, Okuzawa A, Kayashima A, Kubosawa Y, Kinoshita S,

- Fujimoto A, Nakazato Y, Nishizawa T, Kikuchi M, Clinical features of hypermagnesemia in patients with functional constipation taking daily magnesium oxide, *J Clin Biochem Nutr* 2019, **65**, 76–81.
- 11) Wakai E, Ikemura K, Sugimoto H, Iwamoto T, Okuda M, Risk factors for the development of hypermagnesemia in patients prescribed magnesium oxide: a retrospective cohort study, *J Pharm Health Care Sci* , 2019, **5**, 4.
 - 12) Nakamura T, Matsunaga N, Higuchi N, Kitahara T, Sasaki H, Influence of the magnesium oxide as laxative on serum magnesium level in the renal function disorder patients, *Jpn J Nephrol Pharmacother*, 2013, **2**, 3-9.
 - 13) Horibata K, Tanoue A, Ito M, Ito M, Takemura Y, Relationship between renal function and serum magnesium concentration in elderly outpatients treated with magnesium oxid, *Geriatr Gerontol Int* , 2016, **16**, 600-5
 - 14) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン, 東京医学社, 2018
 - 15) Blaine J, Chonchol M, Levi M, Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, **10**, 1257-72.
 - 16) Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F, Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis and Latest Treatment, *Ther Apher Dial*, 2019, **23**, 309-318.
 - 17) Kontani M, Hara A, Ohta S, Ohta S, Ikeda T, Hypermagnesemia induced by massive cathartic ingestion in an elderly woman without pre-existing renal dysfunction, *Intern Med*, 2005, **44**, 448-52.
 - 18) Van Hook JW, Endocrine crises, Hypermagnesemia, *Crit Care Clin*, 1991 , **7**, 215-23.
 - 19) Fassler CA, Rodriguez RM, Badesch DB, Stone WJ, Marini JJ, Magnesium toxicity as a cause of hypotension and hypoventilation. Occurrence in patients with normal renal function, *Arch Intern Med*, 1985, **145**, 1604-6.

- 20) Clark BA, Brown RS, Unsuspected morbid hypermagnesemia in elderly patients, *Am J Nephrol*, 1992, **12**, 336-43.
- 21) Mori H, Suzuki H, Hirai Y, Okuzawa A, Kayashima A, Kubosawa Y, Kinoshita S, Fujimoto A, Nakazato Y, Nishizawa T, Kikuchi M, Clinical features of hypermagnesemia in patients with functional constipation taking daily magnesium oxide, *J Clin Biochem Nutr*, 2019, **65**, 76-81.
- 22) McLaughlin SA, McKinney PE, Antacid-induced hypermagnesemia in a patient with normal renal function and bowel obstruction, *Ann Pharmacother*, 1998, **32**, 312-5.
- 23) Guerrero MP, Volpe SL, Mao JJ, Therapeutic uses of magnesium, *Am Fam Physician*, 2009, **80**, 157-62.
- 24) Saito N, [Influence of impaired renal function and magnesium oxide administration on serum magnesium levels in elderly inpatients], *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 2011, **48**, 263-70 (in Japanese).
- 25) Ray WA, Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs, *Am J Epidemiol*, 2003, **158**, 915-20.
- 26) Weinstein JR, Anderson S, The aging kidney: physiological changes, *Adv Chronic Kidney Dis*, 2010, **17**, 302-7.
- 27) Kokubo Y, Matsumoto C, Hypertension is a risk factor for several types of heart disease: review of prospective studies, *Adv Exp Med Biol*, 2017, **956**, 419-26.
- 28) Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, Horio T, Hoshida S, Ikeda S, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Iwashima Y, Kai H, Kamide K, Kanno Y, Kashihara N, Kawano Y, Kikuchi T, Kitamura K, Kitazono T, Kohara K, Kudo M, Kumagai H, Matsumura K, Matsuura H, Miura K, Mukoyama M, Nakamura S, Ohkubo T, Ohya Y, Okura T, Rakugi H, Saitoh S, Shibata H, Shimosawa T, Suzuki H, Takahashi

- S, Tamura K, Tomiyama H, Tsuchihashi T, Ueda S, Uehara Y, Urata H, Hirawa N, The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2019), *Hypertens Res*, 2019, **42**, 1235–481.
- 29) Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith Jr SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams Sr KA, Williamson JD, Wright Jr JT, 2017
ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, *Hypertension*, 2018, **71**, 1269–324.
- 30) Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension, *Eur Heart J*, 2018, **39**, 3021-104.
- 31) Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D, Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*, 2005, **27**, 294, 466-72.
- 32) Mosley WJ 2nd, Lloyd-Jones DM, Epidemiology of hypertension in the elderly, *Clin Geriatr Med*, 2009, **25**, 179-89.
- 33) Ishida T, Oh A, Hiroi S, Shimasaki Y, Tsuchihashi T, Current use of antihypertensive drugs in Japanese patients with hypertension: analysis by age group, *Geriatr Gerontol Int*, 2018, **18**, 899-906.

- 34) Hwang AY, Dave C, Smith SM, Trends in antihypertensive medication use among US patients with resistant hypertension, 2008 to 2014, *Hypertension*, 2016, **68**, 1349-54.
- 35) Sundbøll J, Adelborg K, Mansfield KE, Seventeen-year nationwide trends in antihypertensive drug use in Denmark, *Am J Cardiol*, 2017, **120**, 2193-200.
- 36) Maio V, Gagne JJ, Impact of ALLHAT publication on antihypertensive prescribing patterns in Regione Emilia-Romagna, Italy, *J Clin Pharm Ther*, 2010, **35**, 55-61.
- 37) Rudolph UM, Enners S, Kieble M, Mahfoud F, Böhm M, Laufs U, Schulz M, Impact of angiotensin receptor blocker product recalls on antihypertensive prescribing in Germany, *J Hum Hypertens*, 2021, **35**, 903-911.
- 38) Huang LY, Shau WY, Chen HC, Su S, Yang MC, Yeh HL, Lai MS, Pattern analysis and variations in the utilization of antihypertensive drugs in Taiwan: A six-year study, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, **17**, 410-19.
- 39) Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF, Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease, *Ann Intern Med*, 2008, **148**, 30-48.
- 40) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy, *N Engl J Med*, 2001, **345**, 861-9.
- 41) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes, *N Engl J Med*, 2001, **345**, 851-60.
- 42) Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes,

- N Engl J Med*, 2001, **345**, 870-8.
- 43) Akioyamen L, Levine M, Sherifali D, O'Reilly D, Frankfurter C, Pullenayegum E, Goeree R, Tsoi B, Cardiovascular and cerebrovascular outcomes of long-term angiotensin receptor blockade: meta-analyses of trials in essential hypertension, *J Am Soc Hypertens*, 2016, **10**, 55-69.
- 44) Chida R, Hisauchi I, Toyoda S, Kikuchi M, Komatsu T, Hori Y, Nakahara S, Sakai Y, Inoue T, Taguchi I, Impact of irbesartan, an angiotensin receptor blocker, on uric acid level and oxidative stress in high-risk hypertension patients, *Hypertens Res*, 2015, **38**, 765-69.
- 45) Dang A, Zhang Y, Liu G, Chen G, Song W, Wang B, Effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population, *J Hum Hypertens*, 2006, **20**, 45-50.
- 46) Elliott WJ, Calhoun DA, DeLucca PT, Gazdick LP, Kerns DE, Zeldin RK, Losartan versus valsartan in the treatment of patients with mild to moderate essential hypertension: data from a multicenter, randomized, double-blind, 12-week trial, *Clin Ther*, 2001, **23**, 1166-79.
- 47) Rayner BL, Trinder YA, Baines D, Isaacs S, Opie LH, Effect of losartan versus candesartan on uric acid, renal function, and fibrinogen in patients with hypertension and hyperuricemia associated with diuretics, *Am J Hypertens*, 2006, **19**, 208-13.
- 48) Rossignol P, Dobre D, Gregory D, Massaro J, Kiernan M, Konstam MA, Zannad F, Incident hyperkalemia may be an independent therapeutic target in low ejection fraction heart failure patients: insights from the HEAAL study, *Int J Cardiol*, 2014, **173**, 380-7.
- 49) Park IW, Sheen SS, Yoon D, Lee SH, Shin GT, Kim H, Park RW, Onset time of hyperkalaemia after angiotensin receptor blocker initiation: when should we start serum potassium monitoring? , *J Clin Pharm Ther*, 2014, **39**, 61-8.
- 50) Raebel MA, McClure DL, Simon SR, Chan KA, Feldstein A, Andrade SE, Lafata JE,

- Roblin D, Davis RL, Gunter MJ, Platt R, Laboratory monitoring of potassium and creatinine in ambulatory patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, **16**, 55-64.
- 51) Fang G, Annis IE, Farley JF, Mahendraratnam N, Hickson RP, Stürmer T, Robinson JG, Incidence of and risk factors for severe adverse events in elderly patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers after an acute myocardial infarction, *Pharmacotherapy*, 2018, **38**, 29-41.
- 52) Bandak G, Sang Y, Gasparini A, Chang AR, Ballew SH, Evans M, Arnlov J, Lund LH, Inker LA, Coresh J, Carrero JJ, Grams ME, Hyperkalemia after initiating renin-angiotensin system blockade: The Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) project, *J Am Heart Assoc*, 2017, **6**, e005428.
- 53) Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, Wiebe N, Ruospo M, Wheeler DC, Strippoli GFM, Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis, *Lancet*, 2015, **385**, 2047-56.
- 54) Formica Jr RN, Friedman AL, Lorber MI, Smith JD, Eisen T, Bia M, A randomized trial comparing losartan with amlodipine as initial therapy for hypertension in the early post-transplant period, *Nephrol Dial Transplant*, 2006, **21**, 1389-94.
- 55) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial, *Lancet*, 2003, **362**, 777-81.
- 56) NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT,

- Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GEHM, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamás G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozár J, Califf RM, Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events, *N Engl J Med*, 2010, **362**, 1477-90.
- 57) Menne J, Izzo Jr JL, Ito S, Januszewicz A, Katayama S, Chatzykirkou C, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G, Haller H, Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and hypertension, *J Hypertens*, 2012, **30**, 811-8.
- 58) Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A, Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction, *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2456–67.
- 59) Ray WA, Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs, *Am J Epidemiol*, 2003, **158**, 915-20.
- 60) Mamdani M, Sykora K, Li P, Normand SLT, Streiner DL, Austin PC, Rochon PA, Anderson GM, Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding, *BMJ*, 2005, **330**, 960-2.
- 61) Lindner G, Burdmann EA, Clase CM, Hemmelgarn BR, Herzog CA, Małyszko J, Nagahama M, Pecoits-Filho R, Rafique Z, Rossignol P, Singer AJ, Acute hyperkalemia in the emergency department: a summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes conference, *Eur J Emerg Med*, 2020, **27**, 329-37.
- 62) Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme

- inhibitors and angiotensin receptor blockers, *Cardiovasc Ther*, 2012, **30**, e156-66.
- 63) Ribeiro SC, Figueiredo AE, Barretti P, Roberto SC, Thyago PM, Impact of renin-angiotensin aldosterone system inhibition on serum potassium levels among peritoneal dialysis patients, *Am J Nephrol*, 2017, **46**, 150-5.
- 64) Fan Y, Wei F, Lang Y, Wang S, Losartan treatment for hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population: a meta-analysis, *J Hypertens*, 2015, **33**, 681-8.
- 65) Naritomi H, Fujita T, Ito S, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, Yoshiike H, Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension: the Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study, *Hypertens Res*, 2008, **31**, 295-304.
- 66) Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, Brown JN, The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia, *Ther Adv Chronic Dis*, 2015, **6**, 339-46.
- 67) Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, Mizuta E, Yanagihara K, Sonoyama K, Sugihara S, Igawa O, Hosoya T, Ohtahara A, Shigamasa C, Yamamoto Y, Ninomiya H, Hisatome I, Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients, *Am J Hypertens*, 2008, **21**, 1157-62.
- 68) Miao Y, Dobre D, Heerspink HJL, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Shahinfar S, Grobbee D, Zeeuw DD, Increased serum potassium affects renal outcomes: a post hoc analysis of the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial, *Diabetologia*, 2011, **54**, 44-50.
- 69) Michel M C, Goepel M, Treatment satisfaction of patients with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trials vs. real life practice, *Eur Urol*, 2000, **38**, 40-7.
- 70) Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, Edwards JR, Sievert

- DM, Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2016, **37**, 1288-301.
- 71) Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Treatment of Gram-positive infections in critically ill patients, *BMC Infect Dis*, 2014, **28**, 92.
- 72) Salmon-Rousseau A, Martins C, Blot M, Buisson M, Mahy S, Chavanet P, Piroth L, Comparative review of imipenem/cilastatin versus meropenem, *Med Mal Infect*, 2020, **50**, 316-22.
- 73) Desbonnet C, Tait-Kamradt A, Garcia-Solache M, Dunman P, Coleman J, Arthur M, Rice LB, Involvement of the eukaryote-like kinase-phosphatase system and a protein that interacts with penicillin-binding protein 5 in emergence of cephalosporin resistance in cephalosporin-sensitive Class A penicillin-binding protein mutants in *Enterococcus faecium*, *mBio*, 2016, **7**, e02188-15.
- 74) Lodise TP, Drusano GL, Zasowski E, Dihmess A, Lazariu V, Cosler L, Anne McNutt L, Vancomycin exposure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: how much is enough?, *Clin Infect Dis*, 2014, **59**, 666-75.
- 75) Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, Enoki Y, Taguchi K, Oda K, Fujii K, Takahashi Y, Hamada Y, Kimura T, Takesue Y, Matsumoto K, The monitoring of vancomycin: 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.
- 76) Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro B, 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**, 1361-64.
- 77) Matsumoto K, Oda K, Shoji K, Hanai Y, Takahashi Y, Fujii S, Hamada Y, Kimura T, Mayumi T, Ueda T, Nakajima K, Takesue Y, Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin in the framework of model-informed precision dosing: A consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring, *Pharmaceutics*, 2022, **14**, 489.
- 78) Jumah MTB, Vasoo S, Menon SR, De PP, Neely M, Teng CB, Pharmacokinetic/pharmacodynamic determinants of vancomycin efficacy in enterococcal bacteremia, *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, **62**, e01602-17.
- 79) Nakakura I, Sakakura K, Imanishi K, Sako R, Yamazaki K, Association between vancomycin pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters, patient characteristics, and mortality in patients with bacteremia caused by vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium*: a single-center retrospective study, *J Pharm Health Care Sci*, 2019, **5**, 8.
- 80) Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V, Updating and validating the Charlson Comorbidity Index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries, *Am J Epidemiol*, 2011, **173**, 676-82.
- 81) Paterson DL, Ko WC, Gottberg AV, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, Yu VL, International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of

- extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections, *Ann Intern Med*, 2004, **140**, 26-32.
- 82) Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury, *Nephron Clin Pract*, 2012, 120, c179-84.
- 83) Oda K, Hashiguchi Y, Kimura T, Tsuji Y, Shoji K, Takahashi Y, Matsumoto K, Kawamura H, Saito H, Takesue Y, 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.
- 84) Sohn Y, Rim JH, Cho Y, Hyun J, Baek Y, Kim M, Kim J, Seong nH, Ahn JY, Lee SG, Lim JB, Jeong SJ, Ku SJ, Ku SJ, Ku NS, Choi JY, Yeom JS, Song YG, Association of vancomycin trough concentration on the treatment outcome of patients with bacteremia caused by *Enterococcus* species, *BMC Infect Dis* 2021, **21**, 1099.
- 85) Gudiol C, Ayats J, Camoez M, Domínguez MA, García-Vidal C, Bodro M, Ardanuy C, Obed M, Arnan M, Antonio M, Carratalà J, Increase in bloodstream infection due to vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* in cancer patients: risk factors, molecular epidemiology and outcomes, *PLOS ONE*, 2013, **8**, e74734.
- 86) Pinholt M, Ostergaard C, Arpi M, Bruun NE, Schönheyder HC, Gradel KO, Søgaaard M, Knudsen JD,; Danish Collaborative Bacteraemia Network (DACOBAN), Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006–2009: a population-based cohort study, *Clin Microbiol Infect*, 2014, **20**, 145-51.
- 87) Zhang Y, Du M, Chang Y, Chen LA, Zhang Q, Incidence, clinical characteristics, and outcomes of nosocomial *Enterococcus* spp. bloodstream infections in a tertiary-care hospital in Beijing, China: a four-year retrospective study, *Antimicrob Resist Infect Control*, 2017, **6**, 73.

- 88) Lagnf AM, Zasowski EJ, Claeys KC, Casapao AM, Rybak M, Comparison of clinical outcomes and risk factors in polymicrobial versus monomicrobial enterococcal bloodstream infections, *Am J Infect Control*, 2016, **44**, 917–21.
- 89) Cunha BA. Vancomycin revisited: a reappraisal of clinical use, *Crit Care Clin*, 2008, **24**, 393-420.
- 90) Brauers J, Kresken M, Menke A, Orland A, Weiher H, Morrissey I, Bactericidal activity of daptomycin, vancomycin, teicoplanin and linezolid against *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* using human peak free serum drug concentrations, *Int J Antimicrob Agents*, 2007, **29**, 322-25.
- 91) Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis, *J Antimicrob Chemother*, 2015, **70**, 382-95.
- 92) Jia W, Li G, Wang W, Prevalence and antimicrobial resistance of *Enterococcus* species: a hospital-based study in China, *Int J Environ Res Public Health*, 2014, **11**, 3424–42.
- 93) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 32nd informational supplement. M100-S32. Wayne, PA, USA: CLSI; 2022. <http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20M100%20ED32:2022&sbssok=CLSI%20M100%20ED32:2022%20TABLE%202D&format=HTML&hl=enterococcus>. (Accessed May 31, 2022.)
- 94) EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MIC's and zone diameters. Version 12.0, January 2022. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf. (Accessed May 31, 2022.)
- 95) Mendes RE, Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Distribution of main Gram-positive

pathogens causing bloodstream infections in United States and European hospitals during the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2010–2016): concomitant analysis of oritavancin in vitro activity, *J Chemother*, 2018, **30**, 280-89.

- 96) Waites KB, Duffy LB, Dowzicky MJ, Antimicrobial susceptibility among pathogens collected from hospitalized patients in the United States and in vitro activity of tigecycline, a new glycycline antimicrobial, *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, **50**, 3479-84.
- 97) Chung D, Efta J, Brunzman A, Gabriel J, Johnson J, Martz C, Stuart M, Kenney R, Smith Z, Evaluation of pharmacist time dedicated to vancomycin dosing in adult patients using a 24-hour AUC nomogram or trough monitoring approach: A time motion study, *Am J Health Syst Pharm*, 2022, **79**, 1173-79.
- 98) Nix DE, Davis LE, Matthias KR, The relationship of vancomycin 24-hour AUC and trough concentration, *Am J Health Syst Pharm*, 2022, **79**, 534-39.