

## バンコマイシンの初期投与設計ノモグラムの臨床的評価

古見嘉之 <sup>1)</sup>	中尾祐貴 <sup>1)</sup>	小野真梨子 <sup>1)</sup>
畑野絢 <sup>1)</sup>	添田博 <sup>1)</sup>	佐藤昭裕 <sup>2)</sup>
中村造 <sup>2)</sup>	明石貴雄 <sup>1)</sup>	渡邊秀裕 <sup>2)</sup>
	松本哲哉 <sup>3)</sup>	

<sup>1)</sup>東京医科大学病院薬剤部<sup>2)</sup>東京医科大学病院感染制御部<sup>3)</sup>東京医科大学微生物学分野

**【要旨】** バンコマイシン塩酸塩(VCMと略す)の初期投与設計方法は未だ明確な指標がない。そこで我々はクレアチニンクリアランス (CLcr と略す) に基づき、1日の維持投与量 (mg) = CLcr (ml/min) × 25 により設計したノモグラム下でのVCMの初回トラフ濃度の有効域到達率についてレトロスペクティブに検討した。

推奨ノモグラム通りにVCMを投与され、TDMを行った152例を対象とした。有効血中濃度を10-20 mg/lとし、4日目以降の初回トラフ濃度の有効域到達率について解析した。年齢の中央値は71歳 (Interquartile range [IQR] 61-78歳) で、体重の中央値は56.1 kg (IQR 48.2-62.5 kg)、VCMのトラフ濃度の中央値は12.9 mg/l (IQR 9.9-16.1 mg/l) であった。VCMのトラフ濃度が有効域を推移したは65.7%であった。CLcrを層別してみたところ、CLcrが50-69 ml/minの群における有効域到達率は72.7%であった。

以上より、我々が作成したノモグラムの有用性が示唆された。特に、CLcrが50-69 ml/minの症例においてはさらに有用性が高まる可能性が示唆された。

## はじめに

バンコマイシン塩酸塩 (VCM と略す) は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA と略す)、およびコアグラゼ非産生ブドウ球菌や腸球菌などの耐性グラム陽性菌感染症の治療薬として広く使用されており<sup>1)2)</sup>、有効性、副作用との兼ね合いから Therapeutic Drug Monitoring (TDM と略す) を行うことの重要性が指摘されている<sup>3)</sup>。VCMの臨床的および細菌学的効果を予測する指標として血中濃度時間曲線下面積 (AUC と略す) / 最小発育阻止濃度 (MIC と略す)  $\geq 400 \text{ mg} \cdot \text{h/l}$  が示されているが<sup>4)</sup>、

一般臨床では AUC を速やかに算出することが困難である。そのため、代替指標として通常感染症では目標トラフ濃度を 10-15 mg/l、複雑性感染症では 15-20 mg/l に調節することが提案されている<sup>5)</sup>。

しかし血中濃度を有効域に到達させるための、明確な初期投与方法がないことが問題となっている。日本化学療法学会では推算糸球体濾過量 (eGFR と略す) に基づいた腎機能別の体重換算による投与設計が<sup>5)</sup>、米国感染症学会ではクレアチニンクリアランス (CLcr と略す) に基づいた計算表 (ノモグラム) が用いられている<sup>6)</sup>。しかしながら、いずれの方法も十分な検討がなされておらず、様々な施設で異なる

平成 29 年 9 月 27 日受付、平成 29 年 11 月 29 日受理

キーワード: バンコマイシン、血中濃度測定、初期投与設計、クレアチニンクリアランス  
(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学病院薬剤部)

TEL: 03-3342-6111 FAX: 03-3344-5730 E-mail: yosi0809@tokyo-med.ac.jp

る初期投与設計方法が用いられている。

我々は、初期投与量設計方法として1-コンパートメントモデルに基づき、CLcr、AUC、投与量の関係式から導いた以下の式を用いて維持投与量を算出した。

$$1 \text{ 日の維持投与量 (mg)} = \text{CLcr (ml/min)} \times 25$$

これに類似したノモグラムを Thomson らが有用であると報告している<sup>7)</sup>。しかし、この報告では、対象症例を MRSA 菌血症のみであったため、その他の感染症症例に対してこの方法が応用可能であるかは不明である。

そこで本検討では MRSA による菌血症を含む他の感染症も対象とし、我々の VCM 初期投与設計の有用性を、初回トラフ濃度の有効域達成率を指標としてレトロスペクティブに評価した。

## 研究材料及び方法

### 1. 対象患者

2014年10月から2016年9月までの2年間で VCM が投与され、TDM を実施した 152 例を対象とした。なお、18歳未満の症例、腎代替療法を実施している症例は除外した。データは診療録からレトロスペクティブに収集し、患者個人が特定できないように編集し、保存した。

### 2. VCM の初期投与設計

VCM の初期投与量設計は、1-コンパートメントモデル<sup>8)</sup>に基づき、下記計算式より CLcr、目標 AUC から維持投与量を求めた。

$$\text{Dose (mg)} = \text{AUC (mg} \cdot \text{h/l)} \times \text{CL}_{\text{vcm}} \text{ (l/h)}$$

目標 AUC を 400 とした場合、

$$\text{Dose (mg)} = 400 \times 60 / 1000 \times \text{CLcr (ml/min)}$$

$$1 \text{ 日の維持投与量 (mg)} = \text{CLcr (ml/min)} \times 25$$

実際には臨床的誤差も考慮し、Table 1 のようなノモグラムを作成した。

### 3. 評価項目

有効域到達率は初回 TDM において有効域 (10-20 mg/l) に到達した割合を算出した。背景因子のデータは患者の年齢、全体重、性別、感染症分類、起炎菌、血清クレアチニン値 (Scr と略す) は診療録より記録した。

### 4. 腎機能の評価

投与量の算出に用いた CLcr は Cockcroft-Gault 式

**Table 1** Vancomycin maintenance dose in this study based on initial CLcr

CLcr (ml/min)	Dose (mg/day)
20-29	500
30-34	750
35-49	1,000
50-69	1,500
70-104	2,000
105-110	2,500
110<	3,000

CLcr = Creatinine clearance

CLcr estimate based on Cockcroft-Gault equation

を用いて推定した。CLcr に用いた SCr の補正は、佐野らの報告<sup>9)</sup>に基づき SCr < 0.6 mg/dl である患者を対象とし、0.6 mg/dl に補正した。

### 5. 感染症分類と主な起炎菌

VCM の投与を要する細菌により生じた感染症例またはその疑い例を対象とした。

### 6. 血中濃度測定方法

血中の VCM 濃度は Cobas 6000 (ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社、東京) を用い、ホモジニアスエンザイムイムノアッセイ法により測定した。

### 7. シミュレーションソフトによる AUC の推定

E-edition VCM-TDM Microsoft-Excel Version 2.03 (塩野義製薬) を用い日本人母集団パラメータ<sup>10)</sup> と患者の年齢、性別、体重、Scr、実測トラフ濃度を用いて2-コンパートメントモデルによるシミュレーションを行った。推定された VCM クリアランスより AUC を算出した。

### 8. 倫理規定

本研究はヘルシンキ宣言(2013年10月 WMA フォルタレザ総会)に基づく倫理的原則及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、研究の実施にあたっては東京医科大学医学倫理委員会(承認番号: 3582)で審査・承認された後に実施した。

## 結 果

対象症例 152 例の背景因子を Table 2 に示した。対象症例のそれぞれの中央値は年齢が 71 歳、初期 Scr が 0.73 mg/dl であり、初期投与量は 1,500 mg、トラフ濃度は 12.9 mg/l であった。

トラフ濃度の有効域到達率は 65.7% であり、有効域を下回った割合は 26.3%、20 mg/l を超えた割

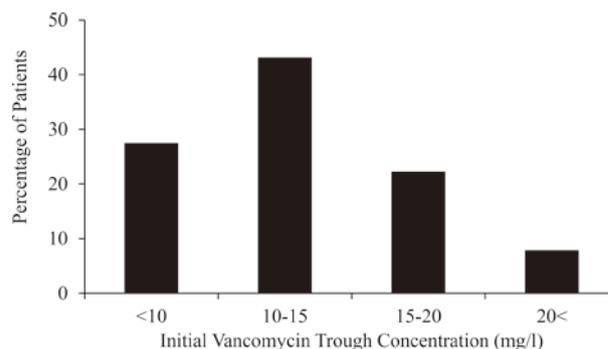
**Table 2** Demographic and clinical characteristics of 152 study patients.

Characteristic	Value Median (IQR)
Age (yrs)	71 (61-78)
Weight (kg)	56.1 (48.2-62.5)
Initial Scr (mg/dl)	0.73 (0.57-0.96)
Initial CLcr (ml/min)	67.0 (49.2-84.6)
Initial Dose (mg)	1,500 (1,000-2,000)
Trough concentration (mg/l)	12.9 (9.9-16.1)
	No. (%) of patients
Sex	
Male	101 (78.4)
Female	51 (21.6)
Causative organism	
<i>B. cereus</i>	5 (3.3)
CNS	14 (9.2)
<i>Corynebacterium</i> sp.	6 (3.9)
<i>E. faecalis</i>	3 (2.0)
<i>E. faecium</i>	8 (5.3)
MRSA	20 (13.1)
MRSE	7 (4.6)
MSSA	3 (2.0)
<i>S. epidermidis</i>	4 (2.6)
<i>S. haemolyticus</i>	1 (0.7)
<i>S. lugdnensis</i>	2 (1.3)
Polymicrobial infection	3 (2.0)
Bacterial translocation	1 (0.7)
<i>Enterococcus</i> sp.	4 (2.6)
<i>Enterobacteriaceae</i>	1 (0.7)
Unknown	70 (46.0)
Infectious diseases classification	
Bloodstream infection	35 (23.0)
Respiratory infection	23 (15.1)
Skin and Soft Tissue Infection	31 (20.4)
Bone and joint infection	5 (3.3)
Intra-abdominal infection	19 (12.5)
Central Nervous System infection	12 (7.9)
Urinary tract infection	3 (2.0)
Empiric therapy	22 (14.5)
Others	2 (1.3)

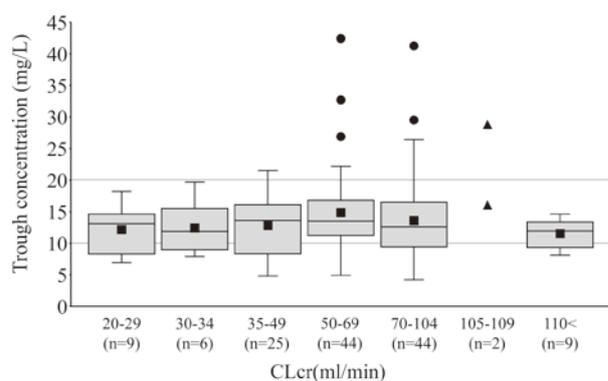
SCr = Serum Creatinine, CLcr = Creatinine clearance, CNS = Coagulase-negative staphylococci, MRSA = Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSE = Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, MSSA = Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, IQR = Interquartile range

合は7.9%であった (Fig. 1)。

VCM投与開始後、7例で腎障害が認められた。7例のトラフ濃度の中央値は18.2 mg/l (IQR 12.9-30.0 mg/l) であり、7例中4例が15 mg/lを超えていた。

**Fig. 1** Distribution of initial actual vancomycin trough concentrations.

After using dosing nomogram in 152 patients.

**Fig. 2** Distribution of vancomycin trough concentrations in different range of CLcr groups.

CLcr = Creatinine clearance

■ : mean values, ● : outliers, ▲ : actual measurement.

Ends of boxes 25th and 75th percentiles; horizontal lines within boxes 50th percentiles; whiskers range from 25th percentile minus  $1.5 \times$  interquartile range to 75th percentile plus  $1.5 \times$  interquartile range.

Target range of vancomycin trough concentration: 10-20 mg/l.

これらの7例でのVCM開始時のScrの中央値は1.46 mg/dl (IQR 0.74-1.90 mg/dl) であり、腎障害のリスクとなる薬剤の併用例は6例であった。フロセミドを使用していた例が4例、昇圧剤を投与していた例が2例 (内1例はフロセミドとも併用)、非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与していた例が1例であった。

腎機能別に初回トラフ濃度の推移を示した (Fig. 2)。CLcr 105-109 ml/min 群は  $n = 2$  であり統計処理できなかった。それ以外のCLcr 群においては中央値、平均値共に有効域内であった。有効域到達率は、最も高かったのはCLcr 50-69 ml/min 群で72.7%であり、最も到達率が低かったのはCLcr 30-34 ml/min 群および105-109 ml/min 群であった。CLcr

110 ml/min 以上の群において有効域外であった3例はすべて 10 mg/l 以下であった。

MRSA による菌血症の5例において、有効性の指標である AUC/MIC を検討したところ、AUC/MIC は  $427 \pm 165 \text{ mg} \cdot \text{h/l}$  であった。

## 考 察

本研究において、VCM の初期投与設計1日の維持投与量 (mg) = CLcr (ml/min) × 25 を基に作成したノモグラムは有効域到達率 65.7% とその有用性が確認できた。その中でも、CLcr が 50-69 ml/min の場合においては有効域到達率が 70% を超えており、中等度の腎障害時に有用性が高い可能性が示唆された。また、菌血症症例における検討においては、AUC/MIC が  $427 \text{ mg} \cdot \text{h/l}$  と効果が期待される  $400 \text{ mg} \cdot \text{h/l}$  を上回ることが確認された。

VCM の初期投与設計に関する報告はいくつか検討されているが未だ明確なエビデンスのある報告は存在しない。米国の MRSA 感染症治療ガイドラインでは VCM の投与量として1回 15-20 mg/kg を 8-12 時間ごとに投与することとなっているが多く、臨床試験では1回 15 mg/kg としている。しかしこれらはトラフ濃度の基準が曖昧で評価方法の違いなどもあるため明確なエビデンスとは言えない<sup>11-14)</sup>。我々の作成したノモグラムと類似している Thomson らの報告ではトラフ濃度の有効域到達率が 10-15 mg/l の割合が 55%、15-20 mg/l が 16% となっており、有用であることが報告されている<sup>7)</sup>。今回の我々の結果は MRSA による菌血症以外の起炎菌、感染症も含んでおり、エンピリックセラピーから本ノモグラムを適応できる可能性を示した。

本ノモグラム使用例での腎障害の発生率が低いことも良い点と考えられる。VCM 投与中の腎障害のリスクが増加する因子として高トラフ濃度が指摘されているが、それ以外にも重症例、投与開始時から腎障害のある例では更に腎機能が悪化する要因となる<sup>5)15-18)</sup>。本検討では初回トラフ濃度が 10-15 mg/l になる例が最も多く、高トラフ濃度の頻度が少なかったことが腎障害の発現が少なかったことに関連していると考えられる。しかし、腎障害が発現した7例では投与開始時の Scr が比較的高値であったことから、注意が必要である。また、VCM 使用中の腎障害発現リスク因子として、薬剤の影響（フロセミド、非ステロイド性消炎鎮痛剤、昇圧剤など）の

影響が報告されており<sup>5)15-17)</sup>、本検討においても腎障害発現例の大半は上記の薬剤が併用されていた。

本ノモグラムの limitation は4つある。1つ目は投与回数である。AUC/MIC  $\geq 400 \text{ mg} \cdot \text{h/l}$  の代替指標としてトラフ濃度を用いる場合は一般的に1日2回投与で検討が行われている<sup>5)</sup>。一方で本検討では、重症例や複合感染症例の有効域である 15-20 mg/l にするため投与回数を1日3回にした例も含んでいる。同じ AUC/MIC であったとしても、分割回数が多い方がトラフ値は高くなるため、それらの影響に関しては未検討である。

2つ目は初回トラフ濃度が 10 mg/l に満たなかった症例が比較的多かったことである。特に CLcr が 35 ml/min 未満と 105 ml/min 以上の例に多かった。腎機能の悪化例では一般的に定常状態に達するまでの時間が遅く、35 ml/min 未満の場合では血中濃度が4日目までに定常状態に達していない可能性が考えられる。CLcr が 105 ml/min 以上の場合では、腎機能を推定する Cockcroft-Gault 式の限界が考えられる。この式は年齢、Scr から腎機能を推定するが、高齢で筋肉量の落ちている例や、若年で体格の良い例は過大評価をしやすいことが指摘されている。また若年、高体重例では VCM の過少投与となる可能性がある。これらを解決するためには、初回負荷投与、維持投与量の増量を考慮する必要があるかもしれない。初回負荷投与は血中濃度を早期に有効域まで到達させる方法としては有用である可能性があるが腎機能低下例の報告が少ないことや、腎障害に関する懸念があることから今後検討課題と考えられる。一方、日本化学療法学会では eGFR 別での投与量を推奨しており<sup>5)</sup>、腎機能が良い例では初回負荷投与および 2 g/day を超える維持投与量を推奨しているが、十分な検討はなされておらず、こちらも今後の検討課題と考えられる。

3つ目はレトロスペクティブ研究のため、VCM の投与症例の重症度が多様である可能性が挙げられる。近年、炎症反応初期において、心拍出量の増大、カテコラミンの使用、輸液の負荷などによる水溶性薬物のクリアランスが亢進する Augmented renal clearance (ARC)<sup>19-21)</sup> という概念が提唱されている。ARC は感染症の重症度やリスク因子により影響を受けるが、本検討ではそれらの影響を考慮できておらず今後の検討課題である。

4つ目は、結果として腎機能が安定していた症例

が多かった点である。これは、感染による臓器障害のリスクが低い、つまり比較的重症度が低い症例を選択していた可能性がある。腎機能外れる可能性がある。

## 結 論

本研究において、我々が作成したVCMの初期投与設計ノモグラムは有用である可能性を示した。しかし感染症は早期からの適切な抗菌薬治療が重要であり、本稿で検討した簡便なVCMノモグラムに加え、腎機能を過大評価してしまう症例に対しての投与量設定が今後の検討課題である。

## COI 申告の開示

全ての著者は、本論文発表内容に関連して特に申告なし。

## 文 献

- 1) French GL : Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections—the potential role of daptomycin. *J Antimicrob Chemother* **58** : 1107-1117, 2006
- 2) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, Rybak MJ, Talan DA, Chambers HF : Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* **52** : e18-55, 2011
- 3) Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH : Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* **25** : 679-687, 1990
- 4) Waione MF, Kuhn TC, Brown DL : The pharmacokinetic/pharmacodynamic rationale for administering vancomycin via continuous infusion. *J Clin Pharm Ther* **40** : 259-265, 2015
- 5) 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（改訂版）。日本化学療法学会、東京、35-58, 2016
- 6) Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC Jr, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP : Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, The Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* **66** : 82-98, 2009
- 7) Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM : Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother* **63** : 1050-1057, 2009
- 8) Winter ME : 新訂 Winter の薬物動態学の基礎。(監訳) 樋口 駿、(編集) 篠崎公一、平岡聖樹、川崎まさ江、じほう、東京、423-447, 2013
- 9) 佐野邦明、鈴木伸志、齋藤光弘 : 異なるバンコマイシンパラメータ間における血中濃度予測の検討。 *Jpn J Pharm Health Care Sci* **34** : 1-12, 2008
- 10) 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** : 473-483, 2009
- 11) Wunderink RG, Niederma MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, McGee WT, Reisman A, Chastre J : Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia : a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* **54** : 621-629, 2012
- 12) Itani KM, Biswas P, Reisman A, Bhattacharyya H, Baruch AM : Clinical efficacy of oral linezolid compared with intravenous vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-complicated skin and soft tissue infections : a retrospective, propensity score-matched, case-control analysis. *Clin Ther* **34** : 1667-1673, 2012
- 13) Itani KM, Dryden MS, Bhattacharyya H, Kunkel MJ, Baruch AM, Weigelt JA : Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* **199** : 804-816, 2010
- 14) Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigiiani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fätkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE : S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* **355** : 653-665, 2006
- 15) Vandecasteele SJ, De Vriese AS : Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int* **77** : 760-764, 2010
- 16) Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA : Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* **62** : 168-171, 2008
- 17) Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL : Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimi-*

- crobiol Agents Chemother **43** : 1549-1555, 1999
- 18) 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** : 1107-1115, 2007
- 19) Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, Boots RJ, Lipman J : Augmented renal clearance in the ICU : results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Crit Care Med* **42** : 520-527, 2014
- 20) Udy AA, Roberts JA, Lipman J : Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* **7** : 539-543, 2011
- 21) Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, Pimentel JM : Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimization. *Int J Antimicrob Agents* **39** : 420-423, 2012

## Clinical utility of initial vancomycin dosing nomogram

Yoshiyuki HURUMI<sup>1)</sup>, Yuki NAKAO<sup>1)</sup>, Mariko ONO<sup>1)</sup>, Aya HATANO<sup>1)</sup>,  
Hiroshi SOEDA<sup>1)</sup>, Akihiro SATO<sup>2)</sup>, Itaru NAKAMURA<sup>2)</sup>, Takao AKASHI<sup>1)</sup>,  
Hidehiro WATANABE<sup>2)</sup>, Tetuya MATUMOTO<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pharmacy, Tokyo Medical University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Infectious Diseases, Tokyo Medical University Hospital

<sup>3)</sup>Department of Microbiology, Tokyo Medical University

We retrospectively investigated the clinical utility of an initial vancomycin dosing nomogram to assess and validate its effectiveness in achieving target trough serum concentrations of 10–20 mg/l. A total of 152 adult patients requiring vancomycin dosages targeted to attain recommended trough vancomycin serum concentrations of 10–20 mg/l were surveyed. The median patient age was 71 (interquartile range [IQR]: 61–78) years; median weight was 56.0 (IQR: 48.2–62.5) kg; and median creatinine clearance (CLcr) was 67.2 (IQR: 49.2–84.6 ml/min). The median initial vancomycin serum concentration achieved was 12.9 (IQR: 9.9–16.1) mg/l, with 100 patients (65.7%) achieving the initial target trough of 10–20 mg/l. Notably, the proposed initial dosing nomogram was predicted to achieve >70% of the initial vancomycin trough concentration within 10–20 mg/l in 50–69 ml/min of CLcr range. In conclusion, our initial vancomycin dosing nomogram was useful in achieving trough concentrations of 10–20 µg/ml in 50–69 ml/min of CLcr range.

---

〈Key words〉: Vancomycin, Therapeutic drug monitoring, Initial dosing monogram, Creatinine clearance

---