

【原著・臨床】

悪性腫瘍患者におけるバンコマイシンの薬物動態パラメータの変動

ベイジアン法による解析

寺町ひとみ¹⁾・松下 良²⁾・辻 彰²⁾¹⁾JA 岐阜厚生連西美濃厚生病院薬剤科* (前 JA 岐阜厚生連中濃病院薬剤科)²⁾金沢大学大学院自然科学研究科薬学系

(平成 16 年 10 月 15 日受付・平成 17 年 4 月 14 日受理)

Vancomycin (VCM) を *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症患者 (腎機能は正常) に、通常投与量を点滴静注投与したところ、治療濃度域より実測血清中 VCM 濃度がかなり低い症例を経験した。本症例の原疾患に肺癌があることから、癌または悪性腫瘍疾患のある患者群で、VCM の薬物動態パラメータの変動を、臨床症例 52 例 (血清クレアチニン値が 0.6 mg/dL 以下) について解析した。

非担癌患者群は 27 例、担癌患者群は 25 例で比較検討した。解析は 2-compartment model を用い、Bayesian 法で薬物動態パラメータを推定した。Bayesian 法による投与設計後の非担癌患者群の実測トラフ値とピーク値の平均血清中 VCM 濃度は、 $10.53 \pm 3.01 \mu\text{g/mL}$ 、 $24.18 \pm 0.11 \mu\text{g/mL}$ 、担癌患者群 $10.96 \pm 4.07 \mu\text{g/mL}$ 、 $25.51 \pm 1.92 \mu\text{g/mL}$ とともに両群に有意差はなかった。しかし、VCM 投与量は、非担癌患者群が $26.40 \pm 11.22 \text{ mg/kg/day}$ 、担癌患者群が、 $34.86 \pm 13.09 \text{ mg/kg/day}$ と、担癌患者群のほうが多かった。推定した薬物動態パラメータは、VCM の全身クリアランス (CL) および、分布容積 (Vdss) は、非担癌患者群 $0.056 \pm 0.018 (\text{L/hr/kg})$ 、 $1.05 \pm 0.34 (\text{L/kg})$ 、担癌患者群 $0.077 \pm 0.029 (\text{L/hr/kg})$ 、 $1.29 \pm 0.41 (\text{L/kg})$ とともに担癌患者群のほうが大きい値を示していた。予測性も良好な値を示した。

Bayesian 法による解析の結果、担癌患者群において VCM の CL、Vdss が有意に非担癌患者群より大きい値を示した。同じ血清中濃度を担癌患者群が実現するためには、投与量の増量が示唆された。

Key words: vancomycin, malignancy, pharmacokinetic parameter, Bayesian method

中濃病院内科入院中の肺癌患者、68 歳、男性、体重 78.2 kg、血清クレアチニン値 (Scr) 0.6 mg/dL は、肺癌 (右) の手術施行後、痰より *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) が検出され、発熱、C-reactive protein (CRP) 上昇により MRSA 肺炎 (左) と診断された。vancomycin (VCM) は、前田らによるノモグラム¹⁾より 1 回 1 g、12 時間ごとの投与が開始となった。投与開始後 4 日目に血清中 VCM 濃度を測定したところ、トラフ値 $4.4 \mu\text{g/mL}$ 、ピーク値 $12.8 \mu\text{g/mL}$ と目標濃度²⁻⁵⁾より低値を示した。目標濃度 (トラフ値 5~15 $\mu\text{g/mL}$ 、ピーク値 20~40 $\mu\text{g/mL}$) となるように投与設計を行い 1 回 1 g、8 時間ごとの投与方法に変更した。そして、4 日後に血清中 VCM 濃度を測定したところ、トラフ値 $8.5 \mu\text{g/mL}$ 、ピーク値 $20.2 \mu\text{g/mL}$ と目標濃度域に入れることができた。このように本症例は、腎機能が正常にもかかわらず、初回に通常投与量の VCM を投与したところ、目標濃度域より実測血清中 VCM 濃度がかなり低かった症例であった。本症例の原疾患に肺癌があることから、癌または悪性腫瘍疾患のある患者群で、VCM の薬物動態パラメータが変動するとの仮説を立て

て、臨床症例を retrospective に解析した。

I. 対象

対象患者は、1998 年 5 月~2001 年 8 月まで、中濃病院に入院中の MRSA 感染症患者のうち Scr が 0.6 mg/dL 以下の患者は 52 例であった。そのうち、合併症に悪性腫瘍疾患がある担癌患者群は 25 例、一方、合併症に腫瘍疾患がない非担癌患者群は 27 例であった。

II. 方法

1. 投与方法および採血法

VCM は生食 100 mL に溶解し、1 時間かけて点滴静注した。血清中 VCM 濃度測定のための採血は、定常状態に到達したと考えられる 4 日目以降のトラフと点滴終了 2 時間後 (ピーク) に行った。

なお、測定は当院検査科にて、採血後ただちに遠心分離された蛍光偏光免疫測定法 (FPIA 法) により測定した。

2. Bayesian 法⁶⁾による投与設計

1) 薬物動態パラメータの推定

実測された血清中濃度トラフ値とピーク値の 2 点から

Table 1. Comparison of demographic data and measured trough and peak serum vancomycin concentrations in the non-malignancy and malignancy groups

	Non-malignancy group	Malignancy group	t-test
No. of patients	27	25	N.S.
Male : Female	14 : 13	13 : 12	N.S.
Age (years)	69.3 ± 14.5*	63.4 ± 9.7	N.S.
Weight (kg)	50.3 ± 10.7	49.6 ± 16.7	N.S.
Scr (mg/dL)	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	N.S.
Alb (g/dL)	2.5 ± 0.6	2.5 ± 0.4	N.S.
Trough concentration (µg/mL)	10.53 ± 3.01	10.96 ± 4.07	N.S.
Peak concentration (µg/mL)	24.18 ± 0.11	25.51 ± 1.92	N.S.

*Mean ± S.D., N.S.: not significant, Scr: serum creatinine, Alb: serum albumin.

血清中濃度変化を表すモデル式は 2-compartment model を用い、おのおのの患者の薬物動態パラメータを推定し、非担癌患者群、担癌患者群で比較検討した。プログラムは「VCM-TDM Ver. 2」を使用した。なお、母集団パラメータは Yasuhara らの報告値⁹⁾を用いた。なお、クレアチニンクリアランス (CLcr) は Scr をもとに Cockcroft-Gault の推定式⁹⁾を用いて算出した。

2) 投与設計法の手順

初回、医師の経験によって決められ、VCM 500 ~ 1,500 mg を 1 時間かけて点滴静注し、12 ~ 48 時間ごとの投与を開始した。原則として、4 日目以降の投与直前値および投与終了 2 時間後に血清中 VCM 濃度を測定し、2 点の測定値を用いた Bayesian 法により推定した薬物動態パラメータに基づき、トラフ値が 5 ~ 15 µg/mL、最高血中濃度が 60 µg/mL (ピーク値は 20 ~ 40 µg/mL)^{9,15)}となるように投与設計を行った。

3) 予測性の検討

投与設計後、再度 4 日目以降の血清中 VCM 濃度を測定し、非担癌患者群、担癌患者群について実測値と Bayesian 法により推定した予測値と比較し予測性の検討をした。血清中濃度の予測性の評価は、予測の偏りの指標として、トラフ値とピーク値における予測値と実測値の差の平均値を比較する、mean prediction error (ME: 偏り) を、予測精度の指標として、mean absolute prediction error (MAE: 正確さ)、root mean squared error (RMSE: 精度) を算出して行った。これらの算出方法¹⁰⁾を次に示す。

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

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

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

なお、統計処理は Student's t-test を用い、危険率 5% 以下を有意差ありとした。

III. 結果

1. 非担癌患者群、担癌患者群における基礎データの比較

非担癌患者群、担癌患者群における基礎データの比較を Table 1 に示した。非担癌患者群は 27 例、性別 男性 : 女性 14 : 13、年齢 69.3 ± 14.5 (mean ± S.D.) 歳、体重 50.3 ± 10.7 kg、Scr 0.5 ± 0.1 mg/dL、血清アルブミン値 (Alb) 2.5 ± 0.6 g/dL、担癌患者群は 25 例 (脳腫瘍 10 例、悪性リンパ腫 5 例、肺癌 4 例、乳癌 3 例、膀胱癌 2 例、肝癌 1 例)、性別 男性 : 女性 13 : 12、年齢 63.4 ± 9.7 歳、体重 49.6 ± 16.7 kg、Scr 0.4 ± 0.1 mg/dL、Alb 2.5 ± 0.4 g/dL である。両群において性差、年齢、体重、Scr、Alb において有意差はなかった。また、Table 2 に癌種、組織型、病期分類、合併症などの背景因子について示した。各群における症例数が少なく、癌種などと投与量の関係を検討することは難しいと思われる。

2. 投与設計後の実測血清 VCM 中濃度と投与量の比較

投与設計後の 2 群における実測トラフ値の平均血清中 VCM 濃度は、非担癌患者群が 10.53 ± 3.01 µg/mL、担癌患者群が 10.96 ± 4.07 µg/mL、同様に実測ピーク値は、非担癌患者群が 24.18 ± 0.11 µg/mL、担癌患者群が 25.51 ± 1.92 µg/mL と、ともに両群に有意差はなかった (Table 1)。

しかし、VCM 投与量は、非担癌患者群が 26.40 ± 11.22 mg/kg/day、担癌患者群が 34.86 ± 13.09 mg/kg/day と、担癌患者群のほうが有意に投与量が多かった ($p < 0.05$) (Fig. 1)。

3. 薬物動態パラメータの比較

非担癌患者群、担癌患者群における推定した薬物動態パラメータを Table 3 に示した。VCM のクリアランス (CL) が非担癌患者群 0.056 ± 0.018 (L/hr/kg)、担癌患者群 0.077 ± 0.029 (L/hr/kg) と、担癌患者群のほうが約 1.4 倍大きい値を示していた ($p < 0.01$)。また、分布容積 (Vdss) は、非担癌患者群が 1.05 ± 0.34 (L/kg)、担癌患者群が 1.29 ± 0.41 (L/kg) と、有意に担癌患者群のほうが大きかった ($p < 0.05$)。半減期は両群で有意差がなかった。

また、非担癌患者群と担癌患者群における VCM の CL と CLcr の相関について検討した。回帰式および相関係数は、非担癌患者群が、 $y = 0.4218x + 8.4625$ ($r^2 = 0.5183$)

Table 2. Comparison of background factor in the non-malignancy and malignancy groups

	Non-malignancy group	Malignancy group
No. of patients	27	25
Age (years)	73 (39 ~ 96)*	66 (51 ~ 84)
Alb (g/dL)	2.6 (1.7 ~ 3.8)	2.4 (1.9 ~ 3.2)
Disease complication**	angina 1, arteriosclerosis obliterans 1, cerebral hemorrhage 2, cerebral infarction sequela 2, chronic renal failure 1, dementia 1, diabetes 3, diabetic coma 1, hypertension 1, infection endocarditis 1, Parkinson's disease 1, subarachnoid hemorrhage 1, subdural hematoma 1	acute bronchitis 1, cerebral hemorrhage sequela 1, diabetes 1, gastrointestinal bleeding 1, hepatic insufficiency 1, hypertension 1, peritonitis 1, reflux esophagitis 1, subarachnoid hemorrhage 1, symptomatic epilepsy 1
		Cancer type** (Histologic type)** Clinical stage**
		Brain tumor 10 (glioma 3, meningioma 2, neurilemoma 5) Breast cancer 3 (adenocarcinoma 3) Hodgkin's lymphoma 5 (nodular sclerosis 5) Lung cancer 4 (squamous cell carcinoma 2, adenocarcinoma 2) Hepatocellular carcinoma 1 Bladder cancer 2 (transitional epithelium cancer 2) Stage II 4, Stage III 11, Stage IV 10

*Median (range)

**Each number next to disease name means the number of patients relevant to the disease.

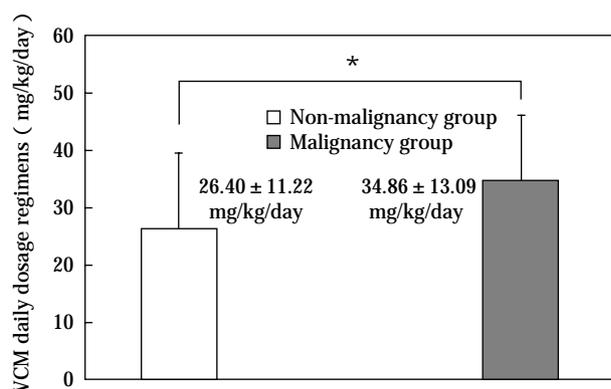
Data are expressed as mean \pm S.D.(bars)* $P < 0.05$ significantly different compared with non malignancy group (Student's t -test)

Fig. 1. Comparison of vancomycin daily dosage requirements to attain desired serum vancomycin concentrations between the non-malignancy and the malignancy groups.

で担癌患者群が、 $y = 0.456x + 8.4865$ ($r^2 = 0.5221$)と、よく相関していた。

4. Bayesian 法による血清中濃度の予測性

トラフ値およびピーク値において両群の ME (偏り), MAE (正確さ), RMSE (精度) を Table 4 に示した。それぞれについて両群間で有意差はなかった。

5. 癌種別による投与量, CL, Vdss についての比較検討

担癌患者群の内訳は、脳腫瘍 10 例、悪性リンパ腫 5 例、肺癌 4 例、乳癌 3 例、膀胱癌 2 例、肝癌 1 例であった。

癌種別による投与量, CL, Vdss についてのおのおのの比較検討を Figs. 2 ~ 4 に示した。症例数は少ないが、乳癌、悪性リンパ腫では、投与量, CL, Vdss とともに、有意に高い値を示していた。

IV. 考 察

Bayesian 法による解析の結果、非担癌患者群における VCM の CL は、 0.056 ± 0.018 L/hr/kg、担癌患者群におけるそれは 0.077 ± 0.029 L/hr/kg と有意に担癌患者群のほうが大きい値を示した。さらに、Vdss もそれぞれ 1.05 ± 0.34 L/kg、 1.29 ± 0.41 L/kg と有意に担癌患者群のほうが大きい値を示した。その結果、投与量が非担癌患者群で 26.40 ± 11.22 mg/kg/day、担癌患者群で 34.86 ± 13.09 mg/kg/day と担癌患者群のほうが増大したと考えられる。これより非担癌患者群と同じ血清中濃度を担癌患者群が実現するためには、投与量が担癌患者群のほうが約 1.3 倍必要であることがわかった。この事実に関しては、すでに Fernandez¹¹⁾、Chang^{12,13)}らが報告している。Fernandez¹¹⁾は、成人の造血器腫瘍患者が目標血清 VCM 濃度を達成するためには、VCM の 1 日投与量は非担癌患者より 1.8 倍必要であると報告している。同様に、Chang^{12,13)}も、臨床例を Bayesian 法で解析した結果、乳幼児の悪性腫瘍患児では、通常用量 40 mg/kg/day のところ、 75 ± 22 mg/kg/day と投与量を増やさなければならず、投与量を調節しないと VCM が悪性腫瘍患児では効きにくいとの臨床例を報告している。さらに、Fernandez¹¹⁾、Chang^{12,13)}らとともに、担癌患者と非担癌患者における VCM の薬物動態パラメータを比較すると、Vdss、半減期には有意な差はみられないが、CL は、造血器腫瘍患者のほうが、有

Table 3. Comparison of vancomycin pharmacokinetic parameters in the non-malignancy and malignancy groups

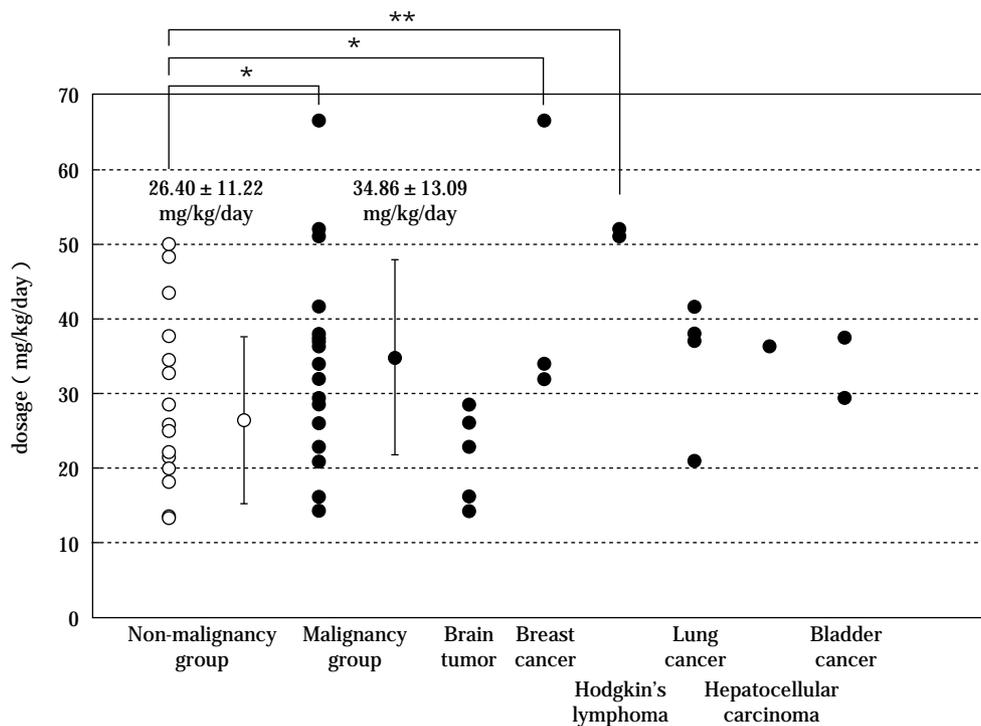
Pharmacokinetic parameters	Non-malignancy group (n = 27)	Malignancy group (n = 25)	t-test
CL (L/hr/kg)	0.056 ± 0.018*	0.077 ± 0.029	p < 0.01
Vdss (L/kg)	1.05 ± 0.34	1.29 ± 0.41	p < 0.05
t1/2 (hr)	16.73 ± 6.97	14.86 ± 3.96	N.S.

*Mean ± S.D., N.S.: not significant, CL: clearance, Vdss: volume of distribution at the steady state.

Table 4. Predictive performance of the Bayesian program in predicting the final sets of trough and peak vancomycin concentrations

	Trough concentration			Peak concentration		
	ME	MAE	RMSE	ME	MAE	RMSE
Non-malignancy group (n = 11)	- 2.14 ± 3.54*	2.49 ± 2.15	3.23 ± 1.41	- 2.54 ± 3.50	3.40 ± 2.57	3.23 ± 5.24
Malignancy group (n = 10)	- 2.20 ± 3.22	3.14 ± 2.19	3.76 ± 4.31	- 4.03 ± 4.40	4.75 ± 3.52	5.80 ± 6.67
t-test	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

* Mean ± S.D., ME: mean prediction error (a measure of bias) MAE: mean absolute prediction error (a measure of accuracy) RMSE: root mean squared prediction error (a measure of precision) N.S.: not significant. Measured and predicted vancomycin concentrations were compared with a paired Student's t-test to determine whether ME was significantly different from zero.



Mean ± S.D.

*P < 0.05 and **P < 0.01 significantly different compared with non-malignancy group (Student's t-test)

Fig. 2. Relationship between dosage and different kinds of malignancy.

意に大きな値を示したことから、担癌患者でVCMのCLが亢進することを示唆している。このような例は諸外国ではいくつか報告されており^{14,15)}、性別や年齢に関係なく担癌患者では非担癌患者に比べてVCMのCLの上昇と半減期が短くなるという傾向が報告されている。同様

な事例が臨床で発生した場合、VCMが奏効せずに、比較的少量で漫然と投与される危険性が考えられるため、本現象が日本人でもみられるか今回遡及的に検討した。その結果、同様の現象が日本人でも認められることが新たに確認された。

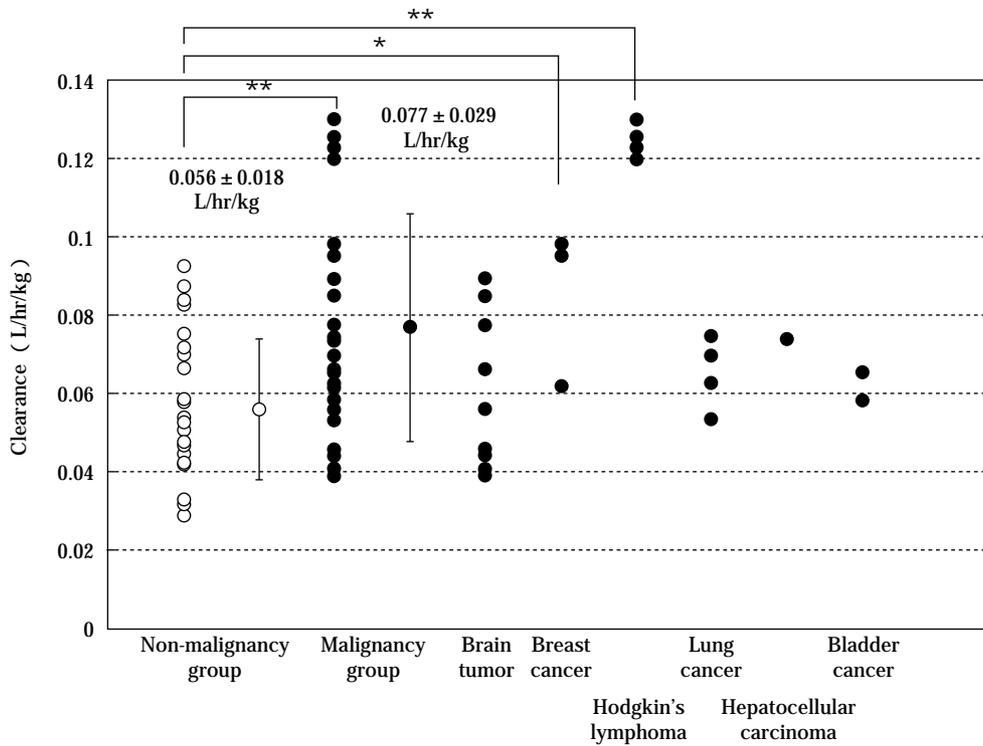


Fig. 3. Relationship between vancomycin clearance and different kinds of malignancy.

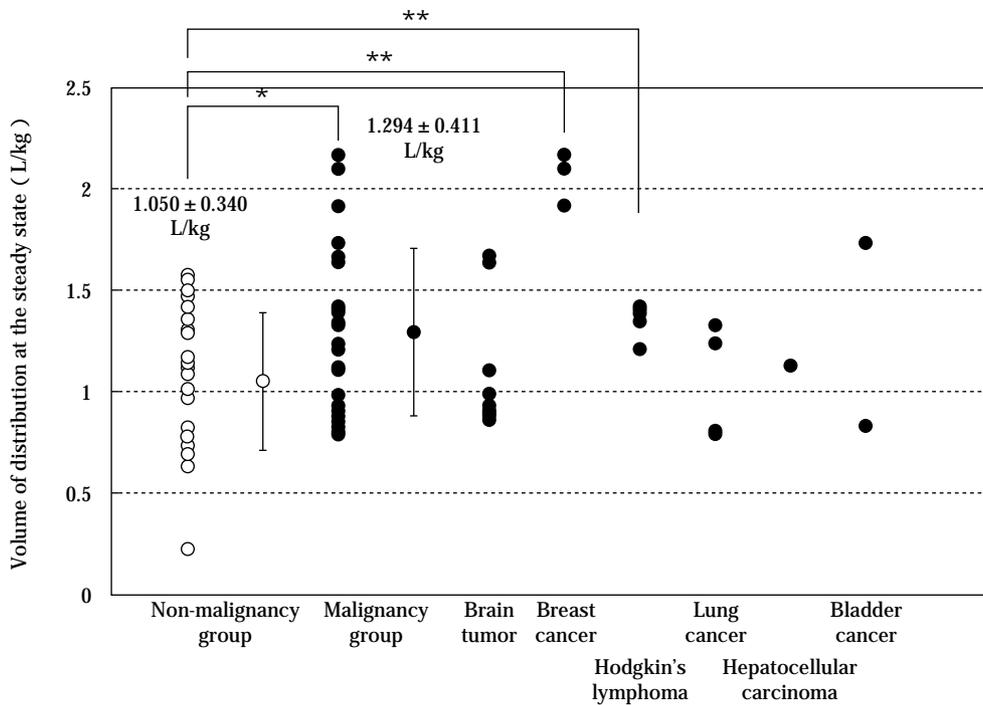


Fig. 4. Relationship between vancomycin volume of distribution at the steady state and different kinds of malignancy.

悪性腫瘍のように低蛋白血症を来す可能性のある疾患では、低蛋白血症が薬物の体内動態に影響を与える可能性があると考えられる。また、多くの薬物は血液中で Alb をはじめとする血漿蛋白と結合するので、その動態は Alb などその薬剤のキャリアーの量によって影響を受けることが考えられる。今回対象とした患者群においても、血清 Alb 値(中央値)は、Table 2 からそれぞれ、非担癌患者群は 2.6 g/dL、担癌患者群は 2.4 g/dL と低アルブミン血症の傾向がみられた。しかし、非担癌患者群と担癌患者群で、血清 Alb 値に有意差はみられなかった。さらに、Sun らは¹⁶⁾、VCM の主たる血清中での結合蛋白は Alb であり、その血清蛋白結合率は 30% 程度と低いと報告している。したがって、今回みられた、担癌患者群での VCM の血清中薬物濃度の低下とクリアランスの上昇の原因として、低蛋白血症に由来する VCM の蛋白結合率の変化の影響は少ないと考えられる。また、非担癌患者群でも血清 Alb 濃度が低い傾向がみられた。渡辺は¹⁷⁾、何らかの原因で血清 Alb 値が 3.0 g/dL 以下となると MRSA が起炎性(顕在化)をもつ場合があると報告していることから、MRSA 肺炎患者の血清 Alb 濃度が低い傾向を示した可能性も考えられる。

Table 4 の結果より、Bayesian 法による投与設計は良好に行われており、かつ、非担癌患者群と担癌患者群とで差はみられていない。したがって VCM の体内動態パラメータのこれら群間での差が、予測法の誤差であるとは考えにくい。

また、過去の報告においては癌の種類ごとの検討はまったく行われていなかったことから、今回癌の種類との関係を比較検討した。その結果、癌の種類などとの関係は、乳癌、悪性リンパ腫では、投与量、CL、Vdss とともに、有意に高い値を示したが、例数が少なくはっきりしなかった。

一方、そのメカニズムも過去の論文では特に記述がなく、まったくわかっていない。排泄臓器以外の部位が癌であることで、腎排泄型の薬物である VCM の全身クリアランスが上昇していることから、腎外クリアランスの上昇も考えられるが、癌患者での腎外クリアランスの変動をみた報告¹⁸⁾では、VCM の腎外クリアランスの寄与が低いことが報告されていることから考えると、機序の一つとは取り上げにくいと思われる。

薬物の CL が上昇するという現象は、肝代謝される薬物代謝酵素の誘導や薬物間相互作用について報告がなされているが、腎臓が関与する場合は、糖尿病の初期に糸球体ろ過速度が亢進することが知られている程度である。VCM が病態によっては、効きにくくなるという現象を解明することで、VCM については、特定の疾病で、どの程度血清中濃度が低下するということが予測できることになり、VCM の不適切な使用を制限することができ、漫然とした VCM の投与により発生する、VCM 耐性菌の

発生を回避することが期待できる。さらに、VCM は、主に尿中へ未変化体として排泄され、血漿蛋白結合率も低いことが知られていることから、影響を受けていないように思われている腎臓の薬物排泄機構に間接的に影響を与えているかもしれない。今後、症例の蓄積および動物モデルの開発などにより機序の解明が期待される。

文 献

- 1) 前田頼伸, 小西敏夫, 西園寺真二, 他: バンコマイシンの初期投与方法の検討. 病院薬学 25: 517 ~ 524, 1999
- 2) 五十嵐正博, 中谷龍王, 林 昌洋, 他: Therapeutic drug monitoring (TDM) による vancomycin の適正投与方法. 日化療会誌 48: 545 ~ 552, 2000
- 3) Winter M E: Vancomycin. *In* Basic Clinical Pharmacokinetics, p. 474 ~ 499, Applied Therapeutics, Vancouver, WA, 1994
- 4) Cantu T G, Yamanaka-Yuen N A, Lietman P S: Serum vancomycin concentrations: Reappraisal of their clinical value. *Clinical Infections Diseases* 18: 533 ~ 543, 1994
- 5) 森田邦彦, 谷川原祐介: MRSA 感染症治療に用いられる抗生物質の TDM そのピーク値とトラフ値の意義。化学療法の領域 17: 241 ~ 247, 2001
- 6) Kelman A W, Whiting B, Bryson S M: OPT: A package of computer programs for parameter optimisation in clinical pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 14: 247 ~ 256, 1982
- 7) 矢野義孝, 尾熊隆嘉: Visual Basic によるベイジアン法に基づく TDM 支援のための体内動態解析ソフトウェアの開発。TDM 研究 14: 179 ~ 188, 1997
- 8) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, et al: Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 20: 139 ~ 148, 1998
- 9) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31 ~ 41, 1976
- 10) Sheiner L B, Beal S L: Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinetic Biopharm* 9: 503 ~ 512, 1981
- 11) Fernandez G M M, Fruns I, Hernandez J M, et al: Vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in hematologic malignancies. *Clin Pharm* 12: 515 ~ 520, 1993
- 12) Chang D, Liem L, Malogolowkin M: A prospective study of vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 13: 969 ~ 974, 1994
- 13) Chang D: Influence of malignancy on the pharmacokinetics of vancomycin in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 14: 667 ~ 673, 1995
- 14) Krivoy N, Peleg S, Postovsky S, et al: Pharmacokinetic analysis of vancomycin in steady state in pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol* 15: 333 ~ 338, 1998
- 15) Normand Y L, Milpied N, Kergueris M F, et al: Pharmacokinetic parameters of vancomycin for therapeutic regimens in neutropenic adult patients. *Int J of Bio-Medical Comput* 36: 121 ~ 125, 1994
- 16) Sun H, Maderazo E U, Krusell A R: Serum protein-

- binding characteristics of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1132 ~ 1136, 1993
- 17) 渡辺 彰: 化学療法的面から見た MRSA 感染症対策と成果 喀痰分離 MRSA の起炎性判断と治療適応。化学療法の領域 9: 1465 ~ 1472, 1993
- 18) Aldaz A, Ortega A, Idoati A, et al: Effect of hepatic function on vancomycin pharmacokinetics in patients with cancer. *Ther Drug Monit* 22: 250 ~ 257, 2000

Influence of malignancy on the pharmacokinetics of vancomycin hydrochloride in Japanese MRSA patients after dosage adjustment with the Bayesian method

Hitomi Teramachi¹⁾, Ryo Matsushita²⁾ and Akira Tsuji²⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Nishimino Kouse Hospital, 986 Oshikoshi, Yoro-cho, Yoro-gun, Gifu, Japan

²⁾Division of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University

We experienced a case in which serum vancomycin (VCM) concentration was fairly lower than the expected concentration from the usual dosage in the case of a normal renal function patient with *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). The patient had lung cancer. Therefore, in this study, it was determined whether the presence of malignancy alters VCM pharmacokinetic parameters and dosage requirements in Japanese cancer patients with normal renal function (serum creatinine of < 0.6 mg/dL).

This study evaluates the influence of malignancy on the pharmacokinetics and dosage requirements of VCM in 25 patients with cancer (age 63.4 ± 9.7 years, mean \pm S.D.) compared with 27 patients without cancer (age 69.3 ± 14.5 years) using a two-compartment Bayesian pharmacokinetic program. After dosage adjustment, patients in the malignancy group required a VCM dosage regimen of 34.86 ± 13.09 mg/kg/day to attain a mean trough serum VCM concentration of 10.96 ± 4.07 μ g/mL and a mean peak serum VCM concentration of 25.51 ± 1.92 μ g/mL. Patients without cancer in the control group required a mean VCM dosage regimen of 26.40 ± 11.22 mg/kg/day to attain a mean trough serum VCM concentration of 10.53 ± 3.01 μ g/mL and a mean peak serum VCM concentration of 24.18 ± 0.11 μ g/mL. Comparative analysis of the pharmacokinetic data revealed an increase in VCM clearance (0.077 ± 0.029 L/hr/kg) in the malignancy group as compared with that (0.056 ± 0.018 L/hr/kg) in the control group. In addition, the values of the volume of distribution (1.29 ± 0.41 L/kg) increased in the malignancy group as compared with those (1.05 ± 0.34 L/kg) in the control group.

Analysis of the predictive performance of the Bayesian program indicated that the final sets of peak and trough serum VCM concentration were predicted with minimal bias and accurate precision in both study groups. This study showed that the presence of malignancy increased VCM clearance resulting in larger dosage requirements.