

成人における teicoplanin の母集団薬物動態解析

中山貴美子¹⁾・源馬 均²⁾・貝原 徳紀³⁾・丹羽 俊朗⁴⁾

¹⁾袋井市立袋井市民病院薬剤室*, ²⁾同 内科

³⁾アステラス製薬株式会社臨床薬理部, ⁴⁾同 育薬研究所

(平成 17 年 10 月 21 日受付・平成 17 年 12 月 9 日受理)

抗 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 薬 teicoplanin (TEIC) のよりよい投与スケジュール設定を行うために、入院中に TEIC の血清中濃度が測定された 120 例を対象に母集団薬物動態解析を行い、成人患者における薬物動態の変動要因と個体差の程度を評価した。解析は、母集団薬物動態解析のコンピュータプログラム NONMEM (Nonlinear mixed-effect model, 非線形混合効果モデル) を用い、2-コンパートメントモデルにより行った。個体間変動は、TEIC の全身クリアランス (CL) とセントラルコンパートメントの分布容積 (V), コンパートメント間の移行速度定数 k_{21} に仮定した。薬物動態パラメータに及ぼす変動要因の検討は、TEIC の薬物動態に影響を及ぼすと報告されているクレアチニンクリアランス (Ccr), 血清アルブミン値 (Alb), 体重 (wt) を単独あるいは複数組み合わせたモデルにて行った。最終モデルの選択は、各モデル式における目的関数値 (OBJ) の有意性およびパラメータの推定精度と汎用性を考慮して行った。その結果、CL の変動要因として Ccr あるいは Ccr/Alb と wt を含む次式が最も優れていた。

$$CL = 0.00498 \times Ccr + 0.00426 \times wt \quad (\text{L/h})$$

$$CL = 0.0117 \times Ccr/Alb + 0.00468 \times wt \quad (\text{L/h})$$

OBJ では Ccr/Alb を用いたモデルの方がわずかに勝っているものの、パラメータの推定精度を血清中濃度の実測値と推定値で評価したところ、明らかな差はなかった。母集団パラメータにおける CL の個体間変動 (%CV) は、いずれも約 22% と低値であり、変動要因を考慮しないモデル (46.9%) の 1/2 以下であった。今回の解析で得られた母集団パラメータは幅広い Ccr を有する患者群のデータから構築されており、特に TEIC の薬物動態の主な変動要因である腎機能を基に、より精度の高い至適投与スケジュール設定への応用が期待された。

Key words: teicoplanin, population pharmacokinetics, NONMEM, creatinine clearance, MRSA

Teicoplanin (TEIC) は、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対して優れた抗菌活性を有し、arbekacin (ABK), vancomycin (VCM) と共に広く臨床上用いられている薬剤である。添付文書上、適正使用のための therapeutic drug monitoring (TDM) が推奨されているが、血清中濃度上昇に依存して起こる腎機能障害はきわめて少なく、TDM の目的は副作用予防の観点よりも、むしろ短期間に確実な効果を得るうえで十分な血清中濃度を保つためといわれている。これまでのわれわれの使用経験においても、一過性の肝機能値異常変動はみられたものの軽度であり、高齢者に対しても安全で選択しやすい薬剤と考えられた¹⁾。一方で ABK や VCM では、本邦における患者での薬物動態解析および母集団薬物動態解析が報告されているのに対し²⁻⁵⁾、TEIC では比較的小規模の報告しかない⁶⁾。TEIC の至適投与スケジュールの設定を行うためには、日本人の患者を対象とした TEIC の母集団薬物動態解析が必要である。

TEIC の薬物動態について海外を含めた報告では、Bonati ら⁷⁾が腎機能障害患者における TEIC のクリアランス (CL) は、クレアチニンクリアランス (Ccr) と関連し、定常状態での分布容積 (V_{ss}) は腎機能の程度による影響を受けないと報告している。上野ら⁸⁾によれば、TEIC のみかけの分布容積 V は Ccr に依存しないという。さらに、鈴木ら⁹⁾は、TEIC の体内動態とクリアランス変動要因の解析において、体重、Ccr または Ccr/Alb を組み合わせた場合に相関性が良好と主張している。血清アルブミン値 (Alb) の関与については、TEIC の蛋白結合率は約 90% と高く⁹⁾、非結合型分率は Alb が低値を示すに従って増加する傾向を示し、特に 2.5 g/dL 以下の場合にその傾向は顕著であったという¹⁰⁾。

そこで、今回われわれは、当院入院中に TEIC が投与され、TDM が実施された成人患者を対象として母集団薬物動態解析を行い、患者における薬物動態パラメータに及ぼす Ccr 等の変動要因の影響について検討した。

Table 1. Patient demographic data used in the population pharmacokinetics analysis for teicoplanin

	No. of patients	mean \pm SD	(range)
Subjects (n)	120		
Gender (male/female) (n)	84/36		
Age (y)		75.5 \pm 11.6	(18-96)
Body weight (kg)		45.1 \pm 8.8	(27.0-75.0)
Creatinine clearance (mL/min)		49.7 \pm 23.8	(5.3-154.3)
Serum creatinine (mg/dL)		0.97 \pm 0.67	(0.23-5.00)
Serum albumin (g/dL)		2.56 \pm 0.61	(1.10-4.90)
Dose (mg/dose)		381 \pm 107	(200-800)
Sample of serum concentration (n)	305		

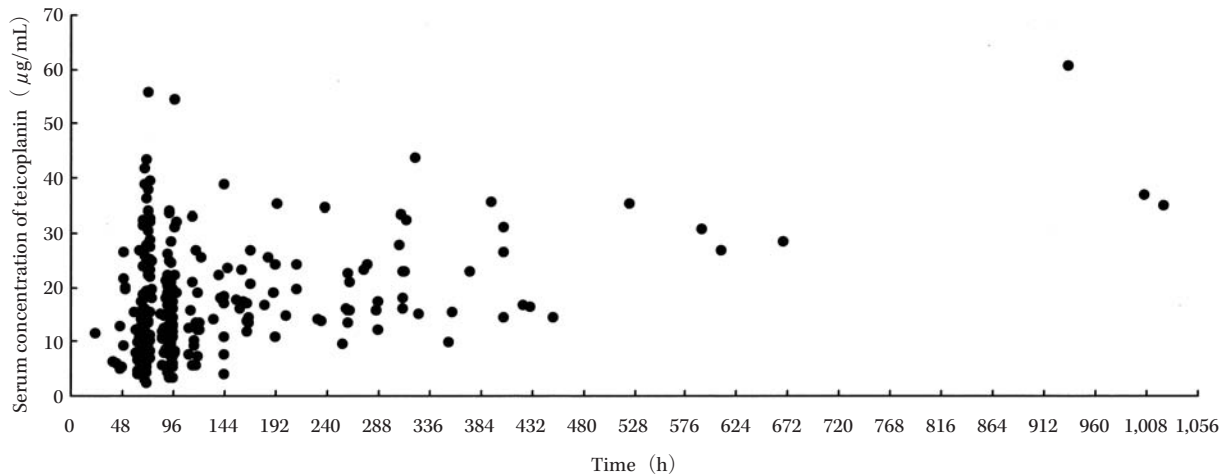


Fig. 1. Serum concentrations of teicoplanin after first intravenous infusion. The x-axis shows the time from when the first infusion was started.

I. 対象と方法

1. 解析対象

1998年8月から2004年9月までの期間中、当院においてMRSA感染症によりTEICの投与が行われ、TDMが実施された透析症例を除く成人患者120例（男性84例、女性36例）を対象とした（Table 1）。

2. 投与方法

TEICの投与方法は、添付文書にもとづき、初日400mgまたは800mgを2回に分け、以後1日1回200mgまたは400mgを原則1時間かけて点滴静注した。また、血清中濃度の測定結果により、投与期間中に主治医の判断で適宜投与量の変更が行われた。

3. 採血時点

血清中濃度採血数は305ポイントであった。また、採血時間は直近の投与開始後0.8～66.3時間であった。通常、抗菌薬の第1回目の臨床効果判定は投与開始から72時間後であり、その時点で血清中濃度が有効域に到達しているか確認することが多いため、72～96時間後に採血が集中していた（Table 1, Fig. 1）。

4. 血清中濃度測定

血清中濃度は、IBL社の「タゴシットTDMキット-

IBL」を用い、ダイナボット社の機器によって蛍光偏光免疫測定法（FPIA法）による測定を行った。

5. 対象患者の背景調査

対象患者の体重(wt)、年齢、性別、血清クレアチニン値(Scr)、Albについては、診療録、診療コンピューターシステムに登録されている値をレトロスペクティブに調査した。なおCcrについては、ScrからCockcroft-Gaultの式¹⁾を用いて算出された計算値を採用した。対象患者120例の体重は45.1 \pm 8.8 kg (27.0～75.0 kg)、Ccrは49.7 \pm 23.8 mL/min (5.3～154.3 mL/min)、Albは2.56 \pm 0.61 g/dL (1.10～4.90 g/dL)であった。TEICの投与開始日の1回当りの投与量は、381 \pm 107 mg (200～800 mg)であった（Table 1）。

6. 薬物動態の解析方法

TEICの母集団薬物動態解析は、対象患者のすべての血清中濃度データを一括して解析し、固定効果および個体間変動と個体内変動を推定するコンピュータープログラムNONMEM (Nonlinear mixed-effect model, 非線形混合効果モデル, Version V, level 1.1, double precision, compiler: Compaq Visual Fortran version 6.6 B)を用いて行った。すなわち、NONMEMのサブルーチ

Table 2. Fixed-effect model building by NONMEM

No.	Fixed Effect Model	OBJ	Reduced Model No.	Δ OBJ	Reference Model No.	Interindividual variability (%)		
						η_{CL}	η_V	$\eta_{k_{21}}$
0	(none)	1113.728	—	0	—	46.9	25.8	28.2
1	$CL_{pop} = \theta_{slope_wt} \times wt$	1092.025	—	—	0	38.2	26.6	25.2
2	$CL_{pop} = \theta_{slope_Ccr} \times Ccr$	1082.911	—	—	0	35.8	26.2	15.5
3	$CL_{pop} = \theta_{slope_Ccr/Alb} \times Ccr/Alb$	1086.206	—	—	0	39.7	25.5	0.0
4	$CL_{pop} = \theta_{int} + \theta_{slope_Ccr} \times Ccr$	1059.887	2	- 23.024*	—	24.0	26.6	25.4
5	$CL_{pop} = \theta_{int} + \theta_{slope_Ccr/Alb} \times Ccr/Alb$	1056.619	3	- 29.587*	—	24.0	26.6	25.4
6	$CL_{pop} = \theta_{slope_Ccr} \times Ccr + \theta_{slope_wt} \times wt$	1052.114	2	- 30.797*	—	22.1	26.7	24.5
7	$CL_{pop} = \theta_{slope_Ccr/Alb} \times Ccr/Alb + \theta_{slope_wt} \times wt$	1047.849	3	- 38.357*	—	22.5	26.1	22.6
8	$CL_{pop} = \theta_{int} + \theta_{slope_Ccr} \times Ccr + \theta_{slope_wt} \times wt$	1051.690	6	- 0.424	—	22.3	26.7	23.9
9	$CL_{pop} = (\theta_{int} + \theta_{slope_Ccr} \times Ccr) \times wt$	1057.248	—	—	4	24.2	27.0	23.1
10	$CL_{pop} = (\theta_{int} + \theta_{slope_Ccr/Alb} \times Ccr/Alb) \times wt$	1052.619	—	—	5	25.4	26.4	20.5
11	$CL_{pop} = \theta_{int} + \theta_{slope_Ccr} \times Ccr$ $V_{pop} = \theta_{slope_wt} \times wt$	1070.435	—	—	4	26.0	28.4	18.2
12	$CL_{pop} = \theta_{slope_Ccr/Alb} \times Ccr/Alb + \theta_{slope_wt} \times wt$ $V_{pop} = \theta_{slope_wt} \times wt$	1069.974	—	—	7	23.4	29.7	18.1
13	$CL_{pop} = (\theta_{int} + \theta_{slope_Ccr} \times Ccr) \times wt$ $V_{pop} = \theta_{slope_wt} \times wt$	1088.792	—	—	9	23.9	32.1	22.2

* P < 0.01

ン・ライブラリである PREDPP (prediction of population pharmacokinetics) より、2-コンパートメントモデルで、TEIC の全身クリアランス (CL)、セントラルコンパートメントの分布容積 (V)、コンパートメント 1→2 および 2→1 間の移行速度定数 (k_{12} および k_{21}) を推定パラメータとする ADVAN3、TRANS4 のサブルーチンを解析に使用した。このうち CL、V、 k_{21} に対して以下のような比例誤差型の個体間変動を仮定した。

$$CL_j = CL_{pop} (1 + \eta_j)$$

ここで CL_j は患者 j の薬物動態パラメータの個別値、 CL_{pop} はパラメータの母集団平均値である。 η_j は個体間変動で、平均 0、分散 ω^2 の正規分布を仮定した。なお、各個体間変動間の共変動は仮定しなかった。

また、個体内変動に関しても以下のような比例誤差型のモデルを使用した。

$$Cp_{ij} = \widetilde{Cp}_{ij} (1 + \varepsilon_{ij})$$

ここで、 Cp_{ij} は患者 j の i 番目の血清中濃度の実測値を、 \widetilde{Cp}_{ij} はモデル推定値である。 ε_{ij} は個体内変動で、平均 0、分散 δ^2 の正規分布を仮定した。

上記の母集団モデルを用いて、CL および V に対する固定効果 (fixed effect) の検討を行った。患者の変動要因としては、すでに TEIC の薬物動態に影響を及ぼすことが報告されている Ccr、Ccr/Alb および体重について検討した。薬物動態パラメータと変動要因の関係式には、線形ないし比例のモデルを仮定し、それぞれの変動要因を単独あるいは組み合わせて Table 2 に示すようなモデルを検討した。Table 2 中の CL_{pop} 、 V_{pop} は母集団平均パラメータ、 θ_{slope} あるいは θ_{int} は各変動要因とパラメータとの直線相関の傾きあるいは切片であり、 CL_{pop} 、 V_{pop} に

対する影響の程度を表す固定効果である。

各モデル中の固定効果 (θ) への寄与の統計学的有意性については、自由度の変化を伴う場合には、それぞれ帰無仮説値に固定したモデル (reduced model) に対し NONMEM 解析によって得られる目的関数値 (OBJ) の変動値 ($-2 \log$ likelihood difference: -2 l.l.d.) を χ^2 値と比較する尤度比検定で判定した。すなわち -2 l.l.d. は χ^2 分布に近似されるので、 θ の数が 1 つ増えた時に、 -2 l.l.d. が 6.635 以上変化した場合を有意とした ($p < 0.01$)。また、自由度の変化を伴わない場合には、参照するモデル (reference model) との OBJ の比較から固定効果モデルの優劣を判定した。なお、最終モデルの選択には、各固定効果の有意性だけでなく、パラメータの推定精度や汎用性も考慮して、総合的に判断した。

II. 結 果

TEIC の CL に変動要因を考慮しない base model (model 0) での個体間変動は、46.9% であった。それに対し wt、Ccr、および Ccr/Alb の変動要因を組み込んだモデルを以下の順に検討した (Table 2)。

変動要因に wt を考慮した model 1、Ccr を考慮した model 2 および Ccr/Alb を考慮した model 3 は、OBJ を小さくすることが可能であった。また、model 2 および model 3 に一定定数の切片 (θ_{int}) を考慮した model 4 および model 5 では、さらに OBJ は小さくなり、 η_{CL} も大きく低下した。さらに、model 4 および model 5 の切片の代わりに wt も組み合わせた model 6 および model 7 も、切片を持たない model 2 および model 3 に比べ OBJ および η_{CL} は大きく低下した。なお、model 6 の切片の必要性を検討したところ (model 8)、OBJ の低下はわずかで

Table 3. Final population pharmacokinetic parameter estimates for teicoplanin in adult patients

Final model	Model 6		Model 7		(L/h)
	CL	$CL_{pop} = \theta_{slope_Ccr} \times Ccr + \theta_{slope_wt} \times wt$	$CL_{pop} = \theta_{slope_Ccr/Alb} \times Ccr/Alb + \theta_{slope_wt} \times wt$		
V		10.4 [33.9] ^{a)}	10.3 [35.3]		(L)
k ₁₂		0.380 [39.5]	0.384 [40.6]		(h ⁻¹)
k ₂₁		0.0485 [9.4]	0.0492 [9.1]		(h ⁻¹)
Estimates					
Parameters	θ_{slope_Ccr}	0.00498			
	$\theta_{slope_Ccr/Alb}$		0.0117		
	θ_{slope_wt}	0.00426	0.00468		
	η_{CL}	22.1	22.5		(%)
	η_V	26.7	26.1		(%)
	η_{k21}	24.5	22.6		(%)

^{a)} Values in brackets show CV (%).

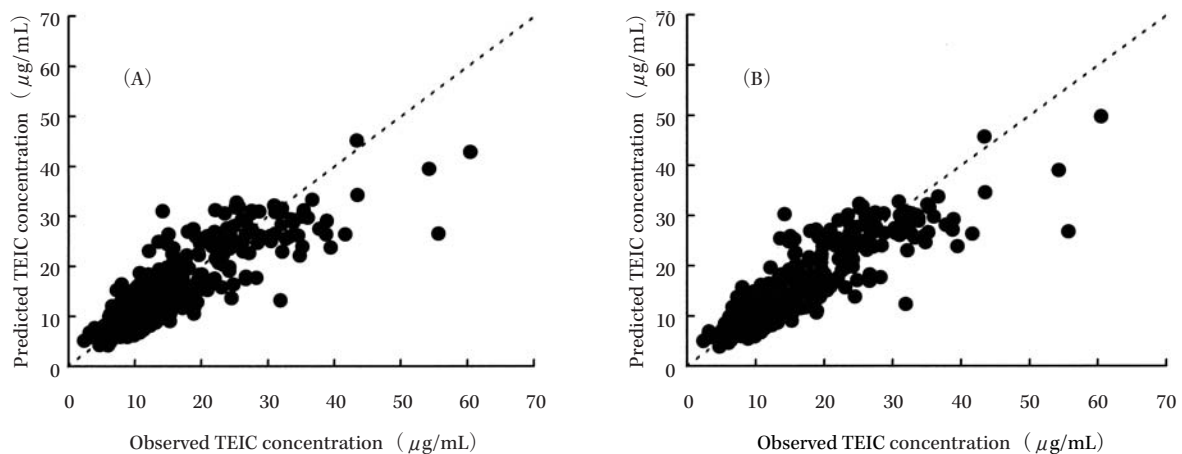


Fig. 2. Relationship between the observed teicoplanin concentrations and population predictions. The estimated concentrations were calculated using model 6(A) and model 7(B). The dotted line of identity is shown.

あった。また、model 4 と model 5 に CL が体重に比例する形で組み合わせたところ (model 9 および model 10)、OBJ の低下は認められなかった。各ステップにおいて、V が wt と比例するモデル (model 11~13) を検討したが、いずれのモデルにおいても OBJ の低下は認められなかった。以上より OBJ および η_{CL} の値、尤度比検定の結果から model 6 もしくは model 7 が final model として適当であると考えられた。また、model 7 の方がわずかながら model 6 より OBJ が低下した。

なお、母集団パラメータの個体間変動 (%CV) は、model 6 が CL_{pop} : 22.1%, V_{pop} : 26.7%, k_{21} : 24.5%, model 7 が CL_{pop} : 22.5%, V_{pop} : 26.1%, k_{21} : 22.6% であった。 CL_{pop} の個体間変動は base model (46.9%) に比べ変動係数ベースで 1/2 以下となり (Tables 2, 3)、個体間変動の半分が Ccr あるいは Ccr/Alb と wt の変動要因で説明された。血清中濃度の個体内変動は model 6: 15.6%, model 7: 15.8% であった (Table 3)。

実測値に対し、母集団パラメータから求めた推定値 (PRED)、あるいは母集団パラメータに基づきベイズ

ン推定した個々の患者のパラメータから求めた推定値 (IPRED) との相関図を Fig. 2 および Fig. 3 に示す。実測値と PRED との相関図 (Fig. 2) では、プロットは $y=x$ の直線に対しほぼ対称に偏りなく分布した。また、実測値と IPRED との相関図 (Fig. 3) では、いずれのモデルにおいても回帰直線の傾きは 0.92 と 1 に近似し、y 切片も小さく、ほぼ $y=x$ の直線に近いことを示していた。実測値と IPRED の相関性は高く (model 6: $r^2=0.958$, model 7: $r^2=0.957$)、今回得られた母集団パラメータはおおむね妥当であるものと考えられた。

III. 考 察

海外では、TEIC の血清中濃度は 3 相性の消失パターンを示し、3-コンパートメントモデルで薬物動態解析が行われている¹²⁾。本邦における健常成人男子 (年齢: 22~39 歳) を対象とした臨床第 1 相試験においても、単回投与の半減期は、 α 相で 0.37~0.53 時間、 β 相で 3.29~4.72 時間、 γ 相で 46.1~55.9 時間と報告されている¹³⁾。一方、臨床における TDM は、最小の副作用のもと最大の効果を得ることを目的に、限られた採血回数のみで行わ

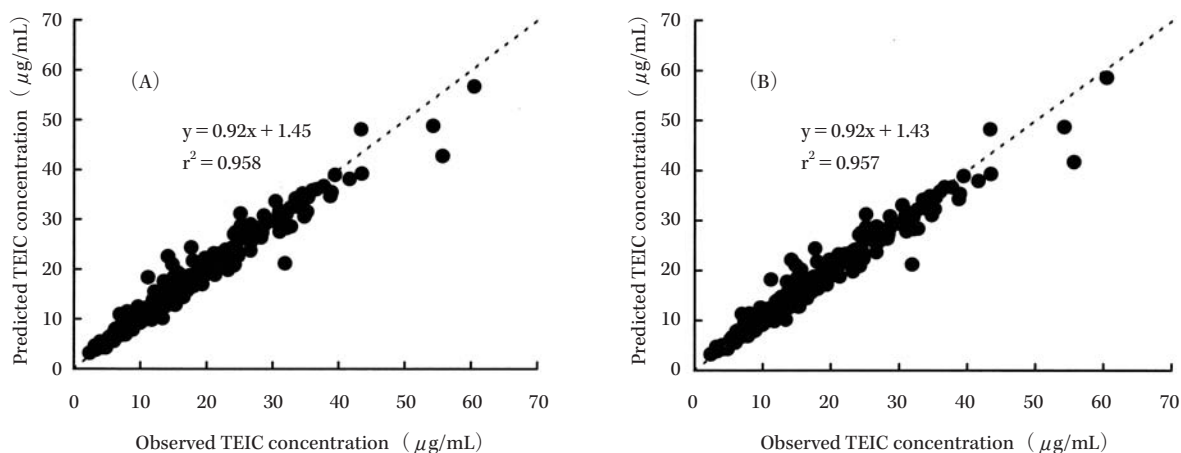


Fig. 3. Relationship between the observed teicoplanin concentrations and individual predictions. The estimated concentrations were calculated using model 6 (A) and model 7 (B). The dotted line of identity is shown.

れるため、臨床上有益となりうる投与直前のトラフ値や直近投与後2~3時間以降の α 相の影響を受けにくい時点での採血が最優先となる。したがって、今回われわれは2-コンパートメントモデルにて母集団薬物動態解析を行った。

NONMEM解析の結果より、TEICのCLの変動要因はwtおよびCcrもしくはCcr/Albであり、関係式は $CL_{pop} = 0.00498 \times Ccr + 0.00426 \times wt$ (model 6) または $CL_{pop} = 0.0117 \times Ccr/Alb + 0.00468 \times wt$ (model 7) で表されるものであった。TEICは80%以上が未変化体として腎臓より尿中に排泄される薬剤であるため、そのクリアランスは腎機能と密接な関係がある。Bonatiら⁷⁾は腎機能障害患者におけるTEICのCLについて CL (mL/min) = $0.11 Ccr + 6.28$ ($r = 0.858$) すなわち、 CL (L/h) = $0.0066 Ccr + 0.38$ という関係式を報告している。今回の解析での対象患者の平均体重、CcrおよびAlbの平均値(それぞれ45.1 kg, 49.7 mL/min および 2.56 g/dL)をmodel 6および7の関係式に代入すると、CLはいずれも0.44 L/hとなり、Bonatiらの報告する関係式より算出されるCL値(0.70 L/h)と大きな差はなかった。また、model 6で得られたCcrの係数(0.00498)はBonatiらの関係式でのCcrの係数(0.0066)と類似していた。さらに、model 6での関係式にCcr 100 mL/min, 体重 45.1 kgを代入して得られたCL値(0.69 L/hすなわち0.015 L/h/kg)は、Rowlandの総説¹²⁾にまとめられている海外の腎機能正常成人でのTEICのCL(0.0056~0.0162 L/h/kg)の範囲内であった。また、Rowlandはセントラルコンパートメントの分布容積は0.05~0.11 L/kg程度であると報告しており、体重を60 kgと仮定すると、今回の解析結果(約10 L)と大きな差はなかった。

Model 6および7で得られた CL_{pop} の個体間変動はそれぞれ22.1%および22.5%と、base model(46.9%)の1/2以下となり(Table 3)、個体間変動の半分が体重およ

びCcrまたはCcr/Albの要因で説明された。本解析は患者120例から得た臨床成績であり、対象患者のCcrは 49.7 ± 23.8 mL/min (5.3~154.3 mL/min)と、Ccrの幅広い患者から得られた母集団薬物動態解析結果であるため、中等度の腎機能障害例に対しても十分に適応可能なモデルであると考えられる。

TEICは蛋白結合率が約90%と⁹⁾高く、ほとんどが血清アルブミンと結合している。蛋白結合率の高い薬剤では、投与患者のAlbにより、その結合率に変化を生じやすい。臨床上新薬剤を投与される患者の多くは、脳血管障害により嚥下機能が低下している高齢者や、基礎疾患が重篤で易感染状態にある患者であり、栄養状態が悪く、Albは低下していることが多い¹⁾。TEICの蛋白結合率は血清中濃度の影響を受けないが、Albが低下した場合は結合率も低下し、総血清中濃度に対する遊離型の割合は高くなると考えられる。矢野ら¹⁰⁾は、Albが低値を示すにしたがい遊離型分率は上昇し、Albが2.5 g/dL以下の場合に特に顕著であったと報告している。今回の対象患者におけるAlbも、 2.56 ± 0.61 g/dL(1.10~4.90 g/dL)と低値の患者を含んでいた。しかし、最終モデルとして選択されたAlbを含むmodel 7とAlbを含まないmodel 6とではモデル当てはめのうえで、大きな違いは見られなかった。したがってTEICのクリアランスに対してAlbの影響は否定できないが、少なくとも今回の解析ではその寄与は小さいと考えられた。臨床においても、Albは栄養状態の重要な指標であり、低アルブミン血症は感染症の難治化要因である¹⁴⁾。本来MRSA感染症は、Albを測定し栄養状態を管理しながら、抗MRSA薬による治療を行うことが望ましいが、Albに関しては、診療科によって必ずしも測定されていないのが現状である。臨床における利便性を考慮した場合、Albを必須項目として含まないmodel 6の方が汎用性には優れていると考えられた。

薬物動態における母集団解析は、対象患者がどのような構成員かで汎用性が異ってくる。今回、一般市中病院における Ccr が幅広い患者 120 例を対象としたことで、汎用性に優れた解析結果を得られたものと考えられた。CL に関しては Alb を含む model 6 と含まない model 7 という 2 つのモデルが得られたが、臨床においては利便性も重要となるため、今後は患者ごとに得られた生化学検査項目に合わせて 2 つのモデルを使い分けることも可能であろう。

なお、今回の NONMEM 解析は成人患者を対象として行われた。本邦における小児の適応は 2003 年 1 月に遅れて追加収載となったため、小児の薬物動態に関する検討はさらに少なく、母集団薬物動態解析の報告もなされていない。同効薬である ABK の小児における母集団薬物動態解析³⁾では、発育特性を考慮した薬物動態解析の必要性が報告されており、今後、本薬剤での検討課題と考えられた。

文 献

- 1) 中山貴美子, 源馬 均, 上村桂一: 高齢者の MRSA 下気道感染症におけるテイコプラニン TDM の検討。環境感染 17: 195~200, 2002
- 2) 芝崎茂樹, 三富奈由, 松元 隆, 他: 日本人におけるアルベカシン薬物動態の母集団パラメータ解析。TDM 研究 17: 47~53, 2000
- 3) 木村利美, 国分秀也, 野々山勝人, 他: 小児における arbekacin の母集団パラメータ解析。日化療会誌 51:

- 18~23, 2003
- 4) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, et al: Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. Ther Drug Monit 20: 139~148, 1998
- 5) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, et al: Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. Ther Drug Monit 20: 612~618, 1998
- 6) 鈴木吉成, 村松英彰, 橋本久邦, 他: MRSA 感染症患者および健常人におけるテイコプラニンの体内動態とクリアランス変動要因の解析。臨床薬理 31: 357~358, 2000
- 7) Bonati M, Traina G L, Villa G, et al: Teicoplanin pharmacokinetics in patients with chronic renal failure. Clin Pharmacokinet 12: 292~301, 1987
- 8) 上野和行, 橋本秀子, 井倉 恵, 他: Teicoplanin 投与患者における薬物動態と副作用。日化療会誌 51: 168~172, 2003
- 9) Assandri A, Bernareggi A: Binding of teicoplanin to human serum albumin. Eur J Clin Pharmacol 33: 191~195, 1987
- 10) 矢野良一, 中村敏明, 脇屋義文, 他: Teicoplanin 投与時の負荷投与量の評価—遊離型 Teicoplanin 濃度を考慮に入れたアプローチ—。臨床薬理 35: 9~14, 2004
- 11) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16: 31~41, 1976
- 12) Rowland M: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet 18: 184~209, 1990
- 13) 中島光好, 金丸光隆, 澤井米市, 他: Teicoplanin の臨床第 I 相試験および histamine 遊離に関する検討。Chemotherapy 41: 88~102, 1993
- 14) 木田厚瑞: 高齢者肺炎。日胸疾会誌 27: 276~280, 1989

Population pharmacokinetics of teicoplanin in adult patients

Kimiko Nakayama¹⁾, Hitoshi Gemma²⁾, Atsunori Kaibara³⁾ and Toshiro Niwa⁴⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Fukuroi Municipal Hospital, 2515-1 Kuno, Fukuroi, Shizuoka, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Fukuroi Municipal Hospital

³⁾Clinical Pharmacology, Astellas Pharma Inc.

⁴⁾Post Marketing Product Development, Astellas Pharma Inc.

To establish the appropriate dosage of teicoplanin (TEIC), an antibiotic against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), we investigated covariates of the interindividual variability in pharmacokinetics using the NONMEM program. The subjects were 120 adult patients who were not on hemodialysis. These patients received TEIC upon admission to our hospital and underwent measurements of their serum TEIC concentrations. We adopted a two-compartment model and assumed an interindividual variability in TEIC clearance (CL), the central volume of distribution (V), and the transfer rate constant, k_{21} , between the two compartments. In our investigation of variation factors, we adopted single or combination models of creatinine clearance (Ccr), serum albumin (Alb), and body weight (wt), which have been found to affect the pharmacokinetics of TEIC. The best-fit model was selected by comparison of the objective functions (OBJ). This model included weight and Ccr or Ccr/Alb as variation factors of CL.

$$CL = 0.00498 \times Ccr + 0.00426 \times wt \quad (\text{L/h})$$

$$CL = 0.0117 \times Ccr/Alb + 0.00468 \times wt \quad (\text{L/h})$$

Although the OBJ in the model including Ccr/Alb was slightly better than that in the model including Ccr, there was little difference in the precision of the measurement. The interindividual variability of CL in the final models (22%) was less than half of that in base model (46.9%). Given these variation factors, more than half of the interindividual variability of CL can be accounted for. Because the final models are built on broad Ccr patient data, we expect these models to be useful for more accurate dosing programs in clinical situations.