

## 【原著・臨床】

## 小児における teicoplanin の母集団薬物動態解析

小林 昌宏<sup>1)</sup>・有馬三佐代<sup>1)</sup>・木村 利美<sup>1)</sup>・石井 正浩<sup>2)</sup>・矢後 和夫<sup>1)</sup>・砂川 慶介<sup>3)</sup><sup>1)</sup> 北里大学病院薬剤部\*<sup>2)</sup> 北里大学医学部小児科学<sup>3)</sup> 北里大学医学部感染症学

(平成 18 年 9 月 6 日受付・平成 18 年 11 月 17 日受理)

乳児期から小児期における teicoplanin (TEIC) の母集団薬物動態を、非線形混合効果モデル (Nonlinear Mixed Effects Model: NONMEM) を用いて解析した。対象は、北里大学病院にて TEIC が投与され、therapeutic drug monitoring (TDM) が実施された患児 63 例 (28 日齢～16 歳) とした。母集団パラメータの算出は、クリアランス ( $CL_{TEIC}$ )、分布容積 ( $Vd_{TEIC}$ ) を薬物動態パラメータとし、1-コンパートメントモデルを適用した。個体間変動は指数誤差モデルを、残差変動は相対誤差モデルを使用した。TEIC 薬物動態の解析には、年齢 (Age)、性別 (Gender)、体重 (wt)、血清クレアチニン値 (Scr)、血清アルブミン値 (Alb) を共変量候補として検討した。測定された血漿中 TEIC 濃度 (111 ポイント) は、4.4～39.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。最終的に次の母集団薬物動態パラメータが得られた。

$$CL_{TEIC} = 0.00836 \times (\text{wt}/\text{Scr})^{0.786} \quad (\text{L}/\text{hr})$$

$$Vd_{TEIC} = 0.81 \times \text{wt} \quad (\text{L})$$

個体間変動は、 $CL_{TEIC}$ : 26.7%、 $Vd_{TEIC}$ : 32.7%、残差変動は 2.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。 $CL_{TEIC}$  は、腎重量の発育推移によく近似しており、小児期の腎機能の発育を反映していることが示唆された。モデルバリデーションの結果は良好であり、長期入院患児を中心とした小児の TEIC 薬物動態評価に有用であると考えられた。

**Key words:** teicoplanin, population pharmacokinetics, NONMEM, child

テイコプラニン (TEIC) は、抗 MRSA 作用を有するグリコペプチド系抗菌薬である。本薬剤は欧州で 1988 年に、また国内では 1998 年に販売が開始され、現在、世界 40 カ国以上で使用されている。2003 年 1 月には、国内で小児に対する適応が承認され、MRSA 感染症に対する抗菌薬治療の選択肢が広がった。

TEIC は、血漿中濃度に基づいた投与設計を実施することが推奨されており、トラフレベルを 5～10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に保つことが投与の目安となる。一方、重症感染症においては確実な臨床効果を得るために 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上のトラフレベルが必要とされるが、20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で一過性の肝機能検査異常、60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で腎機能障害が発現したという報告がある。このため、初期投与設計のみならず、血漿中濃度に基づいた再投与設計においても、患者の薬物動態情報をあらかず母集団薬物動態パラメータの算出は不可欠である。しかし、母集団薬物動態解析に関する情報は限られており、特に小児における薬物動態の詳細は解明されていない。TEIC 未変化体の主要な消失経路は腎排泄であるが、乳幼児期から学童期にかけては身体の発育が急速な時期で、腎の排泄機能も成熟に向かって変動する。

このため、発育特性を考慮した薬物動態の探索と解明が、小児における TEIC 至適投与設計と血漿中濃度コントロールのために重要な役割を果たすと考えられる。

今回われわれは、非線形混合効果モデル (Nonlinear Mixed Effects Model: NONMEM)<sup>1)</sup> を用いて乳幼児から小児期における TEIC 薬物動態を解析したので報告する。

## I. 対象と方法

### 1. 対象患者

2003 年 1 月から 2006 年 3 月までの期間に、北里大学病院において感染症治療の目的で TEIC を投与された、28 日齢から 16 歳の患児 63 例を対象とした。TEIC 投与と血漿中濃度モニタリング、生化学データの採血は、主治医が保護者から書面で同意を得て実施した。解析に使用した TEIC 血漿中濃度、生化学データは、診療録ならびに診療コンピュータに登録した測定値をレトロスペクティブに収集した。

### 2. TEIC の投与方法

TEIC は添付文書に基づき、10 mg (力価)/kg を 12 時間間隔で 3 回、以後 6～10 mg (力価)/kg [敗血症などの

\*神奈川県相模原市北里 1-15-1

Table 1. Patient profiles

Parameter	No. of subjects	Mean $\pm$ SD	Range
Subjects	63		
Gender (male/female)	35/28		
Age (yrs)		4.2 $\pm$ 5.1	28 day-16
Weight (kg)		13.4 $\pm$ 14.1	0.7-66.0
Serum creatinine (mg/dL)		0.57 $\pm$ 0.77	0.06-3.37
Serum albumin (g/dL)		2.6 $\pm$ 0.5	1.8-4.4
Length of hospitalization (day)		67.3 $\pm$ 147.1	6-741
TEIC serum concentration ( $\mu$ g/mL)	111	19.0 $\pm$ 8.4	4.4-39.1

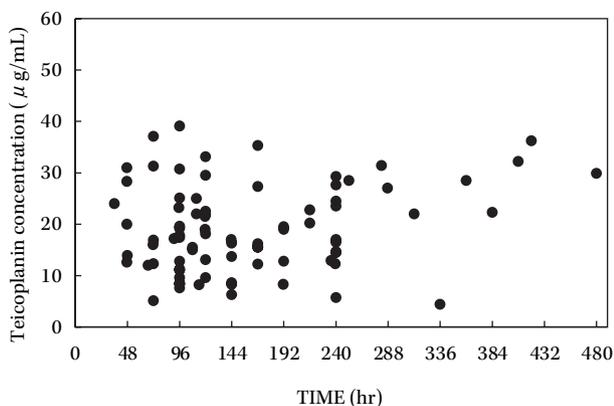


Fig. 1. Relationship between observed teicoplanin plasma concentration and time of teicoplanin therapy (TIME).

重症感染症では10 mg(力価)/kg]を24時間ごとに30分以上かけて点滴静注し、血漿中濃度の測定値に基づき、主治医の判断で適宜増減した。

### 3. 血漿中濃度採血と測定方法

TEIC血漿中濃度採血は、原則として治療開始から2日目以降の投与直前に担当医師が実施した。採取した検体は2~8℃に保存し、タゴシッドTDMキット-IBL(製造: シェラディン社, 輸入・販売: 株式会社免疫生物研究所)を用いた蛍光偏光免疫測定法によって測定した(検出限界: 2.0  $\mu$ g/mL)。

### 4. 母集団薬物動態パラメータの解析方法

TEICの母集団薬物動態解析には、NONMEM<sup>1)</sup>プログラム (Version V, Level 1.0)を使用した。使用機器の環境は、CPU; Pentium III 1 GHz, メモリー; 256 MB, OS; Windows<sup>®</sup> XP (Microsoft Corporation)であり、NONMEMは、Digital Visual Fortran<sup>®</sup> 5.0A (Digital Equipment Corporation)でコンパイルした。

#### 1) データセット

解析データセットにあたっては、症例番号、時間、投与アイテム、血漿中濃度測定値のほか、薬物動態パラメータを説明する共変量候補 (FAC) として、年齢 (Age)、性別 (Gender)、体重 (wt)、血清クレアチニン値 (Scr)、血清アルブミン値 (Alb) を用いた。

#### 2) Basic model の設定

Basic model は、以下の薬物動態モデル、測定誤差モデル、および混合効果モデルの選択によって設定した。

薬物動態モデルは、NONMEM にあらかじめ用意された PREDPP (prediction of population pharmacokinetics) の、分布容積 ( $V_{dTEIC}$ ) およびクリアランス ( $CL_{TEIC}$ ) を薬物動態パラメータとする線形 1-コンパートメントモデルである ADVAN1, TRANS2 のサブルーチンを使用した。

測定値の残差変動をあらわす測定誤差モデルは、相対誤差モデルを使用した。

$$C_{p_{ij}} = C_{ij} \times (1 + \epsilon_{ij})$$

ここで  $C_{ij}$  は、患児  $j$  の  $i$  番目における母集団パラメータによる血漿中濃度推定値、 $C_{p_{ij}}$  は患児  $j$  の  $i$  番目の血漿中濃度測定値、 $\epsilon_{ij}$  は残差変動を示し、平均値 0、分散  $\delta^2$  の正規分布に従うものとする。

薬物動態パラメータの個体間変動をあらわす混合効果モデルは、指数誤差モデルを使用した。

$$P_j = P \times \exp(\eta_j)$$

ここで、 $P$  は薬物動態パラメータの平均値、 $P_j$  は患児  $j$  個人の薬物動態パラメータ値、 $\eta_j$  は個体間変動をあらわし、平均値と患児固有値 ( $P$  と  $P_j$ ) との差である。 $\eta_j$  は平均値 0、分散  $\omega_j^2$  の正規分布に従うものとする。

#### 3) Fixed effects model の設定

それぞれの FAC について、 $CL_{TEIC}$  に対する固定効果 (Fixed effects) を、以下のようなモデルによって検討した。

$$\text{比例モデル} \quad ; \quad CL_{TEIC} = \theta_1 + \theta_2 \times FAC$$

$$\text{反比例モデル} \quad ; \quad CL_{TEIC} = \theta_1 + \theta_2 / FAC$$

$$\text{指数関数モデル} ; \quad CL_{TEIC} = \theta_1 + \theta_2 \times FAC^{\theta_3}$$

また、 $V_{dTEIC}$  は体重を共変量とするモデルを設定した。それぞれにモデル化した FAC の、TEIC 母集団薬物動態パラメータに対する有意な寄与の有無については、個々の因子を帰無仮説値に固定したときに 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;  $-2 \text{ l.l. d.}$ ) と  $\chi^2$  値との差を比較する尤度比検定によって判定した。すなわち、NONMEM 解析によって出力される目的関数値 (OBJ) は尤度に比例

Table 2. Hypothesis testing for fixed effects model on teicoplanin clearance

Fixed effects model	OBJ	- 2 l. l. d.*	
$\theta 1$	688.557	0	
$\theta 1 + \theta 2 \times \text{age}$	681.452	- 7.105	< 0.01
$\theta 1 + \theta 2 \times \text{age}^{\theta 3}$	681.002	- 7.555	< 0.01
$\theta 1 + \theta 2 \times \text{gender}$	687.835	- 0.722	
$\theta 1 + \theta 2 \times \text{wt}$	651.498	- 37.059	< 0.01
$\theta 1 + \theta 2 \times \text{wt}^{\theta 3}$	646.767	- 41.790	< 0.01
$\theta 1 + \theta 2 \div \text{scr}$	602.948	- 85.609	< 0.01
$\theta 1 + \theta 2 \times (\text{wt}/\text{Scr})$	570.801	- 117.756	< 0.01
$\theta 1 + \theta 2 \times (\text{wt}/\text{Scr})^{\theta 3}$	525.560	- 162.997	< 0.01
$\theta 1 + \theta 2 \times (\text{wt}^{\theta 3}/\text{Scr})$	540.335	- 148.222	< 0.01
$\theta 1 + \theta 2 \div \text{alb}$	683.288	- 5.269	

\* - 2 l. l. d.: - 2 log likelihood difference

$\chi^2$ -test; - 2 l. l. d.  $\geq 6.635$  ( $p < 0.01$ ) was considered statistically significant.

することから、Basic model と各因子を付加したときのモデルとの OBJ 値の差を用いて、FAC の有意性について検討した。具体的には、 $\chi^2$  分布に基づき自由度 1 の変化に伴う -2 l. l. d. が 6.635 以上の変化 ( $p < 0.01$ ) を満たしたものを有意とした。

#### 4) Final model の設定

Fixed effects model の設定で有意 ( $p < 0.01$ ) であった因子について、Basic Model から各 FAC を取り込む変数増加法により高自由度の Full model を設定した。その後、Full model から FAC を取り除く変数減少法によって Reduced model を設定し、対話的なモデル選択によって Final model を設定した。FAC を取り込む、または取り除く順序は、Fixed effects model において、-2 l. l. d. の絶対値が大きかったものを先とした。それぞれにモデル化した FAC の、有意な寄与の有無については、 $\chi^2$  分布に基づき自由度 1 の変化に伴う -2 l. l. d. が 7.879 以上の変化 ( $p < 0.005$ ) を満たしたものを有意とした。

#### 5) Final Model の診断

個々の患児における TEIC 血漿中濃度の実測値 ( $C_p$ ) と母集団平均パラメータに基づく予測値 (PRED)、および TEIC 血漿中濃度の実測値と Bayes 推定<sup>2)</sup> によって算出した母集団薬物動態パラメータから算出した予測値 (IPRED) をプロットし、回帰性を検討した。また、 $C_p$  と PRED の重み付け残差 (WRES) を、PRED、TEIC 投与開始後の時間 (TIME) に対してプロットし、Final model に基づく血漿中濃度の推定精度と、個体間差の傾向を診断した。さらに、200 回 Bootstrap resampling<sup>3)</sup> によって 200 個のデータセットを作成し、Final model を用いて母集団薬物動態パラメータと個体間変動および残差変動を算出し、その平均値を Final model と比較した。

## II. 結 果

### 1. 対象患児の背景と測定された血漿中濃度

対象患児の背景を Table 1 に示した。重篤な感染症の

Table 3. Final estimates for population pharmacokinetics parameters of teicoplanin in children and bootstrap validation

Pharmacokinetics parameters		
$CL_{TEIC} = \theta 1 \times (\text{wt}/\text{Scr})^{\theta 2}$ (L/hr)		
$Vd_{TEIC} = \theta 3 \times \text{wt}$ (L)		
Coefficient (Mean)	Original dataset	Bootstrap replication
$\theta 1$	0.00836	0.00851
$\theta 2$	0.786	0.769
$\theta 3$	0.810	0.758
Variability (Mean)	Original dataset	Bootstrap replication
$\omega_{CL_{TEIC}}$ (%)	26.7	21.5
$\omega_{Vd_{TEIC}}$ (%)	32.7	38.9
$\varepsilon$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	2.8	2.6

リスクが高い、長期入院の患児が多くを占めた。測定された血漿中 TEIC 濃度 (111 ポイント) は、4.4~39.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。初回投与開始からの採血時間は、36~480 時間であり、最終投与からの採血時間は 19.5~48 時間であった (Fig. 1)。

### 2. 母集団薬物動態パラメータの解析

対象群全体の  $CL_{TEIC}$  は、0.0148 (L/h/kg) であった。各共変量の  $CL_{TEIC}$  に対する Fixed effects model の検討では、年齢、体重、血清クレアチニン値、および体重を血清クレアチニン値で除した wt/Scr が有意となった。指数変換した体重、wt/Scr についても有意な共変量であることが認められた (Table 2)。これらの Fixed effects model から Final model を設定したところ、変数増加法、変数減少法の両者ともに、指数変換した wt/Scr を取り込んだモデルが有意となり、最終的に TEIC の母集団薬物動態パラメータとして、以下の式を選択した。

$$CL_{TEIC} = 0.00836 \times (\text{wt}/\text{Scr})^{0.786} \quad (\text{L/h})$$

$$Vd_{TEIC} = 0.81 \times \text{wt} \quad (\text{L})$$

$CL_{TEIC}$ 、 $Vd_{TEIC}$  に対する個体間変動は、 $CL_{TEIC}$ ; 26.7%、 $Vd_{TEIC}$ ; 32.7%、残差変動は 2.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった (Table 3)。

### 3. Final model の診断

TEIC 血漿中濃度の実測値 ( $C_p$ ) と母集団平均パラメータに基づく予測値 (PRED) との回帰分析では、 $R^2 = 0.4503$  の関係が得られた。また、 $C_p$  と Bayes 推定によって算出した母集団薬物動態パラメータから算出した予測値 (IPRED) との回帰分析では、 $R^2 = 0.7404$  の関係が得られた (Fig. 2)。 $C_p$  と PRED に基づく予測値の重み付け残差 (WRES) は、PRED に対しては、40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満では WRES = 0 に対してほぼ均等に分布した。TEIC 投与開始後の時間 (TIME) に対しては、WRES の分布に偏りは認められなかった (Fig. 3)。Bootstrap resampling によって作成したデータセットによる母集団薬物動態パラメータは、Final model とほぼ同等であった (Table 3)。

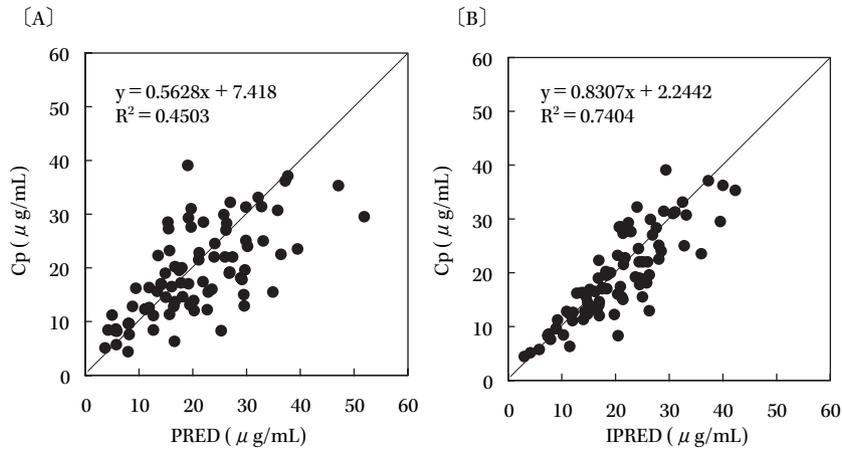


Fig. 2. Relationship between observed teicoplanin plasma concentration (Cp) and predicted concentrations (PRED) [A], or individual predicted concentration after Bayesian fitting (IPRED) [B].

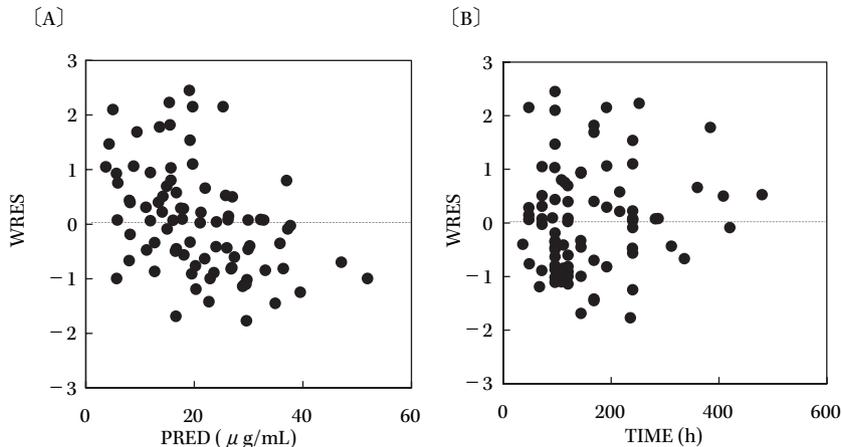


Fig. 3. Scatter plot of weighted residuals (WRES) versus predicted concentration (PRED) [A], or time of teicoplanin therapy (TIME) [B].

### III. 考 察

現在、小児に使用可能な抗 MRSA 薬は少なく、TEIC の臨床現場における必要性は高い。しかし、小児期の薬物動態学的データは限られているのが現状である。われわれは、すべてのデータを一括処理し、平均パラメータ、個体間変動、および残差変動を同時に算出することが可能な NONMEM を母集団薬物動態解析に用いた。NONMEM 解析は、個々の症例からのサンプリングが少なくても可能であり、被験者に対する束縛や侵襲が少ないという利点から、小児のような特殊な集団に適した方法と考えられる。

TEIC の薬物動態解析は、2-コンパートメントモデル<sup>4)</sup> または 3-コンパートメントモデルに近似される<sup>5,6)</sup> ことが多いが、小児に対し多コンパートメントモデル解析を満たす頻回採血を診療上行うことは困難である。われわれは、倫理的な観点からの配慮、およびトラフモニタリングに基づいた日常診療の TDM を考慮し、1-コンパー

トメントモデルによって母集団解析を行った。

薬物動態パラメータに対して検討した因子は、年齢、体重、血清クレアチニン値など、小児期の発育特性を反映し、かつ臨床薬物動態学論の適用にあたり汎用性の高いものを選択した。小児期は身体機能の変化が大きいため、性別を除くすべての因子を連続変数として扱った。対象患児の背景因子は幅広く分布しており、影響因子の探索に適していると思われるが、体重、血清アルブミン値などの体形や栄養指標をあらゆる生化学的データは、年齢標準値に対して低く分布している傾向が認められた。先天性疾患や悪性腫瘍など、小児重症感染症のリスクファクター<sup>7)</sup> を有する長期入院の患児が多いためと考えられる。なお、解析に使用した TEIC 血漿中濃度は原則としてトラフ値であることから、 $Vd_{TEIC}$  に関する共変量の探索は十分に行えないと考えられる。しかし、小児に対する投与量は体重を基準としていることから、本母集団解析が投与設計に有用な情報を与えられるように、

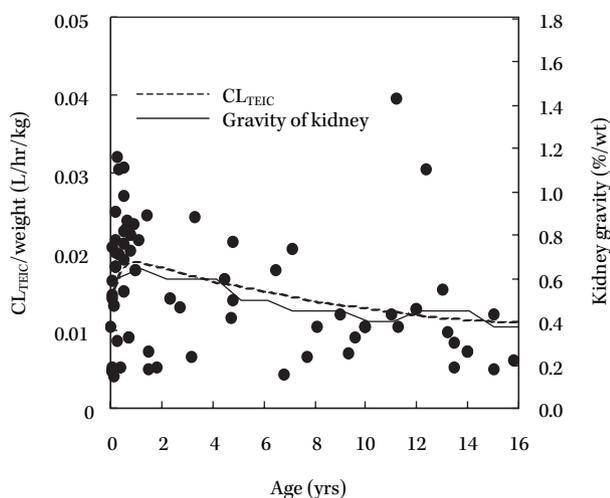


Fig. 4. Relationship between kidney gravity<sup>10)</sup> and clearance for teicoplanin ( $CL_{TEIC}$ )/weight in children.

$Vd_{TEIC}$  は体重を共変量とするモデルを設定した。

NONMEM を用いた母集団薬物動態解析の結果、得られた  $CL_{TEIC}$  は、体重と血清クレアチニン値とを組み合わせた指数関数のモデルで構成された。TEIC の主要消失経路は糸球体濾過による腎排泄であるが<sup>6)</sup>、小児期の糸球体濾過機能は Schwartz ら<sup>8)</sup> や Leger ら<sup>9)</sup> の算出式に代表されるように、Body size をあらゆる身長や体重と血清クレアチニン値とを非線形に組み合わせたモデルに近似される。したがって、得られた  $CL_{TEIC}$  は腎機能の発育過程を反映していることが示唆され、各年齢層の平均  $CL_{TEIC}$  は、腎重量の発育変化<sup>10)</sup> とよく適合している (Fig. 4)。

Final model の診断で、 $C_p$  と IPRED は高い回帰係数のもと  $y=x$  に対してほぼ均等に分散し、母集団薬物動態パラメータの推定性は良好であると判断された。また、 $C_p$  と PRED との相対誤差をあらゆる WRES を用いた診断でも、残差の偏りは比較的小さいと判断された。Bootstrap 法による診断においても、収束値の平均は Final model に近似しており、得られた母集団薬物動態パラメータの内的妥当性は保証される。

母集団薬物動態パラメータは、小児に TEIC を投与する際に有用な情報をもたらすことが期待される。これまで、小児の TEIC 薬物動態の詳細は解明されていなかっ

たが、今回、長期入院患児を中心とする乳幼児から小児期全般の TEIC 母集団薬物動態パラメータが推定された。汎用性が高い少数の因子で構成され、また薬物動態学的、医学生理学的な観点からも、妥当なパラメータであると思われる。

謝 辞

本研究を実施するにあたり、多大なる御指導および御協力をいただきました近藤留美子博士、国分秀也先生をはじめ北里大学病院薬剤部、北里大学医学部感染症学および北里大学医学部小児科学の諸先生方に深く感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Beal S L, Sheiner L B: The NONMEM system. *Am Stat* 1980; 34: 118-9
- 2) Sheiner L B, Rosenberg B, Melmon K L: Modeling of individual pharmacokinetics for computer aided drug dosage. *Comp Biomed Res* 1972; 5: 411-59
- 3) Ette E I: Stability and performance of a population pharmacokinetic model. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 486-95
- 4) 中山貴美子, 源馬 均, 貝原徳紀, 丹羽俊朗: 成人における teicoplanin の母集団薬物動態解析. *日治療会誌* 2006; 54: 2-6
- 5) Tarral E, Jehl F, Tarral A, Simeoni U, Monteil H, Willard D, et al: Pharmacokinetics of teicoplanin in children. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 (Suppl A): 47-51
- 6) Terragna A, Ferrea G, Loy A, Danese A, Bernareggi A, Cavenaghi L, et al: Pharmacokinetics of teicoplanin in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1223-6
- 7) Armenian S H, Singh J, Arrieta A C: Risk factors for mortality resulting from bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 309-14
- 8) Schwartz G J, Brion L P, Spitzer A: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-90
- 9) Leger F, Bouissou F, Coulais Y, Tafani M, Chatelut E: Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 903-7
- 10) Maxwell G M. *Principles of pediatric pharmacology*. Oxford University Press, New York, 1984; p.6

## Population pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children

Masahiro Kobayashi<sup>1)</sup>, Misayo Arima<sup>1)</sup>, Toshimi Kimura<sup>1)</sup>, Masahiro Ishii<sup>2)</sup>,  
Kazuo Yago<sup>1)</sup> and Keisuke Sunakawa<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital,  
1-15-1 Kitasato, Sagamihara, Kanagawa, Japan

<sup>2)</sup> Department of Pediatrics, School of Medicine, Kitasato University

<sup>3)</sup> Department of Infectious Disease, School of Medicine, Kitasato University

We analyzed teicoplanin (TEIC) pharmacokinetics in infants and children using the nonlinear mixed effects model (NONMEM) to estimate population pharmacokinetics parameters. Subjects were 63 children (28 days to 16 years old) prescribed TEIC at Kitasato University Hospital and undergoing therapeutic drug monitoring. Population pharmacokinetics parameters were calculated using 1-compartment model of clearance ( $CL_{TEIC}$ ) and volume of distribution ( $Vd_{TEIC}$ ). An exponential error model was used to determine interindividual variability and a relative error model for residual variability. Patient age, gender, weight, serum creatinine, and serum albumin were covariates. The observed TEIC serum concentration was 101 points ranging from 4.4-39.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . TEIC population pharmacokinetics parameters finally estimated were:  $CL_{TEIC} = 0.00836 \times (\text{wt}/\text{Scr})^{0.786}$  (L/h) and  $Vd_{TEIC} = 0.81 \times \text{wt}$  (L). Interindividual variability was  $CL_{TEIC} = 26.7$  (%) and  $Vd_{TEIC} = 32.7$  (%), and residual variability was 2.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .  $CL_{TEIC}$  changes due to aging correlated well with that of kidney gravity. Model validity was sufficient. Our reports suggest that the population parameters are useful in evaluating TEIC pharmacokinetics in children undergoing long-term hospitalization.