

【原著・臨床】

定常状態における血中 teicoplanin 濃度の予測性

国分 秀也¹⁾・木村 利美¹⁾・村瀬勢津子¹⁾、佐川 賢一¹⁾・野々山勝人²⁾・砂川 慶介²⁾¹⁾北里大学病院薬剤部*²⁾北里大学医学部感染症学

(平成 13 年 12 月 26 日受付・平成 14 年 1 月 28 日受理)

現在、teicoplanin (TEIC) の TDM 手法は確立されていない。入院中に TEIC の血中濃度が測定された 7 例を対象とし、投与初期のデータをもとに Sawchuck-Zaske 法 (Zaske 法) ならびに Vd 外挿法 (Vd; 分布容積) を用いて定常状態における血中濃度を予測し、適切な投与設計法を検討した。採血は、3 日目の投与直前、2 時間、6 時間および次回投与直前の 4 点、定常状態 (7~10 日目) の投与直前で行った。Zaske 法; 投与直前値・2 時間値および次回投与直前値、ならびに投与直前値・6 時間値および次回投与直前値の 3 点をそれぞれ使用し、2 種類のクリアランス (CL)・Vd を算出。Vd 外挿法; Vd を 1 L/kg に固定し、3 日目または 4 日目の投与直前値の 1 点を使用し、CL を算出。全症例 (7 例) では、Zaske 法および Vd 外挿法のいずれも予測値の正確性、偏りは同等であったが、バラツキに関しては Vd 外挿法が優れていた。初期投与時に定常状態と同程度の濃度に達している 5 症例と前述の全症例を比較した場合、Zaske 法による定常状態での予測値と実測値との相関はそれぞれ $r=0.83$, $r=0.67$ であり、非定常状態採血を含む全例での Zaske 法による推定の悪さが示唆された。また、2 時間値を使用し Zaske 法で算出された Vd (0.44 L/kg) と報告値 (1 L/kg) との比較では 2 倍以上の差異が認められた。一方、CL は Vd 外挿法 (0.024~0.026 L/h/kg) と Zaske 法 (0.018~0.022 L/h/kg) で大きな差は見られなかったが報告値 (0.008 L/h/kg) よりも大きな値であった。TEIC の TDM を実施するにあたって Zaske 法による解析は不適切であると考えられた。今回検討した解析法では、投与初期に推定されるパラメータの信憑性が低く、さらに精度のよい投与設計法の検討が必要であると思われた。現状では 3~4 日目および定常状態での 1 点を確認することが推奨される。

Key words: teicoplanin, sawchuck-zaske 法, TDM, Vd 外挿法, pharmacokinetics

Teicoplanin (TEIC) は、vancomycin 類似のグリコペプチド系抗生物質であり、MRSA に対する感染症に適応が認められている。その薬物動態は、他の抗菌薬に比べ、クリアランスが小さく、分布容積が大きいこと、半減期が 50 時間以上と長い。さらに点滴終了後の分布・消失が α -、 β -および γ -相の 3 相性の薬物動態を示し、消失相を反映する血中濃度は投与開始後十数時間以降であることから、一投与間隔内で正確な消失半減期を算出する際には、採血時間や測定誤差に十分な注意を払わなければならない。また、ほとんどが代謝を受けずに未変化体として腎より排泄されることや蛋白 (主にアルブミン) 結合率が 90% 以上と高いことから、腎機能と血清アルブミン値の変動によって TEIC 総血中濃度値が変動することが考えられる¹⁾。

TEIC は、腎機能障害、聴力障害などの副作用に注意する必要がある。血中トラフ濃度が 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えると副作用の危険性が高くなると考えられ²⁾、また、有効性の評価として血中トラフ濃度を 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に保つことが推奨されている³⁾。そのため血中濃度測定を行うことが望ましいとされ、現在、3 ポイント血中濃度測定による Sawchuck-Zaske などの方法で投与設計が試みられている⁴⁾。しかし、この投与

設計法が TEIC の解析法として適切であるか否かは明確ではない。

そこで、今回、初期投与時における定常状態の TEIC 総血中濃度の予測性および初期算出パラメータの妥当性について 4 種の解析法において検討したので報告する。

I. 方 法

1. 対 象

1998 年 10 月から 2000 年 10 月に北里大学病院入院中に MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 感染症治療のため TEIC が投与された患者において TDM (Therapeutic Drug Monitoring) が実施された 7 例を対象とし、レトロスペクティブに検討した。対象となった患者は男性; 4 例, 女性; 3 例, 年齢; 21~81 歳であった。各症例における投与スケジュールおよび血中濃度・検査データを Table 1 に示した。

2. 投与方法・採血方法と血中濃度の測定

1) 投与方法

原則的に添付文書『初日 400 mg 又は 800 mg を 2 回に分け、以後 1 日 1 回 200 mg 又は 400 mg を 30 分以上かけて点滴静注する』にもとづいて投与した。なお、

*神奈川県相模原市北里 1-15-1

Table 1. Dosage schedule and obtained concentration of teicoplanin

Case	First day	2 nd day~	3 rd day after administration				Steady state			
			Changing of administration		plasma concentration (ug/mL)		albumin (g/dL)	CLcr* (mL/min)	albumin (g/dL)	CLcr* (mL/min)
			2 h	6 h	trough	next trough				
1	300 mg×2	300 mg×1	24.4	—	7.5	2.0	58.1	2.0	50.9	
2	200 mg×2	200 mg×2	23.1	17.8	15.7	3.4	96.6	3.4	110.4	
3	200 mg×2	200 mg×1	16.7	14.7	5.6	3.6	124.0	3.2	148.8	
4	400 mg×2	400 mg×1	17.8	13.6	10.5	2.8	37.7	2.7	29.3	
5	200 mg×2	200 mg×1	15.4	8.9	5.4	3.1	65.6	3.0	58.6	
6	200 mg×1	200 mg×1	8.2	6.2	3.8	2.5	80.6	2.1	98.3	
7	400 mg×2	400 mg×1	41.4	19.3	11.1	4.1	154.4	4.0	148.4	

*CLcr: Creatinine clearance

添付文書において腎機能の程度により投与間隔を設定しているが、有効濃度域が10~60 µg/mLと広いことから、今回は腎機能が低下している患者においても腎機能正常患者同様、投与2日目以降は1日1回の投与スケジュールで行った。

2) 採血方法

初期投与設計のための採血は、投与3日目にこれまでに報告されている Sawchuck-Zaske にもとづく3点(投与直前、点滴開始後2時間、次回投与直前)に加え、β-相に位置すると考えられる6時間値を加えた4点で行った。また、定常状態における確認のための採血は投与7~10日目あるいは投与量変更後7~10日目の投与直前とし、いずれも薬物が点滴静注されている反対側上腕肘静脈より行われた。採血にあたっては患者あるいはその家族にその臨床的意義を説明し同意を得た。なお、1回/月を超える血中濃度測定費用は病院側で負担した。

3) 血中濃度測定法

血中 TEIC 濃度の測定は、タゴシッド TDM キット-IBL® (オキシス・インターナショナル社) を用いた蛍光偏光免疫測定法 (Fluorescence Polarization Immunoassay 法; FPIA 法) によって行った。

3. 初期投与設計のための血中濃度解析方法の検討

1) 薬物動態パラメータの解析方法および定常状態濃度の予測

初期投与設計のための至適採血ポイント・解析法を検討するために初期投与時に、以下の4種類の解析方法でそれぞれの薬物動態パラメータを算出し、定常状態におけるトラフ値を予測した。定常状態の推定にあたっては、薬物動態パラメータに変移はないものと仮定し、われわれの開発した Clin Kinetics-K⁵⁾ を用い、1-コンパートメントモデルの重ねあわせによって行った。

① 投与3日目トラフ値、2時間値、次回トラフ値の3ポイント; Sawchuck-Zaske 法2時間 (以下, Zaske 2h)

② 投与3日目トラフ値、6時間値、次回トラフ値の3ポイント; Sawchuck-Zaske 法6時間 (以下, Zaske 6h)

③ 投与3日目トラフ値の1ポイント; Vd 外挿法3日目 (以下, extVd 3d)

④ 投与4日目トラフ値の1ポイント; Vd 外挿法4日目 (以下, extVd 4d)

なお、薬物動態パラメータの算出においては、いずれも1-コンパートメントモデルと仮定し、①②は Sawchuck-Zaske にもとづき Volume of distribution (Vd; 分布容積) と TEIC Clearance (CL; teicoplanin クリアランス) を算出し、③④は Vd を 1 L/kg⁶⁾ に固定し CL を算出した。

2) 定常状態実測値の補正

定常状態は投与開始後あるいは投与量変更後7~10日とし、その時のトラフ値を測定した。また、定常状態の実測トラフ値は、血清アルブミン値 (Alb) およびクレアチニンクリアランス (CLcr; Creatinine clearance) によって影響を受けるものと考えられる。推定トラフ値と実測トラフ値の比較をする際に、それらの変動を考慮するため Equation 1 の式にて定常状態の実測トラフ値の補正を行った。

定常状態補正トラフ値 (以下、補正実測値と略す)

$$= \text{定常状態実測トラフ値} \\ \times \frac{\text{投与7~10日目のCLcr}}{\text{投与3日目のCLcr}} \\ \times \frac{1}{(1-a) \times \frac{\text{投与7~10日目のAlb}}{\text{投与3日目のAlb}} + a}$$

Equation 1

なお、TEICは蛋白結合率が約90%であるので a (遊離型分率)は0.1とした。

3) 補正実測値と予測値の比較

上記4種類の解析方法による血中濃度の予測性を評価するために、補正実測値とそれぞれの方法で算出された予測トラフ値を Equation 2~4 に示した式で比較検討した。また、それぞれの補正実測値と予測値の相関性を Statview 4.5.3 により検討した。

MAE* (予測の正確さ)

$$= 1/n \sum_{i=1}^n |\text{予測値} - \text{補正実測値}| \quad \text{Equation 2}$$

ME** (予測の偏り)

$$= 1/n \sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{補正実測値}) \quad \text{Equation 3}$$

RMSE*** (予測のバラツキ)

$$= 1/n \sqrt{\sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{補正実測値})^2} \quad \text{Equation 4}$$

*MAE (Mean Absolute Prediction Error)

**ME (Mean Prediction Error)

***RMSE (Root Mean Squared Error)

4) 薬物動態パラメータの妥当性の検討

初期投与時にそれぞれの解析法で算出された薬物動態パラメータの妥当性を検討するために、これまで報告されているパラメータ⁶⁾との比較を行うとともに、CLに

関しては定常状態において算出された値 (CL at steady state; CLss) との MAE, ME, RMSE および相関性によってその解離性を検討した。MAE, ME および RMSE の算出にあたっては上記式の予測値および補正実測値にそれぞれ CL および CLss を代入した。なお、CLss は Equation 5 の式により算出した。

$$\text{CLss} = \text{投与量 (mg)} / \text{投与間隔 (h)} / \text{補正実測値}$$

Equation 5

II. 結果

1. 定常状態におけるトラフ値の予測性

1) MAE, ME および RMSE の比較

対象患者7例で各種解析法による MAE, ME および RMSE を検討した結果を Table 2 に示した。MAE および ME は、Zaske 2 h, Zaske 6 h と extVd 3 d, extVd 4 d で明らかな差は認められなかったが、そのなかで Zaske 2 h でもっとも悪く、extVd 4 d でいちばんよい結果となった。また、RMSE に関しては extVd 3 d, extVd 4 d の方が Zaske 2 h, Zaske 6 h よりも明らかに良好な結果を示した。さらに、症例2と症例6は投与3日目の血中濃度測定までは一定間隔で投与した症例であり、この2症例を除く5例で同様に検討したところ (Table 2 のカッコで示した数値), MAE, ME および RMSE は、Zaske 2 h, Zaske 6 h の方が extVd 3 d, extVd 4 d よりも良好となった。

2) 相関性の検討

Fig. 1 に定常状態における補正実測値と予測値の相関性図を示した。全例を対象とした解析では、extVd 3 d, extVd 4 d の方が Zaske 2 h, Zaske 6 h よりも相関係数は良好であった。しかし、投与初日より一定間隔で投与した2症例を除くと、extVd 3 d, extVd 4 d と Zaske 2 h, Zaske 6 h との相関係数の差は認められず、両者共に比較的良好な相関性を示した。

2. 薬物動態パラメータの妥当性

1) 文献値との比較

国内における TEIC 臨床第一相試験で実施された健康成人男子における解析では TEIC の薬物動態は3-コンパートメントモデルで解析され、消失相 (γ) の分布容積は約 1.0 L/kg, クリアランスは約 0.008 L/kg であり⁶⁾, Zaske 2 h, Zaske 6 h で算出された分布容積の値 0.44 L/kg および 0.77 L/kg と大幅に異なる結果となっ

Table 2. Comparison of predictability between estimated and obtained trough at a steady state

	Zaske 2 h	Zaske 6 h	extVd 3 d	extVd 4 d
MAE	3.16 (1.86)	2.68 (1.73)	3.00 (3.54)	2.54 (2.14)
ME	-2.93 (-1.54)	-2.28 (-1.13)	-2.63 (-3.54)	-2.17 (-2.14)
RMSE	1.51 (0.97)	1.64 (-1.14)	1.28 (1.72)	1.20 (1.19)

(): Value of 5 cases except for 2 administered at regular intervals from day 1.

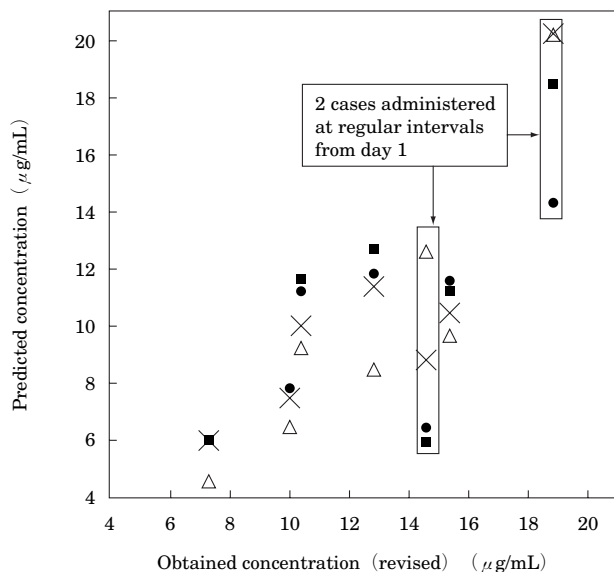


Fig. 1. Comparison between obtained concentration and predicted concentration at a steady state.
 Symbol: ●Zaske 2 h $r=0.67$ (0.83)*, ■Zaske 6 h $r=0.66$ (0.76)*, △extVd 3 d $r=0.91$ (0.85)*, ×extVd 4 d $r=0.84$ (0.82)*
 (): Value of 5 cases except for 2 administered at regular intervals from day 1.

た。また、CLに関しては、Zaske 2 h, Zaske 6 h は 0.018 L/h/kg および 0.022 L/h/kg, extVd 3 d, extVd 4 d は 0.026 L/h/kg および 0.024 L/h/kg で共に文献値と外れていたが、若干 Zaske 2 h, Zaske 6 h の方が文献値に近かった (Table 3)。

2) 初期算出 CL と CLss の解離性

対象患者 7 例における各種解析法で算出した初期 CL と CLss の MAE, ME および RMSE の比較結果を Table 4 に示した。MAE, ME および RMSE は, extVd 3 d, extVd 4 d の方が Zaske 2 h, Zaske 6 h よりも小さく、CL の算出においては extVd 3 d, extVd 4 d の方が解離性が小さい結果となった。また、投与初日より一定間隔で投与した症例 2 と症例 6 を除く 5 症例で同様に検討したところ (Table 4 のカッコ内の数値), 対象患者 7 例の時と同様, MAE, ME および RMSE は, extVd 3 d, extVd 4 d の方が Zaske 2 h, Zaske 6 h よりも明らかに解離性が小さい結果となった。

3) 初期算出 CL と CLss の相関性

Fig. 2 に初期算出 CL と CLss の相関性図を示した。全例を対象とした解析では, extVd 3 d, extVd 4 d の方が Zaske 2 h, Zaske 6 h よりも相関係数は良好であった。しかし、初日より一定間隔で投与した 2 症例を除

Table 3. Comparison of pharmacokinetic parameters calculated in the early period for the 4 analytical methods

Case	Zaske 2 h			Zaske 6 h		
	Vd (L/kg)	CL (L/h/kg)	ke	Vd (L/kg)	CL (L/h/kg)	ke
1	0.33	0.018	0.054	—	—	—
2	0.35	0.014	0.039	0.62	0.018	0.029
3	0.32	0.016	0.050	0.29	0.016	0.054
4	0.66	0.018	0.027	0.96	0.018	0.019
5	0.46	0.021	0.046	0.95	0.026	0.028
6	0.80	0.028	0.035	1.24	0.034	0.027
7	0.19	0.011	0.060	0.56	0.017	0.031
Mean ± SD	0.44 ± 0.21	0.018 ± 0.005	0.044 ± 0.011	0.77 ± 0.34	0.022 ± 0.007	0.031 ± 0.012

Case	extVd 3 d			extVd 4 d		
	Vd (L/kg)*	CL (L/h/kg)	ke	Vd (L/kg)*	CL (L/h/kg)	ke
1	—*	0.030	0.030	—*	0.0264	0.0264
2	—*	0.013	0.013	—*	0.0130	0.0130
3	—*	0.029	0.029	—*	0.0233	0.0233
4	—*	0.025	0.025	—*	0.0197	0.0197
5	—*	0.031	0.031	—*	0.0284	0.0284
6	—*	0.017	0.017	—*	0.0233	0.0233
7	—*	0.037	0.037	—*	0.0339	0.0339
Mean ± SD	—*	0.026 ± 0.008	0.026 ± 0.008	—*	0.024 ± 0.007	0.024 ± 0.007

*Fixed value to 1.00 L/kg

Table 4. Comparison of dissolubility between teicoplanin clearance calculated in the early period and in the steady state

	Zaske 2 h	Zaske 6 h	extVd 3 d	extVd 4 d
MAE	0.43(0.47)	0.40(0.33)	0.17(0.17)	0.18(0.16)
ME	-0.28(-0.47)	-0.10(-0.33)	-0.04(0.01)	-0.10(-0.16)
RMSE	0.18(0.22)	0.20(0.19)	0.07(0.09)	0.09(0.11)

(): Value of 5 cases except for 2 administered at regular intervals from day 1.

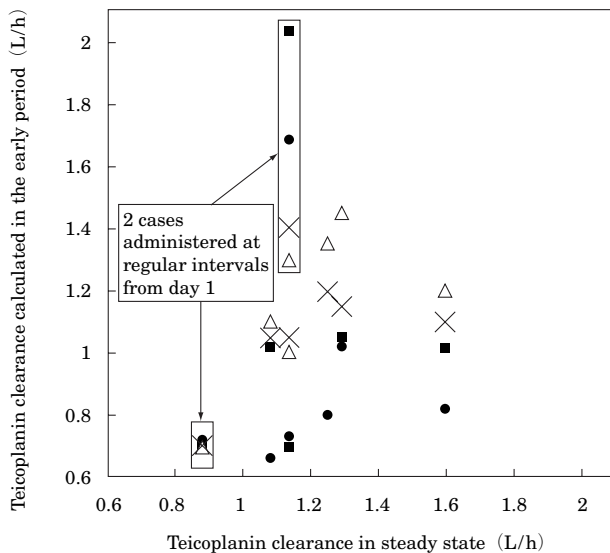


Fig. 2. Comparison between teicoplanin clearance calculated in the early period and in the steady state. Symbol: ●Zaske 2 h $r=0.05$ (0.44)*, ■Zaske 6 h $r=0.11$ (0.38)*, △extVd 3 d $r=0.62$ (0.06)*, ×extVd 4 d $r=0.46$ (0.28)*
(): Value of 5 cases except for 2 administered at regular intervals from day 1.

くと、Zaske 2 h, Zaske 6 hの方が extVd 3 d, extVd 4 dよりも相関係数は良好となった。

III. 考 察

定常状態トラフ値の予測性において、全症例を対象とした場合、予測の正確さおよび偏りは Zaske 2 h, Zaske 6 hと extVd 3 d, extVd 4 dでは明らかな差は認められなかったが、予測のバラツキに関しては extVd 3 d, extVd 4 dの方が Zaske 2 h, Zaske 6 hよりバラツキは少なかった。一方、初日より一定間隔で投与した2症例を除外した場合、予測の正確さ、偏りおよびバラツキのいずれにおいても Zaske 2 h, Zaske 6 hの方が extVd 3 d, extVd 4 dよりも良好となった。また、補正実測値と予測値の相関性の検討において、全症例を対象とした場合、extVd 3 d, extVd 4 dでのみ良好な相関性が認められたが、初日より一定間隔で投与した2症例を除外すると、Zaske 2 h, Zaske 6 h, extVd 3 d, extVd 4 dともに良好な相関性が認められた。これらのことは、一定間隔の投与スケジュールの場合、Zaske 2 h, Zaske 6 hで投与設定すると予測性が悪くなることを示して

り、一方、初日ローディングを行った投与スケジュールの場合、Zaske 2 h, Zaske 6 hで投与設定したほうが予測性はよくなることを示している。しかし、各種解析法により算出した薬物動態パラメータの妥当性において、Zaske 2 h, Zaske 6 hで算出された分布容積が臨床第I相試験で報告された値と大幅に外れる結果となった。これは、Zaske 2 h, Zaske 6 hで用いた2時間値および6時間値は、完全に消失相には入っておらず、分布が終了していないと考えられるため、分布容積が小さく見積もられたと考えられた。また、CLは、Zaske 2 h, Zaske 6 h, extVd 3 d, extVd 4 dともに報告値よりも大きかったが、Zaske 2 h, Zaske 6 hの方が若干近い値であった。

各種解析法により初期時に算出したクリアランスと定常状態のクリアランスの解離性および相関性において、全例解析では extVd 3 d, extVd 4 dの方が Zaske 2 h, Zaske 6 hより、初期時算出クリアランスと定常状態クリアランスの解離性が小さく、よく接近していた。投与3日目の血中濃度測定までは一定間隔で投与された2症例(いずれも3日目に定常状態に十分に到達していないことを示している)を除いた場合には Zaske 2 h, Zaske 6 hでも推定性は改善される。すなわち、Zaske 2 h, Zaske 6 hで算出されたVdは適切な値と思われないうが、非定常状態で算出されたデータを除いた場合、その推定性はほぼ extVd 3 d, extVd 4 dと同等である結果となってしまった。

以上のことは、Figs. 3~5に示した図によって考察することができる。Fig. 3に示したように非定常状態(C1)から定常状態(C6)へのトラフ値の推定は、現在の濃度がどのくらい、累積していくかということによって計算される。すなわち、蓄積係数 $R=1/(1-e^{-ke\tau})$ (τ : 投与間隔)より、 ke の大きさによって大きく変動する。非定常状態での予測においてVdを小さく見積もり、 ke が大きくなった場合、予測値は実測値よりも低く見積もられることとなる。また、Fig. 4に示したように定常状態(C2')から投与量変更によって定常状態(C7')を予測する場合、平均血中濃度は投与量に依存して変動し、どのようなCL, Vdであっても同じ平均血中濃度を示す。半減期が長く、平均血中濃度とトラフ値が近似している場合には算出されたパラメータの影響は現れないことが理解できる。したがって、ローディングをかけ

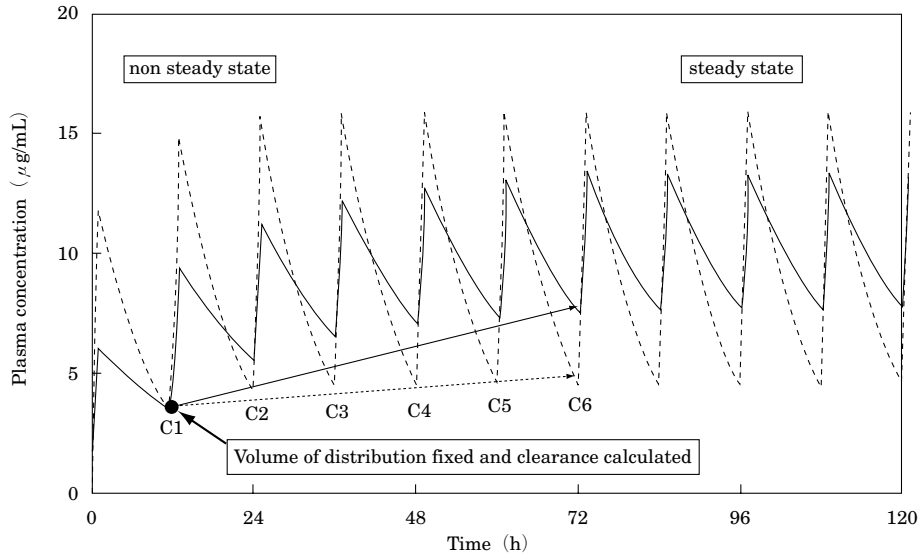


Fig. 3. Changes of in plasma drug concentrations from a non steady to steady state.
 — ; When volume of distribution was large ($V_d=80$ L, $CL=4.0$ L/h, $k_e=0.0500$)
 - - - ; When volume of distribution was small ($V_d=40$ L, $CL=4.5$ L/h, $k_e=0.1125$)

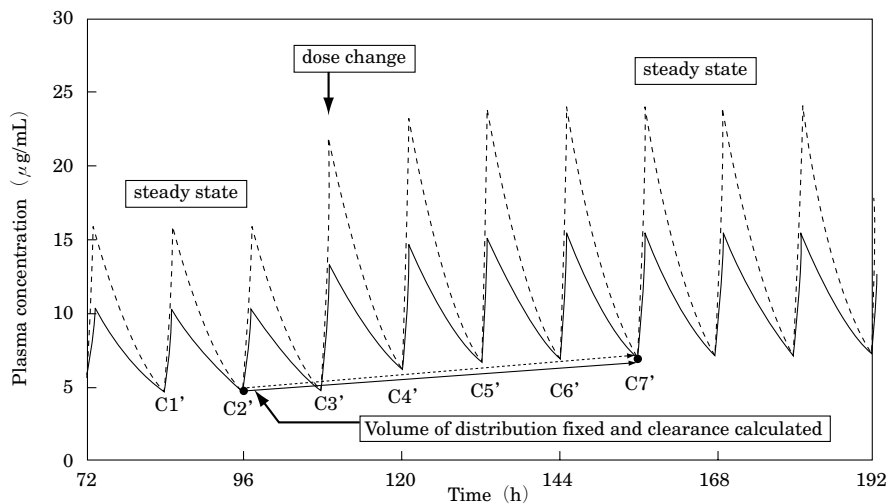


Fig. 4. Changes of in plasma drug concentrations from a steady to steady state.
 — : When volume of distribution was large ($V_d=80$ L, $CL=5.8$ L/h, $k_e=0.0752$)
 - - - : When volume of distribution was small ($V_d=40$ L, $CL=4.5$ L/h, $k_e=0.1125$)

ずに一定間隔で TEIC を投与した場合、3 日目では非定常状態であり、 $extV_d$ 3 d, $extV_d$ 4 d の方が予測値の推定性はよくなる。また、ローディングを行った場合、3 日目で見かけ上、定常状態となり、 $Zaske$ 2 h, $Zaske$ 6 h と $extV_d$ 3 d, $extV_d$ 4 d では、予測値の推定性はほとんど変わらないものと考えられる。

Fig. 5 は、症例 1 における $Zaske$ 2 h と $extV_d$ 4 d より算出された 3 日目の薬物動態パラメータを用いて初回投与からの血中濃度シミュレーションをそれぞれ比較したもので、 $Zaske$ 2 h において明らかに血中濃度の 3 点はフィッティングしておらず、薬物動態パラメータ

が不正確であることがわかる。また、症例 1 は初日にローディングドーズを投与しており 3 日目ではほぼ定常状態に達している状態にある。したがって、それぞれのパラメータがいずれの値であれ、推定値には大きな差はなく、それぞれ $7.8 \mu\text{g/mL}$, $7.5 \mu\text{g/mL}$ となっている。しかしながら、補正実測値は $10 \mu\text{g/mL}$ であり、いずれも TEIC のクリアランスを正しく推定できていなかったことがわかる。

TEIC の分布容積は大きく、ローディングドーズによって血中濃度を早期に上昇させることが添付文書に記載されている。この用法は腎機能障害患者にもあてはめら

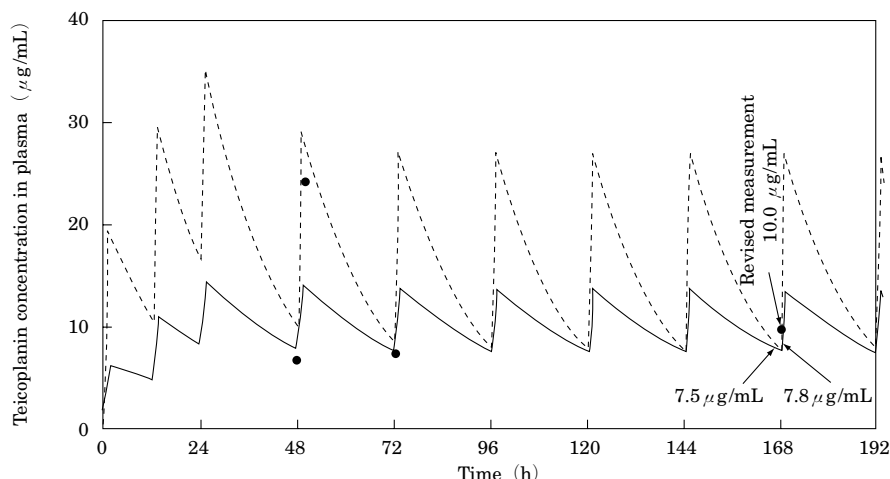


Fig. 5. Comparison between teicoplanin concentrations curve for Zaske 2 h and extVd 4 d in case 1.

Patient data; BW=45.5 kg, Alb=2.0 g/dL, CLcr=58.1 mL/min

—: Zaske 2 h (Vd=14.9 L, CL=0.8 L/h, Accumulation factor=1.38)

----; extVd 4 d (Vd=45.5 L, CL=1.2 L/h, Accumulation factor=2.13)

れている。投与1~3日間は腎機能に依存せず、同一量を投与するものであるが、このことは3日目のトラフ値の採血がCLの情報あまり含んでいないことを示すものである。1~3日のローディングドーズはほぼ組織への薬物移行分布に使用され、その後に腎機能にあわせた蓄積がおこることとなる。すなわち、投与初期に定常状態の血中濃度を推定することは非常に困難であることを意味するものである。また、半減期が長い場合、3~4日目の採血後、さらに7日目に採血を行った場合、結果的に3~4日目のトラフ値がほぼ定常状態である場合には、Zaske法を行っていても予測性に大きな相異はないこととなる。しかし、このパラメータの評価として本質的に投与設計に必要な値であったのではなく、偶然定常状態に近い時点で採血されたために推定性に違いがなかったことを理解しておかなければならない。

IV. まとめ

TEICの投与スケジュールは初日にローディングドーズを投与するため、投与初期よりほぼ定常状態に達する。そのため、定常状態に近い時点での採血を行った場合、どのような解析法を用いても、予測値の推定性はほとんど変わらないものと思われた。

また、Zaske法はVdを小さく見積もり、一般に報告されている母集団パラメータと大きく異なり、非定常状態からの推定を行うには不適であった。すなわち、初日にローディングドーズを行わず、初日より一定間隔で投

与した場合、Zaske 2 h, Zaske 6 hを用いて投与設計を行うと大幅に予測値が外れると考えられた。さらに、投与3~4日目の血中濃度からCLssの推定はZaske 2 h, Zaske 6 h, extVd 3 d, extVd 4 dともに悪く、困難であった。

以上より、TEICの投与初期で定常状態の血中濃度を的確に推定することは困難であることと、Zaske法は3点の採血が必要で患者に負担がかかること、測定費用がかかることなどから、TEICの血中濃度のための採血は定期的なトラフ値の確認だけでよいものと考えられた。

文 献

- 1) 国分秀也, 木村利美, 村瀬勢津子, 他: テイコプラニンクリアランスに対する血清アルブミン値の影響。TDM研究 18: 15~20, 2001
- 2) Wilson A P R, Gruneberg R N, Davey P: TEICOPLANIN—The First Decade—. p.142, The Medicine group (Education) Ltd, Oxfordshire, 1997
- 3) Shea K W, Cunha B A: TEICOPLANIN. Med Clin North Am 79: 833~844, 1995
- 4) 樋口 駿, 松山賢治, 宮崎長一郎: ウィンドウズを用いた情報調剤, p.204~215, 薬業時報社, 東京, 1999
- 5) 木村利美, 国分秀也, 島田慈彦: 薬物動態シミュレーションプログラム Clin Kinetics-Kの開発。TDM研究 17: 30~36, 2000
- 6) 中島光好, 金丸光隆, 澤居米市, 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

Comparison of approaches in teicoplanin therapeutic drug monitoring

Hideya Kokubun¹⁾, Toshimi Kimura¹⁾, Setsuko Murase¹⁾, Keniti Sagawa¹⁾,
Masato Nonoyama²⁾ and Keisuke Sunakawa²⁾

¹⁾Department of Pharmacy and ²⁾Division of Infectious Disease, Kitasato University Hospital,
1-15-1 Kitasato, Sagamihara-shi, Kanagawa 228-8555, Japan

No method of therapeutic drug monitoring (TDM) of teicoplanin (TEIC) has been established. We compared the predictivity of different TDM strategies. Four dosing calculation were evaluated in 7 patients treated with TEIC. Based on initial determined drug concentrations, the drug concentration in a steady state was predicted by the Sawchuck-Zaske (Zaske) and extrapolated Vd (volume of distribution) methods. Initial blood samples were obtained at the baseline, 2 or 6 h after administration, and just before the next dose on day 3 or 4. Steady-state samples were obtained just before administration on days 7 to 10. Analytical procedures for initial dosing calculation using different sets of blood concentrations were as follows: Zaske method. Clearance (CL) and Vd were calculated using 3 concentrations: trough, 2 or 6 h, and the next trough. Extrapolated Vd method. CL was calculated from the fixed Vd to 1 L/kg and the trough. In the 5 cases where an almost steady state concentration was reached at initial dosing calculation, the extrapolated Vd method had better prediction precision than the Zaske method, although no significant differences were seen in prediction accuracy and prediction bias. The correlation ($r=0.83$) between the concentration predicted by the Zaske method and concentrations obtained at a steady state decreased to $r=0.67$ in all 5 cases. Estimation by the Zaske method in a non steady state did not seem justified. Vd (0.44 L/kg) calculated by the Zaske method using 2 h was less than half the at reported (1 L/kg). CL calculated by both methods was larger than the at reported (0.008 L/h/kg), although no significant differences were seen between the Zaske method (0.018–0.022 L/h/kg) and extrapolated Vd method (0.024–0.026 L/h/kg). We concluded that the Zaske method may be inadequate for TEIC TDM. The authenticity of parameters estimated by both methods in initial dosing calculation is low, and additional studies may be needed to obtain better predictive performance. When comparing different combinations of time samples, 1-point approaches at 3 or 4 days and also at a steady state are recommended.