

【原著・臨床】

母集団パラメータと Bayesian 法による vancomycin 投与設計法の評価

五十嵐正博¹⁾・中谷 龍王²⁾・林 昌洋¹⁾・中田紘一郎²⁾・粕谷 泰次³⁾¹⁾ 虎の門病院薬剤部*, ²⁾ 同 呼吸器科,³⁾ 東京薬科大学薬学部臨床薬学教室

(平成 14 年 1 月 28 日受付・平成 14 年 4 月 8 日受理)

1995 年 4 月から 2000 年 7 月の期間に vancomycin (VCM) の投与設計を行った 30 症例を対象に、血中濃度の予測精度を評価すると共に、Bayesian 法による予測精度の悪化因子の有無を検討した。母集団薬物動態パラメータを用いた予測法 (PK 法) の予測精度は、投与約 3 日後のトラフ濃度 (n=30) が $\text{mean prediction error (ME)} = -0.75 \mu\text{g/mL}$, $\text{mean absolute prediction error (MAE)} = 3.21 \mu\text{g/mL}$, $\text{root mean squared prediction error (RMSE)} = 3.97 \mu\text{g/mL}$, ピーク濃度 (n=26) が $\text{ME} = 2.71 \mu\text{g/mL}$, $\text{MAE} = 4.59 \mu\text{g/mL}$, $\text{RMSE} = 5.24 \mu\text{g/mL}$ と比較的良好で、PK 法で初期投与設計を行うことが十分可能であることが示された。しかし、投与約 9 日後の血中濃度における PK 法の予測精度は、約 3 日後の予測精度よりも悪化していた。この原因として VCM クリアランス (CL) の低下が認められたが、個々の症例の低下率はさまざまであった。一方、Bayesian 法による予測精度は、トラフ濃度 (n=12) が $\text{ME} = -3.30 \mu\text{g/mL}$, $\text{MAE} = 3.90 \mu\text{g/mL}$, $\text{RMSE} = 4.93 \mu\text{g/mL}$, ピーク濃度 (n=11) が $\text{ME} = 1.67 \mu\text{g/mL}$, $\text{MAE} = 5.73 \mu\text{g/mL}$, $\text{RMSE} = 7.48 \mu\text{g/mL}$ であった。予測精度の悪化因子の有無を検討した結果、投与約 3 日後の血中濃度から算出した half-life が母集団平均よりも 45% 以上大きい症例の予測精度が悪く、25% 以上大きくない症例の予測精度がよいことが示された。したがって、投与開始約 3 日後の half-life が母集団平均よりも 25~45% 以上大きい症例においては、目標トラフ濃度を治療域下限付近にするなど、慎重な投与設計を行う必要があると考えられた。

Key words: vancomycin, TDM, Bayesian method, pharmacokinetic

治療の難しい重症感染症患者などで vancomycin (VCM) による治療を成功させるためには、creatinine clearance (Ccr) と体重から算出した投与量を開始し、さらに、血中濃度を測定して投与量を修正することが重要とされている¹⁻²⁾。

われわれは、Cockcroft 式と Moellering のノモグラム (ノモグラム) を用いた vancomycin (VCM) の初期投与設計を行い、主に血清クレアチニン濃度 (Srcr) の変化をモニタリングしながら血中濃度を Bayesian 法で解析し、投与量を調節する therapeutic drug monitoring (TDM) を日常診療の中で実施している^{3,4)}。これまでの投与結果にもとづく研究から、body mass index (BMI) が 14 未満と非常にやせている患者に対しては、Cockcroft 式により Ccr を直接算出することに問題があるものの、最終的な VCM の有効率は約 86% と高く、過剰投与による腎障害の副作用が認められたのは対象 30 例中 1 症例のみであった⁴⁾。

しかしながら、Bayesian 法を用いて初期投与量を変更した際、予測以上に血中濃度が上昇し、トラフ濃度が治療域上限を超えてしまう症例をこれまでに複数経験した。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症を疑い VCM を投与する症例は immunocompromised host であり、血行動態が不安定な症例も多いが、腎機能に特に異常が認められない症

例においても、血中濃度が予測以上に高くなった。

本研究では、VCM の母集団薬物動態パラメータおよび Bayesian 法での血中濃度予測精度を評価すると共に、血行動態に影響を与える薬剤である利尿薬やカテコラミン併用の有無、年齢、Ccr などが、Bayesian 法での血中濃度予測精度にどのような影響を与えるかにつき検討を行った。

I. 対 象

1995 年 4 月から 2000 年 7 月まで、当薬剤部で TDM の依頼を受け、ノモグラムの投与量で投与を開始した非透析患者 30 症例 (男性 20 例、女性 10 例) のうち、投与開始時から血中濃度測定時までの Srcr の変化が 0.4 mg/dL 未満で、2 回トラフ濃度を測定した 12 症例につき、Bayesian 法による VCM のトラフ濃度の予測精度を算出した。予測精度の悪化因子について検討を行ったこれら 12 症例の薬物動態学的な概要は Table 1 に示した。なお、全 30 症例における投与開始時の患者の基礎疾患、薬物動態学的特徴、および投与後の VCM の有効率、腎障害発生率は、前報の通りである⁴⁾。

II. 方 法

1) 初期投与量、投与速度と採血時間

われわれの作成したプロトコールにもとづきノモグラ

*東京都港区虎の門 2-2-2

Table 1. Pharmacokinetic parameters of vancomycin first and second observed concentrations in 12 patients

	First observed	t test	Second observed
	(mean ± S.D.)		(mean ± S.D.)
Vancomycin clearance (L/h)	3.4 ± 1.6	*	2.9 ± 1.3
Volume of distribution (L)	35.9 ± 8.5	N.S.	36.8 ± 8.1
Half life (h)	8.0 ± 2.3	*	10.4 ± 4.9
Serum creatinine (mg/dL)	0.73 ± 0.27	*	0.80 ± 0.30
Time after first dose (day)	3.0 ± 2.9	*	8.9 ± 5.3

*p < 0.05, N.S.: not statistically significant, S.D.: standard deviation

ムの投与量を投与し、血中濃度を測定した⁴⁾。

2) 血中濃度測定方法, Bayesian 法による投与量の再調節

血中濃度測定方法, 測定誤差, Bayesian 法による投与量の再調節, 投与間隔の変更については, 既報の非透析患者における方法と同じである^{3,4)}。

3) 母集団薬物動態パラメータの平均値 (PK) による血中濃度予測 (PK 法)

1-compartment model にもとづく Pryka らの PK 算出法すなわち, VCM クリアランス (CL) = 0.75 × クレアチニンクリアランス (Ccr) + 0.05 (mL/min/kg), VCM 分布容積 (Vd) = 0.65 (L/kg)⁵⁾ にもとづき, 患者の Ccr から CL と Vd を算出し, 各患者の投与量から予測される血中濃度を算出した。Ccr の算出には Cockcroft の式を使用した⁶⁾, BMI が 14 未満の症例では実測 Ccr を用いた⁴⁾。

4) Bayesian 法による血中濃度予測

Bayesian 法を用いて, 初回の実測トラフ濃度とピーク濃度の 2 point から算出した患者個々の薬物動態パラメータ (Vd, CL) にもとづき, 2 回目の採血点における予測濃度を算出した。なお, 実測ピーク濃度が得られなかった case 22 では, 初回の実測トラフ濃度 1 point のみから Bayesian 法を用いて, 予測濃度を算出した。

5) 血中濃度予測精度の評価方法

PK 法および Bayesian 法による予測精度については, 初回と 2 回目の実測トラフ濃度とその予測濃度から, 予測の偏りの指標である mean prediction error (ME), 予測精度の指標である mean absolute prediction error (MAE), root mean squared error (RMSE), それぞれの 95% 信頼区間 (95% C.I.), および回帰直線を算出することで検討した⁷⁾。

6) Bayesian 法における予測精度悪化因子の検討方法

2 回目の採血点における Bayesian 法による予測濃度と実測トラフ濃度との差である個々の症例の予測誤差 (prediction error) を算出し (式(1)), この絶対値が平均である MAE よりも大きい症例 (n=3) を悪化群, 小さい症例 (n=9) を良好群とし, 対象となる 12 症例

を 2 群に分けた。

次に, 血中濃度測定時, 利尿薬 (furosemide, potassium canrenoate) や カテコラミン製剤 (dopamine, dobutamine) を投与している症例と投与していない症例における prediction error の分布を確認することで, 利尿薬とカテコラミンの投与の有無が, 良好群と悪化群を明確に分ける因子となるかにつき検討した。

また, ①Ccr, ②年齢, ③血中濃度測定間の Ccr の変化率 (式(2)), ④Bayesian 法で算出した患者個々の薬物動態パラメータ (CL, Vd, half-life) の PK からの乖離率 (式(3)) と prediction error との回帰直線をそれぞれ算出し, 良好群と悪化群を明確にわけることができるか検討した。

Prediction error ($\mu\text{g/mL}$)

$$= \text{predicted level} - \text{observed level} \dots\dots\dots (1)$$

Ccr 変化率 (%)

$$= (\text{Ccr at second sample} - \text{Ccr at first sample}) \times 100 / \text{Ccr at first sample} \dots\dots\dots (2)$$

薬物動態パラメータ乖離率 (%)

$$= ((\text{pharmacokinetic parameter by the Bayesian method}) - \text{PK}) \times 100 / \text{PK} \dots\dots\dots (3)$$

7) 統計学的処理

予測精度の比較については, ME, MAE, RMSE の差に相当する ΔME , ΔMAE , ΔRMSE の 95% 信頼区間を算出し, この区間が 0 を含まれなければ, 危険率 5% で予測精度が有意に異なると判断した⁷⁾。相関性については, r 表を用いて危険率 5% を有意水準として検討した。

III. 結 果

1) VCM 投与量と血中濃度

VCM の投与期間中に 2 回血中濃度を測定した 14 例の血中濃度を Fig. 1 に示した。ノモグラムの初期投与量 5.0~42.9 mg/kg/day (160~2,000 mg/day, n=30) に対し⁴⁾, 血中濃度測定後の投与量は 18.5~39.7 mg/kg/day (800~2,500 mg/day, n=14) となった。投与量を減量した 4 例は予測血中濃度よりも実測濃度が高くなり, 全例でトラフ治療域をわずかに越えた (15.3~18.1 $\mu\text{g/mL}$)。増量した 5 症例のうち 1 例は, トラフ濃度が測定されなかったが, トラフ濃度を測定した 4 例中 4 例ともトラフ治療域内となった。また, 投与量を変更しなかった 5 例は全例がトラフ治療域内にあった。

2) PK 法および Bayesian 法による血中濃度予測精度

VCM 血中濃度測定時に出血性ショックを起こした case 11 の 2 回目の血中濃度と VCM による腎障害を起こした case 17 の血中濃度を除き, Bayesian 法による血中濃度の予測精度を検討した。

PK 法と Bayesian 法による予測精度を Tables 2, 3 に, それぞれの方法による予測血中濃度と実測血中濃度

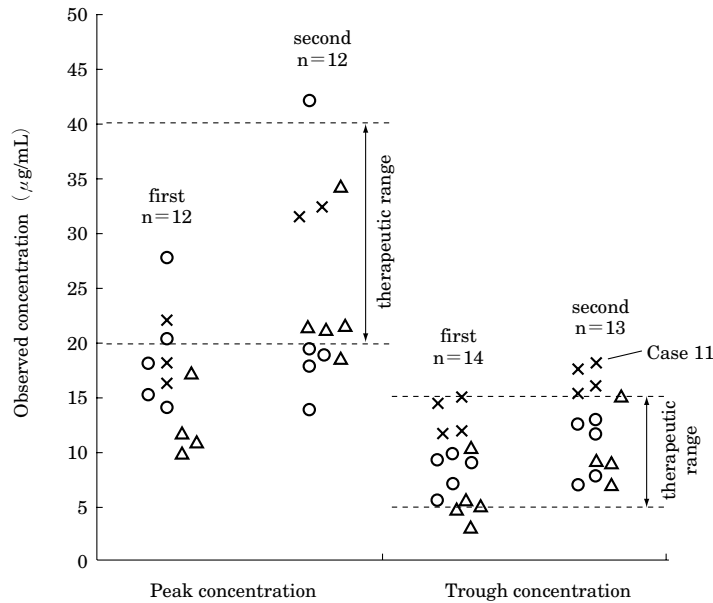


Fig. 1. Observed vancomycin concentrations in first (Moellering's nomogram) and second (Bayesian method) tests.

△: Cases with increased dose (n=5).

○: Cases without change in dose (n=5).

×: Cases with decreased dose or extended dosing interval (n=4).

Case 11 developed hemorrhagic shock after the dosage interval was extended.

Table 2. Predictive performance using population pharmacokinetic parameters

	n	Peak			n	Trough		
		ME (95% C. I.) µg/mL	MAE (95% C. I.) µg/mL	RMSE (95% C. I.) µg/mL		ME (95% C. I.) µg/mL	MAE (95% C. I.) µg/mL	RMSE (95% C. I.) µg/mL
First observed level	26	2.71 (0.57-4.85)	4.59 (3.38-5.80)	5.24 (3.92-6.29)	30	-0.75 (-2.46-0.97)	3.21 (2.18-4.23)	3.97 (2.55-5.00)
Second observed level	11	2.38 (-5.22-9.98)	7.62 (2.99-12.25)	9.43 (4.47 <i>i</i> -14.07)	12	-3.65 (-8.52-1.22)	5.43 (1.71-9.15)	7.22 (1.97 <i>i</i> -10.40)

ME: mean prediction error (measure of bias), MAE: mean absolute prediction error (measure of accuracy),

RMSE: root mean squared prediction error (measure of precision), 95% C. I.: 95% confidence interval, *i*: imaginary number

Table 3. Predictive performance in the second observed level using the Bayesian method

n	Peak			n	Trough		
	ME (95% C. I.) µg/mL	MAE (95% C. I.) µg/mL	RMSE (95% C. I.) µg/mL		ME (95% C. I.) µg/mL	MAE (95% C. I.) µg/mL	RMSE (95% C. I.) µg/mL
11	1.67 (-4.40-7.74)	5.73 (1.72-9.73)	7.48 (2.49 <i>i</i> -10.86)	12	-3.30 (-6.16--0.44)	3.90 (1.54-6.26)	4.93 (1.48 <i>i</i> -7.13)

の回帰直線を Fig. 2 に示した。

3) 予測精度の比較

PK 法につき、初回濃度の予測精度と 2 回目の濃度の予測精度を比較すると、2 回目トラフ濃度の ME が 1 回目トラフ濃度の ME よりも有意に悪化していた (Table 4)。2 回目の実測濃度について PK 法と Bayesian 法による予測濃度と比較すると、ME, MAE, RMSE はず

れにおいても、Bayesian 法の方が良好な値となったが、有意差は認められなかった (Table 5)。

4) 血中濃度予測精度を悪化させる因子の検討

カテコラミンと利尿薬を投与している症例の prediction error は投与していない症例よりも悪い傾向を示したが、もっとも大きな prediction error は投与していない症例で算出された (Fig. 3)。したがって、カ

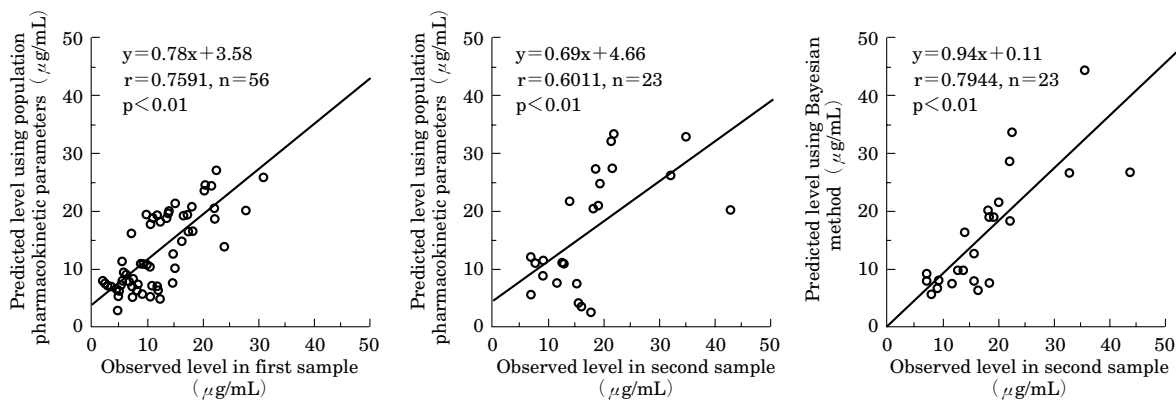


Fig. 2. Correlation between observed and predicted levels using population pharmacokinetic parameters (left and center) and the Bayesian method (right).

Table 4. Relative predictive performance between first and second observed levels using population pharmacokinetic parameters

n	Peak level			Trough level		
	Δ ME	Δ MAE	Δ RMSE	Δ ME	Δ MAE	Δ RMSE
	(95% C. I.) $\mu\text{g/mL}$	(95% C. I.) $\mu\text{g/mL}$	(95% C. I.) $\mu\text{g/mL}$	(95% C. I.) $\mu\text{g/mL}$	(95% C. I.) $\mu\text{g/mL}$	(95% C. I.) $\mu\text{g/mL}$
10	-2.39 (-6.48-1.70)	1.61 (-2.65-5.87)	6.81 (8.23 i-12.66)	-3.43 (-6.03--0.82)	2.29 (-0.72-5.31)	6.15 (3.26 i-9.29)

Table 5. Relative predictive performance between the Bayesian method and population pharmacokinetic parameters in second observed levels

n	Peak			Trough		
	Δ ME	Δ MAE	Δ RMSE	Δ ME	Δ MAE	Δ RMSE
	(95% C. I.) $\mu\text{g/mL}$	(95% C. I.) $\mu\text{g/mL}$	(95% C. I.) $\mu\text{g/mL}$	(95% C. I.) $\mu\text{g/mL}$	(95% C. I.) $\mu\text{g/mL}$	(95% C. I.) $\mu\text{g/mL}$
11	0.71 (-4.11-5.53)	1.89 (-1.71-5.49)	5.75 (6.09 i-10.16)	-0.35 (-3.11-2.41)	1.53 (-0.43-3.50)	5.28 (1.94 i-7.71)

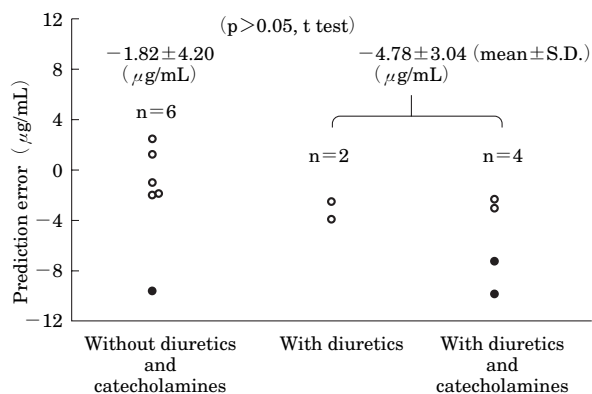


Fig. 3. Influence of diuretics and catecholamines on trough prediction error.

Catecholamines: dopamine, dobutamine; diuretics: furosemide, potassium canrenoate.

○: Absolute prediction errors were less than the average.

●: Absolute prediction errors exceeded the average.

テコラミンや利尿薬の投与の有無によって予測精度の悪化群と良好群を分けることはできなかった。

①年齢, ②Ccr, ③血中濃度測定間のCcrの変化率, ④Bayesian法を用いて算出した患者個々の薬物動態パラメータ(Vd, CL, half-life)のPKに対する乖離率とprediction errorとの回帰直線, 相関係数をFigs. 4, 5に示した。もっともよい相関を示したのは, half-lifeのPKに対する乖離率で $r=0.7454$ ($P<0.01$)と有意な相関を示した。特に, half-lifeがPKより45%以上大きい症例は全例が悪化群であり, half-lifeがPKより25%以上大きくない症例は全例が良好群と, 初回血中濃度測定時のhalf-lifeで予測精度の悪化群と良好群を明確に分けることができた(Fig. 5)。また, 年齢($r=0.6261$, $P<0.05$)とCLのPKに対する乖離率($r=0.5523$, $P<0.05$)についても有意な相関がみられたが, Ccr($r=0.3616$, $P>0.05$), 血中濃度測定間のCcrの変化率($r=0.0196$, $P>0.05$), VdのPKに対する乖

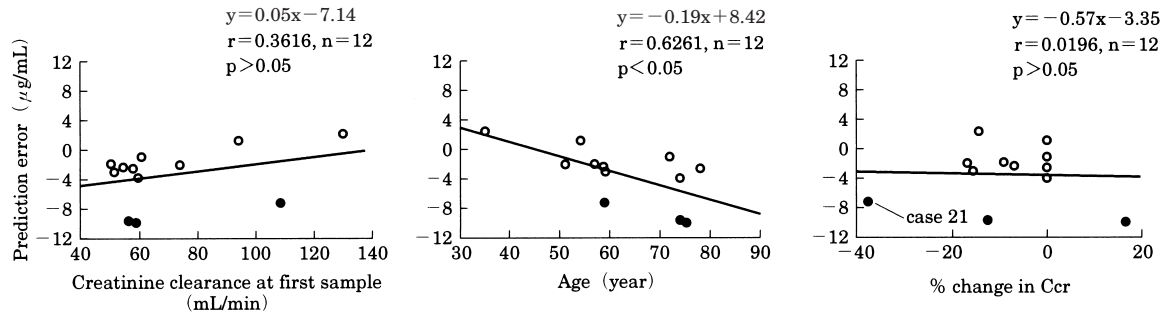


Fig. 4. Correlation between prediction error in the second trough by the Bayesian method and creatinine clearance (Cr), age, and % change in Cr.

% change in Cr: $(\text{Cr at second sampling} - \text{Cr at first sampling}) \times 100 / \text{Cr at first sampling}$.

○: Absolute prediction errors were less than the average.

●: Absolute prediction errors exceeded the average.

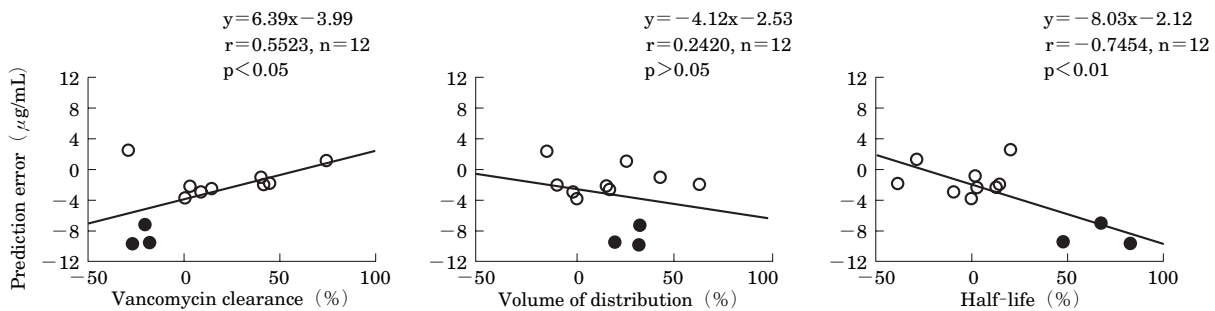


Fig. 5. Correlation between prediction error in the second trough by the Bayesian method and % difference in pharmacokinetic parameters (CL, Vd, and half-life) from averages.

% difference in pharmacokinetic parameter from the average: $[(\text{pharmacokinetic parameter} - \text{population average}) \times 100 / \text{population average}]$ in the first sampling.

○: Absolute prediction errors were less than the average.

●: Absolute prediction errors exceeded the average.

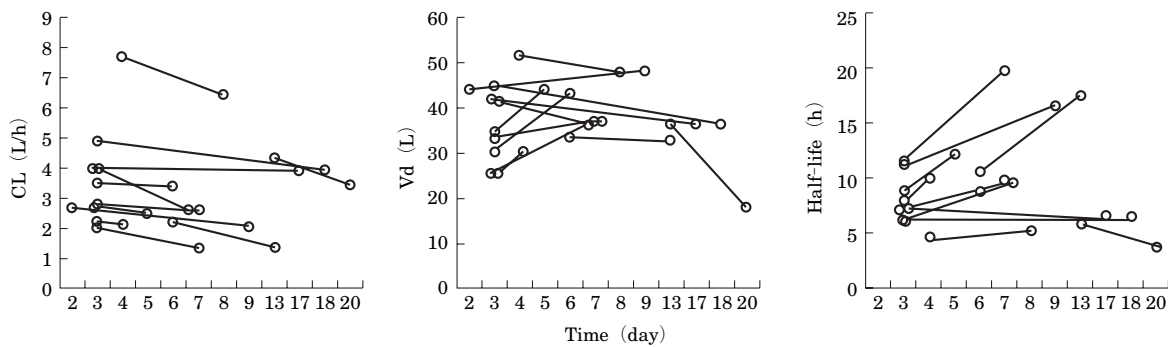


Fig. 6. Variations in calculated vancomycin clearance (CL) (left), volume of distribution (Vd) (center), and half-life (right) using the Bayesian method between first and second observed levels ($n = 12$).

離率 ($r = 0.2420$, $P > 0.05$) については、有意な相関は得られなかった (Figs. 4, 5)。

IV. 考 察

PK法による予測濃度は、実測血中濃度と有意に相関したが、初回実測濃度の方が2回目実測濃度よりも、よりよい相関を示した (Fig. 2)。トラフ濃度の予測の偏りを示す ME は初回 $-0.75 \mu\text{g/mL}$ (95% C.I.: $-2.46 \sim -0.97 \mu\text{g/mL}$), 2回目 $-3.65 \mu\text{g/mL}$ (95% C.I.: $-8.52 \sim -1.22 \mu\text{g/mL}$) と、2回目トラフ濃度の方が有意に低

く予測され、RMSE も、初回トラフ濃度で $3.97 \mu\text{g/mL}$ (95% C.I.: $2.55 \sim 5.00 \mu\text{g/mL}$), 2回目実測トラフ濃度で $7.22 \mu\text{g/mL}$ (95% C.I.: $1.97 \sim 10.40 \mu\text{g/mL}$) で2回目の方が悪化していた (Tables 2, 4)。この結果は、PK法でトラフ治療域 ($15 \sim 5 \mu\text{g/mL}$) のなかほどに投与設計した場合、数日後の初回トラフ濃度は、ほぼ治療域内に設定できるが、投与開始約9日以降、治療域上限を超える症例が出てくることを示唆している。

VCMについては投与期間中におけるCLの低下が報

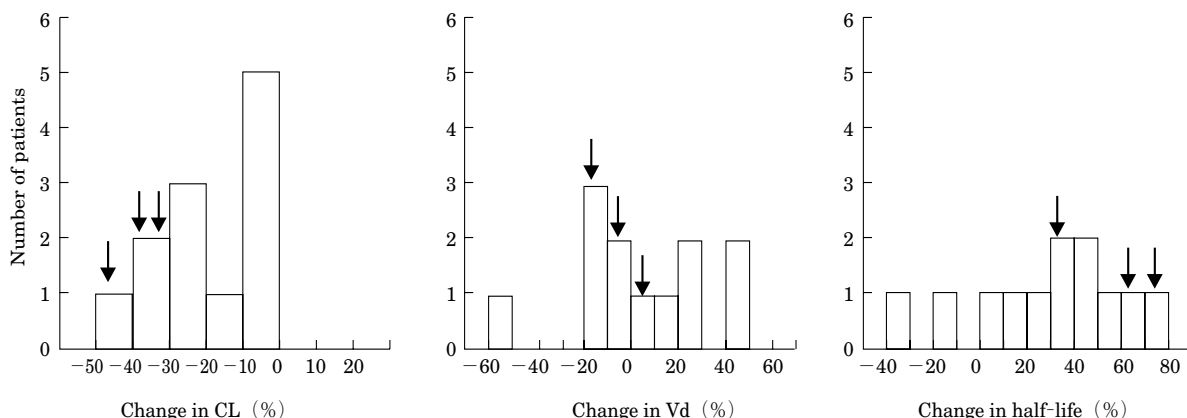


Fig. 7. Histograms of % changes in pharmacokinetic parameters of vancomycin: (CL, Vd, and half-life at second sampling - CL, Vd, and half-life at first sampling) $\times 100$ /CL, Vd, and half-life at first sampling.
 ↓ Patient whose absolute prediction errors exceeded the average (n=3).

告されている⁸⁻¹⁰。本研究での Bayesian 法による解析結果からも、CL は低下する傾向にあったが (Table 1)、個々の症例での CL の変化はさまざまである (Figs. 6, 7)。PK 法によるトラフ濃度の予測精度が、初回よりも 2 回目実測濃度で負の偏りとして有意に悪化しているのは、一部の症例での VCM の CL の低下による影響と考えられた。

Bayesian 法と PK 法の予測精度を比較すると、ME, MAE, RMSE いずれにおいても Bayesian 法の方が良好な値となったが、有意差は認められなかった (Table 5)。この有意差が出なかった原因も、一部の症例での VCM の CL の低下に Bayesian 法で十分に対応できなかったためと考えられた。

血中濃度確認後の Bayesian 法による投与量の調節で、14 例中 4 例 (28.5%) につきトラフ濃度が治療域の上限を超える結果となったことは (Fig. 1)、本研究で用いた Bayesian 法では、一部の患者において、適切な投与設計を実施するのは困難であり、頻回な血中濃度の測定が必要となることを明確に示している。Bayesian 法の予測精度において、トラフ濃度の RMSE は $4.93 \mu\text{g}/\text{mL}$ (95% C.I.: $1.48 i \sim 7.13 \mu\text{g}/\text{mL}$) であり (Table 3)、トラフ治療域の上限を越えないように投与設計をするには、治療域の下限である $5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 付近を目標とする必要がある。しかし、重篤な MRSA 感染症の場合、ピーク濃度とトラフ濃度の両者を治療域 ($40 \sim 20$, $15 \sim 5 \mu\text{g}/\text{mL}$) の上限付近にすることで、はじめて効果が得られる症例も存在する³。したがって、重篤な MRSA 感染症の治療にとっては、VCM の CL が低下する可能性を考慮し、投与設計を行う必要のある患者の特徴を明らかにすることが重要となる。

そこで、臨床上問題となった Bayesian 法によるトラフ濃度の予測精度悪化因子について検討した。VCM の血中濃度に影響を与える因子としては、カテコラミン製剤や利尿薬の投与、VCM の分解物 crystalline

degradation product (CDP-1) の腎機能障害者での蓄積、年齢、腎機能の変化などがある^{2,11,12}。VCM の血中濃度に影響を与える因子は、予測精度にも影響を与える可能性があるため、これらの因子による予測精度の違いについて検討を行った。

カテコラミンと利尿薬を投与している症例の prediction error は、投与していない症例よりも悪い傾向を示したが、もっとも大きな prediction error は投与していない症例 (case 27) で算出されたため、カテコラミンや利尿薬の投与の有無によって予測精度の悪化群と良好群を分けることはできなかった (Fig. 3)。しかしながら、カテコラミンや利尿薬が投与される血行動態の悪い患者に VCM の投与設計を行う場合には、より慎重に TDM を行う必要があるのは当然であろう。

VCM の分解物である crystalline degradation product (CDP-1) は、本研究で用いている蛍光偏光免疫測定 (FPIA) 法で測定すると VCM と 40% の交差率を示すとされている¹²。このため、腎障害患者で VCM の血中濃度が見かけ上高くなる可能性が指摘されているが¹³、Ccr の低い患者で prediction error が大きくなる相関性は認められなかった (Fig. 4)。年齢については、prediction error と有意な相関を認めしたが、78 歳ともっとも高齢な case 9 の prediction error は $-2.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ と平均よりも良好な値である (Fig. 4)。したがって、年齢を予測精度の悪化を予測する因子として考えることはできなかった。また、本研究では、Srcr の上昇が $0.4 \text{ mg}/\text{dL}$ 未満の症例を対象としているため、Srcr が $0.3 \text{ mg}/\text{dL}$ の上昇を示した症例も対象に含まれている。そこで、血中濃度測定間の Ccr 変化率と prediction error との相関性を検討したが、相関性は認められなかった (Fig. 4)。ただし、投与中 Srcr が $0.3 \text{ mg}/\text{dL}$ 上昇し、Ccr が約 38% 減少した case 21 の prediction error は $-7.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ と大きく、この原因は、Ccr の変化によるためと考えられる (Fig. 4)。

以上のことから、平均よりも大きな prediction error を示した原因については、3 症例中 1 例が投与中の Ccr の変化によって説明できるものの、他の 2 例について、カテコラミン、利尿薬の投与や、年齢、Ccr の違いによって説明することはできない。

一方、初回トラフ濃度が高い症例において、投与量を減量あるいは投与間隔を延長させても 2 回目の実測トラフ濃度がさらに上昇した (Fig. 1)。このことから、初回測定時の Bayesian 法による薬物動態パラメータが PK と大きく異なる場合、この違いを予測精度の悪化因子として考慮できるものと考えられた。そこで、Bayesian 法で算出した各薬物動態パラメータの PK に対する乖離率と prediction error との相関性を検討した。その結果、Vd については相関性がみられず、CL と half-life については有意な相関が認められた (Fig. 5)。もっともよい相関を示したのは half-life の PK に対する乖離率であり、特に、half-life が PK より 45% 以上大きい症例は全例が悪化群であり、half-life が PK より 25% 以上大きくない症例は全例が良好群と、half-life で予測精度の悪化群と良好群を明確に分けることができた (Fig. 5)。このことは、投与開始から数日後の half-life が母集団平均よりも 45% 以上大きい症例は、25% 以下の症例とは薬物動態が異なる母集団に属している可能性を示唆している。すなわち、VCM の half-life が PK よりも 45% 以上大きい症例は、本研究で用いた母集団パラメータとは異なる母集団に属し、CL が経時的に減少したため (Fig. 7)、予測精度が悪化した可能性がある。

以上、本研究の結果から、VCM の投与設計においては、腎機能の変化では説明できない VCM の CL 低下による血中濃度上昇が一部の症例で認められることが明らかとなった。投与開始から数日後の VCM の half-life が母集団平均よりも 25~45% 以上大きい症例においては、目標トラフ濃度を治療域下限付近にするか、より頻回に血中濃度を測定するなど VCM の CL が減少する可能性を考慮した投与設計を行う必要がある。予測精度の悪化因子については、今後症例数を増やしさらに検討する必要がある。

文 献

1) Winter M E: Vancomycin. *In* Basic Clinical

Pharmacokinetics, 3rd ed, (Koda-kimble M A, Young L Y, ed.) p.474~499, Applied Therapeutics, Vancouver, WA, 1994

- 2) Matzke G R: Vancomycin, *In* Applied Pharmacokinetics, 3rd ed, (Evans W E, Schentag J J, Jusko W J, ed.) p.15-1~15-31, Applied Therapeutics, Vancouver, WA, 1992
- 3) 五十嵐正博, 中谷龍王, 林 昌洋, 他: Therapeutic Drug Monitoring (TDM) による vancomycin の適正投与法. 日化療会誌 48: 545~552, 2000
- 4) 五十嵐正博, 中谷龍王, 林 昌洋, 他: Cockcroft 式と Moellering のノモグラムに基づく vancomycin 投与と血中濃度に及ぼす肥満度の影響. 日化療会誌 49: 170~178, 2001
- 5) Pryka R D, Rodvold K A, Garrison M, et al.: Individualizing vancomycin dosage regimens: one-versus two-compartment Bayesian models. *Ther Drug Monit* 11: 450~454, 1989
- 6) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31~41, 1976
- 7) Sheiner L B, Beal S L: Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinetic Biopharm* 9: 503~512, 1981
- 8) Pou L, Rosell M, Lopez R, et al.: Changes in vancomycin pharmacokinetics during treatment. *Ther Drug Monit* 18: 149~153, 1996
- 9) Nakamura T, Wakaki N, Kimura Y, et al.: Bayesian forecasting of plasma vancomycin concentration using time-dependent pharmacokinetics. *Yakugaku zasshi* 116: 876~883, 1996
- 10) Polard E, Bouquin L V, Corre L P, et al.: Non steady state and steady state PKs Bayesian forecasting and vancomycin pharmacokinetics in ICU adult patients. *Ther Drug Monit* 21: 395~403, 1999
- 11) Pea F, Porreca L, Baraldo M, et al.: High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 329~335, 2000
- 12) ダイナボット株式会社, TDX-バンコマイシン「アボット」添付文書, 1994
- 13) 山崎 顕, 高尾良洋, 小林輝明, 他: 腎機能低下患者におけるバンコマイシンの TDM 実施上の問題点: 測定法の特異性の影響. *TDM 研究*: 297~302, 2000

Accuracy assessment of vancomycin serum concentrations predicted by population pharmacokinetic parameters and the Bayesian method

Masahiro Igarashi¹⁾, Tatsuo Nakatani²⁾, Masahiro Hayashi¹⁾,
Koichiro Nakata²⁾ and Yasuji Kasuya³⁾

¹⁾Department of Pharmacy and ²⁾Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-8470, Japan

³⁾School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science

In developing a vancomycin (VCM) dosage regimen, we assessed the prediction accuracy of VCM serum concentration using population pharmacokinetic parameters in 30 patients and by the Bayesian method in 12 patients (April, 1997–July, 2000). The use of population pharmacokinetic parameters appropriately estimated the serum VCM concentration as judged by the mean prediction error (ME; $-0.75 \mu\text{g/mL}$), mean absolute prediction error (MAE; $3.21 \mu\text{g/mL}$), and root mean squared prediction error (RMSE; $3.97 \mu\text{g/mL}$) at troughs ($n=30$), and ME $2.71 \mu\text{g/mL}$, MAE $4.59 \mu\text{g/mL}$, and RMSE $5.24 \mu\text{g/mL}$ at peaks ($n=26$). Prediction accuracy worsened, however, after about 9 days of VCM treatment due to a decrease in VCM clearance during therapy. Predictive performance by the Bayesian method was ME $-3.30 \mu\text{g/mL}$, MAE $3.90 \mu\text{g/mL}$, and RMSE $4.93 \mu\text{g/mL}$ at troughs ($n=12$), and ME $1.67 \mu\text{g/mL}$, MAE $5.73 \mu\text{g/mL}$, and RMSE $7.48 \mu\text{g/mL}$ at peaks ($n=11$). The adequacy of the dosage determined by the Bayesian method was good for patients whose VCM half-life estimated from observed concentrations was less than 1.25 times the mean population half-life. For patients whose estimated half-life was more than 1.45 times of the mean population pharmacokinetic parameter, the prediction error was high. The dosage regimen for patients in this group thus requires careful adjustment.