

【短報】

トラフ実測濃度1点にもとづく Bayesian 法による vancomycin 投与設計の適切性

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 4 月 12 日受付・平成 14 年 8 月 26 日受理)

Moellering のノモグラム (ノモグラム) による vancomycin (VCM) の初期投与設計は、目標平均血中濃度が約 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるため、ピーク濃度が中毒濃度に達することはほとんどない。本研究では、ピーク濃度とトラフ濃度の 2 点およびトラフ濃度 1 点だけの測定値を用いた Bayesian 法の予測精度を比較し、日常診療での VCM 血中濃度測定をトラフ濃度のみにすることが可能であるかを検討した。対象としたのは、1995 年 4 月から 2000 年 7 月まで therapeutic drug monitoring 業務を行った 30 症例のデータである。トラフ濃度 1 点だけによる予測精度は、トラフ濃度 ($n=12$) において mean prediction error (ME) = $-4.08 \mu\text{g}/\text{mL}$, mean absolute prediction error (MAE) = $4.44 \mu\text{g}/\text{mL}$, root mean squared prediction error (RMSE) = $5.42 \mu\text{g}/\text{mL}$, ピーク濃度 ($n=11$) において ME = $2.87 \mu\text{g}/\text{mL}$, MAE = $7.04 \mu\text{g}/\text{mL}$, RMSE = $8.89 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、ピーク濃度とトラフ濃度の 2 点による予測精度は、トラフ濃度 ($n=12$) において ME = $-3.30 \mu\text{g}/\text{mL}$, MAE = $3.90 \mu\text{g}/\text{mL}$, RMSE = $4.93 \mu\text{g}/\text{mL}$, ピーク濃度 ($n=10$) において ME = $0.57 \mu\text{g}/\text{mL}$, MAE = $5.03 \mu\text{g}/\text{mL}$, RMSE = $6.74 \mu\text{g}/\text{mL}$ となった。この両者における予測精度の差はトラフ濃度で 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、ピーク濃度で 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満とわずかで、有意差はなかった。したがって、VCM の最大投与量が要求される重篤な MRSA 感染症などの症例を除けば、日常診療における VCM の TDM はトラフ濃度だけの測定により適切に実施できることが明らかとなった。

Key words: vancomycin, TDM, Bayesian method, pharmacokinetics

われわれはこれまで、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の変化をモニタリングしながらピーク濃度とトラフ濃度を測定し、これを Bayesian 法で解析して投与量を調節する therapeutic drug monitoring (TDM) を日常診療として実施してきた¹⁾。この結果、VCM の有効率は約 86% と高く、腎障害の副作用が認められたのは対象 30 症例中 1 症例のみであった²⁾。

ノモグラムによる初期投与設計では、30 症例中 25 症例 (83.3%) のトラフ濃度が治療域内となり、血中濃度測定後に投与量を変更した症例は、9 例 (30%) と少なかった²⁾。投与量を変更した主な理由は、トラフ濃度を治療域にするための増量と、トラフ濃度を治療域のなかほどにするための減量であり、ピーク濃度が治療域でないことを理由に投与量を調節した症例はなく、ピーク濃度が中毒濃度 (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) に達した症例もなかった²⁾。このことは、トラフ濃度が治療域にあれば、ピーク濃度が中毒域に達する可能性は低く、通常は十分な効果も得られることから、すべての患者を対象にピーク濃度を測定する必要はないとの指摘と一致する結果であっ

た³⁾。

信頼性の高い母集団薬物動態パラメータ (母集団パラメータ) を用いれば、わずか 1 点の血中濃度測定値だけからも、Bayesian 法により精度の高い投与設計が可能となる⁴⁾。VCM の投与設計においても、トラフ濃度 1 点のみの測定値にもとづく Bayesian 法により、ピーク濃度とトラフ濃度の両者を治療域内にすることができれば、患者に負担がかかる採血数を少なくできる。本研究では、ノモグラムを用いた初期投与後の VCM 血中濃度の測定をトラフ濃度だけにしても、Bayesian 法により有効かつ安全な投与設計ができるか否かを確認するために、ピーク濃度とトラフ濃度の 2 点およびトラフ濃度 1 点だけの測定値を用いた場合について、Bayesian 法の予測精度を比較しながら評価した。

対象は、1995 年 4 月から 2000 年 7 月まで、当薬剤部に日常診療として TDM を依頼され、ノモグラムの投与量で投与を開始した非透析患者 30 症例において、投与開始時から血中濃度測定時までの血清クレアチニン濃度の変化が 0.4 mg/dL 未満での血中濃度である。30 症例中 12 症例で、2 回血中濃度を測定した。初回実測血中濃度は、ピーク濃度 26 点およびトラフ濃度 30 点で

*東京都港区虎の門 2-2-2

あり、2 回目の実測血中濃度は、ピーク濃度 11 点、トラフ濃度 12 点である。全 30 症例における投与開始時の患者の基礎疾患、薬物動態学的特長、および投与後の VCM 血中濃度、VCM の有効率、腎障害発生率は、既報の通りである²⁾。

投与方法は、患者の体重と Ccr を用いるノモグラムで算出した初期投与量（1 日量）を、1 日 1~2 回に均等分割して、原則 60 分の点滴時間で投与した。血中濃度測定のための採血（初回実測濃度）は、定常状態に到達したと考えられる 3~4 回目の投与直前（トラフ）と投与後分布層がほぼ終了したとみなせる点滴終了 2 時間後（ピーク）に実施した。この初回実測血中濃度を 1-compartment model にもとづく Pryka ら⁵⁾の母集団パラメータによる Bayesian 法で解析して患者個々の分布容積 (Vd)、VCM クリアランス (CL) を算出した。この Vd と CL から、点滴終了 2 時間後のピーク濃度が 40~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、トラフ濃度が 15~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように、投与量と投与間隔を調節し、この数日後に再度、血中濃度測定のための採血（2 回目実測濃度）を実施した^{1,2)}。

Bayesian 法による血中濃度予測精度の評価方法としては、①初回実測トラフ濃度 1 点のみを用いた Bayesian 法（1-点 Bayesian 法）と②ピーク濃度とトラフ濃度の 2 点を用いた Bayesian 法（2-点 Bayesian 法）で算出した患者個々の Vd と CL にもとづき、2 回目の実測濃度に対応する予測濃度を算出した。この予測濃度と実測濃度とから相関係数と回帰式、予測の偏りの

指標である mean prediction error (ME) と、予測精度の指標である mean absolute prediction error (MAE)、root mean squared error (RMSE) を算出した⁶⁾。1-点 Bayesian 法と 2-点 Bayesian 法との予測精度の比較における統計処理として、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⁶⁾。

2 回目の実測ピーク濃度およびトラフ濃度と Bayesian 法で得られた予測濃度との関係を回帰直線とともに Fig. 1 に示した。1-点 Bayesian 法と 2-点 Bayesian 法のいずれにおいても、有意な相関 ($p < 0.05$) が認められたが、2-点 Bayesian 法の方がわずかによい相関を示した。

1-点 Bayesian 法および 2-点 Bayesian 法それぞれの予測精度を Table 1 に示した。予測精度 (ME, MAE, RMSE) は 1-点 Bayesian 法よりも 2-点 Bayesian 法の方が優れていたが、その差は、2 回目トラフ濃度で 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、2 回目ピーク濃度で 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満と治療域の幅から考えるとわずかな値といえた。また、 ΔME , ΔMAE , ΔRMSE すべてにつき、95% 信頼区間が 0 を含むことから (Table 2)、予測精度における有意な差はないものと判断された。このことからトラフ濃度 1 点だけの測定にもとづく Bayesian 法によっても、ピーク濃度とトラフ濃度の 2 点を用いた場合と同様に、VCM の TDM を適切に行うことができるといえる。

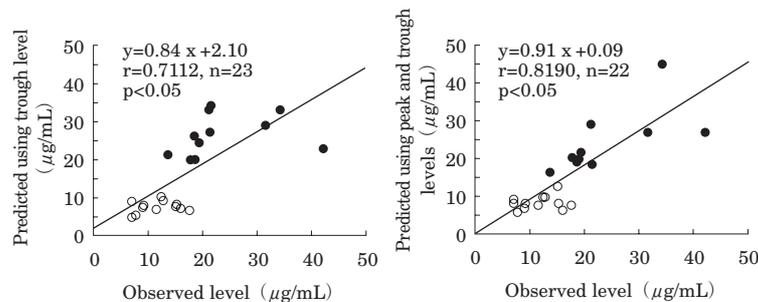


Fig. 1. Correlation between observed and predicted levels by Bayesian method (left: trough only; right: peak and trough; ●: peak level; ○: trough level).

Table 1. Predictive performance of Bayesian method

Bayesian method	Peak			Trough				
	n	ME (95% C. I.) $\mu\text{g}/\text{mL}$	MAE (95% C. I.) $\mu\text{g}/\text{mL}$	RMSE (95% C. I.) $\mu\text{g}/\text{mL}$	n	ME (95% C. I.) $\mu\text{g}/\text{mL}$	MAE (95% C. I.) $\mu\text{g}/\text{mL}$	RMSE (95% C. I.) $\mu\text{g}/\text{mL}$
Using trough and peak levels	10	0.57 (-5.44-6.60)	5.03 (1.02-9.00)	6.74 (4.16i-10.39)	12	-3.30 (-6.16-0.40)	3.90 (1.54-6.30)	4.93 (1.48i-7.13)
Using only trough level	11	2.87 (-4.13-9.88)	7.04 (2.51-11.56)	8.89 (3.05i-12.93)	12	-4.08 (-6.87-1.28)	4.44 (2.01-6.87)	5.42 (1.14-7.58)

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

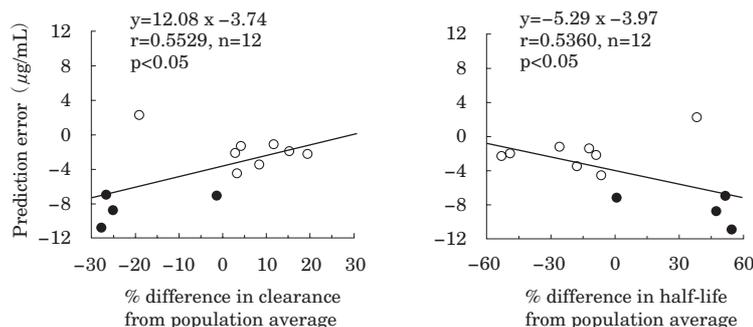


Fig. 2. Correlation between prediction error by Bayesian method using only the trough level and % difference in clearance (left) and half-life (right) from the average population.

○: Absolute prediction errors were less than the average. ●: Absolute prediction errors exceeded the average. % difference = (individual pharmacokinetic parameter - population average) × 100 / population average. Prediction error = predicted trough - observed trough.

Table 2. Relative predictive performance of Bayesian method

Peak			Trough				
n	AME (95% C.I.) µg/mL	MAE (95% C.I.) µg/mL	RMSE (95% C.I.) µg/mL	n	AME (95% C.I.) µg/mL	MAE (95% C.I.) µg/mL	RMSE (95% C.I.) µg/mL
10	1.32 (-3.67-6.31)	1.44 (-2.54-5.42)	5.04 (5.63 i-9.08)	12	-0.78 (-2.02-0.47)	0.54 (-0.57-1.66)	2.26 (2.56 i-4.09)

本研究において、1-点 Bayesian 法での 2 回目の血中濃度の予測精度について、予測の偏りを示す ME は、トラフ濃度 $4.08 \mu\text{g/mL}$ 、ピーク濃度 $2.87 \mu\text{g/mL}$ であり、予測精度を示す RMSE は、トラフ濃度 $5.42 \mu\text{g/mL}$ 、ピーク濃度 $8.89 \mu\text{g/mL}$ となった (Table 1)。したがって、トラフ濃度 1 点のみの測定値を用いて Bayesian 法により投与設計をする場合、目標トラフ濃度を治療域 ($15 \sim 5 \mu\text{g/mL}$) の下方である $7 \mu\text{g/mL}$ 、目標ピーク濃度を治療域 ($40 \sim 20 \mu\text{g/mL}$) の中間である $30 \mu\text{g/mL}$ に設定すれば、ピーク濃度とトラフ濃度の両者を治療域内とすることができると考えられる。

われわれはこれまで、2-点 Bayesian 法により投与設計を実施してきたが、投与数日後の半減期が母集団パラメータ平均値より 45~25% 以上大きい症例においては、トラフ濃度の予測誤差 (予測濃度 - 実測濃度) の絶対値が大きくなるため、注意が必要となることを指摘している⁷⁾。Fig. 2 には、2 回目の血中濃度も測定した 12 症例

につき、1-点 Bayesian 法によるトラフ濃度における予測誤差と CL (Fig. 2, left) および半減期 (Fig. 2, right) の母集団パラメータ平均値からの乖離率との相関性を示した。両者ともに、有意な相関性 ($p < 0.05$) を示しており、2-点 Bayesian 法と同様に 1-点 Bayesian 法でも、算出した半減期が母集団パラメータ平均値よりも 45% 以上大きい症例において注意が必要であることがわかる。しかし、1-点 Bayesian 法では、半減期が母集団パラメータ平均値とほぼ一致した 1 症例の予測誤差の絶対値が 7.2 と MAE よりも大きかった。このことから、ピーク濃度とトラフ濃度の両者を治療域の上限に設定する必要がある場合には、ピーク濃度とトラフ濃度の 2 点を測定して、2-点 Bayesian 法を用いて投与設計することが望ましいと考えられた。

トラフ濃度のみを測定して VCM の TDM を実施する場合、ピーク濃度が治療域にあるかどうかは、予測ピーク濃度から判断せざるを得ない。そこで、初回および 2 回目の採血点における実測トラフ濃度を用い、それぞれのトラフ濃度に対応するピーク濃度を Bayesian 法により予測し、実測ピーク濃度 ($n=36$) と比較して求めた予測精度を Table 3 に示した。実測トラフ濃度に対応するピーク濃度の予測精度 RMSE は $6.63 \mu\text{g/mL}$ であった。実測トラフ濃度の対であるピークの予測濃度が $25 \mu\text{g/mL}$ 未満の場合には、実際のピーク濃度は治療域の下限 ($20 \mu\text{g/mL}$) を下回っている可能性があることに注意が必要と考えられる。

Table 3. Predictive performance of peak levels by Bayesian method using first and second observed trough levels

Peak		
n	ME (95% C.I.) µg/mL	RMSE (95% C.I.) µg/mL
36	3.93 (1.82-6.04)	6.63 (3.79-8.57)

日常診療においては、患者個々の病態に留意しながら、患者に負担がかかる採血数を少なくすることは重要である。本研究の結果、最大投与量が要求される重篤な感染症を除けば、ノモグラムによる初期量投与後の VCM 血中濃度の測定は、トラフ濃度だけにしても、ピーク濃度とトラフ濃度の 2 点を測定した場合と同様な投与設計ができることが明らかとなった。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Saunders N J: Why monitor peak vancomycin con-

- centrations?. *Lancet* 345: 646~647, 1995
- 4) Peck C C, Argenio D Z D, Rodman J H: Analysis of pharmacokinetic data for individualizing drug dosage regimens. *In Applied Pharmacokinetics*, 3rd ed, (Evans W E, Schentag J J, Jusko W J, ed.) p.3-1~3-31, Applied Therapeutics, Vancouver, WA, 1992
 - 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) Sheiner L B, Beal S L: Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokin Biopharm* 9: 503~512, 1981
 - 7) 五十嵐正博, 中谷龍王, 林 昌洋, 他: 母集団パラメータと Bayesian 法による vancomycin 投与設計法の評価. 日化療会誌 50: 363~370, 2002

Evaluation of a Bayesian method using a 1-point trough level for predicting individual vancomycin serum concentrations

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

¹⁾Department of Pharmacy, 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

We evaluated the accuracy of Bayesian dosing for vancomycin (VCM). Prospectively collected serum concentration data was evaluated retrospectively in 12 patients who had 2 steady-state peak and trough serum VCM concentrations obtained in routine therapeutic drug monitoring from April 1995 to July 2000. The predictive performance of the method using a 1-point trough level was compared to that using 2-point trough and peak levels. In predicting subsequent peak and trough VCM serum concentrations, the predictive accuracy of the Bayesian method using only the trough level did not differ significantly from that using both trough and peak levels. At the trough level (n=12), mean prediction error (ME) was -4.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$, mean absolute prediction error (MAE) was 4.44 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and root mean squared prediction error (RMSE) was 5.42 $\mu\text{g}/\text{mL}$. At the peak level (n=11), ME was 2.87 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MAE was 7.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and RMSE was 8.89 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for the 1-point method. The corresponding ME for the 2-point method was -3.30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MAE was 3.90 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and RMSE was 4.93 $\mu\text{g}/\text{mL}$ at the trough level (n=12), and at the peak level (n=10), 0.57 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for ME, 5.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for MAE, and 6.74 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for RMSE. The difference in accuracy was less than 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ at the trough level, and less than 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ at the peak level. These results indicate that therapeutic drug monitoring of only trough levels after initial VCM dosing determined by Moellering nomography would satisfactorily achieve desired serum VCM concentrations by using a Bayesian method for individualizing VCM dosage.