

## 【短 報】

## バンコマイシン薬物動態パラメーター解析によるテイコプラニン個別化薬物療法の検討

小林 亮・大友 慎也・儘田 洋・荒川 昌史・須藤 俊明

自治医科大学附属病院薬剤部\*

(平成 25 年 5 月 20 日受付・平成 25 年 12 月 2 日受理)

Teicoplanin (TEIC) の目標トラフ値は日本化学療法学会よりガイドラインが公表されており、 $15 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上に設定することが推奨されているが、TEIC に関する初期投与量の個別化の手法は確立していない。そこで、vancomycin (VCM) の薬物動態パラメーターを解析し、同一患者の TEIC 投与早期の個別化薬物療法の検討を行った。TEIC の血中薬物濃度の測定時期は早期非定常状態と考えられる投与開始後 96 時間以内で行った。VCM のクリアランス (CL)、中心コンパートメント分布容積 (Vc)、定常状態分布容積 (Vdss) のベジアン推定値と母集団平均推定値を TDM 解析ソフトを用いて算出した (それらの残差を  $\Delta\text{CL}$ 、 $\Delta\text{Vc}$ 、 $\Delta\text{Vdss}$  と定義する)。

$\Delta\text{CL}$ 、 $\Delta\text{Vc}$  は、母集団パラメーターから算出された TEIC のトラフ予測値と実測値間の残差と相関することが明らかとなり、その予測には  $\Delta\text{CL}$  が最も有用であることが示唆された。

これらの結果から VCM による治療歴のある患者の薬物動態パラメーターを解析することにより TEIC 投与早期の非定常状態血中薬物濃度の予測性を改善できることが示唆された。

**Key words:** vancomycin, teicoplanin, therapeutic drug monitoring (TDM), Bayesian, population pharmacokinetics parameter

Teicoplanin (TEIC) は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含むグラム陽性菌に対してすぐれた抗菌活性を示すグリコペプチド系薬である<sup>1)</sup>。目標トラフ値は  $15 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上に設定することが推奨されている。また、重症例や複雑感染症 (心内膜炎や骨関節感染症など) では目標トラフ値を  $20 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上に設定することが推奨されている。しかし、トラフ値  $40\sim 60 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上では、腎障害や血液毒性、肝障害などの副作用の発現が報告されている<sup>2)</sup>。その薬物動態は比較的クリアランスが小さく分布容積が大きいため半減期が 50 時間以上と長い。さらにほとんどが代謝されず未変化体で腎臓より排泄され、また蛋白結合率が 90% と高いことから腎機能と血中アルブミン濃度の影響を受けやすく定常状態に達するまでに時間を要し、非定常状態での精度の高い薬物濃度の予測は困難である<sup>3)</sup>。TEIC による MRSA 感染症の治療を成功させるには、速やかに血中濃度を治療域に到達させることが重要であり、特に投与開始後 3~5 日間の薬物濃度が治療を左右することが報告されている<sup>4)</sup>。投与開始後早期に治療域に到達させるために、負荷投与が実施させるが、投与設計時の患者背景が血中濃度に影響を与えるため、添付文書どおりの投与量では十分な治療域に到達できない症例が存在している。

現在、TEIC を臨床において初期投与量を決定する際、

TDM 解析ソフトを用いた母集団平均法から血中濃度を予測して投与量を決定する。しかし、解析ソフト作成に使用された母集団データの採血時期は投与開始から 72~96 時間であるため、初回投与後 72 時間以内の血中濃度予測精度は低い<sup>5)</sup>。それにより投与開始初期は十分な治療効果が得られない可能性がある。投与開始後早期から十分な治療効果を得るためには目標血中濃度への短期間での達成が必要であり、そのためにも初期投与設計方法の確立が必要である。

臨床において MRSA 感染症の治療に VCM が第一選択薬として用いられることが多いが副作用などを理由に他の抗 MRSA 薬に変更しなくてはならない症例がある。その代替薬として TEIC が選択される場合が散見される。VCM と TEIC は同じグリコペプチド系薬であることから薬物動態上の類似性が予想される。また、VCM 使用時は多くの場合 TDM を実施していることから臨床において血中薬物濃度のデータを得やすい。そこで、測定した VCM の血中薬物濃度から VCM の薬物動態パラメーター (PK<sub>VCM</sub> パラメーター) を解析し、その後、代替薬として使用される TEIC の早期薬物濃度の予測薬物濃度との誤差に関する検討を行った。

調査対象は平成 22 年 4 月~23 年 3 月に自治医科大学附属病院 (以下、当院) に入院中の患者で MRSA 感染症

の治療に VCM が使用され、その後 TEIC に切り替えられた患者 17 名 (男性 11 名, 女性 6 名) とした。また、年齢 18 歳未満と透析症例は対象外とした。

PK<sub>VCM</sub> パラメーターのうちクリアランス (CL), 中心コンパートメント分布容積 (V<sub>c</sub>), 末梢コンパートメント分布容積 (V<sub>p</sub>), 定常状態分布容積 (V<sub>dss</sub>) の算出には Meiji Seika ファルマ株式会社の提供している TDM 解析ソフト Ver2 (MEEK 解析ソフト) を用いて、ベイズ推定法と母集団平均推定法のそれぞれの方法で算出した。解析時期は、定常状態に達したと考えられる初回投与後 3 日以降の検体で TEIC に切り替えられる直近の血中薬物濃度を採用し、シミュレーションを行った。

TEIC の血中濃度予測にはテイコプラニン TDM 解析支援ソフトウェア Ver.2 (アステラス製薬株式会社) を用いて血清アルブミン値は考慮せずに算出した。TEIC の投与方法は添付文書記載の用量・用法とした。すなわち、1 回 200 mg または 400 mg を 12 時間ごとに 3 回連続で 1 時間かけて点滴静注し、その後維持量として 1 回 200 mg または 400 mg を 24 時間ごとに 1 時間かけて投与した。TEIC のトラフ値の測定時期は投与開始後 96 時間以内に採血した検体の濃度を用いた。TEIC の血中濃度推移は 2-コンパートメントモデルに従うと仮定し解析を行った。また、Cr は血清 Cr 値 (Scr) の実測値を用いて Cockcroft-Gault 式にて算出した。

TEIC の母集団薬物動態パラメーター (PPK<sub>TEIC</sub> パラメーター) により算出される母集団平均値と実測値との差 (PE<sub>TEIC</sub>) と以下の PE<sub>VCM</sub>, ΔCL, ΔV<sub>c</sub>, ΔV<sub>dss</sub> とをそれぞれ単回帰分析を行いその相関性を評価した。

$$PE_{VCM} (\mu\text{g/mL}) = \text{バンコマイシン実測値} - \text{バンコマイシン母集団平均値}$$

$$PE_{TEIC} (\mu\text{g/mL}) = \text{テイコプラニン実測値} - \text{テイコプラニン母集団平均値}$$

$$\Delta CL (\text{L/hr}) = \text{ベイズ法により算出された VCM の CL} - \text{CL の母集団平均推定値}$$

$$\Delta V_c (\text{L}) = \text{ベイズ法により算出された VCM の } V_c - V_c \text{ の母集団平均推定値}$$

$$\Delta V_{dss} (\text{L}) = \text{ベイズ法により算出された VCM の } V_{dss} - V_{dss} \text{ の母集団平均推定値}$$

また、TEIC 早期血中濃度の残差補正のための回帰式を算出するため、TEIC の投与開始後 96 時間以内の薬物濃度の実測値を従属変数とし、TEIC 母集団平均値、ΔCL を独立変数とし重回帰分析を行った。さらに算出された回帰式を用いた血中濃度の予測値と実測値から、予測精度を評価した。予測評価は、予測の偏りを mean prediction error (ME), 予測精度の指標として mean absolute prediction error (MAE), root mean squared error (RMSE) を算出し検討した。これらの算出式を以下に示す。

$$ME (\mu\text{g/mL}) = 1/n\sum (\text{予測値} - \text{実測値})$$

$$MAE (\mu\text{g/mL}) = 1/n\sum |\text{予測値} - \text{実測値}|$$

$$RMSE (\mu\text{g/mL}) = [1/n\sum (\text{予測値} - \text{実測値})^2]^{1/2}$$

統計解析には Stat View 5.0 (SAS Institute Inc.) を使用した。また、TEIC 早期血中濃度の回帰式の算出は変数減少法にて解析を行った。結果は平均値 ± SD で表した。

本研究における報告は、「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」に基づき、倫理審査委員会の承認を得て実施しており、患者情報の取り扱いに十分留意した。

本研究の解析の対象となった症例の年齢は 55.2 ± 14.2 歳で、男性 11 名, 女性 6 名であった。PK<sub>VCM</sub> パラメーター算出時の体重 (kg) は 56.7 ± 10.4, SCr (mg/dL) は 0.67 ± 0.31, アルブミン値 (g/dL) は 2.8 ± 0.6 であり、それぞれ TEIC 初回血中濃度測定時と比較して有意差はなかった (体重 56.8 ± 10.4 kg, SCr 0.69 ± 0.32 mg/dL, アルブミン値 2.8 ± 0.6 g/dL)。TEIC のトラフ値測定時期は投与開始後 61.6 ± 19.5 時間後で、トラフ値の実測値 (μg/mL) は 11.2 ± 7.3 (予測値 8.9 ± 5.9) であった。

VCM と TEIC 間の薬物動態上の類似性を検討した結果、PE<sub>VCM</sub> と PE<sub>TEIC</sub> 間では相関性はみられなかった (R = 0.392, p = 0.1209)。しかし、VCM が母集団平均値から乖離する要因を検討した結果、PE<sub>VCM</sub> は ΔCL と ΔV<sub>c</sub> に関して相関がみられ (それぞれ R = -0.803, p < 0.0001, R = 0.784, p < 0.0001), ΔV<sub>dss</sub> に関しては相関性がみられなかった (R = 0.079, p = 0.7664)。これらの 2 因子 (ΔCL, ΔV<sub>c</sub>) は TEIC の予測値からの誤差を表す PE<sub>TEIC</sub> とも同様に相関性を示した (それぞれ R = -0.525, p = 0.0291, R = 0.510, p = 0.0351) (Fig. 1)。

TEIC の早期非定常状態時のトラフ値の母集団平均値から補正方法を検討するために、従属変数を TEIC の実測トラフ値とし、独立変数を VCM の ΔCL, ΔV<sub>c</sub>, 母集団平均推定値として変数減少法にて回帰式を求めた。ΔCL と ΔV<sub>c</sub> は TEIC のトラフ値との乖離と相関性を認められたが、共線性の可能性があったため独立変数は TEIC 母集団平均値 (CP<sub>mean</sub>) と ΔCL からなる以下の回帰式を算出した。

$$TEIC (\mu\text{g/mL}) = -3.1085 \times \Delta CL + 1.0874 \times CP_{\text{mean}} + 3.0057$$

なお自由度調整済相関係数は 0.76 であった。予測の偏りおよび予測精度の指標は ME = 0.0002, MAE = 3.74, RMSE = 4.28 であった。TDM 解析ソフトを用いた場合は ME = -2.29, MAE = 4.11, RMSE = 5.55 であったことから予測性の向上が示唆された。

ベイズ推定法は血中濃度 1 点からでも患者個人の薬物動態パラメーターの推定が可能な方法であり、母集団薬物動態パラメーターから算出したものと比較して、より患者個人を反映したものとなっている。一般的に定常状

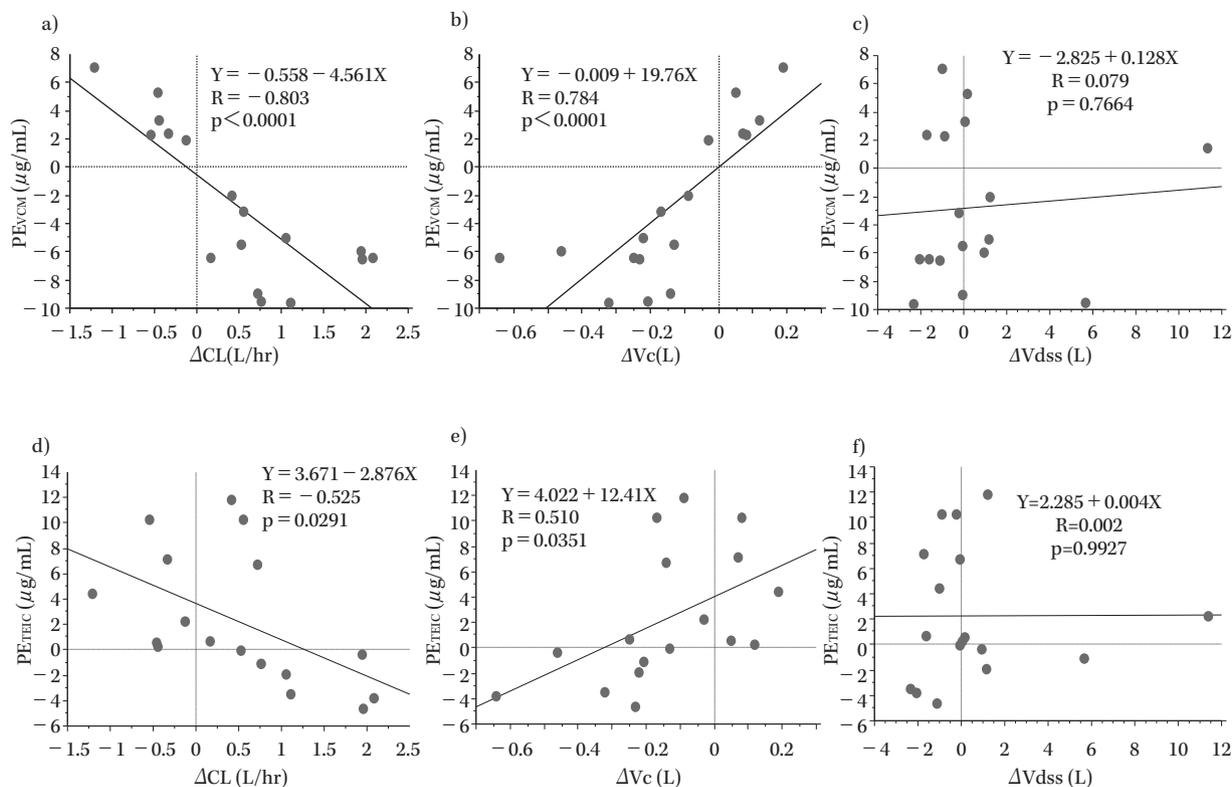


Fig. 1. Correlation between drug serum concentration and pharmacokinetics parameter.

a) Correlation between  $PE_{VCM}$  and  $\Delta\text{CL}$ , b) Correlation between  $PE_{VCM}$  and  $\Delta\text{Vc}$ , c) Correlation between  $PE_{VCM}$  and  $\Delta\text{Vdss}$ , d) Correlation between  $PE_{TEIC}$  and  $\Delta\text{CL}$ , e) Correlation between  $PE_{TEIC}$  and  $\Delta\text{Vc}$ , f) Correlation between  $PE_{TEIC}$  and  $\Delta\text{Vdss}$

Vc is the volume of the central compartment. Vdss is the volume of distribution at steady state. CL is the VCM clearance.

$PE_{VCM}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) = Observed VCM trough - Predicted VCM trough based on population mean method

$PE_{TEIC}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) = Observed TEIC trough - Predicted TEIC trough based on population mean method

$\Delta\text{Vc}$  (L) = Calculated Vc of VCM based on the Bayesian forecasting method - Predicted Vc of VCM based on population mean method

$\Delta\text{Vdss}$  (L) = Calculated Vdss of VCM based on the Bayesian forecasting method - Predicted Vdss of VCM based on population mean method

$\Delta\text{CL}$  (mL/min) = Calculated CL of VCM based on the Bayesian forecasting method - Predicted CL of VCM based on population mean method

態時の1ポイントのトラフ値から  $PK_{VCM}$  パラメーターを算出する場合、分布容積と比較しクリアランスの寄与が大きくなることが知られており<sup>6)</sup>、クリアランスが主に変動することにより血中薬物濃度の実測値と母集団平均値間の誤差を修正するような  $PK_{VCM}$  パラメーターの推定が行われる。正確な分布容積の推定を行うためには投与直後のサンプルが必要であり、今回サンプリングしたトラフ値1点での  $PK_{VCM}$  パラメーター推定は分布容積の寄与は低いため真の患者個々の  $PK_{VCM}$  パラメーター推定値が算出することができない。今回観察された  $\Delta\text{Vc}$ 、 $\Delta\text{Vp}$ 、 $\Delta\text{Vdss}$  の平均値  $\pm$  SD はそれぞれ  $-0.1 \pm 0.2$ 、 $0.7 \pm 3.3$ 、 $0.6 \pm 3.3$  であり、このことから各患者  $PK_{VCM}$  パラメーターが母集団薬物動態パラメーターからあまり変動しておらず、各患者の  $PK_{VCM}$  パラメーター推定が適切に行われていないことを示唆している。

今回の検討では VCM の血中薬物濃度のシミュレー

ションは2-コンパートメントモデルを適応しており、各  $PK_{VCM}$  パラメーターが複雑に影響し、各患者パラメーターに応じて血中濃度曲線が描かれる。定常状態におけるトラフ値算出の際に与える  $PK_{VCM}$  パラメーターの寄与率は、Vc と比較しても CL の寄与率が高く、その一方で  $Vp$  は定常状態におけるトラフ値には影響を及ぼさない。そのため、TDM 解析ソフトを用いて定常状態のトラフ値から  $PK_{VCM}$  パラメーターをベイズ推定した場合、それぞれのトラフ値への寄与率に応じて  $PK_{VCM}$  パラメーターの算出が行われると考えられる。その結果、CL と Vc は定常状態トラフ値への寄与率に応じた一定の比率で変動し  $PK_{VCM}$  パラメーターのベイズ推定が行われるため、 $\Delta\text{CL}$  と  $\Delta\text{Vc}$  は相関性を示したと考えられる (Fig. 2)。これにより分布容積の推定が適切に行われていないにもかかわらず、 $\Delta\text{CL}$  と相関する  $PE_{VCM}$  が  $\Delta\text{Vc}$  と相関性を示したと推察される。しかし  $Vp$  は定常状態のトラ

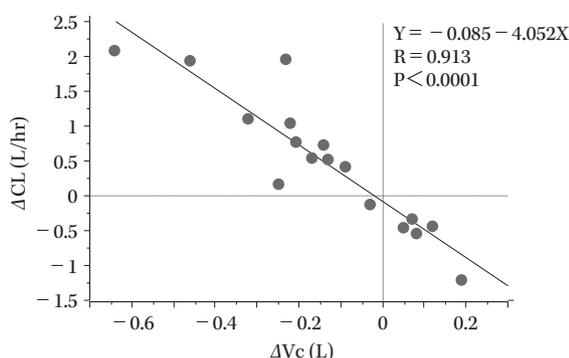


Fig. 2. Correlation between  $\Delta Vc$  and  $\Delta CL$ .

$\Delta Vc$  (L) = Calculated Vc of VCM based on the Bayesian forecasting method - Predicted Vc of VCM based on population mean method

$\Delta CL$  (mL/min) = Calculated CL of VCM based on the Bayesian forecasting method - Predicted CL of VCM based on population mean method

フ値の変動へ寄与しないため、トラフ値1点から  $V_p$  のベイズ推定値はほとんど変動せず、 $V_p$  の変動は  $PE_{VCM}$  と相関性を示さなかったと考えられる ( $R=0.029$ ,  $p=0.9136$ )。その結果、定常状態においてVCMの  $V_{dss}$  は  $V_c$  と比較して大きいいため、理論的には  $PE_{VCM}$  と  $\Delta V_{dss}$  がより高い相関性を示すことが予想されたが、今回の検討においては  $PE_{VCM}$  と  $\Delta V_{dss}$  は相関性を示さなかったと考えられる。

また、 $\Delta CL$  と  $PE_{TEIC}$  との相関性に関する検討において、一般的にTEICのクリアランスはVCMと比較しても低いいため、TEIC投与開始早期のトラフ値へ与える  $\Delta CL$  の影響は低いと考えられた。しかし、TEICの早期非定常状態における各薬物動態パラメーター ( $PK_{TEIC}$  パラメーター) のトラフ値への寄与率は明らかにはなっていない。今回使用したTEICのTDM解析ソフトを用いてシミュレーションした場合、非定常状態におけるトラフ値の予測にはTEICのクリアランス、末梢コンパートメント分布容積が最も変動に寄与し、さらにクリアランスの寄与率は経時的に上昇する。また、TEICは投与開始直後から腎より排泄されているため血中濃度の増減に対して  $C_{cr}$  の影響を受けるとの報告もあることから、非定常状態トラフ値の予測には腎機能の正確な評価が重要であることが推察される<sup>7)</sup>。今回の結果からTEICと同系統の薬剤で腎排泄型であるVCMの  $PK_{VCM}$  パラメーター

を解析することにより患者固有の腎機能評価が可能であり、非定常状態時のTEICトラフ値の予測性を向上させることができることが示唆された。

また、多くの論文では、 $PK_{VCM}$  パラメーターの算出において2~3ポイントのサンプリングを行っており、1ポイントでの算出と比較し、より正確なパラメーターの算出が可能と考えられる。2点の血中濃度サンプルを用いてより正確な  $PK_{VCM}$  パラメーター推定を行えば、薬物排泄能や分布容積の個体間変動を考慮したより精度の高いTEICの血中濃度予測ができる可能性がある。しかし、この論文の目的はTEICの初期投与法の確立を目指したものであり、臨床現場において現実的に得られるパラメーターでなくてはならない。日本化学療法学会TDMガイドラインにも記載されているように、VCMのピークの測定はルーチンで行うことは推奨されておらず<sup>2)</sup>、1ポイントでの  $PK_{VCM}$  パラメーターの算出は、現実的な手法であり、有用なTEIC初期濃度予測の誤差予測の判断材料になりえると考えられ、TEIC個別化療法に向けた検討として意義があると考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) Wilson A P, Gruneberg R N, Neu H: A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4 (Suppl 1): 1-30
- 2) 日本化学療法学会抗菌薬TDMガイドライン作成委員会, 日本TDM学会TDMガイドライン策定委員会-抗菌薬領域-: 抗菌薬TDMガイドライン. *日化療会誌* 2012; 60: 393-445
- 3) 国分秀也, 木村利美, 村瀬勢津子, 佐川賢一, 野々山勝人, 砂川慶介: 定常状態における血中teicoplanin濃度の予測性. *日化療会誌* 2002; 50: 174-81
- 4) Harding I, MacGowan A P, White L O, Darley E S, Reed V: Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 835-41
- 5) 鈴木伸志, 佐野邦明, 斎藤光弘: 2種の母集団薬物動態パラメーターを用いたテイコプラニン血清中トラフ濃度の予測性. *医療薬学* 2007; 33: 710-8
- 6) 松山賢治, 樋口 駿, 佐々木均, 宮崎長一郎: PEDによるTDMの実際-薬物治療の個別化に向けて-, じほう, 東京, 2004; 285-99
- 7) 戸田康裕, 平野茂樹, 山田 亭: テイコプラニンの血中トラフ濃度へ影響を与える因子と投与初期2日間における負荷投与量1200mgの妥当性に関する検討. *TDM研究* 2010; 27: 72-7

## Evaluation of teicoplanin personalized medicine calculated by vancomycin PK parameter

Ryo Kobayashi, Shinya Otomo, Hiroshi Mamada,  
Masashi Arakawa and Toshiaki Sudoh

Department of Pharmacy, Jichi Medical University Hospital, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi, Japan

According to the Japanese Society of Chemotherapy TDM Guideline, target trough concentration of teicoplanin (TEIC) of  $\geq 15 \mu\text{g/mL}$  are recommended. But no method of TEIC personalized medicine has been established. This study aimed to retrospectively establish the TEIC personalized medicine at an early non steady state calculated by vancomycin PK parameter. Serum drug concentration data for patients treated TEIC were collected at an early non steady state concentration ( $< 96$  h after post infusion). The Bayesian forecasting method and population mean method were employed to estimate individual total VCM clearance (CL), the volume of central compartment ( $V_c$ ) and the volume of distribution at steady state ( $V_{dss}$ ) using existing population pharmacokinetics (PPK) parameter and these residues are defined as  $\Delta\text{CL}$ ,  $\Delta V_c$  and  $\Delta V_{dss}$ . There is a relationship between the prediction error observed TEIC serum concentration values and the predicted values based on patient's pharmacokinetics parameters calculated from the PPK parameters and  $\Delta V_c$  or  $\Delta\text{CL}$ . It is revealed that  $\Delta\text{CL}$  is the strongest predictor of TEIC concentration at an early non steady state. The results of this study indicated that it is possible to improve the prediction error of TEIC trough concentration at an early non steady state for patients who had been received VCM therapy.