

# 薬物血中濃度の理解と応用

小林 義和<sup>1)</sup>・篠崎 公一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 北里大学北里研究所病院薬剤部\*

<sup>2)</sup> 北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター臨床薬学大講座薬物動態学

受付日：2018年9月12日 受理日：2018年12月25日

北里大学北里研究所病院（以下、当施設）では、Therapeutic Drug Monitoring 業務における薬物動態解析に、Optjpwins Spreadsheet (Optjpwins) を用いている。Optjpwins には、Population Pharmacokinetic (PPK) パラメータが組み込まれており、感染症領域ではバンコマイシン (VCM)、テイコプラニン (TEIC)、アミノグリコシド系抗菌薬 (AGs) の初期投与設計が可能である。また、患者の Pharmacokinetic (PK) パラメータの推定では、通常最小二乗法と PPK パラメータを用いたベジアン法が利用でき、後者では測定値の重みづけが異なる2つの解析法がある。VCM は、当施設の患者より得られた血中濃度から PPK モデルを構築し、Optjpwins に組み込んで臨床応用している。VCM の PPK モデルは再構築を繰り返しているが、2015年に既存モデルの予測精度が不十分と判断したため、2017年に新規モデルを構築した。これまでの検討から、クレアチニンクリアランスとそこから導かれる VCM クリアランスの推定精度が、VCM 血中濃度の予測性に影響していると考えられる。TEIC と AGs は、それぞれ文献の PPK モデルを利用している。TEIC は、2-コンパートメントモデルを1-コンパートメントモデルに近似して利用しているため、臨床応用の際は採血のタイミングに注意を払う必要がある。一方、当施設では臨床試験としてニューキノロン系薬やメロペネムの血中濃度測定を実施し、投与計画に反映している。有効性を確保したい広域抗菌薬使用の際に、過小投与とならないための必要な試みと考えている。普遍的な PPK モデルはなく、抗菌薬 TDM ガイドラインにより、PK パラメータを介さない投与量調節法が普及している。しかしながら、初期投与設計や特徴的な PK パラメータをもつ患者群の特定において、PPK モデルの構築は有用であり、血中濃度と投与法および臨床効果をつなぐツールとして活用すべきである。

**Key words:** therapeutic drug monitoring (TDM), antimicrobial agent, population pharmacokinetics, pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD), blood concentration

## はじめに

薬物血中濃度を臨床応用する際に、保険診療として最も普及しているのが Therapeutic Drug Monitoring (TDM) である。北里大学北里研究所病院（以下、当施設）では、TDM 業務における薬物動態 (Pharmacokinetic : PK) 解析に、Optjpwins Spreadsheet (Optjpwins) を用いている<sup>1)</sup>。本稿では、Optjpwins の仕様に沿って、PK パラメータの推定法とその留意点、および各薬剤の母集団薬物動

態 (Population PK : PPK) パラメータの特徴について述べる。一方、TDM 対象薬の測定は外注に頼っているため割愛するが、当施設で行っているニューキノロン系薬とメロペネム (MEPM) の血中濃度測定と臨床応用について紹介する。

### 1. Optjpwins

Optjpwins は、英国の OPT version4 を用いて開発された OPT 日本語版を第一世代として改良を重ね、2011年に第4世代として開発された Microsoft® Windows® の Excel® で利用できるソフトウェアであ

\*東京都港区白金 5-9-1

Table 1. Method of estimation of the PK parameters

a) Least squares method
$OBJ = \sum_{i=1}^n \frac{(C_i - \hat{C}_i)^2}{\sigma^2_{C_i}}$
b) Bayes' theorem
$prob(P C) = \frac{prob(P) \times prob(C P)}{prob(C)}$
c) Bayesian least squares method
$OBJ = \sum_{i=1}^n \frac{(C_i - \hat{C}_i)^2}{\sigma^2_{C_i}} + \sum_{j=1}^n \frac{(P_j - \hat{P}_j)^2}{\sigma^2_{P_j}}$
<i>OBJ</i> : objective function; calculate the patient's PK parameters such that the <i>OBJ</i> is minimized. <i>C<sub>i</sub></i> : measured values of concentration. <i>Ĉ<sub>i</sub></i> : predicted values of concentration. $\sigma^2_{C_i}$ : dispersion of the measured values. <i>prob(P C)</i> : PK parameters when measured values were obtained. <i>prob(P)</i> : average and dispersion of PPK parameters. <i>prob(C P)</i> : average and dispersion of concentrations predicted PPK parameters. <i>prob(C)</i> : average and dispersion of measured values. <i>P<sub>j</sub></i> : average of PPK parameters. <i>P̂<sub>j</sub></i> : patient's PK parameters. $\sigma^2_{P_j}$ : dispersion of PPK parameters

る。分布容積 (Volume of distribution : Vd), クリアランス (Clearance : CL), 消失速度定数 (Ke) および消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) を主要な PK パラメータとして, 1-コンパートメントモデルでの血中濃度シミュレーションを行うことができる。また, 感染症領域では, バンコマイシン (VCM), テイコプラニン (TEIC), アミノグリコシド系抗菌薬 (AGs) の PPK パラメータが組み込まれており, 初期投与設計および患者 PK パラメータを推定するためのベイジアン法に用いることができる。

## II. PK パラメータ推定法

測定値を用いた患者 PK パラメータ推定法として, 通常最小二乗法とベイジアン法がある。以下にそれぞれの特徴を述べる。

### 1. 通常最小二乗法 (Least squares method)

目的関数 (OBJ) は, 実測値 (*C<sub>i</sub>*) と PK パラメータセットによる予測値 (*Ĉ<sub>i</sub>*) の差の二乗と実測値の分散の商 ( $\sigma^2_{C_i}$ ) を合計した値であり, 測定値のみから OBJ が最小となる PK パラメータセットを

求める方法である (Table 1a)。推定に測定値のみを用いることから, 以下の適応条件を満たすことが必要になる。

- ①測定値が2点以上ある
- ②測定値の濃度差が2倍以上ある
- ③投薬歴と採血歴が正確である
- ④測定値が正確である

1-コンパートメントモデルで血中濃度シミュレーションを行う際に, 少なくとも Vd と CL の2つの PK パラメータが必要になるので, それらを算出するためには測定値が2点以上必要となる。また, 測定値のみを用いることで, 測定値の誤差を含んで PK パラメータが算出されることから, ②~④の条件が求められる。すなわち, 誤差による影響を軽減するために測定値の濃度差を2倍以上とする工夫があり, 誤差そのものをなくすために投薬歴, 採血歴および測定値の正確性が求められる。なお, ③, ④の条件は血中濃度を臨床に適応する際に, 常に注意を払うべき事項である。

### 2. ベイジアン法 (Bayesian least squares method)

ベイズの定理に基づき, PK パラメータセットを求める方法である。ベイズの定理とは, 事前確率として事象 A が起こる確率 *prob(A)* が知られているとき, ある事象 B が起こった場合に事象 A が起こる条件付き確率 *prob(A|B)* を求めるのに用いられる。PK パラメータの推定に应用する際は, PK パラメータの事前確率 *prob(P)* を PPK パラメータ, PPK パラメータから計算された濃度を *prob(C|P)* とおいて, 測定値 C が観察された場合の PK パラメータ *prob(P|C)* を求める (Table 1b)。具体的には, 実測値 (*C<sub>i</sub>*) と PK パラメータセットによる予測値 (*Ĉ<sub>i</sub>*) の差の二乗と実測値の分散の商 ( $\sigma^2_{C_i}$ ) を合計した値と, PPK パラメータセット (*P<sub>j</sub>*) と PK パラメータセット (*P̂<sub>j</sub>*) の差の二乗と PPK パラメータの分散 (PPK モデルの個体間変動 :  $\sigma^2_{P_j}$ ) の商を合計した値の和を OBJ として, OBJ が最小となる PK パラメータセットを求める (Table 1c)。測定値だけではなく, PPK パラメータとの差も考慮するため, 通常最小二乗法と比較して測定値が含む誤差の影響を受けにくく, 測定点も少なく済む。一方, 初期投与設計に PPK パラメータを用いる場合と同様に, 解析対象の患者が, 用いた PPK パラメータの母集団に該当することが適応条件とな

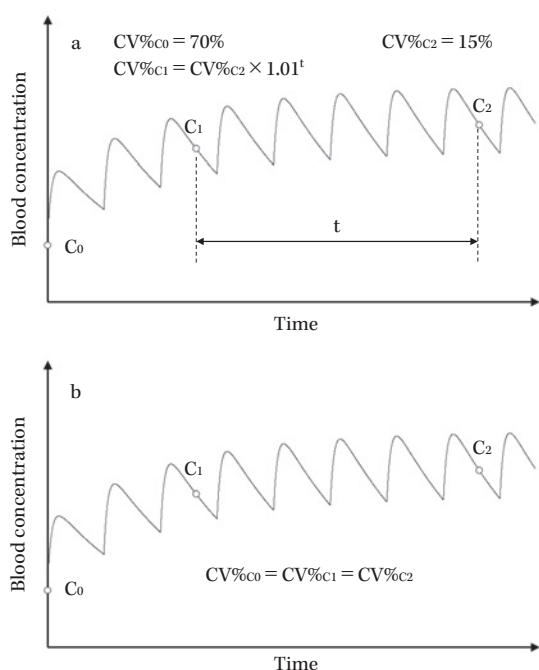


Fig. 1. Optimization methods of PK parameters in OptjWinS

a) A new measured value has a smaller coefficient of variation (CV%) of blood concentrations. b) A coefficient of variation of blood concentrations is equal at any time.

る。

患者のPKパラメータは、病態に応じて経時的な変化が起きている。一方、推定されるPKパラメータは、任意の時点であることの認識が必要である。したがって、患者の状態によって、解析に使用する測定値の採用や重みづけを検討する必要がある。すなわち、病態の変化がほとんどなく、PKパラメータにも変化が起っていないと仮定すれば、すべての測定値を同じ重みづけで扱うことができるが、測定値が得られた時点からPKパラメータが変化していると推察される場合は、過去の測定値は重みづけを軽くする、あるいは解析に用いない判断が求められる。OptjWinSでは、測定値の変動係数を用いて重みづけを行い、最新の測定点をより重視して解析する方法 (Fig. 1a) と、すべての測定点を等しく扱う方法 (Fig. 1b) が選択できる。

### III. 各薬剤のPPKモデルの特徴

PPKモデルは、対象集団のPPK解析により構築されるものであり、その集団におけるPKの特性を表現している。PKの特性は、PKパラメータの代表値 (平均値や中央値) とそれらのばらつき (固体

間変動や固体内変動) で表現されるが、本稿では理解を容易にするために代表値のみの表記とする。PPK解析手法には、対象集団のPKパラメータが正規分布あるいは対数正規分布していると仮定したパラメトリック解析と、PKパラメータの分布に依存しないノンパラメトリック解析がある。さらに、前者には標準二段階法と混合効果モデルによる解析法があるが、PKパラメータの推定性能やPKパラメータに影響を与える因子 (共変量) の探索などに優れるため、混合効果モデルによる解析法が多く用いられている。

構築されるPPKモデルは、解析者に大きく依存する。上述の解析法の選択に加え、どのようなコンパートメントモデルに従うかは、解析者が定義する。例えば、1-コンパートメントモデルに従うと定義すれば、PPKモデルはVdとCL (あるいはke) により構成される。一方、2-コンパートメントモデルでは、CLと中心コンパートメントおよび末梢コンパートメントの分布容積 (V<sub>c</sub>, V<sub>p</sub>)、中心コンパートメントと末梢コンパートメント間の移行速度定数 (k<sub>12</sub>, k<sub>21</sub>) により構成される。経口薬であれば、吸収速度定数やバイオアベイラビリティも検討される。さらに、共変量も解析者により選択される。例えば、Vdの共変量として体格と関連する体重、腎排泄型薬におけるCLの共変量として腎機能を示すクレアチニンクリアランス (CCR) が理論的に選択されることが多い。また、タンパク結合率が高い薬剤であれば、理論上はVdとCLの両方に共変量としてアルブミン (Alb) が選択されるはずである。しかしながら、PPKモデルの構築において最終的な共変量の選択は、そのモデルの汎用性などを含む多角的な検討により、解析者に委ねられている。PPKモデルを臨床応用する際は、適応しようとする患者が母集団に含まれていることに加え、コンパートメントの種類、選択されている共変量の妥当性などを理解しておくことが重要である。

#### 1. VCM

VCMのPPKモデルは多く報告されているが、OptjWinSには、わが国の多施設共同研究によるモデル (Yasuharaら)<sup>2)</sup>、当施設の患者を母集団とした2つのモデル (大島ら、および横山ら)<sup>3,4)</sup>、および米国のモデル (Winter, 1994)<sup>5)</sup>を採用しており、患者の特徴に応じて解析に使用するモデルを選

Table 2. VCM PPK models with typical values

a) Yasuhara Model
CL (L/hr) = 0.0478 × CCR (mL/min) [If CCR (mL/min) ≤ 85]
CL (L/hr) = 3.51 [If CCR (mL/min) > 85]
Vd (L) = 60.7
b) Oshima Model
CL (L/hr) = 0.72474015 × CCR (L/hr)
Vd (L) = 1.2614904 × Wt (kg)
c) Yokoyama Model
CL (L/hr) = 0.0436781 × CCR (mL/min)
Vd (L) = 68.3338 × [Age (years)/76] <sup>0.273451</sup>
d) Winter-1994 Model
CL (L/hr) = 0.65 × CCR (L/hr)
Vd (L) = 0.7 × Wt (kg)
e) Yamamoto Model
CL (L/hr) = 0.0339 × CCR (mL/min) + 0.243 [If CCR (mL/min) < 85]
CL (L/hr) = 3.95 [If CCR (mL/min) ≥ 85]
Vd <sub>1</sub> (L) = θ <sub>1</sub> × Wt (kg)
[θ <sub>1</sub> ; for patients with bacteremia: 0.313, pneumonia: 0.720, other: 0.523]
Vd <sub>2</sub> (L) = θ <sub>2</sub>
[θ <sub>2</sub> ; for patients with bacteremia: 78.0, other than pneumonia: 43.4]
f) Winter-2010 Model
CL (L/hr) = CCR (L/hr)
Vd (L) = 0.17 × Age (years) + 0.22 × Wt (kg) + 15
g) Nonaka Model
CL (L/hr) = 0.968 × CCR (L/hr) × (If Alb < 3.5 g/dL then 0.622 else 1) × (If BMI < 18 then 1.22 else 1)
Vd (L) = 2.01 × Wt (kg)

Table 3. Comparison of the concentrations predicted by the typical PK parameters in the VCM PPK models with measured concentrations

	ME (μg/mL) [95%CI]	MAE (μg/mL) [95%CI]	RMSE (μg/mL) [95%CI]
Yasuhara Model	-4.01 [-5.41 ~ -2.62]	6.74 [5.73 ~ 7.75]	8.84 [6.79 ~ 10.89]
Oshima Model	-3.71 [-4.94 ~ -2.49]	5.95 [5.04 ~ 6.86]	7.87 [6.03 ~ 9.70]
Yokoyama Model	-4.45 [-5.70 ~ -3.21]	6.13 [5.13 ~ 7.12]	8.33 [6.27 ~ 10.39]
Winter-1994 Model	-1.48 [-2.93 ~ -0.02]	6.51 [5.58 ~ 7.43]	8.36 [6.58 ~ 10.14]
Yamamoto Model	-2.95 [-4.47 ~ -1.43]	7.08 [6.07 ~ 8.08]	9.08 [6.87 ~ 11.28]
Winter-2010 Model	-8.62 [-9.87 ~ -7.37]	8.99 [7.82 ~ 10.16]	11.16 [8.88 ~ 13.44]

ME: mean prediction error. MAE: mean absolute error. RMSE: root mean squared error. 95%CI: 95% confidence interval

扱っている。具体例として、当施設における VCM 投与患者の母集団は高齢者が多いため当施設の 2 つのモデルでは Vd が大きく設定されており、高齢者には適応しやすいが、若年成人に適応する際は Vd が大きく見積もられすぎてしまうおそれがあるので、他の 2 つのモデルを適応するなどの対応を行っている。一方、われわれは上記 4 つのモデルに、別の国内のモデル (Yamamoto ら)<sup>6)</sup> および米国のモデル (Winter, 2010)<sup>7)</sup> を加えた 6 つのモデル (Table 2a~f) の血中濃度予測性を、当施設の VCM 投与患者を対象に検証した<sup>8)</sup>。結果として、root mean squared

error (RMSE) の 95% 信頼区間の上限値が、治療域幅の 10 μg/mL に近く、予測精度は不十分であると判断した (Table 3)。そこで、CL の共変量に Alb と body mass index (BMI) を含む PPK モデル (Table 2g) を構築したところ予測精度が改善した<sup>9)</sup>。従来の PPK モデルでは、CL の共変量が CCR のみであったことから、低栄養や身体活動度の低下により筋肉量が低下した患者における CCR 推定精度の低下を、Alb や BMI を追加したことで補正できたと考察される。また、わが国の多施設共同研究によるモデルにおいて、血清クレアチニン、Alb お

よび理想体重を用いた CCR 推算式<sup>10)</sup>を用いたところ、女性患者における血中濃度の予測性が向上したとの報告<sup>11)</sup>もあり、CCR およびそれから導かれる VCM における CL の推定精度が、定常状態における VCM 血中濃度の予測性を決定していると考えられる。

## 2. TEIC

TEIC の血中濃度は、3 相性の消失パターンを示し、3-コンパートメントモデルで表現される<sup>12)</sup>。中山ら<sup>13)</sup>は、臨床での投与設計に  $\alpha$  相での採血を適応する必要性が低いことから、 $\alpha$  相を除いた 2-コンパートメントモデルでの解析結果を報告している。OptipWinS の PPK モデルは、中山らのモデルを、さらに 1-コンパートメントモデルに近似して使用している (Table 4)。したがって、シミュレーションでは分布相の血中濃度を表現できないため、その実測値と大きく乖離する。つまり、分布相での実測値ではベイジアン法によるパラメータ推定が不適切となるため、消失相での採血が求められる。なお、抗菌薬 TDM ガイドライン<sup>14)</sup>においては、消失相のトラフ濃度が臨床的アウトカムと関連することから、

分布相から消失相へ移行する投与後 18 時間以降の採血を推奨している。一方、TEIC はタンパク結合率が 90% 以上と高く、ほとんどが Alb と結合している。患者の Alb により、その結合率や TEIC の総血中濃度に変化を生じることが知られている<sup>15)</sup>。中山らは、TEIC の CL の共変量に Alb を含むモデルと含まないモデルを導いたが、解析対象となった 120 例 (Alb の範囲: 1.10~4.90 g/dL) において、Alb の寄与は小さいと考察している。汎用性を考慮して、OptipWinS においても Alb を含まないモデルを採用しているが、実測値と PPK モデルによる推定値が乖離する場合や TEIC による濃度依存性の副作用を疑う場合には、Alb による血中濃度への影響を考慮する必要がある。

## 3. AGs

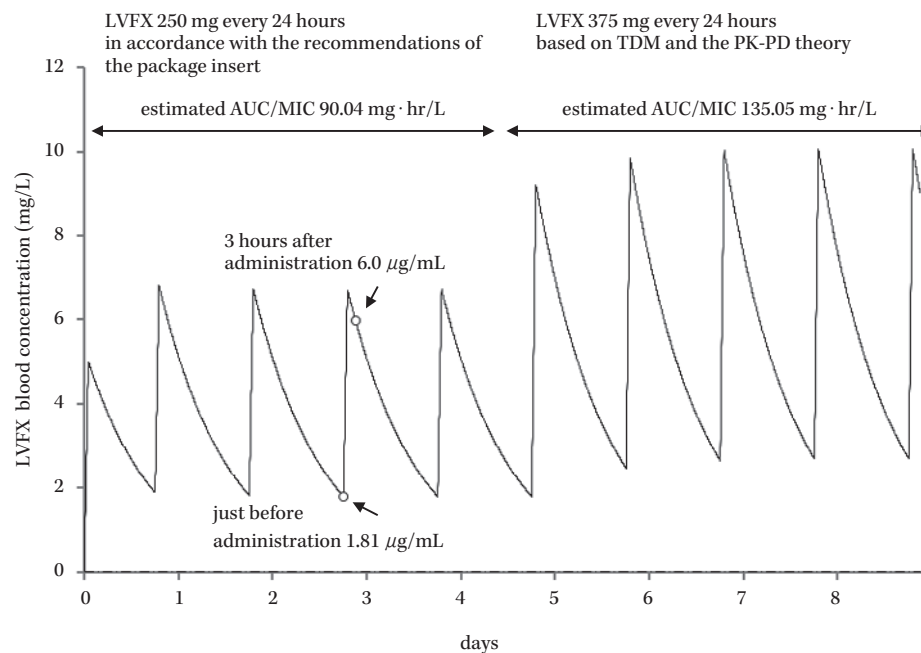
AGs の PPK は、Burton らのモデル<sup>16)</sup>を採用している。PK パラメータが、Vd と Ke で定義されているため、CL は Vd と Ke から計算されている (Table 5a)。結果として、CL に CCR と体重の項が含まれるため、体重の要素が二乗されるモデルである。このため、抗菌薬 TDM ガイドラインで推奨されるように、体表面積で標準化された腎機能指標 eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) で体重当たりの投与量設定をした場合、このモデルでシミュレーションすると治療域内の予想血中濃度とならないことがある。すなわち、同じ eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) で腎機能が表現される複数の患者に、同じ体重当たりの量 (mg/kg) を投与しても、体表面積が小さい患者ほど体重に比して CL がより小さく推定されるため、血中濃度は高く計算される。また、AGs の CL が CCR に等しいとするモデル<sup>17)</sup> (Table 5b) に比較して、CL が低めに推定されるモデルであり、その傾向は体重が少ない患者ほど顕著であるので、安全性の高い初期投与設計がしやすいともいえるが、過小投与にな

Table 4. TEIC PPK models with typical values

2-compartment model	
CL (L/hr) = 0.00498 × CCR (mL/min) + 0.00426 × Wt (kg)	
V <sub>c</sub> (L) = 10.4	
k <sub>12</sub> (hr <sup>-1</sup> ) = 0.380	
k <sub>21</sub> (hr <sup>-1</sup> ) = 0.0485	
1-compartment model convert	
CL (L/hr) = 0.00498 × CCR (mL/min) + 0.00426 × Wt (kg)	
V <sub>ss</sub> (L) = V <sub>c</sub> + V <sub>p</sub> = V <sub>c</sub> + V <sub>c</sub> (k <sub>12</sub> /k <sub>21</sub> ) = 91.9	
V <sub>c</sub> : distribution volume of the central compartment. V <sub>p</sub> : distribution volume of the peripheral compartment. V <sub>ss</sub> : distribution volume under the steady-state. k <sub>12</sub> : transfer rate constant from the central compartment to the peripheral compartment. k <sub>21</sub> : transfer rate constant from the peripheral compartment to the central compartment	

Table 5. AGs PPK model with typical values

a) Burton Model	
ke (hr <sup>-1</sup> ) = 0.01 + 0.0024 × CCR (mL/min)	
Vd (L) = 0.25 × Wt (kg)	
CL (L/hr) = ke × Vd = (0.01 + 0.0024 × CCR (mL/min)) × 0.25 × Wt (kg)	
b) Winter Model	
Vd (L) = 0.25 × Wt (kg)	
CL (L/hr) = CCR (L/hr)	
ke: elimination rate constant	



BTmax (°C)	38.7	38.5	37.2	38.4	36.9	36.6	36.6	36.7	37.2
WBC (/μL)	10,800			7,350				3,620	
Neut (/μL)	10,110			6,030				2,400	
CRP (mg/dL)	3.11			8.67				1.78	

Fig. 2. LVFX administration based on TDM and the PK/PD theory

LVFX was administered to an elderly patient with *Enterobacter* pneumonia (MIC of LVFX  $\leq 1$  mg/L). The dose was increased according to the AUC/MIC estimated by the measured blood concentration.

LVFX: levofloxacin. AUC: area under the concentration-time curve. MIC: minimum inhibitory concentration.

BTmax: daily maximum body temperature

る場合もあるので、このような特徴を理解して症例の状況に応じて投与量を選択することが求められる。

#### IV. 保険診療外の薬物血中濃度測定

当施設では、特定薬剤治療管理料の対象薬剤の他に、臨床試験としてニューキノロン系薬とMEPMの血中濃度を測定し、投与計画に反映している。それぞれ高速液体クロマトグラフィー<sup>18,19)</sup>で、投与直前と投与後3時間の血中濃度を測定し、既報のPPKモデル<sup>20,21)</sup>を用いたベイジアン法でPKパラメータを推定し、TDMとPK/PD理論に基づく投与法を提案している (Fig. 2)。添付文書のとおり用量調節を行った場合も、過小投与になる場合があり、特に有効性を確保したい広域抗菌薬の使用においては、必要な試みであると考ええる。

#### おわりに

当施設の業務で用いている OptipWinS を中心に、PKパラメータ推定法と PPK モデルについて述べた。PPK モデルは多くのものが報告されているが、すべての症例に普遍的に当てはまるモデルは未だに存在しないため、特に TDM 対象薬においては、それらの有効性と安全性を確保するために血中濃度測定は必須である。近年、抗菌薬 TDM ガイドラインにより、PKパラメータを介さない投与量調節法が普及しており、臨床現場において手計算で実施できる簡便な方法として有用である。一方、初期投与設計においては PPK モデルの概念が含まれており、それを考慮して初期投与設計を微調節することで、よりの確な投与法を選択することができる。と考える。

特に、自施設で血中濃度を測定できない場合、初回の採血から投与量補正まで時間がかかってしまうため、初期投与設計を行う際のPPKモデルへの考察は重要である。また、当施設におけるVCMのPPKモデルのように自施設に特化したモデルであっても、適応範囲を限定して用いれば有用であり、それが特徴的なPKパラメータをもつ患者群として定義されれば、投与設計の際の考察に用いることができる。PPKモデルは多くの誤差を含み、完全な予測性を示すことはないことを理解しつつ、血中濃度と投与方法および臨床効果をつなぐ重要なツールとして活用すべきである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文献

- 1) 篠崎公一 編：OptipWin Spreadsheet TDM 症例解析テキスト，じほう，東京，2015
- 2) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al: Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 139-48
- 3) 大島 梢，篠崎公一，佐古兼一，佐藤美紀，鈴木幸男：バンコマイシンのノンパラメトリック母集団薬物動態モデリング。TDM 研究 2005; 22: 159-60
- 4) 横山泰明，中澤和幸，渡部智之，西村宏平，篠崎公一，月居茉莉子，他：バンコマイシンの抗菌活性調査と母集団薬物動態解析。TDM 研究 2010; 27: S138
- 5) Winter M E: Vancomycin. *In* Basic Clinical Pharmacokinetics, 3<sup>rd</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 1994; 474-99
- 6) Yamamoto M, Kuzuya T, Baba H, Yamada K, Nabeshima T: Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 473-83
- 7) Winter M E: Vancomycin. *In* Basic Clinical Pharmacokinetics, 5<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2010; 459-87
- 8) 栗原杏子，西村宏平，篠崎公一，斎藤太寿，小林義和，齋藤雅俊，他：母集団薬物動態モデル6種のパラメータ代表値によるバンコマイシン血中濃度予測性の現状。TDM 研究 2015; 32: 109-15
- 9) 野中葉月，篠崎公一，平岡聖樹，斎藤太寿，小林義和，齋藤雅俊，他：バンコマイシンの施設
- 10) 大幸 淳，佐古兼一，篠崎公一：血清クレアチニンおよびアルブミン濃度を用いた腎機能推定法。TDM 研究 2006; 23: 261-7
- 11) 林 雅彦，岩本卓也，村木優一，川瀬亮介，松田絃子，山崎大輔，他：女性を対象としたバンコマイシン初回投与設計における血清クレアチニン，アルブミン濃度および理想体重を用いた腎機能推算式(大幸式)の評価。TDM 研究 2017; 34: 126-31
- 12) Wilson A P: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 167-83
- 13) 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。日化療会誌 2006; 54: 1-6
- 14) 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—編：抗菌薬 TDM ガイドライン 2016。日化療会誌 2016; 64: 416-30
- 15) Yano R, Nakamura T, Tsukamoto H, Igarashi T, Goto N, Wakiya Y, et al: Variability in teicoplanin protein binding and its prediction using serum albumin concentrations. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 399-403
- 16) Burton M E, Brater D C, Chen P S, Day R B, Huber P J, Vasko M R: A Bayesian feedback method of aminoglycoside dosing. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 349-57
- 17) Winter M E: Aminoglycoside antibiotics. *In* Basic Clinical Pharmacokinetics, 5<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2010; 134-81
- 18) Watabe S, Yokoyama Y, Nakazawa K, Shinozaki K, Hiraoka R, Takeshita K, et al: Simultaneous measurement of pазufloxacin, ciprofloxacin, and levofloxacin in human serum by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878: 1555-61
- 19) Ikeda K, Ikawa K, Morikawa N, Miki M, Nishimura S, Kobayashi M: High-performance liquid chromatography with ultraviolet detection for real-time therapeutic drug monitoring of meropenem in plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 856: 371-5
- 20) Tanigawara Y, Nomura H, Kagimoto N, Okumura K, Hori R: Premarketing population pharmacokinetic study of levofloxacin in normal subjects and patients with infectious diseases. *Biol Pharm Bull* 1995; 18: 315-20
- 21) Ikawa K, Morikawa N, Ohge H, Ikeda K, Sueda T, Taniwaki M, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of meropenem in Japanese adult patients. *J Infect Chemother* 2010; 16: 25-32

## Clinical application of measurement of drug concentrations in blood

Yoshikazu Kobayashi<sup>1)</sup> and Kimikazu Shinozaki<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Kitasato Institute Hospital, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Laboratory of Pharmacokinetics, Research and Education Center for Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Kitasato University

At Kitasato Institute Hospital, the OptjpWin Spreadsheet (OptjpWinS) is used for pharmacokinetic analysis during therapeutic drug monitoring. OptjpWinS incorporates population pharmacokinetic (PPK) parameters, and facilitates planning of the initial dosages of vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC) and aminoglycoside antimicrobials (AGs) to treat infectious diseases. To estimate the patients' pharmacokinetic (PK) parameters, both the least squares method and the Bayesian least squares method with PPK parameters can be used. The latter includes two analytical methods in which the measured values are weighted differently. PPK models of VCM are then constructed, based on the patient blood concentrations obtained at our hospital, and the models are clinically applied by incorporating them into OptjpWinS. Although a number of PPK models of VCM have been constructed, the prediction accuracy of existing models was judged to be insufficient in 2015, and a new model was constructed in 2017. According to previous literature, the estimation accuracy of creatinine clearance (CCR) and VCM clearance calculated from the CCR affects the predictive ability of VCM blood concentrations. PPK models of TEIC and AGs in OptjpWinS are based on previously reported. Because the PPK model of TEIC uses a one-compartment model converted from a two-compartment model, it is necessary to pay attention to the timing of the blood sampling for clinical application. At our hospital, blood concentrations of new quinolones and meropenem have been measured via clinical studies and are reflected in administration plans. When using broad-spectrum antimicrobials, to ensure efficacy, we consider it necessary to avoid underdosing. However, there is no universal PPK model; dose adjustment methods that do not include PK parameters have become popular due to the availability of practice guidelines for therapeutic drug monitoring of antimicrobials. However, construction of a PPK model would be useful for identifying patient groups with characteristic PK parameters and planning initial drug dosages. Such a model should be used as a tool for planning administration methods, and predicting blood concentrations and clinical outcomes.