

第20回 日本臨床薬理学会年会 1999年12月3~4日 横浜

MRSA 感染患者および健常人における テイコプラニンの体内動態とクリアランス変動要因の解析

鈴木吉成*¹ 村松英彰*¹ 橋本久邦*¹
千田金吾*² 慶野一夫*³

目的

テイコプラニン(TEIC)はActinoplanes teichomyceticusの培養により分離・精製されたグリコペプチド系抗生剤でMRSAに強い抗菌力を示す。その治療トラフ濃度は5~10 μ g/mlとされているが、我々の多施設間での有効性に関する研究においてはトラフ値を10~20 μ g/mlに設定した方が良い結果が得られている¹⁾。この場合、適切な投与設計が求められTEICの体内動態を明らかにする必要がある。そこで今回、多施設間のTDMおよび日本での臨床試験から得られた血中濃度ならびに臨床検査値を用いてNONMEMによる体内動態及びそのクリアランス(CL)変動要因を解析した。

方法

MRSA感染患者26人、25~94歳(平均 \pm SD: 69.5 \pm 16.5)、28~63kg(平均 \pm SD: 45.2 \pm 9.1)および臨床試験¹⁾における健常人18人(単回投与15人、多数回投与3人)、23~32歳(平均 \pm SD: 27.7 \pm 3.1)、50~76.6kg(平均 \pm SD: 65.0 \pm 7.1)を対象とした。MRSA感染患者では原則、初回loading doseとして初日400mg分2、あるいは800mg分2のいずれかを点滴静注した。2日目以降は200mgないしは400mgを1日1回とした。4日目投与直前、30~60min点滴終了2時間後および5日目投与直前のポイント

で採血した。ただし5日目の時点でのTEICの体内動態解析より5日目以降のTEIC投与量を調整した。臨床試験・単回投与では2, 4, 8mg/kgを各5人に30min点滴静注した。採血は投与開始後、0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96hとした。臨床試験・多数回投与では初日800mg分2、2~5日目は1日1回400mg反復投与した。採血は投与開始後、0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 96.5, 97, 98, 100, 102, 104, 108, 120, 168, 216, 321hとした。定量はFPIA法を用いた。

解析

体内動態および影響因子の解析はNONMEM V1.1、PREDDP IV1.1、NM-TRAN III1.1を用いた。個体間変動は対数比例誤差モデルとし、残差変動は比例誤差モデルとした。影響因子としてクレアチニンクリアランス(CCR ml/min)、体重(WT kg)、血清アルブミン値(ALB g/dl)を考慮した。

結果

患者および健常人での投与量は2.0~14.3mg/kg(平均 \pm SD: 5.6 \pm 2.7)であった。臨床試験における単回投与(15人、195濃度)の結果よりTEICの体内動態はNONMEMで定義されているADVAN11, TRANS1の3-compartment model(com)を用いて解析した場合、得られた目的関数(OBJ)は-151であり、実測値(x)と予測値(y)との相関は $y=0.993x+0.357$ ($R^2=0.955$)であった。また2-com(ADVAN3, TRANS1)では、OBJは152、相関は $y=0.937x+0.914$ ($R^2=0.929$)であった。44人の全データ(357濃度)から基本モデルに

*¹ 浜松医科大学病院薬剤部
〒431-3192 浜松市半田町 3600

*² 浜松医科大学第二内科

*³ ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社

よる薬物動態値（個体間変動%）はCL(L/h)=0.658 (40.1)、 $K_{12}(1/h)=0.391(-)$ 、 $K_{21}(1/h)=0.0791(45.7)$ 、 $V_1(L)=8.56(19.1)$ 、OBJ=846であった。影響因子（OBJ）として $\theta \cdot WT(788)$ 、 $\theta \cdot CCR(807)$ 、 $\theta \cdot CCR/ALB(825)$ であった。同様に回帰式から、CLとCCRとの相関($R^2 = 0.310$)はCLとCCR/ALBとの相関($R^2 = 0.284$)よりやや良好であった（CCRはCockcroft-Gault式より算出）。最終的にCL=0.00827WT+0.00338CCRで表され、個体間変動22.0%、残差変動18.1%、 $K_{12}=0.399(-)$ 、 $K_{21}=0.0977(-)$ 、 $V_1=10.2(37.8\%)$ であった（OBJ=774）。

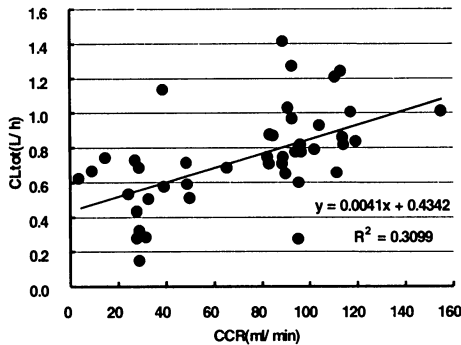


Fig. 1 クレアチンクリアランスとテイコプラニン総クリアランスとの相関

考察

点滴静注時におけるTEICの体内動態²⁾はNONMEM解析より3-comが最適であった。しかし臨床では採血回数が少ないため点滴終了直後の α 相の採血が困難であり、正確に α 相のパラメータを求めることができないと考える。従って、体内動態および影響因子の解析は2-comとした。この場合の実測値と予測値との相関は $r=0.964$ で、臨床上一問題なかった。

患者および健常人の計44人において基本モデルにより得られた薬物動態値CL、 K_{21} 、 V_1 はLortholary³⁾の値とほぼ一致した。CLの個体間変動が40.1%と大きいことから、その変動要因をNONMEMを用いて解析した結果、WTが最も影響していることが明らかとなった。TEICは蛋白結合率が90%以上と高いためALB値がCLに影響することが予想されたが、

$\theta \cdot CCR/ALB$ のOBJは825となり、CCR単独の場合より高いことから影響因子としてはCCRを考慮すればよいことが示唆された。村口⁴⁾も同様に、TEICの総濃度はALB値とは相関せず、遊離型分率と相関することを報告している。

CLはWTとCCRの1次加算モデルを用いたが、結果的にRodvold⁵⁾のバンコマイシンと同じ1次加算式となった。この場合のCLの個体間変動は22%と小さく、OBJも774となり適切なモデルが得られたと考える。

今回6人の透析患者においてTEICの投与が行われたが、例数が少ないためNONMEM解析は行わなかった。Bayesian解析による薬物動態値をTab. 1に示した。

Tab. 1 TEICの体内動態値(Mean±SD)

パラメータ	非透析患者		透析患者	
K10(1/h)	0.0968 ± 0.0493	0.0608 ± 0.0423		
K12(1/h)	0.6305 ± 0.1249	0.5949 ± 0.1948		
K21(1/h)	0.0533 ± 0.0215	0.0671 ± 0.0163		
V1(L/kg/h)	0.1328 ± 0.0335	0.1626 ± 0.0594		
α (1/h)	0.7732 ± 0.1167	0.7170 ± 0.2009		
β (1/h)	0.0074 ± 0.0063	0.0058 ± 0.0041		

結論

MRSA感染患者および健常人におけるTEICの臨床上一実用的な母集団パラメータを得ることができた。CLに対する影響因子についてはWTおよびCCRの加算モデルが適切であり、ALB値を考慮する必要がないことが明らかとなった。

文献

- 1) 村松英彰ら：第9回日本病院薬学会年会講演要旨集 pp83, 1999.
- 2) 中島光好ら：Chemotherapy 41(S-2):88-102, 1993.
- 3) Lortholary O et al.:Antimicrob Agents Chemother 40:1242-47, 1996.
- 4) 村口輝行ら：第9回日本病院薬学会年会講演要旨集 pp83, 1999.
- 5) Rodvold KA et al.:Ther Drug Monit 11:269-75, 1989.