

## 硫酸アルベカシンにおける投与設計に際しての留意点 —Sawchuk-Zaske 法と Bayesian 法を用いた場合の比較

梶田貴司\*, 上田睦明, 巽久美代, 西川 豊, 橋本亜衣子, 中塚英太郎, 山本育由  
(財)天理よろづ相談所病院薬剤部

### Considerations in Designing Dosage Regimens for Arbekacin Sulfate : Comparison of Sawchuk-Zaske and Bayesian Methods

Takashi Kajita\*, Mutsuaki Ueda, Kumiyo Tatsumi, Yutaka Nishikawa, Aiko Hashimoto,  
Eitaro Nakatuka and Ikuyoshi Yamamoto  
Department of Pharmacy, Tenri Hospital

[ Received January 5, 2004  
Accepted September 23, 2004 ]

Two methods are commonly used to analyze the pharmacokinetics of ABK: the Sawchuk-Zaske (SZ) method, which uses a one-compartment model, and the Bayesian (BS) method, which uses population parameters based on a two-compartment model. Since it seemed possible that serum ABK concentrations predicted from pharmacokinetic parameters calculated by these two methods might differ, we carried out a comparison. We performed TDM after administering ABK to 18 patients with pneumonia and evaluated the peak and trough concentrations predicted by the two methods. The predicted between peak concentrations for the SZ method and BS method were well correlated and so were the predicted between trough concentrations for both methods. However, the peak and trough concentrations predicted by the BS method were higher than those for the SZ method by  $3.9 \pm 1.5$  and  $1.1 \pm 0.8 \mu\text{g/mL}$ , respectively, which suggests that actual peak concentrations could be lower than the therapeutic range if the target peak levels are set between 7 and  $11 \mu\text{g/mL}$  when designing the dosage regimen by the BS method. We also compared measured values with values predicted based on patients' pharmacokinetic parameters (population means) using the initial dosage design function of TDM software for Habekacin® (Research Committee for Anti-MRSA Drugs). The relationship between the measured values (y) and the predicted values (x) was represented by the regression equation  $y = 1.075x - 0.309$  ( $R^2 = 0.729$ ,  $n = 36$ ), demonstrating the usefulness of the initial dosage design.

**Key words** — Arbekacin sulfate, one-compartment model, Sawchuk-Zaske method, two-compartment model, Bayesian method

### はじめに

硫酸アルベカシン(ABK)は、アミノグリコシド系抗生物質に属しメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症の治療薬として広く用いられている<sup>1-3)</sup>。また、その効果と副作用は血清中 ABK 濃度と深い関連を示すことから、治療薬物濃度測定(TDM)を実施し、最高血清中 ABK 濃度(ピーク値)を 7 から  $12 \mu\text{g/mL}$ 、最低血清中 ABK 濃度(トラフ値)を  $2 \mu\text{g/mL}$  以下となるように投与設計することが推奨されている<sup>4)</sup>。

現在、一般に ABK の薬物動態の解析には、1-コン

パートメントモデルにあてはめる Sawchuk-Zaske 法(SZ 法)<sup>5-7)</sup>と 2-コンパートメントモデルで求めた母集団パラメータを使う Bayesian 法(BS 法)が用いられている<sup>8)</sup>。しかし、この2つの解析方法では、求まった薬物動態パラメータを用いて推定される血清中 ABK 濃度に相違を生じることが予想される。

そこで、天理よろづ相談所病院に入院し、ABK 投与後 TDM を実施した MRSA 肺炎患者を対象にそれぞれの解析方法で算出した推定ピーク値、トラフ値について比較を行うとともに、1 点のみの血清中濃度を用いて BS 法で算出する推定ピーク値、トラフ値に与える採血時間の影響についても同様に検討した。さらに、初期投与設

\* 奈良県天理市三島町200番地; 200, Mishima-cho, Tenri-shi, Nara, 632-8552 Japan

計時における母集団平均値によって算出した採血時の血清中濃度の予測値と実測値を比較し、初期投与設計の有用性を評価した。

## 対象と方法

### 1. 対象

天理よろづ相談所病院に入院した2001年2月から2003年8月までの期間にABKのTDMを実施した肺炎患者18名(男性15例, 女性3例)で, 年齢は31から85歳( $72.9 \pm 11.2$ 歳, mean  $\pm$  S.D.)を対象とした。体重は30から55kg ( $45.5 \pm 6.5$ kg), 血清クレアチニン値(Scr)は, 0.3から1.9mg/dL ( $0.8 \pm 0.3$ mg/dL), クレアチニークリアランス(CLcr)は35.3から76.1mL/min ( $53.9 \pm 12.0$ mL/min)であった。なお, CLcrはScrをもとにCockcroft-Gaultの推定式を用い算出した<sup>9)</sup>。また, 患者の基礎疾患は, 肺癌5例, 胃癌3例, 咽頭癌1例, 悪性リンパ腫1例, 脳梗塞3例, ミトコンドリア脳筋症1例, パーキンソン病1例, 間質性肺炎2例, 慢性気管支炎1例であった。

### 2. ABKの投与方法および血清中濃度測定

ABKは, 100から200mg ( $170.8 \pm 38.6$ mg)を30から60分かけて点滴静注し, 12もしくは24時間ごとで投与を開始した。採血は, 定常状態に到達したと考えられる3日目以降の点滴投与開始直前 ( $0.9 \pm 0.9$ μg/mL, 点滴終了後  $20.8 \pm 4.3$ 時間)と点滴投与終了後1時間以上経過した後 ( $7.2 \pm 2.6$ μg/mL, 点滴終了後  $1.8 \pm 1.0$ 時間)の2点(点滴投与開始直前の測定を㉠, 点滴投与終了後1時間以上経過した後の測定を㉡)で実施した。なお, 測定は採血後ただちに遠心分離された血清をTDX(アボットジャパン)を用い, 蛍光偏光免疫法により測定した。

### 3. SZ法, BS法で算出した推定ピーク値間, トラフ値間の比較

#### 1) SZ法による推定血清中ABK濃度の算出方法

ABKが定常状態に到達していると仮定し, SZ法に基づいて1-コンパートメントモデルにあてはめ(2点測定であるため, 定常状態に近似して, トラフ値を投与開始直前および消失相の値として使用した), 推定ピーク値(点滴投与終了直後), 推定トラフ値(次回点滴開始直前)を算出した。

#### 2) BS法による推定血清中ABK濃度の算出方法

患者背景(年齢, 性別, Scr, 体重, 疾患名; 肺炎), 投与履歴(投与日, 投与時間, 投与量, 点滴時間), 測定日時, 血清中濃度の実測値2点からハベカシン®TDM解析ソフト(抗MRSA薬TDM研究会)を用い, BS法で求めた薬物動態パラメータに基づいて, 採血時の推定血清中濃度, 定常状態における推定ピーク値(点滴投与終了

直後), 推定トラフ値(次回点滴開始直前)を算出した。

3) BS法により算出した推定値の実測値に対する適合度

血清中ABK濃度の実測値とBS法による採血時における推定血清中濃度の回帰式を求めた。また, 実測値とBS法で算出した推定値の差を算出した。

4) SZ法, BS法で算出した推定ピーク値間, トラフ値間の評価方法

BS法で算出した推定ピーク値とSZ法で算出した推定ピーク値, BS法で算出した推定トラフ値とSZ法で算出した推定トラフ値の回帰式を求めた。また, それぞれの解析法で求めた推定ピーク値間, 推定トラフ値間の差を算出した。

### 4. 1点のみの血清中濃度を用いてBS法で算出した推定ピーク値, トラフ値に及ぼす採血時間の影響

解析に用いる測定数が1点のみの場合に採血時間がBS法で算出する推定ピーク値, トラフ値に与える影響を検討するため, ㉠点もしくは㉡点の1点の測定値からBS法により求めた薬物動態パラメータを用い, それぞれ定常状態到達後の推定ピーク値, トラフ値を算出した。

1点のみの血清中濃度を用いてBS法で算出した推定ピーク値間, トラフ値間の評価方法

測定点2点を用いBS法で算出した推定ピーク値, トラフ値(BS)と㉠点もしくは㉡点どちらか一方を用いBS法で算出した推定ピーク値, トラフ値(BS1)の回帰式を求めた。また, 測定値2点を用い, BS法で算出した推定ピーク値, トラフ値(BS)と㉠点もしくは㉡点の1点を用いBS法で算出した推定ピーク値間, トラフ値間(BS1)の差を算出した。

### 5. 母集団平均値を用いた初期投与設計の有用性の評価

2)で用いた患者背景, 投与履歴(投与量, 点滴時間, 投与間隔)を基にハベカシン®TDM解析ソフトの母集団平均値から初期投与設計を行う機能を用い, 採血時における予測血清中濃度(BSP)と実測値の回帰式を求めた。また, 実測値と母集団平均値により算出した採血時における予測血清中濃度を用いて, mean prediction error (ME; 偏り), mean absolute prediction error (MAE; 正確さ), root mean squared error (RMSE; 精度)を求めた。なお, ME, MAE, RMSEは次の式を用い算出した<sup>10)</sup>。

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

$$MAE = 1/n \sum |\text{予測値} - \text{実測値}|$$

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

### 6. 統計処理

4)において, ピーク値間およびトラフ値間について以

下の組み合わせに対して paired student's t-test を用い比較した。危険率は両側 5 % に設定し、P 値が 5 % 以下の場合を有意差ありとした。

{BS-BS 1 (A)} 対 {BS-BS 1 (B)}

BS 1 (A) : ㊶点のみの測定値から BS 法で算出した推定値

BS 1 (B) : ㊷点のみの測定値から BS 法で算出した推定値

## 結 果

### 1. 対象における副作用の発現状況

今回、解析対象とした肺炎患者 18 例において、ABK 投与前に比べて血清クレアチニン値が  $0.5\text{mg/dL}$  以上の上昇を認めた症例を 3 例認めたが、ABK 投与終了後速やかに血清クレアチニン値は ABK 投与前値に改善した。また、カルテ調査では、耳鳴り、難聴、めまい、悪心等聴器障害を疑う記載はなかった。

### 2. SZ 法, BS 法で算出した推定ピーク値間, トラフ値間の比較

図 1 には、実測値と BS 法で算出した採血時点における推定血清中 ABK 濃度の関係を示した。BS 法で算出した実測値(y)と推定値(x)の回帰式(寄与率)は、 $y=1.136x-0.845$  ( $R^2=0.976$ , 36点) (図 1), 実測値と推定値の差は、 $0.3\pm0.7\mu\text{g/mL}$  であった。また、BS 法(y)と SZ 法(x)から求めた推定ピーク値の回帰式(寄与率)とそれぞれの推定ピーク値の差は、 $y=1.282x+1.403$  ( $R^2=0.911$ , 18点) (図 2-a),  $3.9\pm1.5\mu\text{g/mL}$ , 推定トラフ値では、 $y=1.428x+0.689$  ( $R^2=0.755$ , 18点) (図 2-b),  $1.1\pm0.8\mu\text{g/mL}$  であった。SZ 法と BS 法で算出した推定ピーク値間およびトラフ値間ではともに高い寄与

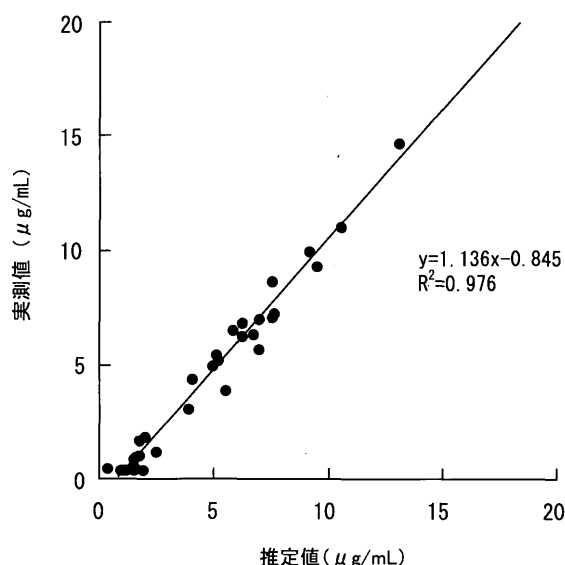


図 1. 実測値と BS 法で算出した推定血清中 ABK 濃度(推定値)との回帰(36点)

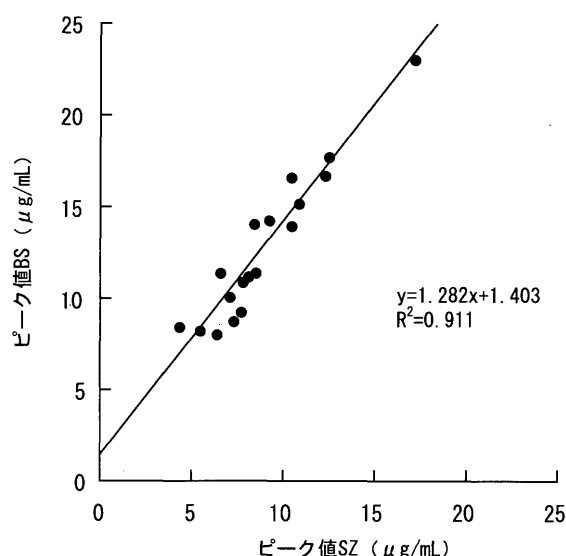


図 2-a. SZ 法で算出した推定ピーク値(ピーク値 SZ)と BS 法で算出した推定ピーク値(ピーク値 BS)の回帰(18点)

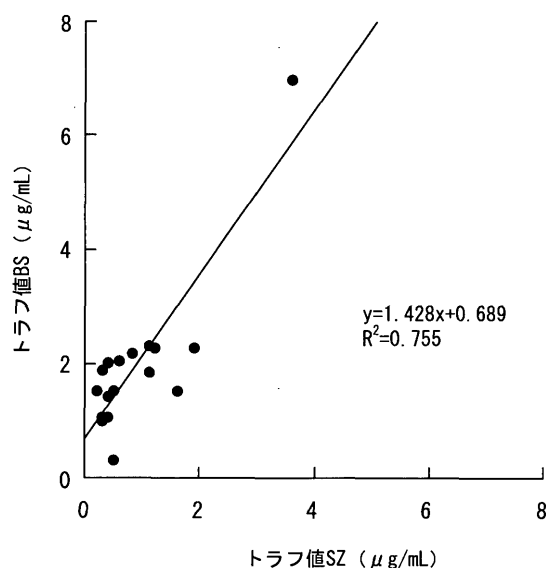


図 2-b. SZ 法で算出した推定トラフ値(トラフ値 SZ)と BS 法で算出した推定トラフ値(トラフ値 BS)の回帰(18点)

率を示したが、SZ 法に比較し BS 法で算出した推定値は高くなった。特にピーク値では、すべての症例で BS 法の方が高く算出された。

### 3. 1 点のみの血清中濃度を用いて BS 法で算出した推定ピーク値, トラフ値に及ぼす採血時間の影響

測定値 2 点を用い BS 法で算出した推定ピーク値, トラフ値(BS)と㊶点, ㊷点どちらか一方を用い BS 法で算出した推定ピーク値, トラフ値(BS 1)の回帰式を求めたところ、推定ピーク値に関しては、いずれにおいても

傾きは1に、切片は0に近かったが、㊸点( $y=1.140x-1.285$ ,  $R^2=0.976$ , 18点)が、㊶点( $y=1.187x-1.578$ ,  $R^2=0.791$ , 18点)よりも寄与率が高かった(図3-a)。

一方、トラフ値に関しては、㊶点( $y=1.821x-1.151$ ,

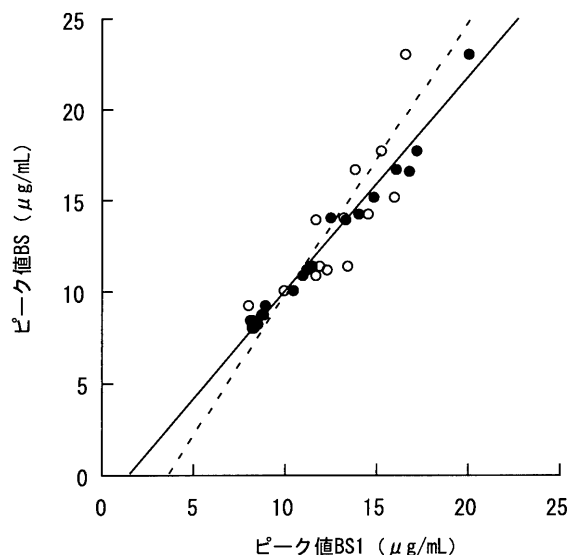


図3-a. 2点の測定値を用いBS法で算出した推定ピーク値(ピーク値BS)と1点の測定値(㊶点もしくは㊸点)よりBS法で算出した推定ピーク値(ピーク値BS1)との回帰(18点)

---○--- A,  $y=1.187x-1.578$  ( $R^2=0.791$ )  
—●— B,  $y=1.140x-1.285$  ( $R^2=0.976$ )

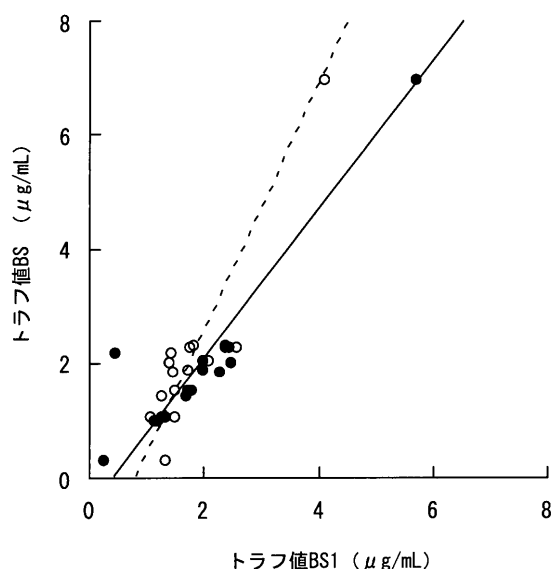


図3-b. 2点の測定値を用いBS法で算出した推定トラフ値(トラフ値BS)と1点の測定値(㊶点もしくは㊸点)よりBS法で算出した推定トラフ値(トラフ値BS1)との回帰(18点)

---○--- A,  $y=1.821x-1.151$  ( $R^2=0.845$ )  
—●— B,  $y=1.100x-0.143$  ( $R^2=0.841$ )

表1. 2点の測定値を用いBS法で算出した推定値と1点の測定値(㊶点もしくは㊸点)を用いBS法で算出した推定値の比較

18例	BS推定値-BS1推定値		P値
	mean ± S. D.		
	μ g/mL		
ピーク 値	A点	0.7 ± 1.9	NS
	B点	0.4 ± 0.8	
トラフ 値	A点	0.2 ± 0.8	NS
	B点	0.1 ± 0.6	

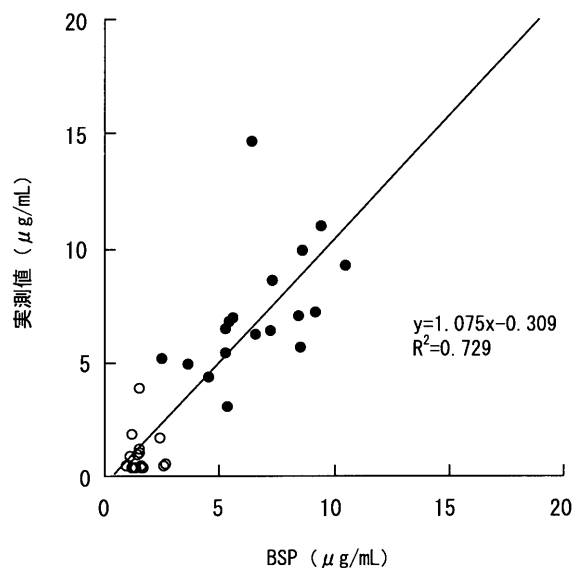


図4. 初期投与と設計時の母集団平均値より算出した採血時における予測血清中濃度(BSP)と実測値の回帰(36点)

○ A点 ● B点

$R^2=0.845$ , 18点), ㊸点( $y=1.100x-0.143$ ,  $R^2=0.841$ , 18点)ともに高い寄与率を示したが、㊸点が㊶点に比べ、傾き、切片がそれぞれ1,0に近かった(図3-b)。また、実測値2点を用いBS法で算出した推定値(BS)と1点を用い算出した推定値(BS1)の差は、ピーク値、トラフ値ともに㊸点が㊶点に比べ小さくなった(表1)。

#### 4. 母集団平均値を用いた初期投与と設計の有用性評価

実測値(y)と母集団平均値を用い算出した採血時における予測血清中濃度(BSP)(x)との回帰式(寄与率)は  $y=1.075x-0.309$  ( $R^2=0.729$ , 36点)であった(図4)。

また、ME, MAE, RMSEは、それぞれ  $0.004\mu\text{g/mL}$ ,  $1.377\mu\text{g/mL}$ ,  $0.324\mu\text{g/mL}$ であった。

## 考 察

実測値とBS法で算出した採血時における推定血清中濃度との回帰式は、切片は小さく、傾きもほぼ1に近い

直線で(図1), 実測値と推定値との差も小さな値となった。今回BS法の解析に用いたハベカシン®TDMソフトは, 患者背景ごとに数種の母集団パラメータを搭載することで, 種々の患者に対応した薬物動態推定が行えるようになっているが, 本検討の18症例においてもそれぞれの患者背景に従い適切に母集団パラメータが選択された結果, BS法により算出される推定値と実測値が良好な適合度を示したと考えられた。また, BS法とSZ法で算出した推定ピーク値間およびトラフ値間の回帰式の傾きはともに1よりもやや大きく(図2a, b), BS法で算出した推定ピーク値間およびトラフ値間は, SZ法で算出した値に比べ高い値を示した。特に推定ピーク値間では, すべての症例でBS法が高くなったが, これは本検討においてSZ法とBS法では, 薬物動態解析に用いるモデルが異なるために生じたと考えられる。なお, 本来ABK薬物動態は, 2-コンパートメントモデルで表されることから<sup>11)</sup>, 患者の血清中ABK濃度はBS法で推定した推移に近い値を示すと思われる。しかし, ABKの効力の指標となる実際のピーク値は, SZ法で推定されるピーク値に近似することから<sup>12)</sup>, BS法の推定ピーク値を7から11  $\mu\text{g/mL}$ に設定し投与計画を行うと実際のピーク値が有効域を下回る可能性がある。本検討症例においても, BS法では推定ピーク値が7  $\mu\text{g/mL}$ を超える症例であっても, SZ法で7  $\mu\text{g/mL}$ 以下となる症例を5例認めた(図2-a)。したがって, BS法を用い投与設計する際には, 実際のピーク値が有効域を下回らないように注意しピーク値を設定する必要があると考えられる。

また, BS法では測定数を1点としても推定血清中ABK濃度を算出することができるため, その1点の測定時間が推定値に及ぼす影響を検討した。その結果, ピーク値の推定では, ㊸点に比べ㊹点を用いた方が測定値2点を用い算出した推定値との相関が高かった。これは㊸点を用いた場合, 分布容積に関する情報が体重のみであるのに対して, ㊹点を用いた場合には実測値が加わったためであると考えられる。一方, トラフ値では, ほとんどの症例で血清中濃度が低い値に収束した結果, ㊹点を用い算出した推定値であっても測定値2点を用い算出した推定値と良好な相関を示した。したがって, 推定性を高めるためには, 点滴投与終了後の測定値を用いることがよいと思われるが, 臨床で行う場合, 安全性・効果の確認等, 血清中ABK濃度測定を実施する目的が明らかな場合には, 目的に合った採血実施時間を考慮する必要がある。

なお, 今回ハベカシン®TDM解析ソフトで求めた母集団平均値から予測した血清中濃度は, 実測値とよく一致したことから, 本ソフトの初期投与設計は有用であると考えられる(図4)。しかし, ㊸点に関しては, 予測値が2  $\mu\text{g/mL}$ 未満であったにもかかわらず, 実測値が2  $\mu\text{g/}$

mLを超えていた症例が1例, ㊹点に関しては, 予測値がほぼ7から12  $\mu\text{g/mL}$ であったにもかかわらず, 実測値が7  $\mu\text{g/mL}$ を下回った症例が2例, 12  $\mu\text{g/mL}$ を上回った症例が1例認められた。したがって, ハベカシン®TDM解析ソフトを用い初期投与設計しても, 早期にTDMを実施し血清中ABK濃度が治療濃度域で推移しているか確認する必要があると思われる。

以上本検討において, ハベカシン®TDMソフトによる初期投与設計機能を評価するとともに, BS法ならびにSZ法で算出した推定ピーク値, トラフ値について比較した結果, ハベカシン®TDMソフトの初期投与設計機能は有用であることが示唆された。また, BS法で算出した推定ピーク値はすべての症例でSZ法で算出した値に比べ高くなったことから, SZ法, ならびに, BS法それぞれに用いる解析モデルの特性に留意し, 投与設計を行う必要があると考えられる。

## 引用文献

- 1) 重野芳輝, 中里博子, 古賀宏延, 渡辺講一, 富田弘志, 福田義昭, 森賢治, 田中光, 藤田紀代, 朝長昭光, 河野茂, 鈴山洋司, 広田正毅, 斎藤厚, 原耕平, 賀来満夫, 草野展周, 能田一夫, 菅原和行, 餅田親子, 山口恵三, 小田敏郎, 中村功, 伊藤直美, 長沢正夫, 林敏明, 須山尚史, HBKに関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への臨床的使用成績, 日本化学療法学会雑誌, **34**, 317-331 (1986).
- 2) 張南薫, 宮下尚夫, 市川敬二, 細川隆, 横尾洋一, 船津雅之, 福永完吾, 国井勝昭, 産婦人科領域におけるHBKの点滴静注療法の検討, 日本化学療法学会雑誌, **34**, 601-606 (1986).
- 3) 糟谷英俊, 菊池賢, 今村強, 川島明次, 藍原康雄, 落合卓, 山口浩司, 深町きく代, 堀智勝, 志関雅幸, 戸塚恭一, 開頭術後MRSA敗血症の2例, 脳神経外科, **28**, 429-434 (2000).
- 4) 松野恒夫, 鈴木成二, 河井重明, 韓秀妃, 水谷義勝, 藤井広久, 高橋正明, アルベカシンの(ABK)の有効な投与法-2-, TDM研究, **15**, 309-313 (1998).
- 5) 緒方宏泰, 奥村勝彦, 薬物血中濃度モニタリングのためのpopulation pharmacokinetics入門, 堀了平監修, 薬業時報社, 東京, 1988, pp. 245-246.
- 6) 南原誠, 池上英文, 川寄英二, 富岡さつき, 下川福子, 田部和久, 硫酸アルベカシンにおける1日1回及び2日に1回投与法の有効性と副作用, TDM研究, **20**, 241-248 (2003).
- 7) 池上英文, 富岡さつき, 川寄英二, 下川福子, 南原誠, 土屋節夫, 田部和久, 感染対策医療チームとの連携による抗MRSA薬のTDM, 日本病院薬剤師会雑誌, **37**, 791-794 (2001).
- 8) 福岡憲泰, 相引眞幸, 川口秀二, 根ヶ山清, 森田修之, 集中治療部重症例におけるアルベカシンの血清中濃度と臨床効果の検討, TDM研究, **19**, 50-57 (2002).

- 9) D.W. Cockcroft, M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron.*, **16**, 31-41 (1976).
- 10) L.b. Sheiner, S.L. Beal, Some suggestions for measuring predictive performance, *J.Pharmacokinet.and Bio-pharm.*, **9**, 503-512 (1981).
- 11) 山本敬, 小山優, 中川圭一, HBK の臨床第一相試験, 日本化学療法学会誌, **34** (S-1), 104-116 (1986).
- 12) 木村利美, “図解よくわかる TDM”, 矢後和夫監修, じほう, 東京, 2004, pp. 14-15.