

β-ラクタム系抗菌薬の標的部位 pharmacokinetics-pharmacodynamics 研究に基づいた個別的至適投与設計

猪川和朗

Personalized Optimization of β-lactam Regimens Based on Studies of the Pharmacokinetics-pharmacodynamics at the Target Sites

Kazuro IKAWA

Department of Clinical Pharmacotherapy, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan

(Received March 4, 2009)

β-Lactam antibiotics are used for the treatment of various infections such as intra-abdominal infections and bacterial meningitis. β-Lactams act at the infection site and their antibacterial effects relate to the exposure time during which the drug concentrations remain above the minimum inhibitory concentration for bacteria ($T > MIC$). The penetration into and exposure of β-lactams at the target sites, such as the abdominal cavity and the cerebrospinal space, are therefore considered to be good indicators of their efficacies. However, earlier clinical research has focused primary on the drug concentrations in plasma. We therefore examined the pharmacokinetics-pharmacodynamics of β-lactams at the target sites, and analyzed them using a population pharmacokinetic modeling and statistical technique called Monte Carlo simulation. This review summarizes our recent findings on carbapenem and cephem antibiotics in peritoneal and cerebrospinal fluids, and our new approaches to personalize and optimize β-lactam dosing regimens based on their site-specific pharmacokinetic-pharmacodynamic profiles.

Key words—β-lactam; population pharmacokinetics; Monte Carlo simulation

1. はじめに

感染症を重篤化させないために有効な抗菌治療を確実にを行い、耐性菌の出現を抑え、優れた費用対効果を実現することは、医療現場のみならず感染症患者の多い高齢社会からの要求である。しかし、薬剤毎に投与量の範囲は定められているものの、投与設計に関する具体的な情報が乏しい現状では、適正な抗菌薬療法の実現は容易でない。

抗菌薬は、薬物濃度と薬理作用の間に良好な相関があることが示され、時間依存的な抗菌作用を示すβ-ラクタム系抗菌薬などでは、薬物濃度が細菌の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration; MIC) を上回る時間 (time above MIC: $T > MIC$) が抗菌効果の指標となることが示されてき

た (Fig. 1).¹⁾ このため、抗菌薬療法を適正化する新しいアプローチとして、薬物動態学 (pharmacokinetics; PK) と薬力学 (pharmacodynamics; PD) を統合した PK-PD 研究が発展してきた。²⁾ しかし、近年行われてきたヒトでの PK-PD 研究は「健康成人 (第 I 相試験)」での「血中薬物濃度デー

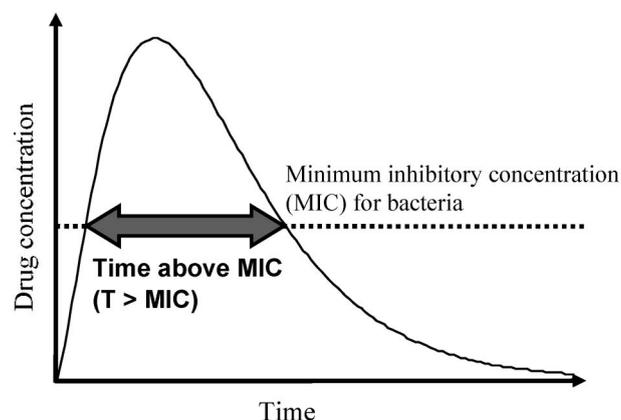


Fig. 1. Time above MIC ($T > MIC$) as Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameter for β-lactams

広島大学大学院医歯薬学総合研究科臨床薬物治療学 (〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3)

e-mail: ikawak@hiroshima-u.ac.jp

本総説は、平成 20 年度日本薬学会中国四国支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

タ」のみに基づく解析がほとんどであった。実際の投与対象となる「患者」で、かつ、薬理作用が最も相関する「標的部位での薬物濃度データ」は皆無であり、部位特異的な PK-PD 解析も行われていなかった。特に β -ラクタム系抗菌薬は、抗菌薬のなかで最も使用されているにも係わらず、特定薬剤治療管理料の対象薬（バンコマイシンなど）に比べて、ヒトでの PK-PD 研究そのものが遅れていた。

そこでわれわれは、 β -ラクタム系抗菌薬の個別的至適投与設計を目指して、患者の組織体液中薬物濃度をモニターし、標的部位固有の PK-PD 解析を行うことで、治療状況別での投与法の妥当性を検討してきた。本稿では、これらの研究成果の一部を紹介する。

2. 対象と方法

すべての試験は、広島大学臨床研究倫理審査委員会の承認の後、被験者又はその法定代理人の同意の下に、医師の協力を得て実施された。 β -ラクタム系抗菌薬（meropenem, imipenem, doripenem, biapenem, cefotiam, flomoxef, cefepime 又は cefozopran）を消化器外科患者または脳神経外科患者に点滴静注し、血液及び体液（腹水又は脳脊髄液）を経時的に採取した。血漿、腹水および脳脊髄液中の薬物濃度は、われわれが新たに開発した限外ろ過法³⁻⁶⁾などを用いた高速液体クロマトグラフィーにより測定し、3-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析に供した（Fig. 2は血漿及び腹水中薬物濃度の同時解析を示す）。そして、薬物動態パラメータと細菌データを用いた「モンテカルロシミュレーション」（モンテカルロ法によるランダムサンプリングを用いて PK-PD パラメータの分布を推定するシミュレーション）により、標的部位における $T > MIC$ の分布を評価した（Fig. 3は腹水中における殺菌的 $T > MIC$ の分布の評価を示す）。

以下、PK-PD 解析の方法論について補足説明する。従来の PK-PD 解析では、被験者毎に薬物動態パラメータを求め、その平均値および標準偏差を使用していたが、この標準2段階法では分散の推定精度に問題があった。そこで本研究では、すべての患者のデータをまとめて処理し、薬物動態パラメータの平均値と分散（個体間・個体内変動）を同時に解析する固定効果・変量効果混合モデリングを行うことで、薬物動態パラメータのより精密な推定と集団

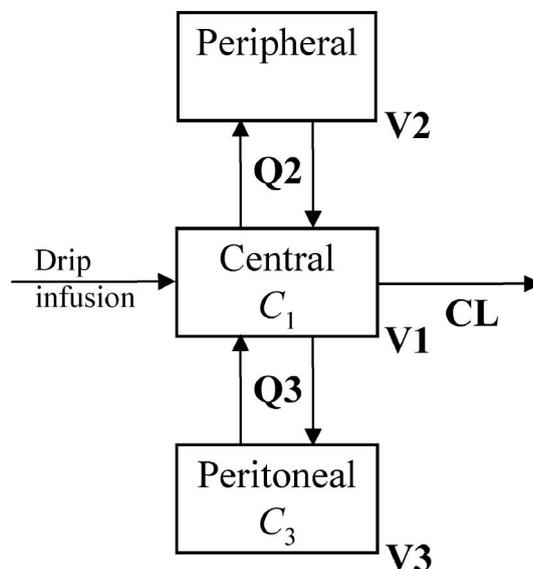


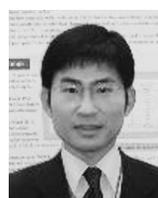
Fig. 2. Three-compartment Pharmacokinetic Model for Plasma (C_1) and Peritoneal Fluid (C_3) Drug Concentration Data

CL: clearance from the central compartment, Q2 and Q3: inter-compartmental clearances, V1, V2 and V3: volumes of distribution of the central, peripheral and peritoneal compartments.

特性の把握が可能となり、動態に影響を与える因子（共変量）の解析も可能となった。

また、従来のモンテカルロシミュレーションでは、簡素な近似式²⁾で $T > MIC$ を計算していたため、 $T > MIC$ の推定精度に問題があった。そこで本研究では、シミュレーション試行（計 10000 例）毎に、標的部位での薬物濃度推移曲線を描かせることで、より精密な $T > MIC$ （各薬物の消失半減期に応じて投与後 3 日目までの 24 時間区間あたり）の推定が可能となった。さらに、実地臨床に即した有用な情報を得るために、2つの治療状況別に次のとおりシミュレーションを行った。

- (i) 原因菌の MIC が既知または想定可能な状況（確定的治療）：特定の MIC における標的部位での『目標達成確率』を算出し、各投与法



猪川和朗

平成 6 年 3 月に徳島大学大学院博士前期課程を修了後、大分大学病院に薬剤師として勤務。博士（薬学）を取得後、平成 11 年 9 月より厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構に勤務。平成 15 年 7 月より広島大学大学院医歯薬学総合研究科臨床薬物治療学に勤務（現在は准教授）。専門領域は臨床薬理学及び医薬品情報学。

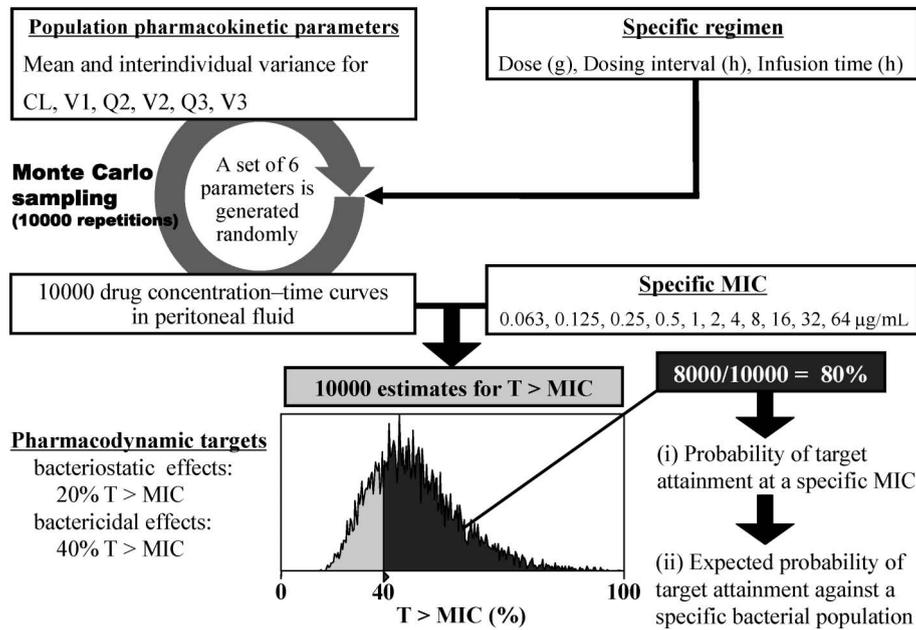


Fig. 3. Schematic Diagram of Monte Carlo Simulation to Predict (i) Probability of Target Attainment in Peritoneal Fluid at a Specific MIC and (ii) Expected Probability of Target Attainment in Peritoneal Fluid against a Specific Bacterial Population

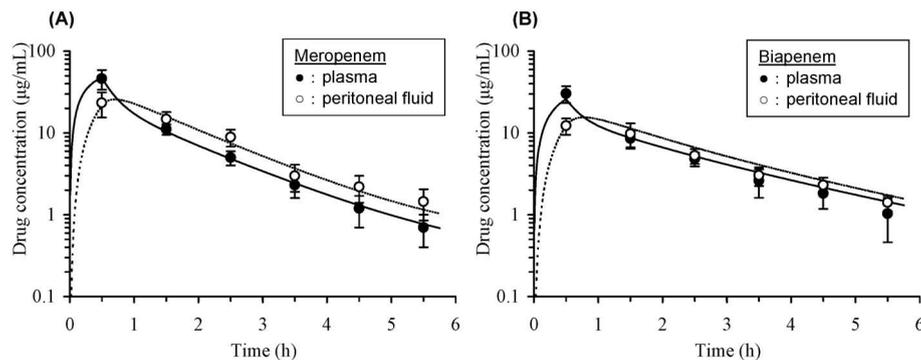


Fig. 4. Observed Concentrations in Plasma and Peritoneal Fluid for (A) Meropenem ($n=8$ at $0.5\text{ g}/0.5\text{ h}$) and (B) Biapenem ($n=10$ at $0.3\text{ g}/0.5\text{ h}$)

The simulation curves for biapenem are illustrated using the mean fixed-effects parameters in the case of creatinine clearance of $90\text{ ml}/\text{min}$.

における有効性を評価した (Fig. 3は、腹水中での $T > \text{MIC}$ が殺菌作用発現に必要な 40% ⁷⁾を満たした例数が 8000 であった場合に、『目標達成確率』が $8000\text{ 例}/10000\text{ 例} = 80\%$ となることを示す)。そして、 80% 以上の目標達成確率が得られる MIC の最大値を『標的部位ブレイクポイント』^{8,9)}と定義し、投与設計の指標とした。

- (ii) 原因菌の MIC が不明な状況 (経験的治療) : 各原因菌に対する有効性の確率は、各菌の全株数に占める各 MIC の分率に、各 MIC での目標達成確率を乗じた値を総計した『有効

反応期待確率』として算出し、投与設計の指標とした。

3. 腹腔内 PK-PD 解析

消化器外科患者における血漿及び腹水中 meropenem 濃度推移を Fig. 4(A)に示す。Meropenem の腹腔内への移行は急速かつ良好で、点滴終了後 0.25 時間以降は腹水中濃度が血漿中濃度よりも高く維持されることが明らかとなった。モンテカルロシミュレーションによって、各 meropenem 投与方法における腹水中での静菌的目標達成確率 [Fig. 5(A)] 及び殺菌的目標達成確率 [Fig. 5(B)] が算出され、承認最小用量、最大用量及び変則投与方法で

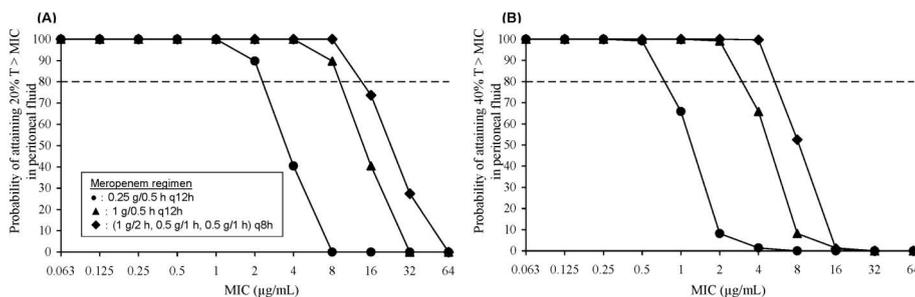


Fig. 5. Probabilities of Attaining (A) Bacteriostatic 20% $T > MIC$ and (B) Bactericidal 40% $T > MIC$ in Peritoneal Fluid at a Specific MIC for Meropenem Regimens

Table 1. Site-specific (bacteriostatic/bactericidal) Breakpoints for the Minimum Approved Dosage, Maximum Approved Dosage and Unconventional Regimen

Drug Regimen	Site-specific Breakpoint ($\mu\text{g/ml}$)	
	Bacteriostatic	Bactericidal
Meropenem		
Minimal 0.25 g/0.5 h q12h	2	0.5
Maximal 1 g/0.5 h q12h	8	2
Unconventional (1 g/2 h, 0.5 g/1 h, 0.5 g/1 h) q8h	8	4
Imipenem		
Minimal 0.25 g/0.5 h q12h	2	0.5
Maximal 1 g/0.5 h q12h	8	2
Unconventional (1 g/2 h, 0.5 g/1 h, 0.5 g/1 h) q8h	8	4
Doripenem		
Minimal 0.25 g/0.5 h q12h	2	0.5
Maximal 0.5 g/0.5 h q8h	8	2
Unconventional (1 g/2 h, 0.25 g/1 h, 0.25 g/1 h) q8h	8	2

Bacteriostatic/bactericidal breakpoint: the highest MIC value at which the probability of attaining the bacteriostatic/bactericidal target (20%/40% $T > MIC$) in peritoneal fluid was $\geq 80\%$, q12h: every 12 h, q8h: every 8 h.

の標的部位ブレイクポイントが決定された (Table 1). その結果, 1日総量が同じく 2 g であっても, 1 g/0.5 h の 12 時間間隔 (q12h) 投与方法より, (1 g/2 h, 0.5 g/1 h, 0.5 g/1 h) の 8 時間間隔 (q8h) 投与方法の方が, ブレイクポイント値が大きかった. これは, 投与回数及び点滴時間の増加が β -ラクタム系抗菌薬の治療効果を増加させることを示唆するものである. Imipenem¹⁰⁾ 及び doripenem¹¹⁾ についても, 同様の高い移行性が明らかとなり, 標的部位ブレイクポイントが設定された (Table 1).

一方, biapenem の腹腔内への移行も急速かつ良好であったが [Fig. 4(B)], 母集団薬物動態解析の結果, クリアランス (CL) がクレアチンクリアランス (CLcr) に依存したため [CL (l/h) = 0.036 \times CLcr (ml/min) + 4.88],¹²⁾ 患者の腎機能によって標的部位ブレイクポイントが異なることが示された

Table 2. Site-specific Bactericidal Breakpoints for Biapenem Regimens in Peritoneal Fluid of Patient Populations with Various Degrees of Serum Creatinine Clearance (CLcr)

Biapenem Regimen (0.5-h infusion)	Site-specific Bactericidal Breakpoint ($\mu\text{g/ml}$)		
	CLcr = 120 ml/min	CLcr = 90 ml/min	CLcr = 60 ml/min
0.3 g q12h	1	2	2
0.3 g q8h	2	4	4
0.6 g q12h	2	4	4
0.6 g q8h	4	8	8

The mean fixed-effects parameters for biapenem were CL (l/h) = 0.036 \times CLcr (ml/min) + 4.88, V1 (l) = 6.95, Q2 (l/h) = 2.05, V2 (l) = 3.47, Q3 (l/h) = 13.7 and V3 (l) = 5.91.

(Table 2).

また, セフェム系抗菌薬に関しては, 腹膜炎の主な原因菌である大腸菌及びクレブシエラ属の MIC

分布に対して80%以上の有効反応期待確率を得るための投与法(0.5時間点滴)は, cefotiam¹³⁾で1g q8h, flomoxef⁹⁾で2g q12h, cefepime¹⁴⁾で0.5g q12h, ceftazidime¹⁵⁾では0.5g q12hであった。これら薬剤の2g q12hにおける標的部位ブレイクポイントは, それぞれ0.25 µg/ml, 2 µg/ml, 4 µg/ml, 8 µg/mlと大きく異なることが示された。

4. 脳脊髄腔内 PK-PD 解析

脳神経外科患者における meropenem¹⁶⁾及び biapenem¹⁷⁾の血漿及び脳脊髄液中濃度推移を Fig. 6に示す。腹腔内への移行 (Fig. 4)とは異なり, 両薬剤の脳脊髄腔内への移行及び消失は緩やかであることが明らかとなった。Meropenemの場合, 薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) 比の平均値は, 腹水/血漿で0.92, 脳脊髄液/血漿では0.10と大きく異なった。

脳脊髄腔内においてβ-ラクタム系抗菌薬が十分な殺菌作用を発現するためには常に細菌のMICを上回る薬物濃度が維持される必要があるため,¹⁸⁾100% T>MICを目標値としたモンテカルロシミュレーションを行った。その結果 (Table 3), 髄膜炎の主な原因菌である肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) (meropenem MIC₉₀=0.5 µg/ml; biapenem MIC₉₀=0.25 µg/ml), 髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) (meropenem MIC₉₀=0.016 µg/ml; biapenem MIC₉₀=0.032 µg/ml) 及び大腸菌 (*Escherichia coli*) (meropenem MIC₉₀=0.032 µg/ml; biapenem MIC₉₀=0.063 µg/ml) のMIC分布に対して80%以上の有効反応期待確率を得るための投与法は, meropenemで0.5g q8h, biapenemでは0.6g q8h

であった。しかし, 頻度は低いものの原因菌が緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) (meropenem MIC₉₀=16 µg/ml; biapenem MIC₉₀=16 µg/ml) の場合には, 両薬剤ともに大幅な増量の必要性が示唆された。

5. おわりに

以上の結果を総括する。1) 抗菌薬の動態は組織体液(腹腔内及び脳脊髄腔内)によっても大きく異なり, 血中濃度から画一的に組織体液中濃度を予測することは困難であるため, 従来行われてきた血中濃度のみに基づくPK-PD評価は不適切である。2) 腹膜炎及び髄膜炎治療の標的となる部位固有のPK-PD解析を行うことで, 80%以上の有効率が期待できる『標的部位ブレイクポイント』が創設された。この値を参考にすることで, 個々の患者での既知または想定MICに応じた最適な薬剤とその投与法の選択が可能となり得る。3) MICに関する情報が乏しい治療状況における, 原因菌の薬剤感受性や患者の生理機能に応じた個別的な投与法が示された。4) 投与回数及び点滴時間を増加させ, 投与法を工夫することで, β-ラクタム系抗菌薬による治療効果が最大化される。

近年, 多くの学会・団体で, 化学療法・感染症領域の専門資格制度が発足するなど, 薬剤師・薬学研究者に対して, その専門知識・技術を活かした抗菌薬療法への貢献が求められている。われわれは, 本研究の知見を実地に活用してもらうために, PK-PDソフトウェアを開発し, 臨床現場に提供している。^{19,20)}これにより, 抗菌薬の体内濃度が必ずしも測定できなくても, MICの分布データや患者の検査データを用いたモンテカルロシミュレーションを

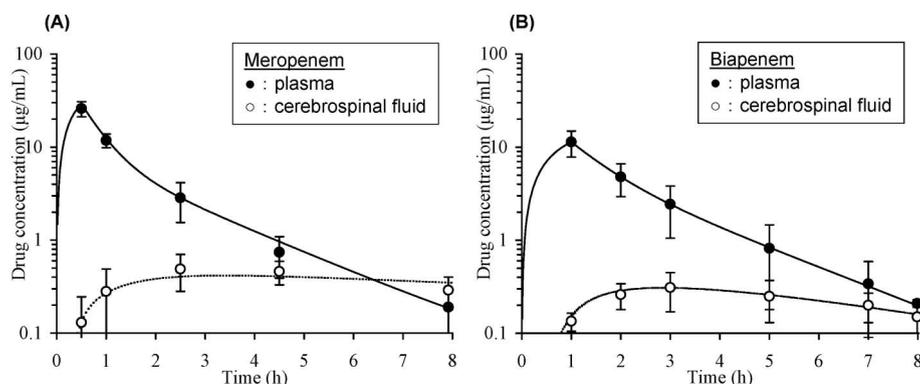


Fig. 6. Observed Concentrations in Plasma and Cerebrospinal Fluid, and Simulation Curves Using Each Mean Fixed-effects Parameters for (A) Meropenem ($n=6$ at 0.5 g/0.5 h) and (B) Biapenem ($n=5$ at 0.3 g/1 h)

Table 3. Expected Population Probabilities of Attaining the Bactericidal Target (100% T>MIC) in Cerebrospinal Fluid against *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Using Different Drug Regimens

Drug Regimen (0.5-h infusion)	Expected Population Probability of Attaining the Bactericidal target (%)			
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>N. meningitidis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Meropenem				
0.5 g q8h	87.3	99.9	96.0	47.9
1 g q8h	94.2	99.9	96.8	61.2
2 g q8h	97.6	99.9	98.0	71.0
Biapenem				
0.3 g q8h	76.9	99.3	95.4	11.4
0.6 g q8h	90.4	99.9	98.6	30.5
0.9 g q8h	95.2	99.9	99.4	43.4

行うことで、個別的で至適な投与方法の設計が臨床現場において実現されることを期待している。

謝辞 本研究は広島大学大学院医歯薬学総合研究科臨床薬物治療学研究室で行われたものであり、終始ご指導を賜りました森川則文 教授に深甚なる謝意を表します。また、池田佳代 助教をはじめ、同研究室の在学学生及び卒業生の皆様に深く感謝いたします。さらに、共同研究者である広島大学病院消化器外科及び脳神経外科の先生方に厚くお礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Craig W. A., *Clin. Infect. Dis.*, **26**, 1–10 (1998).
- 2) Turnidge J. D., *Clin. Infect. Dis.*, **27**, 10–22 (1998).
- 3) Ikeda K., Ikawa K., Ikeda A., Nishikawa Y., Morikawa N., *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, **844**, 148–152 (2006).
- 4) Ikeda K., Ikawa K., Morikawa N., Miki M., Nishimura S., Kobayashi M., *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, **856**, 371–375 (2007).
- 5) Ikeda K., Morikawa N., Kuribayashi M., Ikawa K., Nomura K., Taniwaki M., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **45**, 811–816 (2007).
- 6) Ikeda K., Ikawa K., Morikawa N., Kameda K., Urakawa N., Ohge H., Sueda T., *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, **867**, 20–25 (2008).
- 7) Zhanel G. G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D. J., Noreddin A. M., Karlowsky J. A., *Drugs*, **67**, 1027–1052 (2007).
- 8) Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Ohge H., Sueda T., *J. Infect. Chemother.*, **14**, 330–332 (2008).
- 9) Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Ohge H., Sueda T., *J. Infect. Chemother.*, **14**, 141–146 (2008).
- 10) Ikawa K., Morikawa N., Sakamoto K., Ikeda K., Ohge H., Takesue Y., Sueda T., *Chemotherapy*, **54**, 131–139 (2008).
- 11) Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Ohge H., Sueda T., *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **62**, 292–297 (2008).
- 12) Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Ohge H., Sueda T., *Int. J. Antimicrob. Agents*, **32**, 339–343 (2008).
- 13) Ikawa K., Morikawa N., Fukuhara K., Hayato S., Ikeda K., Soga Y., Ohge H., Sueda T., *J. Chemother.*, **20**, 319–323 (2008).
- 14) Ikawa K., Morikawa N., Hayato S., Ikeda K., Ohge H., Sueda T., *Int. J. Antimicrob. Agents*, **30**, 270–273 (2007).
- 15) Ikawa K., Morikawa N., Matsuda S., Ikeda K., Ohge H., Sueda T., *Int. J. Antimicrob. Agents*, **30**, 352–355 (2007).
- 16) Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Tsumura R., Shibukawa M., Iida K., Kurisu K., *Int. J. Antimicrob. Agents*, **32**, 96–98 (2008).
- 17) Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Katagiri M., Kiya K., Isobe N., Mizoue T., Kondo H., Takano M., *Int. J. Antimicrob. Agents*

- (2009). (in press) doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.02.001
- 18) Lutsar I., McCracken G. H. Jr., Friedland I. R., *Clin. Infect. Dis.*, **27**, 1117–1127 (1998).
- 19) Ikawa K., Morikawa N., Hayato S., Nishikawa Y., Ikeda K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 622–628 (2006).
- 20) Morikawa N., Kurihara N., Ikawa K., Ikeda K., *Jpn. J. Ther. Drug Monit.*, **24**, S105–S105 (2007).