

モンテカルロシミュレーション法によるメロペネムの 最適な投与方法の検討

三嶋廣繁

岐阜大学生命科学総合研究支援センター 嫌気性菌研究分野

岐阜大学医学部附属病院成育医療科・女性科

戸塚恭一

東京女子医科大学感染対策部 感染症科

(2005年2月15日受付)

モンテカルロシミュレーション法により、大腸菌および緑膿菌に対するメロペネムの各種投与方法において各%T>MICが得られる確率を計算した。

薬物動態パラメータは健康成人データより、MIC分布は各種注射用抗菌薬に対する2002年臨床分離株の感受性サーベイランスより引用した。大腸菌においては静菌効果が得られる30%T>MICと殺菌効果が得られる50%T>MICは全ての投与方法で高い値が得られたが、緑膿菌においては1000 mg(3時間点滴)3回/day投与が最も高い確率が得られた。今後は臨床においてこれらの投与方法の検証が必要である。

抗菌薬の薬物動態 Pharmacokinetics (PK: C_{max} (最高血中濃度), AUC (血中濃度時間下面積), T_{1/2} (半減期)) と薬力学 Pharmacodynamics (PD: MIC: minimum inhibitory concentration (最小発育阻止濃度), time-killing-curve (殺菌曲線) など) に関する研究は、1990年代より急速な進歩を遂げ、感染症の適切な治療および新規抗菌薬の開発上市に多大な貢献を果たしてきた。これらの研究の中で特筆すべき成果の一つは、*in vivo*における抗菌薬の殺菌作用に相関するPK/PDパラメータの解明であり、アミノグリコシド薬、フルオロキノロン薬はC_{max}/MICまたは24時間AUC/MIC、β-ラクタム薬は投与間隔に対するMICを超える時間の比率Time above MIC% (%T>MIC)である

ことが明らかとなった¹⁾。

その結果、患者における血中濃度の平均的な値から算出したパラメータであるC_{max}, AUC, T_{1/2}などに基づいた薬物動態学的な特性と、ブレイクポイント値やMIC₅₀, MIC₉₀などの薬力学的な特性から、抗菌薬の治療効果のある程度予測することが可能となった。

しかし、実際には血中濃度推移も感染菌種に対する抗菌薬のMICも、症例毎に異なる分布を示すため、近年、より精度の高い治療効果を予測するため、これらの分布を考慮したモンテカルロシミュレーション法を用いた解析がなされている。モンテカルロシミュレーション法では、母集団の薬物動態パラメータ (V_d: 分布容積, CL_t: クリアラン

スなど)の分布と、薬力学パラメータ(臨床分離株における抗菌薬のMIC)の分布に従って乱数を発生させて、擬似的に1,000例、5,000例あるいは10,000例といった患者集団に抗菌薬を様々な用法・用量で投与した時のPK/PDパラメータを算出することにより、これらの患者集団において、有効性が得られる確率が計算できる^{2,3)}。すなわち、モンテカルロシミュレーション法では、実際に抗菌薬を患者に投与する前に最適な治療が受けられる確率を求めることができる。また、抗菌薬の投与方法において、期待できる有効性を定量的に比較検討することができるため、個々の感染症に対する最適な抗菌薬の選択およびその投与方法の設計に有効なツールの一つとなりうる。

今回、我々は、本邦の健康成人におけるメロペネムの薬物動態パラメータと、本邦で臨床分離された大腸菌、緑膿菌のメロペネムの感受性データより、モンテカルロシミュレーション法により、これらの細菌による感染症に対するメロペネムの最適な投与方法を検討した。

I. 材料および方法

健康成人の薬物動態パラメータ(Two-compartment open model 解析)⁴⁾(表1)から、モンテカルロシミュレーション法により、Vd(分布容積:L)、CLt(クリアランスL/h)の確率分布に対数正規分布を、f(蛋白結合率)の範囲に一様分布を適用し、

表2に示すメロペネムの各投与方法別に10,000例の血中遊離体濃度推移を発生させた。メロペネムの投与方法は、1回0.5時間点滴の500mg(0.5hr)2回/day、500mg(0.5hr)3回/day、1000mg(0.5hr)2回/day、1000mg(0.5hr)3回/dayと、メロペネムの%T>MICを最大化するためには1回3時間点滴が最適との報告⁵⁾があるため、1回3時間点滴の500mg(3hrs)2回/day、500mg(3hrs)3回/day、1000mg(3hrs)2回/day、1000mg(3hrs)3回/dayについて検討した。

また各種注射用抗菌薬に対する2002年臨床分離株の感受性サーベイランス⁶⁾で検討された各種臨床分離株の中から、感受性の差異の影響について

表1. メロペネムの薬物動態パラメータ⁴⁾

1回投与量 (mg)	Vd (L)	CLt (L/h)	f (%)
500	22.00±2.98	14.88±1.54	2-5
1000	25.59±3.45	17.46±2.17	

表2. メロペネムの投与方法

1回投与量 (mg)	点滴時間 (hr)	1日投与回数
500	0.5	2
		3
		2
1000	0.5	3
		2
500	3.0	2
		3
		2
1000	3.0	3

表3. 各種注射用抗菌薬に対する2002年臨床分離株の感受性サーベイランス⁶⁾より
～大腸菌129株、緑膿菌280株に対するメロペネムのMIC分布～

MIC μg/ml	<0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	MIC ₉₀ μg/ml
大腸菌	1	23	92	12	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06

MIC μg/ml	<0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	MIC ₉₀ μg/ml
緑膿菌	2	10	43	83	49	22	18	27	17	4	2	0	3	8

比較検討するため、メロペネムに対して感受性の高い細菌として大腸菌(129株:MIC₉₀:0.06 μg/ml)、比較的感受性の低い細菌として緑膿菌(280株:MIC₉₀:8 μg/ml)に着目し、これらの臨床分離株に対するメロペネムのMIC分布データ(表3)から、モンテカルロシミュレーション法により10,000例のMICを発生させた。

10,000例の血中濃度推移とMICからKUTIらの方法^{2,3)}を用いて、メロペネムの投与方法別に %T>MIC が 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100% 得られる確率である Target Attainment% (TA%) を各々算出し、CRAIG のデータ⁷⁾に基づいて、グラム

陰性桿菌においては %T>MIC が約 30% あれば bacteriostatic responses (静菌効果) が、約 50% あれば bactericidal responses (殺菌効果) が得られることから、TA30% と TA50% に着目して解析した²⁾。モンテカルロシミュレーションは Crystal Ball 2000 (株式会社構造計画研究所:東京)を用いた。

II. 結果

モンテカルロシミュレーション法を用いて、メロペネムの投与方法別に、各 %T>MIC における TA% を算出し、その最適な投与方法を検討した。

図1. 大腸菌 メロペネム投与方法別 各 %T>MIC における TA% (1回0.5時間点滴投与)

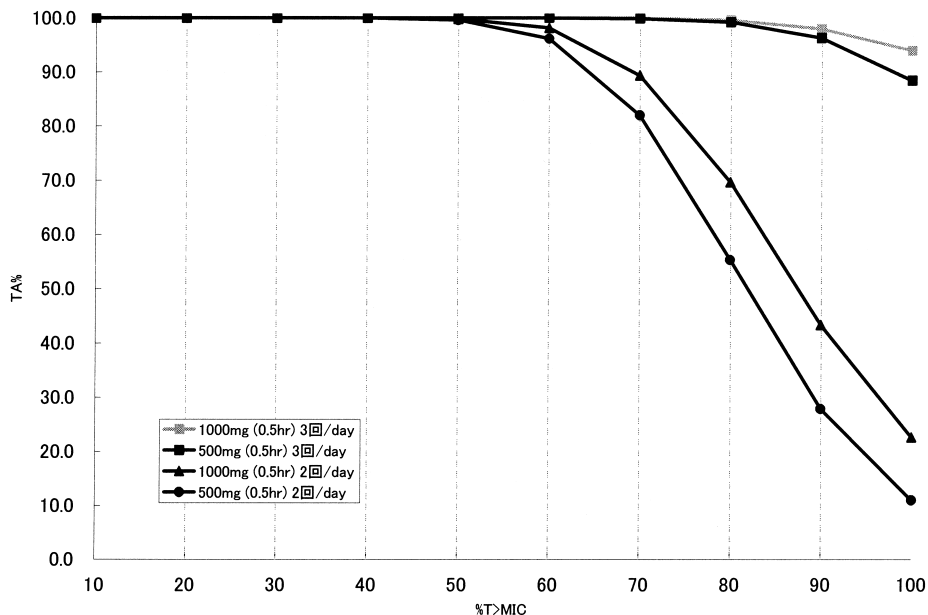


表4. 大腸菌 メロペネム投与方法別 %T>MIC 30, %T>MIC 50 における TA% (1回0.5時間点滴投与)

%T>MIC			30	50
1回投与量(mg)	1回点滴時間(hr)	1日投与回数	TA%	
1000	0.5	3	100	100
500			100	100
1000		2	100	99.8
500			100	99.6

大腸菌におけるメロペネム1回0.5時間点滴投与の場合

大腸菌において、メロペネム1回0.5時間点滴投与の検討結果を図1,表4に示した。

TA30%は全ての投与方法で100%であった。

またTA50%は、500mg(0.5hr)2回/day:99.6%、1000mg(0.5hr)2回/day:99.8%の順に高い値が得られ、500mg(0.5hr)3回/day、1000mg(0.5hr)3回/dayは100%で、TA30%と同様に全ての投与方法でおおむね100%であった。

緑膿菌におけるメロペネム1回0.5時間点滴投与の場合

緑膿菌において、メロペネム1回0.5時間点滴投与の検討結果を図2,表5に示した。

TA30%は、500mg(0.5hr)2回/day:70.1%、1000mg(0.5hr)2回/day:75.8%、500mg(0.5hr)3回/day:78.7%、1000mg(0.5hr)3回/day:84.2%の順に高い値が得られた。

TA50%は、500mg(0.5hr)2回/day:26.5%、1000mg(0.5hr)2回/day:41.9%、500mg(0.5hr)3回/day:65.5%、1000mg(0.5hr)3回/day:72.1%

図2. 緑膿菌 メロペネム投与方法別 各%T>MICにおけるTA%(1回0.5時間点滴投与)

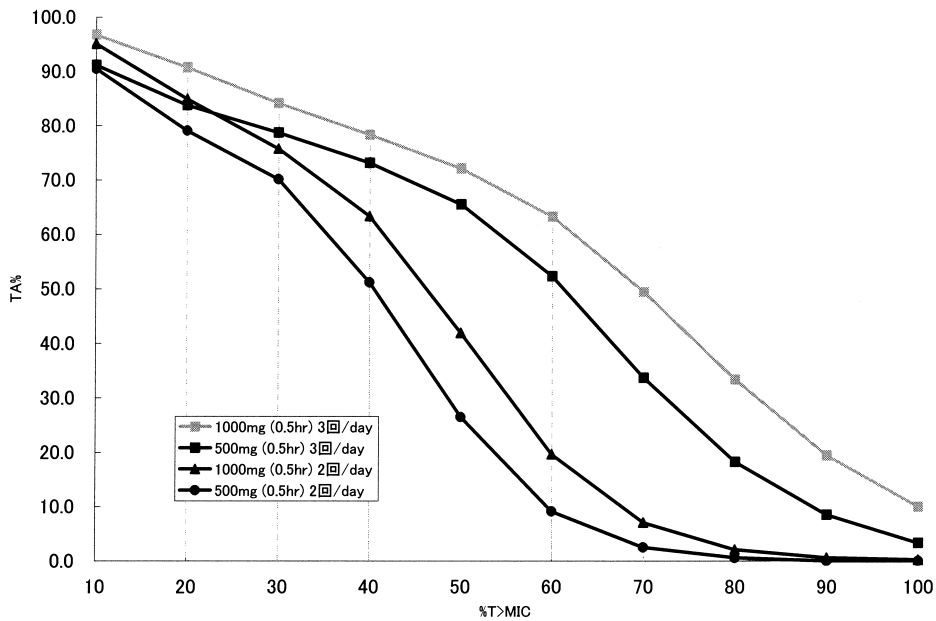


表5. 緑膿菌 メロペネム投与方法別 %T>MIC 30, %T>MIC 50におけるTA%(1回0.5時間点滴投与)

%T>MIC			30	50
1回投与量(mg)	1回点滴時間(hr)	1日投与回数	TA%	
1000	0.5	3	84.2	72.1
500			78.7	65.5
1000		2	75.8	41.9
500			70.1	26.5

の順に高い値が得られた。なお TA50% においては、1日投与量が1500mgでも3回/dayに分割投与することにより、1日投与量2000mg(1000mg 2回/day)よりも格段に高い値が得られた。

大腸菌におけるメロペネム1回3時間点滴投与の場合

大腸菌において、メロペネム1回3時間点滴投与の検討結果を図3、表6に示した。

TA30%、TA50%共に、全ての投与方法で100%であった。

緑膿菌におけるメロペネム1回3時間点滴投与の場合

緑膿菌において、メロペネム1回3時間点滴投与の検討結果を図4、表7に示した。

TA30%は500mg(3hrs)2回/day: 78.3%, 500mg(3hrs)3回/day: 81.1%, 1000mg(3hrs)2回/day: 82.8%, 1000mg(3hrs)3回/day: 91.1%の順に高い値が得られた。

TA50%は、500mg(3hrs)2回/day: 60.4%, 1000mg(3hrs)2回/day: 69.6%, 500mg(3hrs)3回/day: 75.4%, 1000mg(3hrs)3回/day: 81.4%の順に高い

図3. 大腸菌 メロペネム投与方法別各 %T>MIC における TA% (1回3時間点滴投与)

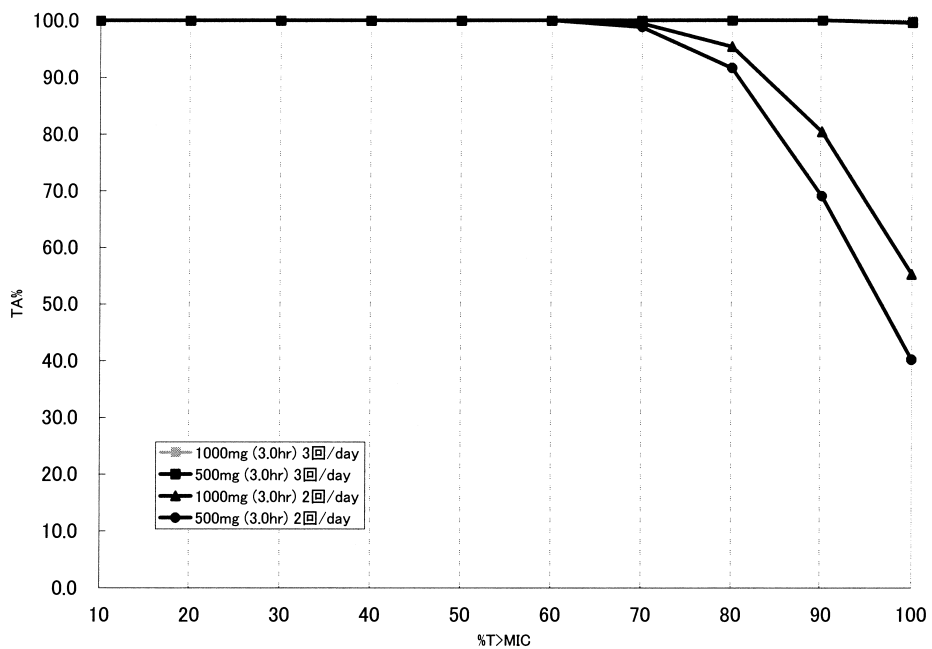


表6. 大腸菌 メロペネム投与方法別 %T>MIC 30, %T>MIC 50 における TA% (1回3時間点滴投与)

%T>MIC			30	50
1回投与量(mg)	1回点滴時間(hr)	1日投与回数	TA%	
1000	3.0	3	100	100
500			100	100
1000		2	100	100
500			100	100

図4. 緑膿菌 メロペネム投与方法別 各 %T>MIC における TA% (1回3時間点滴投与)

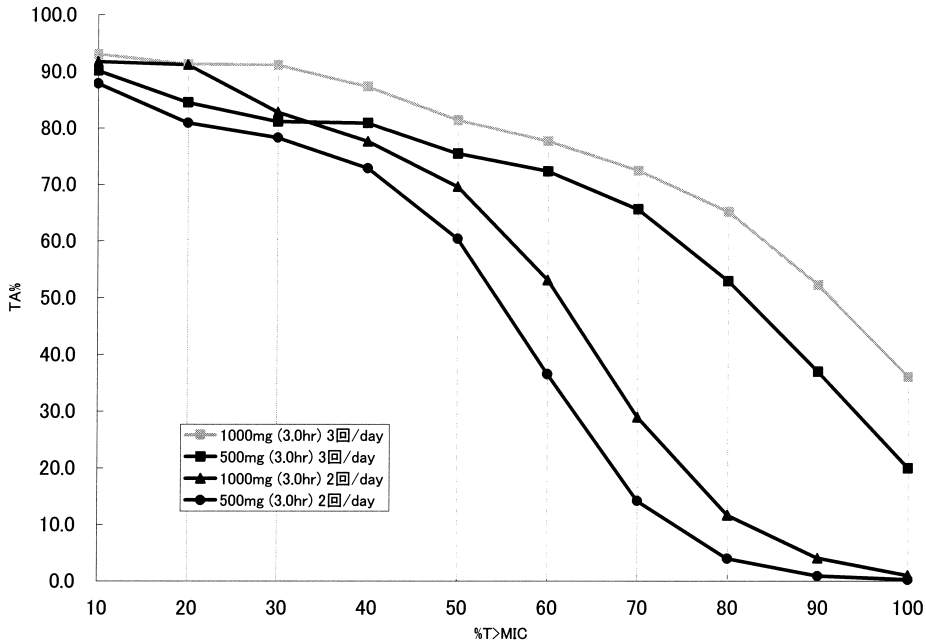


表7. 緑膿菌 メロペネム投与方法別 %T>MIC 30, %T>MIC 50 における TA% (1回3時間点滴投与)

%T>MIC			30	50
1回投与量(mg)	1回点滴時間(hr)	1日投与回数	TA%	
1000	3.0	3	91.1	81.4
500			81.1	75.4
1000		2	82.8	69.6
500			78.3	60.4

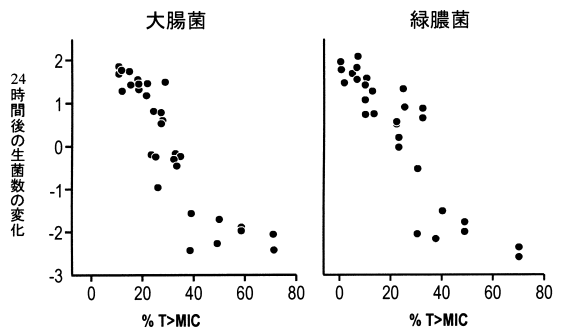
値が得られた。

III. 考察

CRAIG は好中球減少マウスの肺または大腿部に大腸菌および緑膿菌を接種した感染モデルにおいて、メロペネムの1回投与量や投与間隔を変化させ、様々な%T>MICを設定して24時間後の生菌数の変化を観察した(図5)。

その結果、大腸菌および緑膿菌などのグラム陰性桿菌においては、メロペネムの殺菌作用は他の

図5. メロペネムの殺菌作用と %T>MIC



WA.CRAIG et al. ICAAC Abstr A-91,1994

カルバペネム薬と同様に %T>MIC と正の相関関係にあり, %T>MIC が 20~30% あれば細菌の増殖は抑制され生菌数は治療前後で変化しない bacteriostatic effect(静菌作用) が得られることを明らかにした。

また, ARIANOらはメロペネムを投与した60例の菌血症をレトロスペクティブに解析し, その治療効果と %T>MIC の相関性について検討した⁸⁾。その結果, 治療効果は %T>MIC が 0~51% の場合は 30%, %T>MIC が 51~75% の場合は 63%, %T>MIC が 76~100% の場合は 80% であった。つまり ARIANOらの報告は, 敗血症などの重症感染症をより確実に治癒させるためには, メロペネムの最大殺菌効果が期待される 50% 以上の %T>MIC が必要であることを示唆している。

以上のことより, 免疫能がある程度保たれた感染症の場合には %T>MIC が 30% あれば治癒するが, 重症感染症や基礎疾患を有する感染症, 高齢者の感染症など宿主の免疫能が低下している感染症を治癒させるには, 殺菌効果が得られる %T>MIC が 50%, もしくは最大殺菌効果が得られる 50% 以上の %T>MIC が必要であると考えられる。

従来, β -ラクタム薬においては, 各投与方法における血中濃度推移と, ブレイクポイント値や MIC₅₀, MIC₉₀ などから %T>MIC を算出し, 治療効果を予測していた。しかし, 血中濃度推移も, 細菌に対する抗菌薬の MIC も, 症例毎に異なる値を示す分布集団であることから, 近年, これらの分布を考慮してより精度の高い治療効果を予測するため, モンテカルロシミュレーション法が用いられている。モンテカルロシミュレーション法とは, 抗菌薬の血中濃度推移と細菌に対する MIC 分布の母集団データに従ってコンピュータで乱数を発生させ, 1,000 例, 5,000 例あるいは 10,000 例の血中濃度推移および MIC をシミュレーションすることにより, 抗菌薬の有効性が得られる条件, 例えば %T>MIC が 30% または 50% 得られる確率を計算

し, その抗菌薬および投与方法の有効性を定量的に評価する方法である^{2,3)}。

KUTIらは欧米でのメロペネムの標準投与方法である 1000 mg (0.5 時間および 3 時間点滴) 3 回/day のみならず, 最大投与量である 2000 mg (0.5 時間および 3 時間点滴) 3 回/day について, MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) サurveyランスで得られた, 大腸菌 (268 株), 肺炎桿菌 (192 株), エンテロバクター属 (96 株), セラチア属 (68 株), アシネトバクター属 (83 株), 緑膿菌 (276 株) の 6 菌種について 10,000 例のモンテカルロシミュレーションにより各 %T>MIC における TA% を算出し, CRAIG のデータ⁷⁾ に基づいてグラム陰性桿菌においては %T>MIC が 30% あれば bacteriostatic responses (静菌効果) が, 50% 以上あれば bactericidal responses (殺菌効果) が得られる点に着目して, メロペネムの 6 菌種に対する最適な投与方法を検討した²⁾。それによると, 大腸菌, 肺炎桿菌, エンテロバクター属, セラチア属については, 1000 mg (3 hrs) 2 回/day で高い TA30%, TA50% が得られたが, アシネトバクター属, 緑膿菌について高い TA30%, TA50% を得るためには, 1000 mg (3 hrs) 3 回/day, 2000 mg (0.5 hr) 3 回/day, 2000 mg (3 hrs) 3 回/day などの高用量の投与が必要であると報告している。

今回, 我々は, KUTIらのモンテカルロシミュレーション法^{2,3)}を用いて, 本邦におけるメロペネムの健常成人の薬物動態パラメータ⁴⁾と, 本邦で臨床分離された大腸菌および緑膿菌に対するメロペネムの MIC 分布⁶⁾より, 大腸菌および緑膿菌による単独感染症を想定し, それらに対するメロペネムの最適な投与方法について検討した。

尚本来, 薬物動態パラメータは健常人ではなく, 患者のデータに基づいて解析すべきであるが, モンテカルロシミュレーション法で算出した TA% は, 健常人と患者で変わらないとする報告¹⁰⁾もあることより, 健常人の薬物動態パラメータを用い

て検討した。しかしメロペネムの薬物動態は腎機能の影響を受けるため⁹⁾、腎機能障害の場合のモンテカルロシミュレーションは別途検討する必要がある。また、KUTIらと同様に、CRAIGのデータ⁷⁾に基づいてグラム陰性桿菌においては%T>MICが約30%あればbacteriostatic responses(静菌効果)が、約50%あればbactericidal responses(殺菌効果)が得られることから、TA30%とTA50%に着目して解析した²⁾。

その結果、大腸菌においては500 mg (0.5 hr) 2回/dayで、TA30%、TA50%が約100%得られたため、大腸菌による単独感染症に対しては、500 mg (0.5 hr) 2回/dayで優れた治療効果が期待できると考えられた。

一方、緑膿菌においては、500 mg (0.5 hr) 2回/dayや1000 mg (0.5 hr) 2回/dayに比べて、500 mg (0.5 hr) 3回/dayや1000 mg (0.5 hr) 3回/dayの方がより高いTA30%、TA50%が得られた。特に%T>MICが50%およびそれ以上の%T>MICにおいては、500 mg (0.5 hr) 3回/dayや1000 mg (0.5 hr) 3回/dayの方が、格段に高いTA%が得られた。

また、1回の点滴時間を0.5時間から3時間に延長することで、各%T>MICにおいてより高いTA%が得られた。大腸菌においては点滴時間を3時間に延長しなくても、0.5時間点滴で高いTA%が得られるため、十分な治療効果が期待できると考えられるが、緑膿菌においては、点滴時間を3時間に延長することにより、より高いTA30%、TA50%が得られるため、1回投与量あるいは1日投与回数を増加した場合と同等もしくはそれ以上の優れた治療効果が期待できると考えられる。すなわち、点滴時間を延長した投与は、緑膿菌のようなMICが高い感染症の場合や、投与回数が増やせない、あるいは費用対効果を特に考慮する必要がある場合などにおいて、治療効果の最大化が期待できる投与方法と考えられる。

以上のことより、大腸菌などのメロペネムに対

して感受性の高い細菌による単独感染症においては、500 mg (0.5 hr) 2回/dayなどの投与方法で優れた治療効果が期待できると考えられるが、緑膿菌などのメロペネムに対して比較的感受性の低い細菌による重症感染症や基礎疾患を有する感染症あるいは高齢者の感染症など、宿主の免疫能が低下している感染症を治癒させるには、殺菌効果が得られる%T>MICが50%、もしくは最大殺菌効果が得られる50%以上の%T>MICが必要と考えられるため、500 mg (0.5 hr, 3 hrs) 3回/dayや1000 mg (0.5 hr, 3 hrs) 3回/dayなどが最適な投与方法と考えられる。また、欧米におけるメロペネムの標準投与方法では、本邦で承認された投与方法に比べて全ての%T>MICにおいて最も高いTA%が得られた。重症感染症の救命率の向上を図るため、本邦においても1000 mg 3回/dayの承認が望まれる。

今回は、大腸菌、緑膿菌についてモンテカルロシミュレーション法を用いてメロペネムの最適な投与方法を検討したが、本手法を用いて、施設あるいは診療科における各種臨床分離株に対する抗菌薬のMIC分布データを解析することにより、施設毎、診療科毎に最適な抗菌薬とその投与方法を明らかにすることが可能と考える。さらに、各種感染症、例えば院内肺炎、敗血症などの原因菌に対する抗菌薬のMIC分布データを解析すれば、その感染症に対するEmpiric治療に最適な抗菌薬とその投与方法について明らかにすることも可能と考える。また、モンテカルロシミュレーション法を用いて各種感染症に対して最適な抗菌薬を最適な投与方法で投与し、本手法が実際に臨床にどのように役立つのかを検討することが今後の課題である。

謝辞

モンテカルロシミュレーション解析についてご協力頂きました、住友製薬株式会社 高橋久美子氏に感謝致します。

文献

- 1) CRAIG, W. A.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and Men. *Clinical Infectious Disease* 26: 1~12, 1998
- 2) KUTI, J. L.; P. DANDEKAR, C. H. NIGHTINGALE & D. P. NICOLAU: Use of monte carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J. Clin. Pharmacol.* 43: 1116~1123, 2003
- 3) KUTI, J. L.; C. H. NIGHTINGALE & D. P. NICOLAU: Optimizing pharmacodynamic target attainment using the MYSTIC antibiogram: Data collected in north America in 2002. *Antimicrobial. Agents Chemotherapy.* 48 7: 2464~2470, 2004
- 4) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 他: Meropenemの第相臨床試。 *Chemotherapy* 40 (S-1): 258~275, 1992
- 5) JARURATANASIRIKUL, S. & S. SRIWIRYAJAN: Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in healthy volunteers following administration by intermittent infusion or bolus injection. *J. Antimicrob. Chemother.* 52: 518~521, 2003
- 6) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 他: Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2002年臨床分離株の感受性サーベイランス。 *Jpn. J. Antibiotics* 57 (1): 70~104, 2004
- 7) WALKER, M. R.; D. ANDES, W. A. CRAIG, *et al.*: Pharmacodynamic activities of meropenem in animal infection model. *ICAAC Abstr* A-91, 1994
- 8) ARIANO, R. E.; A. NYHIEN, J. P. DONNELLY, D. S. SITAR, G. K. M. HARDING & S. A. ZELENITSKY: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *The Annals of Pharmacotherapy* 39: 32~38, 2005
- 9) LEROY, A.; J. P. FILLASTRE, I. ETIENNE, F. BORSA-LEBAS & G. HUMBERT: Pharmacokinetics of meropenem in subjects with renal insufficiency. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 42 (5): 535~538, 1992
- 10) KUTI, J. L.; S. KOTAPATI, C. H. NIGHTINGALE, D. P. NICOLAU: Evaluation of Pharmacodynamic Target Attainment Between Healthy Subject and Patients Data Using Monte Carlo Simulation. *ICAAC Abstr* A-9, 2003

THE COMPARISON OF OPTIMIZED PHARMACODYNAMIC DOSING STRATEGY FOR MEROPENEM USING MONTE CARLO SIMULATION

HIROSHIGE MIKAMO

Division of Anaerobe Research, Life Science Research Center, Gifu University

KYOICHI TOTSUKA

Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University

Monte Carlo simulation was employed to determine pharmacodynamic target attainment rates for several meropenem dosage regimens against *E. coli* and *P. aeruginosa* populations. Percent Time above MIC (%T>MIC) exposures for several meropenem dosage regimens were simulated for 10,000 subjects. Variability in pharmacokinetic parameters and MIC distributions were derived from studies in healthy volunteers and the injection antibiotics include of Meropenem susceptibility test surveillance program. The probabilities of attaining bacteriostatic responses (30%T>MIC) and bactericidal responses (50%T>MIC) exposures were high for all dosage regimens against populations of *E. coli*. Against *P. aeruginosa*, the 1000mg 3.0 infusion q8 dosage regimen provided the highest target attainment rates.

Further study of these dosage recommendations in clinical trials is suggested.