

## 小児患者におけるピアペネム投与法の適正化 —モンテカルロシミュレーションによる検討—

亀田敬子<sup>1)</sup>・三木瑞香<sup>2)</sup>・猪川和朗<sup>1)</sup>・森川則文<sup>1)</sup>・小林正夫<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 広島大学大学院医歯薬学総合研究科臨床薬物治療学

<sup>2)</sup> 広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学

(2008年11月12日受付)

近年、Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づいた抗菌薬の適正な使用が求められている。今回我々は、小児におけるピアペネムのPKパラメータを算出し、モンテカルロシミュレーションを用いて適正な用法・用量を検討した。広島大学病院小児科に入院した患者10名を対象として、血中濃度からピアペネムのPKパラメータを算出した。重回帰分析の結果、PKパラメータに影響を与える因子は患者の体重とクレアチニンクリアランスであった。これらの値を基に算出した患者の血中濃度シミュレーション曲線は血中濃度実測値とよく一致した。次に、全国サーベイランスで得られた肺炎球菌および緑膿菌の最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration: MIC) 分布を用いたモンテカルロシミュレーションにより、体重別・腎機能別の患者4群における目標達成確率 (Time above MICが40%を上回る確率) を比較・検討した。体重20kg前後では、肺炎球菌に対し5mg/kg×2/day、緑膿菌に対しては10mg/kg×2/dayで治療効果が期待された。体重の増加および腎機能の減少 (クレアチニンクリアランスが通常の1/3に低下) に伴い、投与量・回数の調節が必要と考えられた。今後、地域ごと・施設ごとのMIC分布を利用したモンテカルロシミュレーションを行うことで、必ずしも血中薬物濃度を測定することなく、個々の患者に対する適正な経験的投与法が可能になると思われる。

抗菌薬を使用する際には、薬物動態 (Pharmacokinetics: PK) と薬理学 (Pharmacodynamics: PD) を考慮したPK-PD理論が重要視されている。治療効果の指標となるPK-PDパラメータは抗菌薬によって異なるが、カルバペネム系抗菌薬では、時間依存性の抗菌効果を示すことから、血中薬物濃度が感染菌種の最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration: MIC) を上回る時間、すなわちTime above MIC (T>MIC, %) がPK-PDパ

ラメータとなる<sup>1)</sup>。T>MICは血中濃度の推移と感染原因菌のMICによって確定するが、これらの情報が投与時に必ずしも得られていないことから、予めこれらの分布を考慮した精度の高い治療予測を行うため、統計学的手法であるモンテカルロシミュレーションが利用されている<sup>2)</sup>。

カルバペネム系抗菌薬であるピアペネムは、その幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性から、成人患者のみならず小児患者においても有用性が高

いと考えられている。また、治療効果の面だけでなく、腎毒性や痙攣誘発作用が弱いといった特徴からも、小児患者に対して経験的に臨床使用されている。しかし、ピアペネムの販売地域はアジア数カ国であり、国内外で薬物動態データの蓄積が少ない。とりわけ小児に関しては情報が乏しく、添付文書上も用法・用量が規定されていないため、小児に対する投与方法が必ずしも確立されていない。小児を対象とした臨床試験で血中濃度を測定し、症例ごとに最高血中濃度 (Cmax)、半減期 ( $T_{1/2}$ )、尿中排泄率などを算出した報告はある<sup>3,4)</sup>。しかし、分布容積 (Vd) やクリアランスなどのPKパラメータを算出した詳細な薬物動態の検討はなされていない。そこで、広島大学病院小児科において薬物モニタリング症例を集積し、小児集団におけるピアペネムのPKパラメータを明らかにした上で、モンテカルロシミュレーションにより、ピアペネムの適正な投与方法について検討・考察したので報告する。

## I. 対象および方法

2004年6月から2005年12月の間に広島大学病院小児科に入院し、感染症治療または感染症予防の目的でピアペネムを投与した患者を対象とした。本研究は、試験計画書および同意説明文書を作成し、広島大学病院倫理審査委員会から承認を受け、患者本人および保護者から文書同意を得た後に実施された。対象患者10例 (男性: 7例, 女性: 3例) の身体的特徴, 原疾患, 投与方法などの背景因子を表1に示す。

ピアペネムは腎臓から排泄される薬剤であり、未変化体尿中排泄率が約50%、残りの約50%は腎外経路で排泄されるため<sup>5)</sup>、腎機能の指標となる血清クレアチニン値 (Scr, mg/dl) を測定し、図1に示す小児の算定式<sup>6,7)</sup> を用いてクレアチニンクリアランス (CLcr) を算出した。対象患者のなか

には、腎機能障害をきたす抗がん剤投与を受けた患者も含まれたが、CLcrが著しく低下した症例はなかった。

対象患者のピアペネム投与前、点滴終了時および終了2, 4, 6hの血漿中濃度を高速液体クロマトグラフ法<sup>8)</sup>により測定した。PKパラメータは薬物動態解析プログラムMULTI-Win<sup>9)</sup>を用いて2-コンパートメントモデルにより算出し、SPSS version 15.0J (エス・ピー・エス・エス株式会社, 東京)を用いた重回帰分析によりPKパラメータに影響を与える因子について検討した。また、健康成人のPKパラメータについては、ピアペネム承認申請時の第I相試験における血中濃度測定データ<sup>10)</sup>を用いて算出した。

算出された小児のPKパラメータ (Mean±SD; 正規分布を仮定) ならびに全国のサーベイランス<sup>11)</sup>より2004年に分離された肺炎球菌および緑膿菌のMICデータ (カスタム分布を仮定) を用いて、Crystal Ball 2000 Standard Edition (株式会社構造計画研究所, 東京)により、それぞれの分布に従ったランダムサンプリング (モンテカルロシミュレーション) を行い、想定患者・投与方法別にT>MICを10000例発生させた。表2に示すとおり、患者群 (正規分布を仮定) として、体重20±2 kgで平均的な腎機能 (CLcr=4.5±0.45 L/h) の「小児群A」、同体重で腎機能が1/3に低下 (CLcr=1.5±0.15 L/h) の「小児群B」、体重40±4 kgで平均的な腎機能 (CLcr=9.0±0.90 L/h) の「小児群C」、同体重で腎機能が1/3に低下 (CLcr=3.0±0.30 L/h) の「小児群D」の4群を想定した。DRUSANOの報告<sup>12)</sup>に基づいてT>MICの目標値は40%とし、T>MIC=40%を達成する確率、すなわち目標達成確率 (Probability of target attainment: PTA, %) が75%を超えるかどうかを治療効果の判定基準とした。

表 1. 患者背景

No.	年齢 (Years)	性別 (M/F)	BW (kg)	身長 (cm)	原疾患	1 回量 (mg/kg)	点滴時間 (h)	投与回数 (回/day)	Scr (mg/dl)	CLcr (L/h)
1	5.0	M	15.0	102.8	リンパ性白血病	6.67	1.0	2	0.23	4.86
2	6.1	M	20.0	121.0	リンパ性白血病	15.0	1.0	2	0.22	7.60
3	7.1	M	23.0	122.7	横紋筋肉腫	13.0	1.0	2	0.38	4.79
4	9.8	F	30.5	137.0	頸部リンパ節炎	6.56	1.0	2	0.55	4.51
5	12.8	F	40.6	147.9	横紋筋肉腫	14.8	1.0	2	0.24	13.3
6	13.0	M	47.4	155.0	リンパ性白血病	12.7	1.0	2	0.48	7.71
7	13.3	M	44.8	163.3	リンパ性白血病	6.70	1.0	2	0.44	8.98
8	13.9	F	34.0	152.5	リンパ性白血病	17.7	0.8	2	0.27	11.6
9	15.0	M	45.0	157.1	骨髄性白血病	6.67	1.0	2	0.51	7.26
10	16.6	M	36.5	158.1	リンパ性白血病	8.22	1.0	1	0.35	9.79

図 1. 小児のクレアチニンクリアランス (CLcr) 算出式

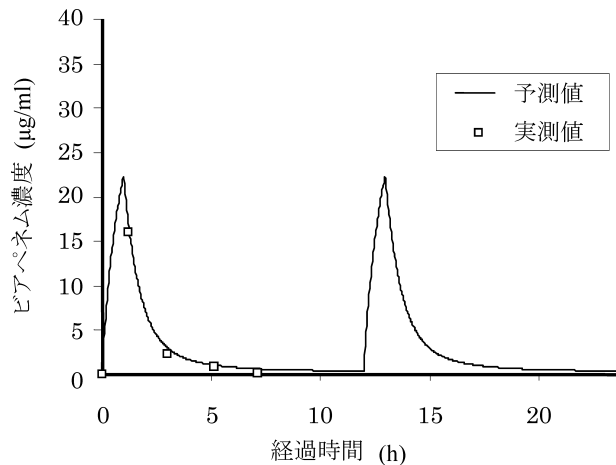
$$\text{小児の式: CLcr (ml/min)} = \frac{0.48 \times \text{身長 (cm)}}{\text{Scr (mg/dl)}} \times \frac{\text{体表面積 (m}^2\text{)}}{1.73 \text{ (m}^2\text{)}}$$

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = (\text{体重, kg})^{0.425} \times (\text{身長, cm})^{0.725} \times 71.84$$

表2. 想定患者群  
(BW, 体重; CLcr, クレアチニンクリアランス) (Mean±SD)

	BW (kg)	CLcr (L/h)
小児群 A(腎機能正常群)	20 ± 2	4.5 ± 0.45
小児群 B(腎機能低下群)		1.5 ± 0.15
小児群 C(腎機能正常群)	40 ± 4	9.0 ± 0.90
小児群 D(腎機能低下群)		3.0 ± 0.30

図2. 血中濃度シミュレーション予測値と実測値



## II. 結果

解析の結果得られた小児および健康成人のPKパラメータを表3に示す。全身クリアランス (CL<sub>tot</sub>), 消失相での速度定数 ( $\beta$ ), 消失相での半減期 ( $T_{1/2\beta}$ ) に関しては, 小児と健康成人の間に有意差を認め, 小児では健康成人に比べてCL<sub>tot</sub>が小さかった。

CL<sub>tot</sub>に影響を与える因子として, 薬物動態学的観点から, 年齢 (Age), 体重 (Body weight: BW), CLcrが考えられたため, 重回帰分析により検討した結果,  $V_d$ ,  $K_{21}$  (2-コンパートメントモデルでの速度定数),  $\alpha$  (分布相での速度定数) および  $\beta$  について, 以下の関係式が得られた。

$$V_d = 7.770 \times 10^{-2} BW + 4.251$$

$$K_{21} = 1.573 \times 10^{-2} BW - 0.1253$$

$$\alpha = 1.424 \times 10^{-2} BW + 0.8109$$

$\beta = 9.672 \times 10^{-3} BW + 1.484 \times 10^{-2} CLcr - 0.1169$   
これらの関係式を用いたシミュレーションカーブは血中濃度実測値に一致し, BWとCLcrによる予測式を利用することで血中濃度推移の推定が可能であった (図2)。また, 重要な原因菌のなかでも, 耐性化の進んでいない肺炎球菌 (MIC<sub>50</sub>: 0.06 µg/ml) と耐性化の進んでいる緑膿菌 (MIC<sub>50</sub>: 0.5 µg/ml) に着目し, これらの臨床分離株に対するピアペネムのMIC分布 (表4) を用いて, モンテカルロシミュレーションを行った (図3)。

図3左列に示すとおり, 肺炎球菌に対しては, 腎機能が通常の小児群A, Cにおいて5 mg/kgの1日2回投与で高い目標達成確率が得られた。また, 腎機能が低下している小児群B, Dでは, より高い目標達成確率が得られたため, 5 mg/kgの1日1回投与でも治療効果が期待された。しかし, 小児群B (20±2 kg) と小児群D (40±4 kg) で比較する

表3. 小児と健康成人のPKパラメータ

(Vd, 分布容積; CLtot, 全身クリアランス; Cmax, 最高血中濃度; K<sub>21</sub>, K<sub>12</sub> and K<sub>10</sub>, 2-コンパートメントモデルでの速度定数; α, 分布相での速度定数; β, 消失相での半減期; T<sub>1/2α</sub>, 分布相での半減期; T<sub>1/2β</sub>, 消失相での半減期)

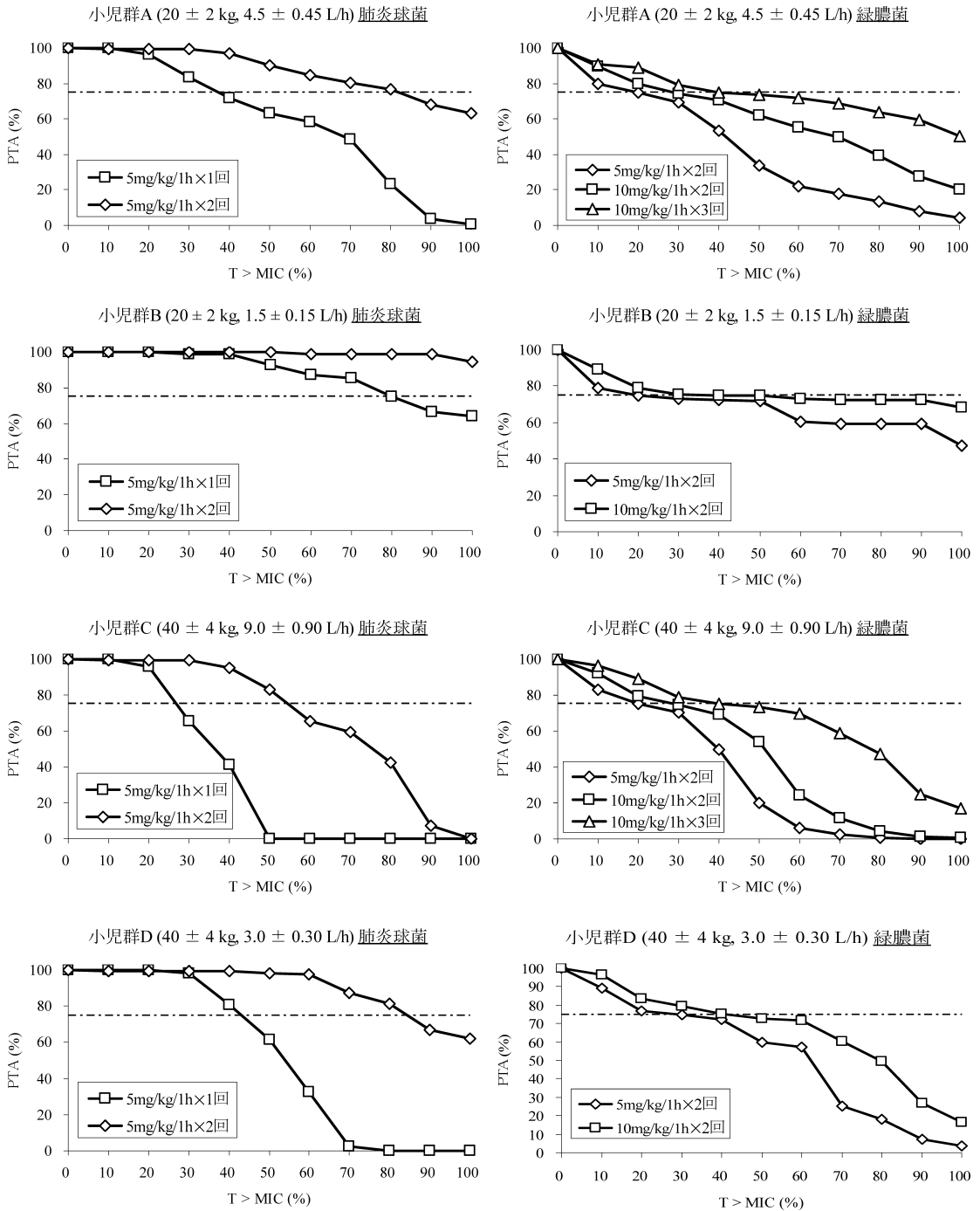
No.	Vd (L)	CLtot (L/h)	Cmax (μg/ml)	K <sub>21</sub> (1/h)	K <sub>12</sub> (1/h)	K <sub>10</sub> (1/h)	α (1/h)	β (1/h)	T <sub>1/2α</sub> (h)	T <sub>1/2β</sub> (h)
1	4.29	0.326	15.90	0.078	0.025	0.806	0.833	0.076	0.832	9.145
2	5.72	1.935	33.43	0.358	0.035	0.948	1.002	0.338	0.691	2.050
3	4.67	0.401	32.68	0.133	0.529	1.049	1.625	0.086	0.427	8.048
4	4.19	1.467	25.49	0.418	0.180	1.268	1.516	0.350	0.457	1.983
5	3.87	2.387	76.06	0.797	0.249	1.465	1.895	0.617	0.366	1.124
6	7.64	2.943	48.92	0.397	0.021	1.016	1.050	0.385	0.660	1.802
7	8.40	4.900	20.16	0.740	0.156	1.159	1.472	0.583	0.471	1.189
8	14.1	3.840	31.68	0.288	0.031	0.798	0.844	0.272	0.821	2.551
9	4.39	1.939	34.26	0.665	0.416	1.270	1.909	0.442	0.363	1.566
10	11.1	1.516	16.74	0.172	0.134	0.586	0.760	0.133	0.912	5.230
小児 (n = 10)	6.87 ±	6.578 ±	33.53 ±	0.405 ±	0.178 ±	1.037 ±	1.291 ±	0.328 ±	0.600 ±	3.469 ±
Mean ± SD	3.51	2.374	17.91	0.255	0.176	0.264	0.444	0.191	0.208	2.952
健康成人 (n = 6)	7.76 ±	11.1 ±						0.646 ±		1.13 ±
Mean ± SD	3.96	1.67						0.139		0.32

表4. 肺炎球菌184株および緑膿菌306株に対するピアペナムのMIC度数分布

MIC (μg/ml)	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	合計
肺炎球菌	106	13	42	21	2	0	0	0	0	0	0	0	184
緑膿菌	3	11	55	113	40	8	13	31	22	4	2	4	306

図3. 肺炎球菌および緑膿菌に対する4つの想定患者群での投与法ごとの目標達成確率

肺炎球菌 (左列), 緑膿菌 (右列), 4つの想定患者群 (体重kgおよびクレアチニンクリアランス L/hの組み合わせ), 目標達成確率 (PTA), 点線は治療効果の判定基準となる75%PTA



と、体重が増加するにつれて1日1回よりも2回投与が効果的であった。したがって、肺炎球菌に対して、腎機能が通常の小児群は5 mg/kgの1日2回投与で治療効果が期待され、腎機能が低下した場合で特に低体重群（CLcr=1.5 L/hの体重20 kgの患者など）では更に低用量の5 mg/kgの1日1回投与で十分であると考えられた。

一方、図3右列に示すとおり、緑膿菌に対しては、腎機能が通常の小児群A、Cにおいては10 mg/kgの1日2回投与で高い目標達成確率が維持されたが、MICのより高い菌株の場合には1日3回投与が必要であった。肺炎球菌に対する場合と比べて、1回投与量と1日あたり投与回数の増加の必要性が示唆されたが、体重が軽めで腎機能が低下した小児群B（体重20±2 kg, CLcr=1.5±0.15 L/h）では、投与量と投与回数の減量が可能と考えられた。

### III. 考察

ビアペネムは幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性から、成人領域においては既にその有用性が認められている<sup>13,14</sup>。また、カルバペネム系抗菌薬のなかでも腎毒性や痙攣誘発作用が弱いといった特徴もある。このような臨床的有用性から、小児領域でも経験的に使用されているが、薬物動態データの蓄積が乏しく、PK-PD解析も行われていないため、小児に対する投与方法が確立されていないのが現状である。

今回、小児集団におけるビアペネムの薬物動態を明らかにし、対象患者の体重とCLcrからPKパラメータが推定できることを示した。耐性化の進んでいない菌種の代表例として肺炎球菌を、耐性化の進んでいる例として緑膿菌をそれぞれ用いてモンテカルロシミュレーションを行い、菌種に応じたビアペネムの適正な投与方法を示すことができた。

モンテカルロシミュレーションでは血中薬物濃度を測定することなく、既存のPKパラメータとMIC分布データを用いてシミュレーションを行うことが可能である。小児におけるPKデータをさらに収集し検証することで、抗菌薬のPK-PD理論に基づいたビアペネムの適正な投与が実現されると思われる。今回、各菌種のモンテカルロシミュレーションには、全国サーベイランスのMIC分布データを用いたが、各施設、診療科、疾患からの臨床分離株に対するビアペネムの感受性サーベイランスを行うことで、より患者個別に対応した適正な経験的投与方法を設計できると思われる。

以上、今回の小児のPKパラメータの算出およびこれを用いたモンテカルロシミュレーションによって得られた用法・用量に関する情報は、小児患者の特性（体重およびクレアチニンクリアランス）と原因菌の感受性に応じた、ビアペネム投与方法の適正化に寄与するものと考えられる。

### 文献

- 1) CRAIG, W. A.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.* 26: 1~12, 1998
- 2) AMBROSE, P. G. & D. M. GRASELA: The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: fluoroquinolone pharmacodynamics against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 38: 151~157, 2000
- 3) 楠本 裕, 秋田博伸, 佐藤吉壮, 他: 小児科領域におけるBiapenem (L-627) の基礎的、臨床的検討。 *Jpn. J. Antibiotics* 47: 921~931, 1994
- 4) 久野邦義, 小川昭正, 早川文雄, 他: 小児科領域におけるBiapenem (L-627) の基礎的・臨床的検討。 *Jpn. J. Antibiotics* 47: 932~939, 1994
- 5) KOEPPE, P.; D. HOFFLER & B. FITZEN: Biapenem pharmacokinetics in healthy volunteers and in patients with impaired renal

- function. *Arzneim.-Forsch.* 47: 1250~1256, 1997
- 6) TRAUB, S. L. & C. L. JOHNSON: Comparison of methods of estimating creatinine clearance in children. *Am. J. Hosp. Pharm.* 37: 195~200, 1980
- 7) DUOIS, D. & E. F. DUOIS: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. Intern. Med.* 17: 863~871, 1916
- 8) IKEDA, K.; K. IKAWA, A. IKEDA, *et al.*: A simple and rapid determination of biapenem in plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 844: 148~152, 2006
- 9) 猪川和朗, 赤田慶輔, 森川則文: Microsoft Windows XP環境で使用可能な非線形最小二乗法に基づく薬物動態解析プログラム (MULTI-Win) の構築。 *医療薬学* 30: 438~444, 2004
- 10) 齋藤 玲, 三浦敏明, 多羅尾史明, 他: Biapenemの体内動態に関する研究。 *Chemotherapy* 42 (Suppl. 4): 277~284, 1994
- 11) 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2004年臨床分離株の感受性サーベイランス。 *Jpn. J. Antibiotics* 58: 655~689, 2005
- 12) DRUSANO, G. L.: Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin. Infect. Dis.* 36 (Suppl. 1): S42~S50, 2003
- 13) PERRY, C. M. & T. IBBOTSON: Biapenem. *Drugs* 62: 2221~2234, 2002
- 14) TAKATA, T.; K. AIZAWA, A. SHIMIZU, *et al.*: Optimization of dose and dose regimen of biapenem based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J. Infect. Chemother.* 10: 76~85, 2004

## Dosing regimen rationalization of biapenem in pediatric patients: Use of Monte Carlo simulation

KEIKO KAMEDA<sup>1)</sup>, MIZUKA MIKI<sup>2)</sup>, KAZURO IKAWA<sup>1)</sup>,  
NORIFUMI MORIKAWA<sup>1)</sup>, MASAO KOBAYASHI<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Clinical Pharmacotherapy, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

<sup>2)</sup> Department of Pediatrics, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

Biapenem has been used in pediatric patients as well as adult patients; however, little information is available on dosing regimens for pediatric patients. This study examined biapenem pharmacokinetics in pediatric population and performed pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. Biapenem plasma concentrations from 10 pediatric patients were pharmacokinetically analyzed. A multi-regression analysis showed the pharmacokinetic parameters were affected by body weight and creatinine clearance of the patients. Using the pharmacokinetic parameters, a Monte Carlo simulation predicted the probabilities of attaining the pharmacodynamic target (40% of the time above the minimum inhibitory concentration for the bacterium). In the case of about 20 kg, biapenem regimens of 5 mg/kg b.i.d. and 10 mg/kg b.i.d. provided sufficient target attainment probabilities against *Streptococcus pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates, respectively. Our results should provide a PK-PD-based guidance for rationalizing biapenem regimen according to the body weight and renal function of a pediatric patient and the specific bacterium suspected.