

# モンテカルロシミュレーションを用いた、 高齢者に対するビアペネムの最適な投与方法の検討

甲斐達夫 橋本雅司\* 藏本ちひろ 桐山陽子 中村絵理香  
下村真代 加来まどか 平木洋一 春野忠美

IRYO Vol. 62 No. 5 (275-280) 2008

## 要旨

長崎医療センターにおける高齢者19名について、BIPM（ビアペネム）の有効性の検討を行った。投与されたBIPMの投与量は6.7mg/kg/dayであった。BIPMの母集団平均パラメータ（2コンパートメントモデル）を使用し、患者19症例の血中濃度を計算した結果、Cmaxは18.40  $\mu$ g/ml、 $T_{1/2\beta}$ は1.58hr<sup>-1</sup>、CLtotは6.64L/hrおよび血中濃度-時間曲線下面積：area under the concentration-time curve（AUC）は49.98  $\mu$ g·hr/mlであった。C反応性蛋白：creactive protein（CRP）は有意な差はなかったものの改善傾向が認められた。白血球：white blood cell（WBC）（ $P < 0.0001$ ）および体温（ $P < 0.001$ ）は改善した。腎機能については、19症例中1症例においてSCrが増加した。*Streptococcus pneumoniae*（以下、*S. pneumoniae*）の場合、%MIC以上の濃度を維持する時間：time above MIC（TAM）が50%以上になる到達確率：target attainment（TA%）は、最小発育阻止濃度：minimum inhibitory concentration（MIC）（0.25  $\mu$ g/ml）の場合97.5%で、MIC（0.5  $\mu$ g/ml）の場合89.1%であることが示唆された。また、*Pseudomonas aeruginosa*（以下、*P. aeruginosa*）感染を想定した場合、MIC<sub>50</sub>（1  $\mu$ g/ml）の場合、%TAMが50%以上になるTA%は56.2%であり、%TAMが30%以上になるTA%は90.3%であった。また、MIC<sub>90</sub>（16  $\mu$ g/ml）の場合、%TAMが50%以上になるTA%は8.6%であり、%TAMが30%以上になるTA%は29.3%であった。これらのことより、BIPMに対して感受性が高くMICが低い*S. pneumoniae*に対しては、1回300mg・1日2回の投与で、有効性が得られる可能性がうかがえた。しかしながら、BIPMに対して感受性が低くMICが高い*P. aeruginosa*の感染症では、投与量の増量や投与回数の増加等の投与設計が必要と思われた。しかしながら、代謝や排泄機能が悪化した高齢者への投与は、より慎重に行い投与設計の検討が必要と思われる。

キーワード ビアペネム（BIPM）、モンテカルロシミュレーション、血中濃度、  
pharmacokinetic /pharmacodynamic（PK/PD）

## はじめに

日本呼吸器学会による成人市中肺炎診療ガイドライン<sup>1)</sup>では、成人市中肺炎のエンピリック治療薬剤

として、慢性の呼吸器疾患がある場合は、ペニシリン系抗菌薬やセフェム系抗菌薬に加え、カルバペネム系抗菌薬やニューキノロン系抗菌薬の併用を推奨している。

国立病院機構長崎医療センター 薬剤科 \*国立病院機構九州医療センター 薬剤科  
別刷請求先：甲斐達夫 国立病院機構長崎医療センター 薬剤科 〒856-8562 長崎県大村市久原2丁目1001-1  
（平成19年10月30日受付，平成20年2月15日受理）

Examination of Optimized Pharmacodynamic Dosing Strategy for Biapenem Using Monte Carlo Simulation  
Tatsuo Kai, Masashi Hashimoto\*, Chihiro Kuramoto, Yoko Kiriya, Erika Nakamura, Masayo Shimomura, Madoka Kaku, Youichi Hiraki and Tadami Haruno

Key Words: Biapenem (BIPM), Monte Carlo simulation, blood concentration, pharmacokinetic /pharmacodynamic (PK/PD)

これらの抗菌薬はコンプロマイズドホストや高齢者の感染症および難治性感染症に対して有用性の高い薬剤である。これらの中でカルバペネム系抗菌薬である、BIPM は高齢者への投与において、有効性及び安全性が高い薬剤との報告<sup>2)</sup>がされている。しかしながら、加齢とともに代謝・排泄機能が低下した高齢者への投与は、より慎重な投与設計が必要である。今回、長崎医療センターにおいて、高齢者の呼吸器感染症治療で BIPM を使用した19症例を対象とし、CRP,WBC、体温および SCr を用いた有効性と安全性について検討を行った。また、2コンパートメントモデルにより予測された被験者の血中濃度推移と0.25 $\mu$ g/ml および0.5 $\mu$ g/ml の MIC について、モンテカルロシミュレーションを用いた Time above MIC (以下、%TAM:24時間中、血中抗菌薬濃度が MIC を上まわる時間を%で示した)、および到達確率 Target Attainment(%) (以下、TA%: 疑似症例10,000例の中で、%TAM が50%以上を示した症例数の%) を求め若干の知見を得たので報告する。

## 対象および方法

### 1. 対象とした被験者

2006年4月-2007年3月の間、当院(長崎医療センター)において呼吸器疾患の治療で BIPM を使用した65歳以上の患者19症例を解析対象とした。

### 2. BIPM 投与後の有効性と安全性の評価

各被験者の BIPM 投与前、投与3日目および投与7日目の CRP,WBC,SCr および体温データをレトロスペクティブに調査した。また、腎機能に対する影響として BIPM 投与後から投与後7日目までに、SCr が0.5mg/dl 以上の上昇が認められた症例を腎機能悪化例とした。

### 3. モンテカルロシミュレーションについて

BIPM の母集団平均パラメータ<sup>3)</sup>を用い、被験者個々において BIPM のクリアランス値 CL (l/h)、分布容積 V<sub>1</sub> (l) および個体間変動値の分散を得た。この分散に従った乱数を発生させ、擬似的に10,000症例分の体内動態パラメータを算出し、これを基とした10,000症例分の血中濃度推移の推定を行った。これら10,000症例の血中濃度推移が、原らが報告した BIPM の *S.pneumoniae* および *P.aeruginosa* に

対する MIC を上まわる時間%TAM が50%以上になる確率 TA%を求めた。モンテカルロシミュレーションに使用した乱数は R R [Version2.5.0 (2007-04-23) The R Foundation for Statistical Computing] を用い発生させ、投与方法は1回300mgを12時間ごと(300mg $\times$ 2)とし、投与時間は30分と設定した。

## 結 果

### 1. 患者背景と BIPM の血中濃度の予測値

患者背景と BIPM の血中濃度推定に使用したパラメータを表1に示す。男性15例、女性4例の合計19症例で、年齢は78.4 $\pm$ 9.8歳、体重当たりの BIPM の投与量は6.7 $\pm$ 1.6mg/kg/dayであった。また、すべての被験者における BIPM の投与方法は、300mg $\times$ 2回/day (0.5hr) の点滴投与であった。また算出された BIPM の体内動態パラメータは、CL: 6.6 $\pm$ 2.6 (l/hr)、V<sub>1</sub>: 4.6 $\pm$ 1.0 (l) であった。

### 2. BIPM 投与前後の臨床検査値の比較

BIPM 投与前後の、CRP,WBC,SCr および体温の推移を図1(a-d)に示す。CRPの推移(図1(a))は、投与前11.8 $\pm$ 5.7mg/dlと高値を示し、投与3日目9.0 $\pm$ 5.7mg/dl、投与7日目3.7 $\pm$ 3.1mg/dlと1週間の投与でCRPの低下が認められた。WBCの推移(図1(b))は、投与前10.2 $\pm$ 6.7 $\times$ 10<sup>3</sup>/mlであり、投与3日後8.4 $\pm$ 3.5 $\times$ 10<sup>3</sup>/ml、投与7日後7.8 $\pm$ 3.0 $\times$ 10<sup>3</sup>/mlと、有意差( $P < 0.0001$ )をもってWBCの低下が認められた。SCrの推移(図1(c))は、投与前1.1 $\pm$ 0.6mg/dlであり、投与3日目0.9 $\pm$ 0.5mg/dl、投与7日目0.8 $\pm$ 0.5mg/dlと推移し、投与前後にて有意差は認められなかった。また、投与後から投与終了後7日目までに、0.5mg/dl以上上昇した腎機能悪化例は認められなかった。体温の推移(図1(d))は、投与前37.8 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C、投与3

表1 患者背景と使用した BIPM のパラメータ

性別	(男性/女性)	15/4
年齢	(歳)	78.4 $\pm$ 9.8
体重	(kg)	46.6 $\pm$ 10.4
投与量	(mg/kg/day)	6.7 $\pm$ 1.6
CL	(l/h)	6.6 $\pm$ 2.6
V <sub>1</sub>	(l)	4.6 $\pm$ 1.0
V <sub>2</sub>	(l)	7

(平均 $\pm$ 標準偏差)

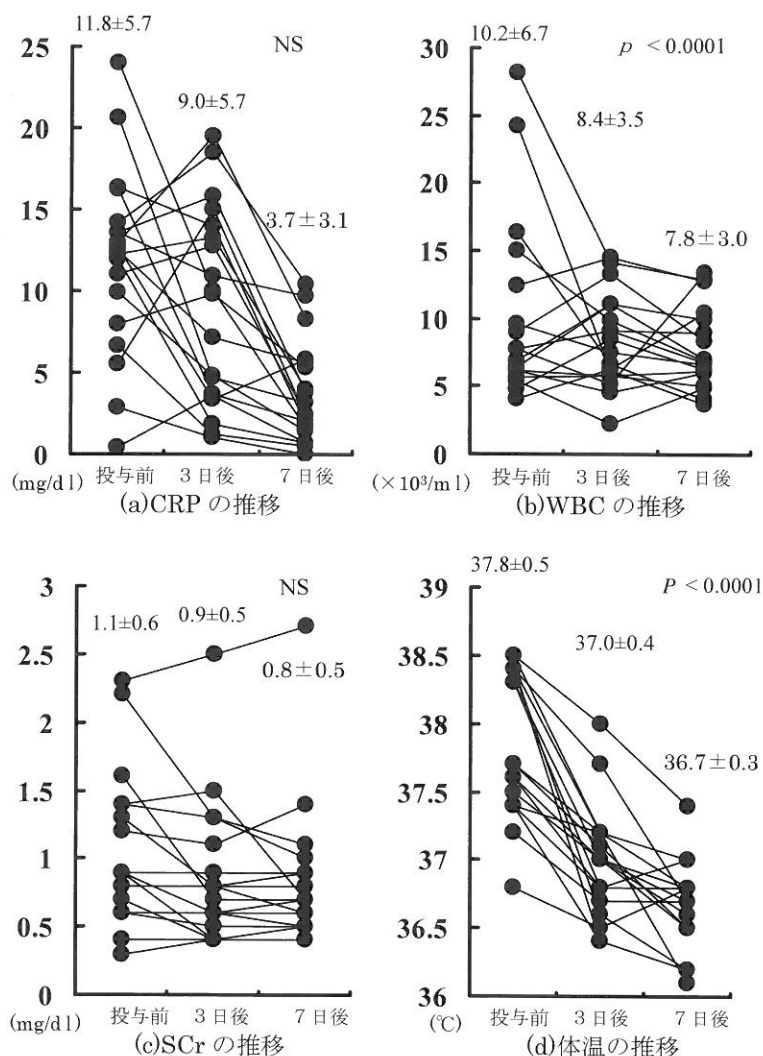


図1 BIPM 投与前後のCRP, WBC, SCr および体温の推移

P; Nonparametric Two-Way ANOVA (Friedman test)

NS; Non-Significant n=19 (Mean±SD)

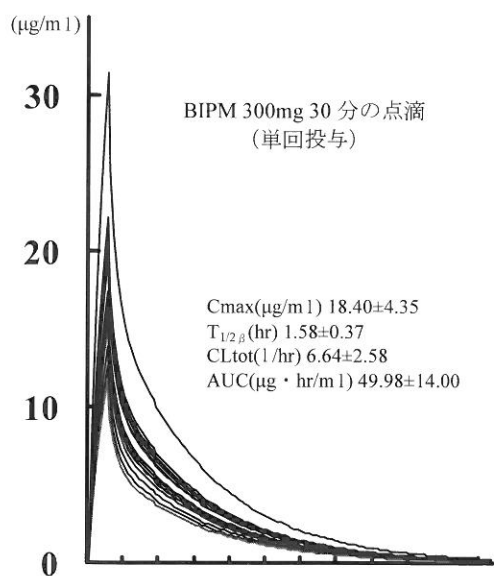


図2 BIPM の血中濃度推移

日目37.0±0.4℃, 投与7日目36.7±0.3℃と有意差 (P<0.0001) をもって体温の正常化が認められた.

### 3. BIPM の血中濃度推移

母集団平均パラメータ<sup>3)</sup>を用い, 被験者個々の経時的な血中濃度 (300mg×1/0.5hr) を2コンパートメントモデルに準じて推定を行った. その結果を図2に示す. Cmaxは18.40±4.35µg/ml, T<sub>1/2β</sub>は1.58±0.37hr, CL<sub>tot</sub>は6.64±2.58L/hr およびAUCは49.98±14.00µg·hr/mlであった.

### 4. S. pneumoniaeのMIC<sub>90</sub>0.25および0.5µg/mlにおける%TAMとTA%

MIC<sub>0.25</sub>µg/ml および0.5µg/mlについて%TAMが得られる確率であるTA%の算出を行った

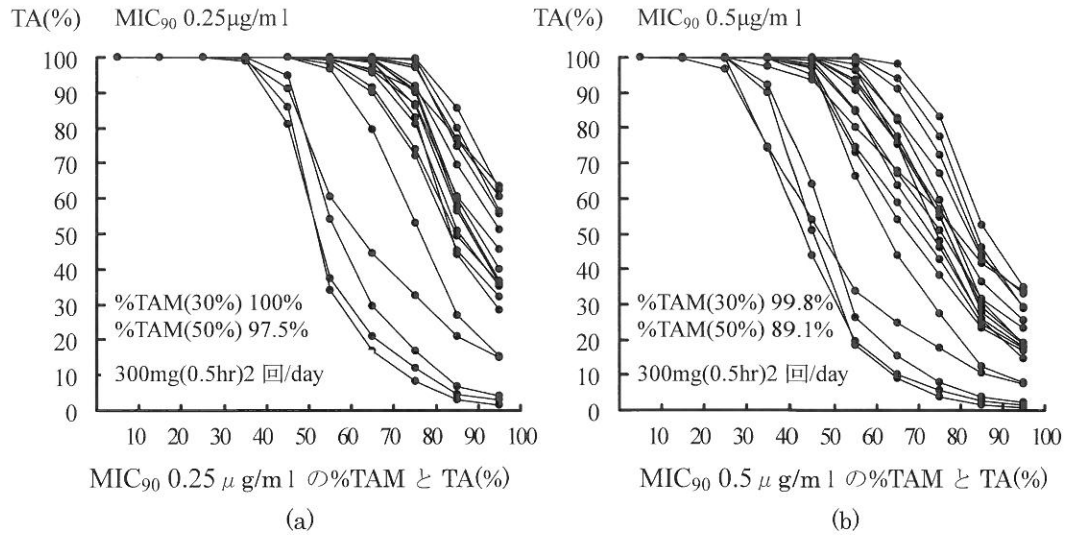


図3 MIC<sub>90</sub>0.25 µg/ml および0.5 µg/ml での BIPM の%TAM と TA (%)

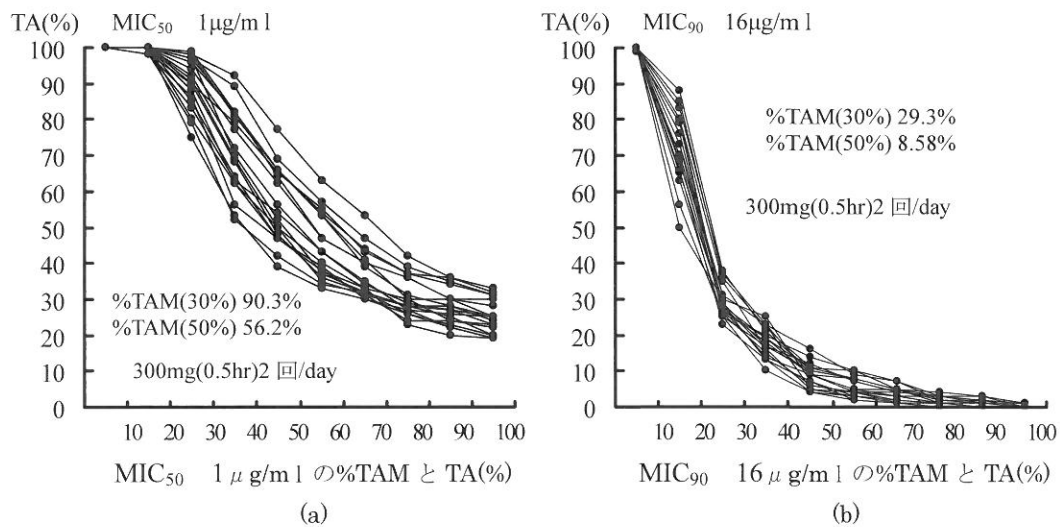


図4 MIC<sub>50</sub>1 µg/ml および MIC<sub>90</sub>16 µg/ml での BIPM の%TAM と TA (%)

(図3). %TAMが50%以上になるTA%は、MIC<sub>90</sub>が0.25 µg/mlの場合97.5%、MIC<sub>90</sub>が0.5 µg/mlの場合89.1%であった(図3-(b)).

#### 5. *P. aeruginosa* の MIC<sub>50</sub> (1 µg/ml) および MIC<sub>90</sub> (16 µg/ml) における%TAM と TA%

MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>について%TAMが得られる確率であるTA%の算出を行った(図4). MIC<sub>50</sub>(1 µg/ml)の場合(図4(a)), %TAMが50%以上になるTA%は56.2%であり、%TAMが30%以上になるTA%は90.3%であった。また、MIC<sub>90</sub>(16 µg/ml)の場合(図4(b)), %TAMが50%以上になるTA%は8.6%であり、%TAMが30%以上になるTA%は29.3%であった。

### 考 察

今回、19症例の高齢者(78.4±9.8歳)におけるBIPMの投与前後の有効性および安全性について検討を行った。その結果、BIPM投与7日目までに、有意差( $P < 0.0001$ )をもってWBCおよび体温の改善が認められ、有意な差はなかったもののCRPの改善傾向が認められた。今回のデータを呼吸器感染に対する日本化学療法学会の有効性判定基準<sup>5)</sup>を用い評価すると、すべての被験者においてBIPMの有効性は良好であると評価できる。また、腎毒性については、SCrの上昇が1症例に認められたが、基礎疾患の悪化にともなったSCr上昇と思われた。全被験者の年齢・性別・体重をもとに300mg×1

(0.5hr)の血中濃度推移の予測を行った(図2)。Cmaxは $18.4 \pm 4.35 \mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2\beta}$ は $1.58 \pm 0.37\text{hr}$ およびAUCは $49.98 \pm 14.00 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ と、BIPMのインタビューフォームの健常人高齢者データとはほぼ同様な値が予測され、体内からの排泄遅延が認められた症例はなかった。

近年、PK/PDパラメータを用いた抗菌薬の用法・用量の設定が提唱されている<sup>6)</sup>。Craigらは、非臨床試験におけるPK/PDの解析は、臨床における有効性を予測するのに有用であり、非臨床試験で得られた治療効果に必要なPK/PDパラメータ値は、臨床における効果的な用法・用量を設定するのに重要であると報告<sup>7)–9)</sup>している。BIPMにおいて、緑膿菌を用いたマウス大腿部感染モデルによるPK/PD試験の結果より、有効性が%TAMに相関し、static effectに必要な%TAMは17%であり、臨床においても%TAMが17%以上あれば有効性が期待できると報告<sup>10)</sup>している。臨床分離される呼吸器感染症の起因菌である*S. pneumoniae*に対するBIPMのMIC<sub>90</sub>は、ペニシリン耐性菌を含め、 $0.008–0.5 \mu\text{g/ml}$ との報告<sup>4)</sup>がされている。今回の被験者のデータを基に、MIC<sub>90</sub>が $0.25 \mu\text{g/ml}$ および $0.5 \mu\text{g/ml}$ に対するTA%を求めた。その結果、%TAMが50%となる確率TA%は、MIC<sub>90</sub>が $0.25 \mu\text{g/ml}$ の場合97.5%、MIC<sub>90</sub>が $0.5 \mu\text{g/ml}$ の場合89.1%と非常に高い値が得られた。また、コンプロマイズド宿主や高齢者の感染症および難治性感染症で問題となっている、*P. aeruginosa*に対するBIPMのMIC<sub>90</sub>は $16 \mu\text{g/ml}$ であり、MIC<sub>50</sub>は $1 \mu\text{g/ml}$ と非常に高いMICの報告<sup>4)</sup>がされている。今回の試験の結果、MIC<sub>50</sub>の場合、%TAMが30%以上になるTA%は90.3%であり、%TAMが50%以上になるTA%は56.2%であった。しかしながらMIC<sub>90</sub>の場合、%TAMが30%以上になるTA%は29.3%であり、%TAMが50%以上になるTA%は8.6%と、*S. pneumoniae*の結果と比較して低い確率であった。これらのことより、BIPMに対して感受性が高くMICが低い*S. pneumoniae*に対しては、メーカー推奨である1回300mg・1日2回の投与で、有効性が得られる可能性がうかがえた。しかしながら、*P. aeruginosa*に対してはMIC<sub>90</sub>が $16 \mu\text{g/ml}$ と、BIPMに対して感受性が低く、MICが高値を示しており、1回300mg・1日2回の投与では有効性が得られる確率は低いものと示唆された。また、*S. pneumoniae*に対するBIPMの効果を高めるには、BIPMの血中

濃度やAUCを高めるために、投与量の増量や投与回数の増加等の投与設計が必要と思われた。しかしながら、代謝・排泄機能が低下した高齢者への投与は、より慎重に行うべきであり十分な検討が必要と思われる。今後も、患者個々におけるPK/PDパラメータの検討を行い、使用する薬剤の特性に合わせた投与方法の工夫を行うとともに、適正な抗菌薬の投与設計に努めたい。

#### [文献]

- 1) 松島敏春, 青木信樹, 河野茂ほか. 成人市中肺炎診療ガイドライン. In: The JRS Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. 日本呼吸器学会 2007; 24–6.
- 2) 和田光一, 小林義雄, 小林脩ほか. 後期高齢者肺炎における治療の検討. 診療と新薬 2006; 43: 393–400.
- 3) 佐藤信雄, 田中由香利, 渋谷幸代ほか. Biapenemの感染症患者および健康成人における母集団薬物動態解析. 日化療会誌 2006; 54: 7–17.
- 4) 原哲郎, 荒明美奈子, 渡部宏臣. Biapenemの最近の臨床分離株に対する抗菌力. Jpn J Antibiotics 2003; 56: 138–41.
- 5) 齊藤厚, 三本文雄, 大泉耕太郎ほか. 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告—呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法. 日化療会誌 1997; 45: 762–78.
- 6) 小林芳夫, 墨谷祐子. PK/PD分析による抗菌薬の臨床評価の適正使用. 日病薬師会誌 2007; 43: 767–70.
- 7) Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. Diagn Microbiol Infect Dis 1995; 22: 89–96.
- 8) Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1–12.
- 9) Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics, a critical review. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 261–8.
- 10) T Takata, K Aizawa, A Shimizu et al. Optimization of dose and dose regimen of biapenem based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. J Infect Chemother 2004; 10: 76–85.

## Examination of Optimized Pharmacodynamic Dosing Strategy for Biapenem using Monte Carlo Simulation

Tatsuo Kai, Masashi Hashimoto\*, Chihiro Kuramoto, Yoko Kiriya, Erika Nakamura, Masayo Shimomura, Madoka Kaku, Youichi Hiraki and Tadami Haruno

**Abstract** The efficacy and safety of Biapenem (BIPM) for respiratory tract infection was investigated in 19 elderly patients at Nagasaki Medical Center. The dosage volume of administered BIPM was 6.7 mg/kg/day. The result of the calculation using a population average parameter (2 compartment model) to estimate the concentration in blood of BIPM, with  $C_{max}$   $18.40 \pm 4.35 \mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2\beta}$   $1.58 \pm 0.37\text{hr}$ ,  $CL_{tot}$   $6.64 \pm 2.58\text{l/hr}$ , and AUC was  $49.98 \pm 14.00 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ . There was no improvement of CRP after day 7, but WBC ( $P < 0.0001$ ) and temperature ( $P < 0.001$ ) improved to a normal level. As for renal function, Scr increased in one of the 19 cases. In the case of *P. aeruginosa*, with  $MIC_{90}$  ( $16 \mu\text{g/ml}$ ), the probability (TA%) that %TAM would reach 50% was 8.6%, and the probability (TA%) that %TAM would reach 30% was 29.3%. In addition, with  $MIC_{50}$  ( $1 \mu\text{g/ml}$ ), the probability (TA%) that %TAM would reach 50% was 56.2%, and the probability (TA%) that %TAM would reach 30% was 90.3%. In the case of an infectious disease by *P. aeruginosa*, it is thought that loading of dosage or increase in the number of times administered is necessary. However, administration of BIPM to the elderly whereby metabolism and excretion function are aggravated requires more careful administration, and examination of a further administration design is necessary.

今月の

用語

### 隣に伝えたい 新たな言葉と概念

#### 【モンテカルロシミュレーション】 英 monte carlo simulation

〈解説〉 乱数を用いたシミュレーションを何度も行い、近似値を求める計算手法のことである。解析的に解くことができない問題でも、十分な回数のシミュレーションを繰り返すことにより、期待する事象が発生する確率を求めることができる。

「モンテカルロ」という名前は、核分裂の様子を探るために考案された手法の暗号名で、カジノで有名なモナコ公国の都市モンテカルロに由来する。それは、乱数の発生がルーレットやスロットマシン、ダイスなどの、ランダムな事象を扱う確率ゲームを連想させたからといわれている。

モンテカルロシミュレーションは、あるプロジェクトの利益率、リスク分析、在庫管理、株価などを推察することなど多方面で利用されており、確率分布を使ってその変数に存在し得る値をランダムに決定することができる。医療分野においても、乱数発生機能を用いることで、実際の臨床試験を行うことなく多くの例数を疑似的に得ることができる。種々の用法・用量における有効率を臨床試験の実施前に予測することができるため、新薬の開発でも効率のよい開発を進めていくためにモンテカルロシミュレーションが使われている。

〈関連学会〉 日本化学療法学会

〈関連分野〉 抗菌薬化学療法 薬物動態学

〈参考〉 Crystal Ball® 構造計画研究所 <http://www2.kke.co.jp/cb>

(海老原卓志：東京医療センター薬剤科)