

# 母集団薬物動態-薬力学解析に基づくカルバペネム系抗菌薬イミペネムの投与計画に関する研究

平成23年度入学 吉澤 健一

主指導教員 森川 則文

## 1. 序 論

我が国における死亡原因別死亡数の年次推移をみると、肺炎による死亡数は1972年において2.3万人であったが、2011年には12.5万人にまで増加した。一方、新規抗菌薬の開発数は著しく減少し、2000年代以降に承認されたペニシリン結合蛋白を標的とする抗菌薬は3品目しかない。更に抗菌薬は販売後10~20年で耐性菌が問題となり、今後の感染症対策は危機的な状況にある。

近年、抗菌薬の薬物動態 (PK) と薬力学 (PD) との関係が明らかとなり、PKプロファイルに基づいた抗菌薬の投与計画が設計されるようになってきた。カルバペネム系抗菌薬イミペネムは強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを有し重症感染症の治療に用いられている。しかしながら発売時期が1987年と古く、PK-PD理論に基づいた研究が遅れており、投与計画の開発が至急の命題となっている。医療資源の枯渇を防ぎ将来の感染症治療に対処するためには抗菌薬の適正使用法を確立する必要がある。本研究では母集団PK-PD解析に基づきイミペネムの投与計画を至適化し、時間-殺菌効果モデルにより各投与計画の妥当性を検討した。

## 2. 母集団 PK-PD 解析に基づく腎機能障害患者に対するイミペネムの投与計画(原著論文1)

イミペネムは腎排泄型薬物であるにもかかわらず、腎排泄過程を考慮した母集団PKモデルが構築されておらず、腎機能障害患者に対し具体的かつ精度の高い投与計画が提案されていない。腎機能障害患者を対象とした臨床研究を実施し、得られた血漿中濃度および尿中排泄データから母集団PK解析を実施した。更にPK-PD解析により血漿蛋白非結合型薬物濃度が菌の最小発育阻止濃度 (MIC) を超えている時間 ( $fT > MIC$ ) を指標としてイミペネムの投与計画の至適化を検討した。

腎機能障害患者27例にイミペネム500mgを点滴静脈内投与し、採取した血漿及び尿検体を高速液体クロマトグラフィーにより定量した。血漿中濃度(172点)及び尿中排泄(81点)データの同時あてはめにより母集団PKモデルを構築した。続いて10,000例の仮想患者集団を設定し、PK-PDシミュレーションにより90%以上の確率で治療が成功するMICの最大値(PK-PDブレイクポイント)を予測した。

イミペネムのPKは2-コンパートメントモデルに適合し、クレアチニンクリアランス ( $CL_{Cr}$ ) が最も有意な共変量であった。 $CL_{Cr}$ が20 mL/minの腎機能障害患者ではPK-PDブレイクポイントが250 mg 12時間毎投与 < 500 mg 12時間毎投与 < 250 mg 6時間毎投与の順に大きくなり、1日総投与量を増加する、あるいは投与間隔を短くすることで高いPK-PDブレイクポイントに達した (Table 1)。 $CL_{Cr}$ が90 mL/minである正常腎機能患者の場合、点滴時間を0.5時間から1.5時間に延長することで各投与計画ともPK-PDブレイクポイントが増加した (Table 1)。以上の結果から、腎機能の程度により投与間隔、点滴時間の効果は異なることが明らかとなった。腎機能の影響を考慮した投与計画は腎機能障害患者におけるイミペネム治療の至適化を支援するものである。

Table 1 腎機能障害患者における PK-PD ブレイクポイント

	投与計画		PK-PD ブレイクポイント( $\mu\text{g/mL}$ )	
			0.5 時間点滴	1.5 時間点滴
腎機能障害患者*	250 mg	12 時間毎投与 (500 mg/day)	1	1
	250 mg	6 時間毎投与 (1000 mg/day)	4	4
	500 mg	12 時間毎投与 (1000 mg/day)	2	2
正常腎機能患者**	500 mg	6 時間毎投与 (2000 mg/day)	2	4
	1000 mg	8 時間毎投与 (3000 mg/day)	2	4
	1000 mg	6 時間毎投与 (4000 mg/day)	4	8

\*  $\text{CL}_{\text{Cr}}=20 \text{ mL/min}$ , \*\*  $\text{CL}_{\text{Cr}}=90 \text{ mL/min}$ 

### 3. 母集団 PK-PD 解析に基づく小児患者に対するイミペネムの投与計画(原著論文 2)

臨床試験により小児の PK を評価することは、採血量が限られること、成長への影響が否定できないことなど試験実施上の問題が多く、困難である。そこで、既存の複数の試験データを統合した母集団 PK メタ解析はこの問題を解決する有用な方法の 1 つと考えられた。小児患者を対象としたイミペネムの投与計画に対し、従来このようなメタ解析が実施されてこなかった。本研究では文献データを活用し、イミペネムの PK に与える患者因子を探索し、小児患者のための投与計画を設計した。

新生児 (0-34 日齢) 及び児童・青少年 (3-16.2 歳) の PK データは 15 報の文献から引用し、解析用データセットを作成した。母集団 PK モデルとして尿フラクションを加えた 1-コンパートメントモデル及び 2-コンパートメントモデルに血漿中濃度及び尿中排泄データをあてはめた。

新生児についてはイミペネム点滴投与終了後、血漿中イミペネム濃度は単一指数関数的に消失し、1-コンパートメントモデルでのあてはめが良好であった。児童・青少年において血漿中イミペネム濃度は双指数関数的に消失し、2-コンパートメントモデルを基本モデルとして選択した。新生児、児童・青少年とも性別、年齢、投与量は最終モデルの共変量とならなかった。

Table 2 小児患者における PK-PD ブレイクポイント

	投与計画		PK-PD ブレイクポイント( $\mu\text{g/mL}$ )	
			0.5 時間点滴	1.5 時間点滴
新生児*	15 mg/kg	12 時間毎投与 (30 mg/kg/day)	1	1
	15 mg/kg	8 時間毎投与 (45 mg/kg/day)	2	4
	25 mg/kg	12 時間毎投与 (50 mg/kg/day)	2	2
	25 mg/kg	8 時間毎投与 (75 mg/kg/day)	4	8
児童・青少年**	15 mg/kg	8 時間毎投与 (45 mg/kg/day)	1	1
	15 mg/kg	6 時間毎投与 (60 mg/kg/day)	2	4
	25 mg/kg	8 時間毎投与 (75 mg/kg/day)	1	2
	25 mg/kg	6 時間毎投与 (100 mg/kg/day)	2	4

\* 0-34 日齢, \*\* 3-16.2 歳

新生児では 0.5 時間で点滴投与した場合、PK-PD ブレイクポイントは 1 日総投与量に準じて大きくなった (Table 2)。点滴時間が 1.5 時間の場合、PK-PD ブレイクポイントは 15 mg/kg 8 時間毎投

与及び 25 mg/kg 8 時間毎投与で高くなり、点滴投与時間の延長は効果的であることが示された。児童・青少年では 15–25 mg/kg の投与量範囲において、投与間隔を短くする、あるいは点滴時間を延長することにより PK–PD ブレイクポイントは高くなることが示された (Table 2)。

以上の結果より、新生児と児童・青少年ではイミペネムの PK が異なり、対象年齢集団ごとの投与計画の必要性が示された。新生児と児童・青少年それぞれを対象として母集団 PK–PD 解析を実施し、対象年齢集団ごとに至適化した投与計画を開発できた。

#### 4. 時間–殺菌効果モデルを用いた各投与計画の妥当性の検討

腎機能障害患者及び小児患者で開発した投与計画の有用性を臨床試験で検証するのは困難である。そこで時間–殺菌効果モデルにより緑膿菌の増殖抑制を予測し、菌を消失させるまでのイミペネムの投与期間を指標として各投与計画の妥当性を検討した。

イミペネムの PK に 1–または 2–コンパートメントモデルを、緑膿菌に対するイミペネムの殺菌効果には自己増殖ループ、抗菌薬感受性コンパートメント、抗菌薬非感受性コンパートメントから成る細菌増殖抑制モデルを仮定した。菌の増減は抗菌薬非存在下での菌の増殖速度と抗菌薬による殺菌速度の差異から算出した。対数変換した菌数の 95 パーセント点の回帰直線が  $\log_{10}$  CFU = 0 となる時間を菌の消失時間とした (Fig. 1)。

腎機能障害患者及び小児患者で開発した各投与計画の PK–PD ブレイクポイントと緑膿菌の消失時間を比較した。 $fT > MIC$  を指標とし母集団 PK–PD 解析より算出した PK–PD ブレイクポイントと、時間–殺菌効果モデルより予測した緑膿菌が消失するまでの時間は同様の関係にあった。以上の結果から、母集団 PK–PD 解析より至適化された投与計画は時間–殺菌効果モデルにより支持された。

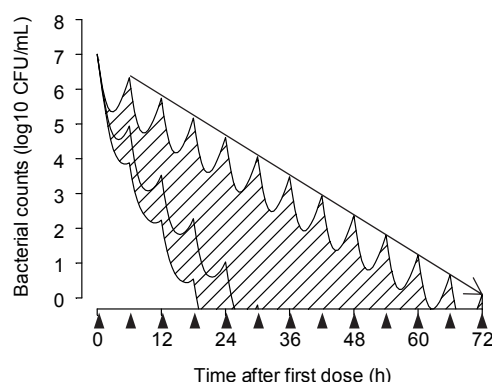


Fig. 1 児童・青少年にイミペネムを 25 mg/kg 6 時間毎投与したときの、緑膿菌数の 5–95% 予測区間 (網掛け) と中央値 (実線)。矢印は対数変換した菌数の 95 パーセント点の回帰直線を、▲はイミペネムの投与を示す。

#### 5. 結論

血漿中薬物濃度及び尿中排泄データの同時解析により腎排泄過程を考慮したイミペネムの母集団 PK モデルを構築した。腎機能障害患者及び小児患者について、PK–PD 理論に基づくイミペネムの投与計画を開発した。本研究の成果は今後の感染症治療の一助になると考えられる。

#### 【基礎となる原著論文】

1. [Yoshizawa K, Ikawa K, Ikeda K, Kumon H, Ohge H, Morikawa N.](#) Optimisation of imipenem regimens in patients with impaired renal function by pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of plasma and urinary concentration data. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40:427–433.
2. [Yoshizawa K, Ikawa K, Ikeda K, Ohge H, Morikawa N.](#) Population pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of imipenem plasma and urine data in neonates and children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:1208–1216.