

作用標的部位での薬物動態/薬力学モデル解析に基づく  
アンピシリン-スルバクタム配合剤投与法の個別化

学位申請論文

2022年

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科  
医歯薬学専攻 臨床薬物治療学研究室

平成 30 年度入学    D182151    大仁田 哲修  
主 指 導 教 員                      森川 則文

## 目次

|   |    |
|---|----|
| 序論.....   | 3  |
| 第1章 細菌性前立腺炎のためのアンピシリン-スルバクタム配合剤の作用標的部位を考慮した投与法の個別化.....                       | 11 |
| 1-1 緒言.....   | 11 |
| 1-2 方法.....   | 12 |
| 1-2-1 対象患者.....   | 12 |
| 1-2-2 アンピシリン-スルバクタム配合剤の投与と検体採取.....   | 12 |
| 1-2-3 前立腺組織濃度ノンコンパートメント解析.....  | 13 |
| 1-2-4 前立腺組織中薬物動態モデル解析.....  | 13 |
| 1-2-5 臨床分離株のMIC分布.....  | 15 |
| 1-2-6 PK/PDの目標値達成確率と有効反応期待確率.....   | 16 |
| 1-3 結果.....   | 18 |
| 1-3-1 患者背景.....   | 18 |
| 1-3-2 前立腺組織濃度ノンコンパートメント解析.....  | 19 |
| 1-3-3 前立腺組織中薬物動態モデル解析.....  | 21 |
| 1-3-4 前立腺PK/PDシミュレーションに基づくアンピシリン-スルバクタム配合剤の投与法.....                           | 25 |
| 1-4 考察.....   | 32 |
| 1-5 小括.....   | 37 |
| 第2章 細菌性肺炎のための抗菌活性主体アンピシリンの作用標的部位を考慮した投与法の個別化... ..                            | 38 |
| 2-1 諸言.....   | 38 |
| 2-2 方法.....   | 40 |
| 2-2-1 肺組織濃度ノンコンパートメント解析.....  | 40 |
| 2-2-2 肺組織中薬物動態モデル解析.....  | 40 |
| 2-2-3 臨床分離株のMIC分布.....  | 42 |
| 2-2-4 PK/PDの目標値達成確率.....  | 42 |
| 2-3 結果.....   | 44 |
| 2-3-1 肺組織濃度ノンコンパートメント解析.....  | 44 |
| 2-3-2 肺組織中薬物動態モデル解析.....  | 45 |
| 2-3-3 肺PK/PDシミュレーションに基づくアンピシリン-スルバクタム配合剤の投与法.....                             | 47 |
| 2-4 考察.....   | 51 |
| 2-5 小括.....   | 55 |
| 第3章 <i>Acinetobacter baumannii</i> 肺炎のための抗菌活性主体スルバクタムの作用標的部位を考慮した投与法の個別化..... | 56 |
| 3-1 緒言.....   | 56 |

|  |    |
|--|----|
| 3-2 方 法 .....  | 57 |
| 3-2-1 動物データに基づく肺組織濃度ノンコンパートメント解析 .....   | 57 |
| 3-2-2 肺組織中薬物動態モデル解析 .....  | 57 |
| 3-2-3 <i>Acinetobater baumannii</i> 株の MIC 分布 .....  | 59 |
| 3-2-4 PK/PD の目標値達成確率 .....   | 59 |
| 3-3 結 果 .....  | 60 |
| 3-3-1 動物データに基づく肺組織濃度ノンコンパートメント解析 .....   | 60 |
| 3-3-2 肺組織中薬物動態モデル解析 .....  | 61 |
| 3-3-3 <i>Acinetobater baumannii</i> に対する肺 PK/PD シミュレーションに基づくアンピシリン-スル<br>バクタム配合剤の投与法 ..... | 63 |
| 3-4 考 察 .....  | 66 |
| 3-5 小 括 .....  | 69 |
| 総 括 .....  | 70 |
| 謝 辞 .....  | 76 |
| 実験の部 .....   | 77 |
| 参考文献 .....   | 78 |

## 本稿で用いた略語

AUC<sub>0-∞</sub>: Area under the concentration-time curve from 0 to infinity 0 から∞時間における薬物濃度-時間曲線下面積

CI: Confidence interval 信頼区間

CL: Total clearance 全体クリアランス

CL<sub>cr</sub>: Creatinine clearance クレアチニンクリアランス

CWRES: Conditional weighted residual 条件付き重み付き残差

DV: Dependent variable 目的変数の実測値

$T > MIC$ : Time above minimum inhibitory free concentration 遊離型薬物濃度が最小発育阻止濃度を  
超えている時間の割合(% of 24h)

HPLC: High performance liquid chromatography 高速液体クロマトグラフィー

IPRED: Individual prediction 個別予測値

KP<sub>lung</sub>: Lung tissue/ plasma (serum) partition coefficient 肺組織/血漿(血清)分配比率

KP<sub>prostate</sub>: Prostate tissue/ plasma partition coefficient 前立腺組織/血漿分配比率

MIC: Minimum inhibitory concentration 最小発育阻止濃度

MIC<sub>50</sub>: Minimum inhibitory concentration that inhibited the growth of 50% of the strains 対象菌株  
の50%の発育を阻害する最小発育阻止濃度

MIC<sub>90</sub>: Minimum inhibitory concentration that inhibited the growth of 90% of the strains 対象菌株  
の90%の発育を阻害する最小発育阻止濃度

NONMEM: Nonlinear mixed effect model 非線形混合効果モデル

OBJ: Objective function 目的関数

PD: Pharmacodynamics 薬力学

PK: Pharmacokinetics 薬物動態学

PK/PD: Pharmacokinetics/pharmacodynamics 薬物動態/薬力学

PRED: Population prediction 母集団予測値

$Q$ : Central-peripheral intercompartmental clearance 中心-末梢コンパートメント間クリアランス

$Q_{lung}$ : Lung plasma flow 肺血漿流量

$Q_{prostate}$ : Prostatic plasma flow 前立腺血漿流量

$R_{inf}$ : Rate of infusion 点滴速度

$T > MIC$ : Time above minimum inhibitory concentration 薬物濃度が最小発育阻止濃度を超過している時間の割合(% of 24h)

$V_{central}$ : Volumes of distribution of the central compartment 中心コンパートメントの分布容積

$V_{lung}$ : Volumes of distribution of the lung 肺コンパートメントの分布容積

$V_{peripheral}$ : Volumes of distribution of the peripheral compartment 末梢コンパートメントの分布容積

$V_{prostate}$ : Volumes of distribution of the prostate 前立腺コンパートメントの分布容積

## 序論

感染症は、細菌やウイルスなどの病原体が体内に侵入することで引き起こされる疾患である。過去に流行したペスト、痘そう、コレラ等の感染症は、時には文明を存亡の危機に追いやり、人類に大きな脅威を与えてきた。世界保健機関(WHO)は、2019年の世界における死亡原因別死亡数の第1位に虚血性心疾患(8,885千人)、第2位に脳卒中(6,194千人)、第3位に慢性閉塞性肺疾患(3,228千人)、第4位に下部呼吸器感染症(2,593千人)と報告している<sup>1)</sup>(Figure 1)。下部呼吸器感染症は、世界で最も致命的な伝染病として世界の死亡原因の上位を占めており、今もなお人類に脅威を与えている。特に低所得国の死亡原因において下部呼吸器感染症は第2位(約400千人)となり、これは不十分な公衆衛生や整備されていない医療環境、貧困等が原因と考えられている。また、高所得国の死亡原因においても下部呼吸器感染症は第5位(約600千人)であり、伝染病の中で唯一トップ10に入っていることから医療体制が整備されてきたにもかかわらず、感染症を完全に根絶できていない現実がある。

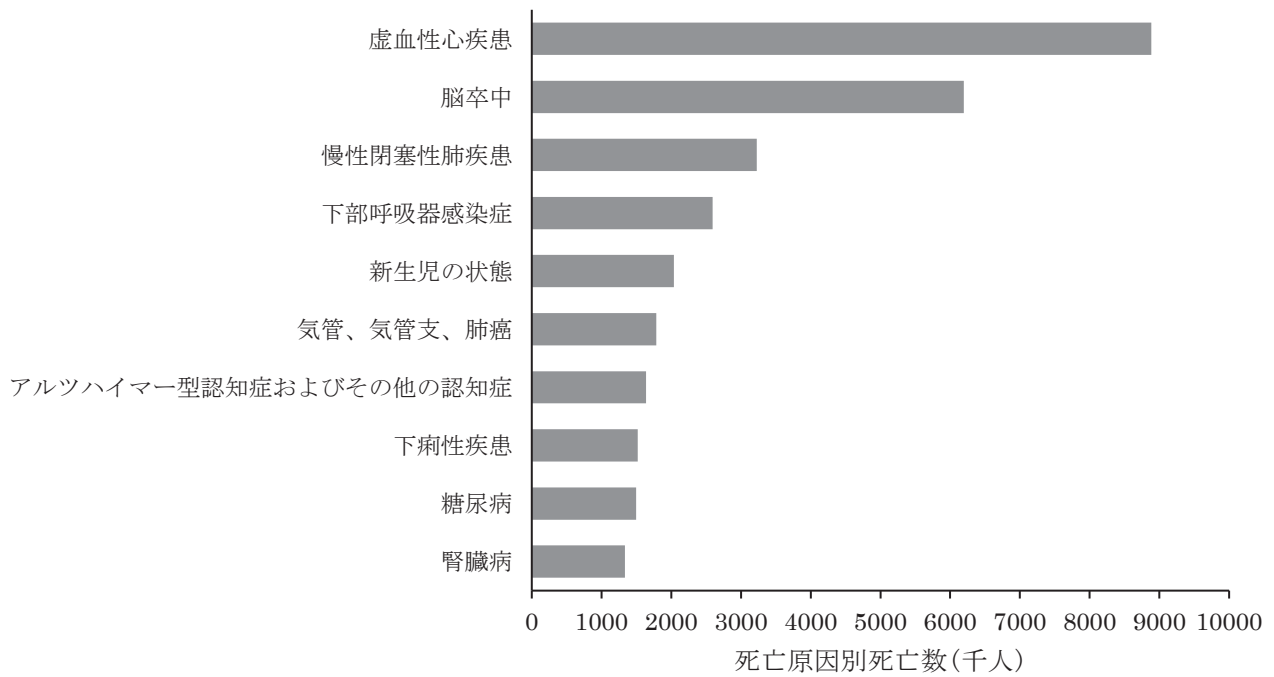


Figure 1 2019年における世界の死亡原因別死亡数上位10位

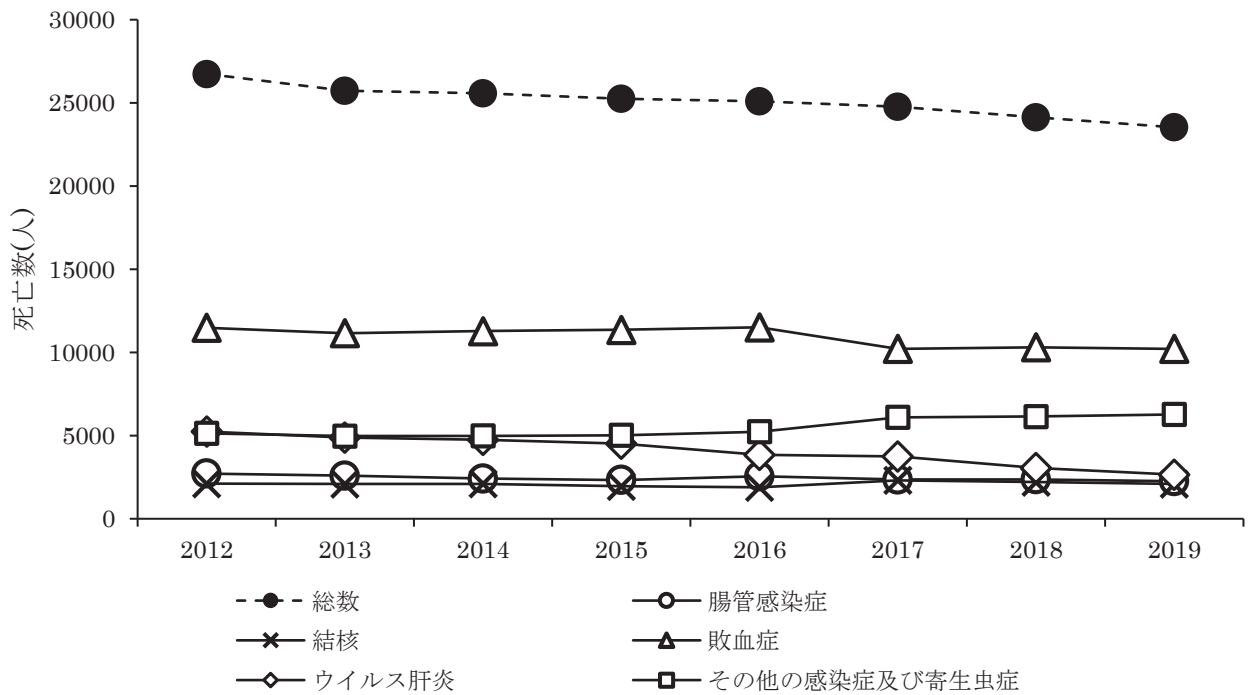


Figure 2 日本国内における感染症による死亡数の推移

日本国内において感染症の総死亡数は年々低下傾向にあるものの、結核やその他の感染症および寄生虫症の死亡数は増加している<sup>2)</sup>(Figure 2)。また、近年では新型コロナウイルス感染症の流行に伴い、合併症として二次的な細菌・真菌感染症も指摘されており、特に入院中の細菌感染症の合併率は15%以上にのぼるとされている<sup>3)</sup>。中でも人工呼吸器関連肺炎およびカテーテル関連血流感染症は、集中治療領域での発生率が増加傾向である<sup>4)</sup>。それ故、感染症治療は依然として重要な位置づけにあると考えられる。

感染症治療として細菌をターゲットとする場合、抗菌薬を用いて治療する抗菌化学療法があり、抗菌薬は人類の存続に大きく貢献してきた。しかし、その一方で抗菌薬の長期使用による薬剤耐性菌の増加が現代の大きな問題となっている。この問題を受けて我が国は、2016年に薬剤耐性対策アクションプランを公表し、国として世界的な脅威となっている耐性菌感染症に積極的に取り組む姿勢を明確にした<sup>5)</sup>。このアクションプランの中で抗菌薬適正使用が謳われており、耐性菌対策の重要な柱ととらえられている。抗菌薬適正使用の推進には、患者個別の状態に応じた薬剤選択はもちろんのこと、抗菌化学療法による有効性および安全性の確保が必要である。有効性および安全性の確保のため、薬物動態(pharmacokinetics, PK)/薬力学(pharmacodynamics, PD)理論は、個々の患者状態を薬物動態(PK)として捉え、原因菌との関連性(PD)を考慮することで用法用量の最適化を支援する臨床薬理学的アプローチである。PK/PD理論に基づいた治療計画は、有効性の確保や微生物の薬剤耐性化を抑制でき<sup>6)</sup>、治療薬物モニタリング(therapeutic drug monitoring, TDM)は、PK/PD理論に基づいた抗菌薬の治療計画を実施する方法の一つであり、特に抗



MRSA 薬において有用であり 7-9)、個々の患者背景に応じた投与設計が報告されている 10-12)。

また、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬においても 13-15)腎機能などの患者背景や原因微生物、感染症の

病態を評価した上で PK/PD 理論に基づいた用法用量設定の支援を実施することで抗菌薬

適正使用の推進が期待できると考えられている。ただし、PK/PD 理論における抗菌薬の有

効性の指標としては、薬物の曝露量に依存して作用するグリコペプチド系薬等では薬物濃

度-時間曲線下面積(AUC)の MIC に対する比(AUC/MIC)、薬物濃度に依存して作用が発現

するアミノグリコシド系薬やキノロン系薬では最高薬物濃度( $C_{max}$ )の最小発育阻止濃度

(MIC)に対する比( $C_{max}/MIC$ )、薬物の曝露時間に依存して作用が示される  $\beta$ -ラクタム系薬

では最小発育阻止濃度超過時間( $T > MIC$ )が用いられており 16,17)、それぞれの指標に基づい

た抗菌薬の投与計画が実施されている(Figure 3)。

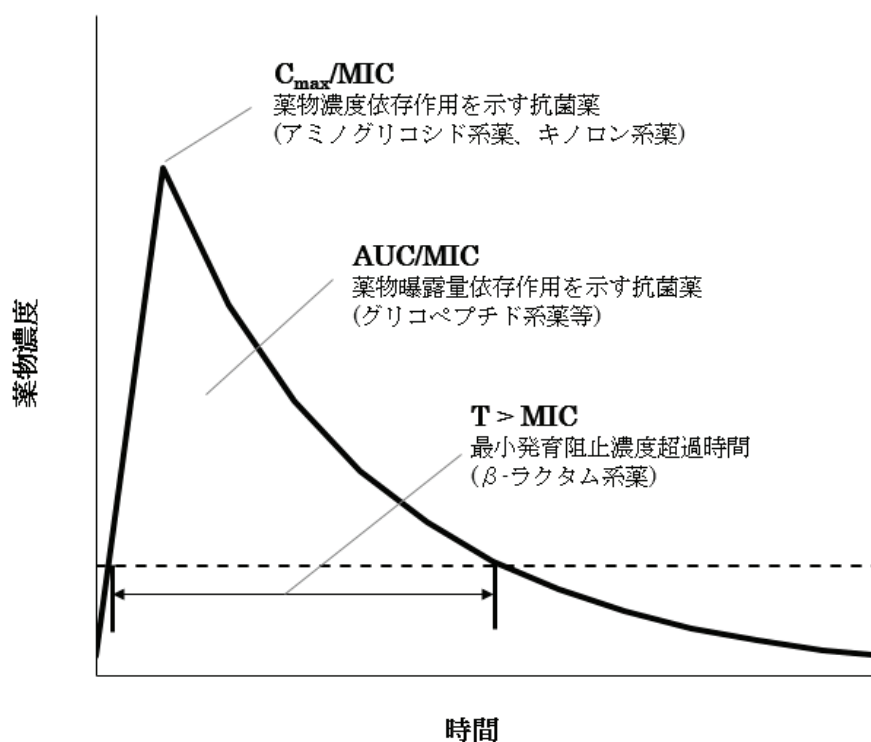


Figure 3 PK/PD における抗菌薬の有効性の指標

しかし、PK/PD 理論を用いた投与計画にも課題が存在し、これら PK/PD の指標は、*in vitro* あるいはマウスなどの動物における血漿中あるいは血清中の薬物濃度により創出されており、ターゲットとする原因菌が多く存在するヒトの作用標的部位の薬物濃度で PK/PD が評価されていないことから、未だ PK/PD の解釈が不十分であると考えられる。実際に作用標的部位における抗菌薬濃度は、遊離型薬物が組織や体液中に分布するため血漿中あるいは血清中の濃度より低い場合もあり<sup>18)</sup>、血漿および血清で評価された投与法は過大評価となっている可能性が考えられることから、作用標的部位の抗菌薬濃度を評価することが重要である。

抗菌薬の組織あるいは体液への移行性を検討した報告は、すでにいくつか報告はある<sup>19)</sup>。しかし、これらの報告の多くが、動物モデルを用いた検討にすぎないことや、ヒトにおいてサンプリングが可能であったとしても、倫理的あるいは診療上の問題からその数に制限があることから、多くの場合で上述した PK/PD の指標を考慮した臨床における用法用量の適正化はなされていない現状にある。

このようなサンプリングにおける問題点を解消する方法として、母集団薬物動態モデル解析手法がある。本手法は、対象患者あたりの検体採取頻度を軽減することで対象者への負担を少なくしつつ、幅広い背景を有する多数の患者から得られた薬物濃度を対象に薬物動態及び薬力学の平均的なパラメータ値とその変動、影響を与える複数の要因の影響を同時に解析する手法<sup>20)</sup>として注目されている。この手法により対象患者毎のサンプリング数が少ない場合においても、集団として薬物動態モデルを作成することで、経時的な薬物濃

度予測が可能となる。すでに母集団薬物動態モデルに基づく作用標的部位における PK/PD 指標を考慮した抗菌薬の投与計画が報告されている<sup>21-25)</sup>。

作用標的部位への移行を考慮した母集団薬物動態モデルの作成を行う際、薬物濃度実測値のみに基づく従来のモデル解析では、組織や体液における薬物濃度実測値のみに依存した固定効果パラメータ( $\theta$ )が算出される。しかし、この算出されたパラメータは、臓器血流や臓器容積といった生理学的な要因は考慮できておらず科学的妥当性にかける場合がある。さらに、作用標的部位における薬物濃度と血漿中薬物濃度の同時解析では、コンパートメント数が増えることで解析が複雑になる欠点がある。

一方、近年、生理学的薬物速度論モデルの活用が抗菌薬濃度予測において報告された<sup>26-41)</sup> (Table 1)。生理学的薬物速度論モデルとは、薬物動態的な要因以外に生理学的、物理化学的、生化学的な要因を踏まえたメカニズムに基づく数理的なモデルであり、薬物の組織内の動的な予測が可能となることから<sup>42)</sup>、抗菌化学療法の領域においても応用が期待される。生理学的薬物速度論モデルを用いるメリットとして、既存データ(臓器血流、臓器容積、組織/血液分配比率等)をモデルに外挿することで、サンプリングの有無にかかわらず実在臓器における PK/PD パラメータの予測が可能であることが挙げられる。また、既存データを活用することから、他の臓器における薬物濃度予測への応用も容易であり、発展的な手法である。本研究においては、組織/血液分配比率および生理学的パラメータとして臓器血流、臓器容積においてのみ既存データを活用するハイブリッドモデルで作用標的部位の薬物動態モデル解析を試みた。

Table 1 抗菌薬濃度予測における生理学的薬物速度論モデルの活用

|     | 血中濃度予測   | 組織・体液移行予測  |
|-----|--|--|
| 成人  | セフトジジム <sup>26,27)</sup><br>セフロキシム <sup>27,29)</sup><br>バンコマイシン <sup>27,39)</sup>                      | アジスロマイシン <sup>28)</sup> [肺上皮内層液]<br>シプロフロキサシン <sup>30,31)</sup> [骨など]<br>エルタペネム <sup>32,33)</sup> [腎臓、脂肪、腸など]<br>レボフロキサシン <sup>34)</sup> [筋肉、肝臓、脾臓、心臓、腎臓、皮膚]<br>メロペネム <sup>35)</sup> [肺上皮内層液]<br>モキシフロキサシン <sup>36)</sup> [筋肉間質、脂肪間質]<br>オキシテトラサイクリン <sup>37)</sup> [腎臓、肝臓、筋肉]<br>ソリスロマイシン <sup>38)</sup> [肺上皮内層液] |
| 全年齢 | シプロフロキサシン <sup>40)</sup><br>ゲンタマイシン <sup>41)</sup><br>トブラマイシン <sup>41)</sup><br>バンコマイシン <sup>41)</sup> |  |

抗菌薬としては、2021年現在世界60以上の国で広く使用されるアンピシリン-スルバクタム配合剤を選択した。アンピシリン-スルバクタム配合剤は、 $\beta$ -ラクタム系薬であるアンピシリンと $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬であるスルバクタムが2:1の比率で配合された $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合剤であり、上部および下部呼吸器感染症、尿路感染症、腹腔内感染症、さらには術後感染症の予防目的など幅広く用いられている<sup>43,44)</sup>。また、 $\beta$ -ラクタマーゼを産生する耐性菌に対して活性があることから、今後さらにニーズが高まると予想される。アンピシリン-スルバクタム配合剤としての抗菌活性は、アンピシリンおよびスルバクタム両剤の薬物濃度依存的な活性に依存することが報告されており<sup>45)</sup>、両剤における感染標的部位における薬物濃度を考慮したPK/PD評価が必要である。血漿や血清におけるアンピシリン-スルバクタムの薬物濃度比は、概ね2:1であることが確認されており<sup>43,46)</sup>、微量液

体希釈法やE-testにおけるアンピシリン-スルバクタム配合剤のMIC(アンピシリン-スルバクタムの薬物濃度比が2:1)をPK/PD評価としてそのまま用いることが可能であると考えられるが、作用標的部位における評価を行う場合は、両剤の感染標的部位移行特性が異なる可能性も考えられる。アンピシリン-スルバクタム配合剤の組織および体液移行性については、ヒト前立腺組織<sup>47)</sup>の他に、ヒト精巣上体および精巣<sup>48)</sup>、肺組織<sup>49)</sup>、ヒト肋軟骨<sup>50)</sup>、腹水中<sup>51)</sup>における薬物濃度が報告されているが、数理統計学的手法に基づく作用標的部位におけるPK/PDを考慮した投与計画は行われていない。また、近年、様々な感染症の第一選択として用いられるカルバペネム系抗菌薬等の広域抗菌薬の耐性化防止のために、薬剤感受性結果から抗菌薬の狭域化(de-escalation)を行うことが推奨されている<sup>52)</sup>。アンピシリン-スルバクタム配合剤への耐性化が進んでいる菌株もみられるものの<sup>53)</sup>、臨床現場における抗菌薬の選択が狭域から広域まで非常に幅広くなっている背景を踏まえれば、本剤の有効性確保のためのPK/PD評価は重要な位置づけであると考えられる。

以上の課題に対し本研究では、作用標的部位の薬物動態を明らかにすることで、標的部  
位特異的PK/PDに基づきアンピシリン-スルバクタム配合剤投与法を個別化することを目的とする。

## 第1章 細菌性前立腺炎のためのアンピシリン-スルバクタム配合剤の作用標的部位を考慮

### した投与法の個別化

#### 1-1 緒言

急性細菌性前立腺炎は、細菌により引き起こされる有熱性尿路生殖器感染症であり、病態として敗血症の合併など重篤化しやすいため、適切な抗菌薬投与が必要である。尿路感染症に分類されるため、主として *Escherichia coli* といったグラム陰性菌により引き起こされるが、時に *Enterococcus* 属といったグラム陽性菌により引き起こされる場合もあり、アンピシリンは *Enterococcus* 属による細菌性前立腺炎治療に用いられている<sup>54-56)</sup>。しかし、アンピシリン-スルバクタム配合剤において前立腺組織における PK/PD を評価し、細菌性前立腺炎への臨床適応を評価した報告はない。

さらに、アンピシリン-スルバクタム配合剤は、経尿道的前立腺切除術といった泌尿器領域における術後感染予防に用いられるため、前立腺組織中濃度を考慮した投与法の構築が必要である。

アンピシリン-スルバクタム配合剤の前立腺組織中濃度を評価した報告<sup>47)</sup>はあるものの、1 時点のみの前立腺組織サンプリングのみでの評価であるため、数理統計学的に基づいた薬物動態モデル解析および確率論的シミュレーションによる前立腺 PK/PD 評価は行われていない。本研究は、1)ノンコンパートメント解析による前立腺組織濃度解析、2)前立腺組織中薬物動態モデルの作成、3)作成したモデルに基づき、前立腺組織における薬物濃度が MIC を超えている時間を抗菌効果の指標として確率論的なシミュレーションによる目

標値達成確率の算出、さらには細菌性前立腺炎および術後感染予防を想定した個別投与法の構築を目的とした。

## 1-2 方法

### 1-2-1 対象患者

対象は、愛知医科大学及びその関連施設にて術後感染症予防目的に術前にアンピシリン-スルバクタム配合剤を点滴静脈内注射された後に経尿道的前立腺切除術を施術された前立腺肥大症男性患者とした。なお、本研究は愛知医科大学医学部倫理委員会の審査・承認を受け、同意が得られた患者を対象とした。

### 1-2-2 アンピシリン-スルバクタム配合剤の投与と検体採取

対象患者は経尿道的前立腺切除術施行前に、アンピシリン-スルバクタム配合剤 1.5 g (1.0 g-0.5 g)またはアンピシリン-スルバクタム配合剤 3.0 g (2.0 g-1.0 g)を 0.5 時間かけて点滴静脈内注射した。血液検体は点滴開始後 0.5, 1, 1.5, 3, 5 時間の 5 時点で採取し、前立腺組織検体は投与開始後 0.5, 1, 1.5 時間の 1-3 時点で採取した。血漿中薬物濃度測定において、アンピシリンおよびスルバクタムのそれぞれについて高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した<sup>57,58)</sup>。前立腺組織中の薬物濃度測定はホモジナイズ処理により懸濁化した後、得られた上清を血漿と同様の処理を行って測定した。

### 1-2-3 前立腺組織濃度ノンコンパートメント解析

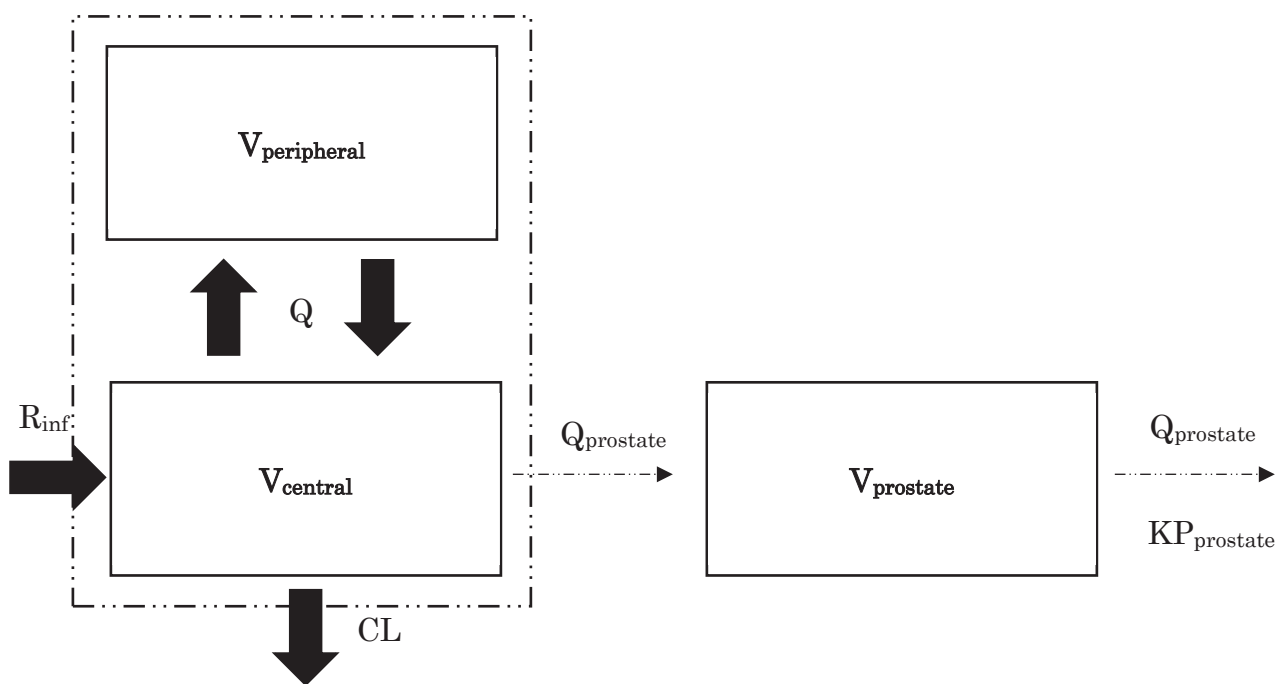
前立腺組織/血漿分配比率およびアンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率は、最大薬物濃度( $C_{max}$ )あるいは0から $\infty$ の時間における薬物濃度-時間曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )の比率として定義した。血漿および前立腺組織におけるアンピシリン濃度およびスルバクタム濃度のそれぞれについて、 $C_{max}$ は個々の対象患者における観察された最大の薬物濃度と定義し、平均値および標準偏差を算出した。 $AUC_{0-\infty}$ は、個々の対象患者において台形法を用いてそれぞれ算出し、平均値および標準偏差を算出した。前立腺組織検体を得られていないおよび1時点しか得られていない症例は、 $AUC_{0-\infty}$ の算出から除外した。前立腺組織の比重は、1 (g = mL)とした。

### 1-2-4 前立腺組織中薬物動態モデル解析

アンピシリンおよびスルバクタムの母集団薬物動態解析には、非線形混合効果モデリング(NONMEM)プログラム7.4(ICON Public Limited Company, Dublin, Ireland)を用いた。母集団薬物動態パラメータの推定には、条件付一次近似(FOCE-1: first order conditional estimation)法を用い、薬物動態モデルとして生理学的要因を組み込んだハイブリッドモデルを用いた(Figure 4)。固定効果パラメータはクリアランス(CL)、中心コンパートメントの分布容積( $V_{central}$ )、コンパートメント間クリアランス(Q)、末梢コンパートメントの分布容積( $V_{peripheral}$ )、前立腺組織/血漿分配比率( $KP_{prostate}$ )、前立腺血漿流量( $Q_{prostate}$ )および前立腺コンパートメントの分布容積( $V_{prostate}$ )とした。なお、 $KP_{prostate}$ は前立腺組織濃度解析の結



果より算出された値を用い、 $Q_{\text{prostate}}$  および  $V_{\text{prostate}}$  は文献値<sup>59,60)</sup>より引用し解析を行った。固定効果パラメータに対する個体間変動については、付加誤差モデル、比例誤差モデルおよび付加-比例混合誤差モデルについて検討した。ベースモデルは、NONMEM 目的関数(OBJ)値および薬物動態パラメータと誤差の推定精度に基づき決定した。



**Figure 4 アンピシリンおよびスルバクタムの前立腺組織中薬物動態モデル**

$V_{\text{central}}$ 、 $V_{\text{peripheral}}$  は中心コンパートメント、末梢コンパートメントの分布容積(L)を示す。 $V_{\text{prostate}}$  は前立腺コンパートメントの分布容積(kg)を示す。 $CL$  はクリアランス(L/h)、 $Q$  はコンパートメント間クリアランス(L/h)、 $Q_{\text{prostate}}$  は前立腺血漿流量(L/h)、 $KP_{\text{prostate}}$  は前立腺組織/血漿分配比率、 $R_{\text{inf}}$  は点滴速度(mg/h)をそれぞれ示す。

共変量候補として年齢、体重、血中尿素窒素、クレアチニンクリアランス( $CL_{cr}$ )、全ビリルビン値、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼについてベースモデルへの組み込みを統計学的に評価した。なお、 $CL_{cr}$  は Cockcroft-Gault の式より算出した<sup>61)</sup>。

モデル評価において、最終モデルパラメータの信頼性および頑健性を評価するためにブートストラップ法を用いた。最終モデルにおける実測値と母集団薬物動態パラメータからの予測値(PRED)の対応性と条件付き重み付け残差(CWRES)の分布の均一性は、適合度プロットにより診断した。また、最終モデルパラメータを用いて予測血中薬物濃度値のランダムシミュレーションを 1,000 回実施し、予測血中薬物濃度の中央値、10 および 90 パーセンタイル値とその予測値のパーセンタイル区間を求め、実際の観測値のプロットと重ね合わせる予測値補正された視覚的事後予測性能評価を行った。なお、ブートストラップ法および予測値補正された視覚的事後予測性能評価は、Perl-speaks-NONMEM<sup>62)</sup>を用いて行った。

#### 1-2-5 臨床分離株の MIC 分布

MIC 分布データは、菌と抗菌薬の情報提供機関である欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会(EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)のデータベースより入手した<sup>63)</sup>。細菌性前立腺炎の原因菌である *Escherichia coli*、*Klebsiella* 属、*Proteus* 属、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*Pseudomonas aeruginosa* について各々の臨床分離株に対する MIC 分布を Figure 5 に示す。

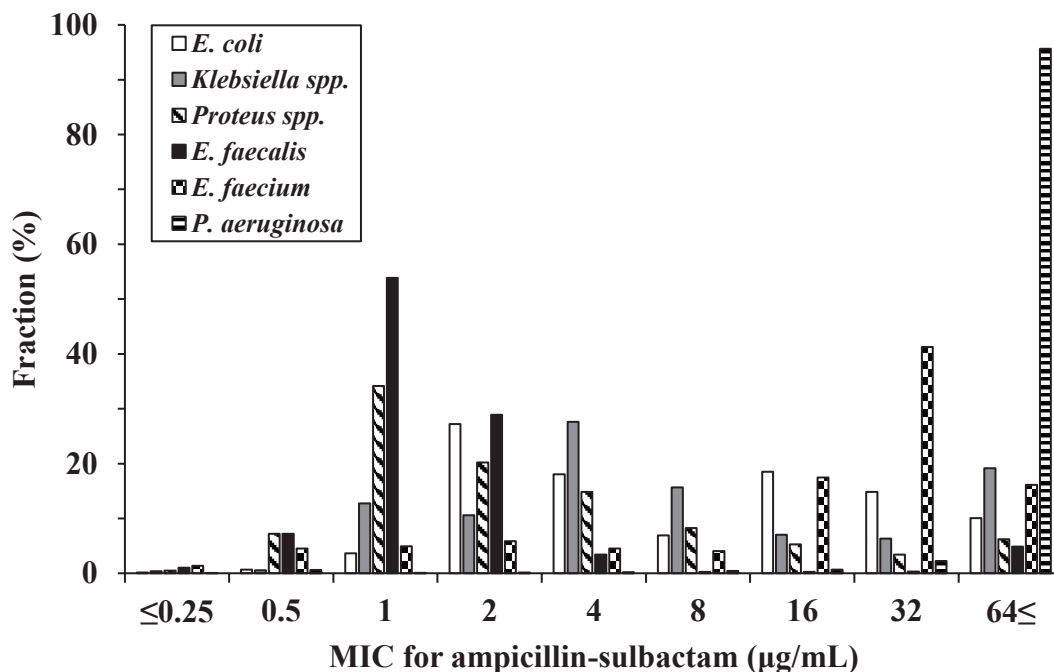


Figure 5 細菌性前立腺炎原因菌におけるアンピシリン-スルバクタム配合剤の

### MIC 分布

EUCAST データベースより得られた MIC 分布は、*Escherichia coli* (n = 10797; MIC<sub>50</sub> = 8 µg/mL, MIC<sub>90</sub> = 64 µg/mL), *Klebsiella* 属 (n = 6924; MIC<sub>50</sub> = 4 µg/mL, MIC<sub>90</sub> = 64 µg/mL), *Proteus* 属 (n = 3035; MIC<sub>50</sub> = 2 µg/mL, MIC<sub>90</sub> = 16 µg/mL), *Enterococcus faecalis* (n = 4035; MIC<sub>50</sub> = 1 µg/mL, MIC<sub>90</sub> = 2 µg/mL), *Enterococcus faecium* (n = 223; MIC<sub>50</sub> = 32 µg/mL, MIC<sub>90</sub> = 64 µg/mL), and *Pseudomonas aeruginosa* (n = 3468; MIC<sub>50</sub> ≥ 64 µg/mL, MIC<sub>90</sub> ≥ 64 µg/mL) となった。

### 1-2-6 PK/PD の目標値達成確率と有効反応期待確率

血漿および前立腺組織中におけるアンピシリンの目標値達成確率を算出するために、最終モデルの固定効果パラメータ( $\theta$ )のセットを NONMEM における \$ SIMULATION コマンドにより、ランダムに 1000 症例のシミュレーションを行った。血漿中濃度における評価において、定常状態における血漿蛋白非結合型のアンピシリン濃度はアンピシリンの血漿蛋白非結合率 72%として<sup>64)</sup>、固定効果パラメータより予測した。一方、前立腺組織濃度に

おける評価においては、アンピシリンの前立腺組織における蛋白結合率が不明であるため蛋白結合率による補正を行わずに固定効果パラメータより予測した。各 MIC 値(0.25-64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )に一致する薬物濃度を与える時間点を求め、薬物濃度が MIC 以上となる時間(血漿： $fT > \text{MIC}$ 、前立腺組織： $T > \text{MIC}$ )を 24 時間間隔の累積パーセントとして算出した。 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬は、 $T > \text{MIC}$  が投与間隔の 50%以上あれば殺菌効果を、30%以上あれば静菌効果を示す<sup>65,66</sup>。そこで、1000 症例のシミュレーションのうち  $fT > \text{MIC}$  あるいは  $T > \text{MIC}$  が投与間隔の 50%以上および 30%以上となる症例数の割合を目標値達成確率とした。

アンピシリン-スルバクタム配合剤の各投与方法について目標値達成確率が 90%以上となるときに最も高い MIC を標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントと設定した。次に各原因菌について、特定の MIC に対する目標値達成確率に MIC 分布における臨床分離下株の検出比率を掛け合わせ、その総計を有効反応期待確率とした。

## 1-3 結果

### 1-3-1 患者背景

対象患者は 44 例(アンピシリン-スルバクタム配合剤 1.5 g 投与群 22 例、アンピシリン-スルバクタム配合剤 3.0 g 投与群 22 例)であり、患者背景を Table 2 に示す。

Table 2 患者背景

|                                      | Ampicillin-sulbactam<br>1.5 g (n = 22) | Ampicillin-sulbactam<br>3.0 g (n = 22) |
|--------------------------------------|--|--|
| Age (years)                          | 71.4 ± 6.1                             | 73.2 ± 5.2                             |
| Body weight (kg)                     | 62.1 ± 9.0                             | 59.7 ± 10.2                            |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) | 23.0 ± 3.1                             | 22.8 ± 3.2                             |
| Blood urea nitrogen (mg/dL)          | 15.9 ± 3.7                             | 15.5 ± 4.6                             |
| Serum creatinine (mg/dL)             | 0.86 ± 0.25                            | 0.86 ± 0.23                            |
| Creatinine clearance (mL/min)        | 73.3 ± 21.3                            | 68.9 ± 23.2                            |
| Total bilirubin (mg/dL)              | 0.70 ± 0.26                            | 0.68 ± 0.20                            |
| Alanine aminotransferase (U/L)       | 26.4 ± 18.5                            | 21.3 ± 7.0                             |
| Aspartate aminotransferase (U/L)     | 26.9 ± 12.9                            | 21.2 ± 7.2                             |

Mean ± S.D.

### 1-3-2 前立腺組織濃度ノンコンパートメント解析

前立腺組織濃度解析の結果を Table 3 に示す。アンピシリン-スルバクタム配合剤 1.5g 投与群において、平均  $C_{max}$  は血漿中においてアンピシリン 72.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、スルバクタム 36.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、前立腺組織中においてアンピシリン 22.8  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、スルバクタム 12.4  $\mu\text{g}/\text{g}$  となり、平均  $AUC_{0-\infty}$  は血漿中においてアンピシリン 102.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、スルバクタム 56.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、前立腺組織中においてアンピシリン 32.9  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$ 、スルバクタム 21.7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$  となった。アンピシリン-スルバクタム配合剤 3.0g 投与群において、平均  $C_{max}$  は血漿中においてアンピシリン 155.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、スルバクタム 62.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、前立腺組織中においてアンピシリン 44.2  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、スルバクタム 20.9  $\mu\text{g}/\text{g}$  となり、平均  $AUC_{0-\infty}$  は血漿中においてアンピシリン 208.2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、スルバクタム 96.7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、前立腺組織中においてアンピシリン 65.3  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$ 、スルバクタム 30.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$  となった。両薬剤において前立腺組織中の  $C_{max}$  および  $AUC_{0-\infty}$  は、血漿中と同様に投与量に線形を示した。

前立腺組織/血漿分配比率の平均値は、アンピシリン-スルバクタム配合剤 1.5g 投与群において、 $C_{max}$  でアンピシリン 0.33、スルバクタム 0.37 となり、 $AUC_{0-\infty}$  でアンピシリン 0.43、スルバクタム 0.42 となった。アンピシリン-スルバクタム配合剤 3.0g 投与群においては、 $C_{max}$  でアンピシリン 0.29、スルバクタム 0.34 となり、 $AUC_{0-\infty}$  でアンピシリン 0.35、スルバクタム 0.35 となった。 $AUC_{0-\infty}$  において両剤の前立腺組織/血漿分配比率の平均値は、0.35-0.43 の範囲を示した。また、血漿および前立腺組織中におけるアンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率は、概ね 2.0 を示した。

**Table 3 前立腺組織濃度解析**

| Specimen and parameter              | Value                           |                                |   |                                 |                                |   |
|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---|---------------------------------|--------------------------------|---|
|                                     | Ampicillin 1 g<br>(22 subjects) | Sulbactam 1 g<br>(22 subjects) | Ampicillin/sulbactam<br>ratio (1 g/0.5 g) | Ampicillin 2 g<br>(22 subjects) | Sulbactam 1 g<br>(22 subjects) | Ampicillin/sulbactam<br>ratio (2 g/1 g) |
| <b>Plasma</b>                       |                                 |                                |   |                                 |                                |   |
| <b>C<sub>max</sub> (µg/mL)</b>      | 72.6 ± 18.9<br>(n = 22)         | 36.5 ± 10.1<br>(n = 22)        | 2.03 ± 0.44                               | 155.0 ± 54.2<br>(n = 22)        | 62.9 ± 17.4<br>(n = 22)        | 2.42 ± 0.39                             |
| <b>AUC<sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)</b>  | 102.6 ± 41.9<br>(n = 22)        | 56.6 ± 19.8<br>(n = 22)        | 1.81 ± 0.33                               | 208.2 ± 87.1<br>(n = 22)        | 96.7 ± 35.6<br>(n = 22)        | 2.12 ± 0.37                             |
| <b>Prostate tissue</b>              |                                 |                                |   |                                 |                                |   |
| <b>C<sub>max</sub> (µg/g)</b>       | 22.8 ± 8.4<br>(n = 21)          | 12.4 ± 4.2<br>(n = 21)         | 1.83 ± 0.28                               | 44.2 ± 20.3<br>(n = 22)         | 20.9 ± 7.0<br>(n = 22)         | 2.01 ± 0.59                             |
| <b>AUC<sub>0-∞</sub> (µg·h/g)</b>   | 32.9 ± 11.5<br>(n = 20)         | 21.7 ± 6.4<br>(n = 20)         | 1.67 ± 0.24                               | 65.3 ± 39.3<br>(n = 21)         | 30.1 ± 15<br>(n = 19)          | 2.24 ± 0.78                             |
| <b>Prostate tissue/plasma ratio</b> |                                 |                                |   |                                 |                                |   |
| <b>C<sub>max</sub></b>              | 0.33 ± 0.12                     | 0.37 ± 0.16                    |   | 0.29 ± 0.09                     | 0.34 ± 0.09                    |   |
| <b>AUC<sub>0-∞</sub></b>            | 0.43 ± 0.11                     | 0.42 ± 0.06                    |   | 0.35 ± 0.26                     | 0.35 ± 0.18                    |   |

Mean ± S.D.

### 1-3-3 前立腺組織中薬物動態モデル解析

すべてのアンピシリンおよびスルバクタム濃度(血漿 219 サンプル、前立腺組織 109 サンプル)は、仮定した薬物動態モデル(Figure 4)に適合した。アンピシリンおよびスルバクタムの最終モデルパラメータは、Table 4 に示す。共変量の検討において、 $CL_{cr}$  の  $CL$  への組み込みが最も大きく OBJ 値を減少したため、 $CL_{cr}$  を  $CL$  の共変量とした。両剤において  $KP_{prostate} = 0.37$  とし、生理学的固定効果パラメータは、 $Q_{prostate} = 0.311 \text{ L/h}^{59}$ 、 $V_{prostate} = 0.05 \text{ kg}^{60}$  として固定した。個体間変動および個体内変動を含むすべてのパラメータは、両剤においてブートストラップ法を用いて得られた 95%信頼区間の範囲内であった。適合度プロットから最終モデルの実測値と予測値の対応性および条件付き重み付け残差の分布の均一性は良好であった(Figure 6)。血漿中および前立腺組織中のアンピシリンおよびスルバクタム濃度の視覚的事後予測性能評価を Figure 7 に示す。予測値補正による視覚的事後予測性を評価するため、両剤における血漿中および前立腺組織中濃度の予測範囲(中央値、10 および 90 パーセンタイル値の 90%予測区間)を実測値に重ね合わせた。実測値の多くは予測区間に含まれることから、作成した薬物動態モデルはアンピシリンおよびスルバクタムの両剤における血漿中濃度および前立腺組織中濃度を説明できることが示された。

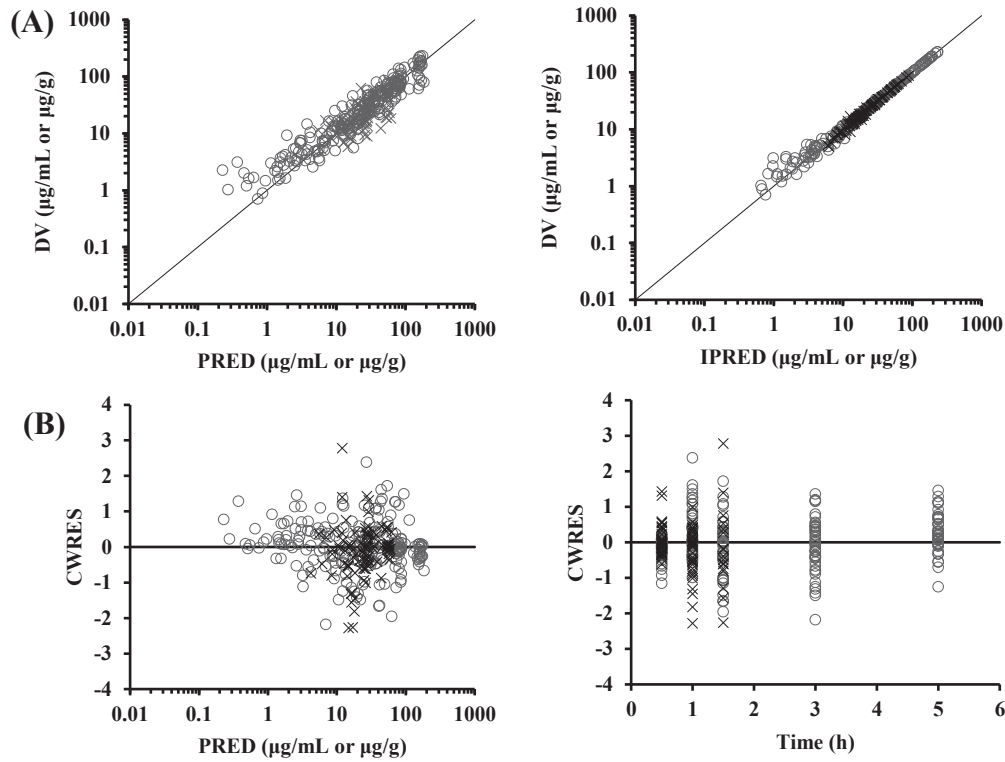


Table 4 アンピシリンおよびスルバクタムの前立腺組織中薬物動態モデル最終パラメータ

| Parameter   | Ampicillin  |        |                | Sulbactam   |        |                |
|---|-------------|--------|----------------|-------------|--------|----------------|
|   | Estimate    | (RSE)  | 95%CI          | Estimate    | (RSE)  | 95%CI          |
| <b>Fix effects parameter</b>  |             |        |                |             |        |                |
| $CL (L/h) = \theta_{CL} \times (CL_{cr}/68.3^a)^{\theta_{CLcr \text{ on } CL}}$ |             |        |                |             |        |                |
| $\theta_{CL}(L/h)$  | 11.03       | (5.1)  | 9.76 - 11.89   | 10.50       | (5.0)  | 9.29 - 10.97   |
| $\theta_{CLcr \text{ on } CL}$  | 0.831       | (14.1) | 0.319 - 1.10   | 0.774       | (18.6) | 0.389 - 0.997  |
| $V_{\text{central}} (L) = \theta_{V_{\text{central}}}$                          | 7.80        | (5.9)  | 7.31 - 10.19   | 8.96        | (9.6)  | 7.27 - 10.65   |
| $Q (L/h) = \theta_Q$  | 7.07        | (14.3) | 4.23 - 13.04   | 7.29        | (21.4) | 3.82 - 10.35   |
| $V_{\text{peripheral}} (L) = \theta_{V_{\text{peripheral}}}$                    | 3.98        | (12.3) | 3.17 - 5.40    | 4.93        | (13.4) | 3.64 - 6.67    |
| $KP_{\text{prostate}} = \theta_{KP_{\text{prostate}}}$                          | 0.37 Fixed  |        | None           | 0.37 Fixed  |        | None           |
| $Q_{\text{prostate}}(L/h) = \theta_{Q_{\text{prostate}}}$                       | 0.311 Fixed |        | None           | 0.311 Fixed |        | None           |
| $V_{\text{prostate}}(kg) = \theta_{V_{\text{prostate}}}$                        | 0.05 Fixed  |        | None           | 0.05 Fixed  |        | None           |
| <b>Interindividual variability (exponential error model)</b>                    |             |        |                |             |        |                |
| $\eta_{CL}$   | 0.0985      | (26.1) | 0.0532 - 0.144 | 0.0626      | (26.8) | 0.0346 - 0.103 |
| $\eta_{V_{\text{central}}}$   | 0.160       | (21.3) | 0.113 - 0.281  | 0.147       | (27.5) | 0.0891 - 0.191 |
| $\eta_Q$  | 0.588       | (44.2) | 0.105 - 1.57   | 0.399       | (48.4) | 0.0286 - 0.991 |
| $\eta_{V_{\text{peripheral}}}$  | 0.298       | (37.2) | 0.0208 - 0.621 | 0.177       | (37.9) | 0.0455 - 0.309 |
| $\eta_{KP_{\text{prostate}}}$   | 0.147       | (28.8) | 0.0719 - 0.237 | 0.0807      | (28.6) | 0.0445 - 0.134 |
| $\eta_{Q_{\text{prostate}}}$  | 0.592       | (60.6) | 0.300 - 0.932  | 0.511       | (20.4) | 0.182 - 1.28   |
| $\eta_{V_{\text{prostate}}}$  | 0.592       | (15.7) | 0.301 - 0.932  | 0.511       | (57.9) | 0.182 - 1.28   |
| <b>Residual variability (additive error model)</b>                              |             |        |                |             |        |                |
| <b>E</b>  | 2.70        | (26.2) | 2.36 - 4.86    | 1.22        | (38.8) | 0.948 - 2.11   |

CL : クリアランス(L/h)、 $V_{\text{central}}$ 、 $V_{\text{peripheral}}$  : 中心コンパートメント、末梢コンパートメントの分布容積(L)、 $Q$  : コンパートメント間クリアランス(L/h)、 $KP_{\text{prostate}}$  : 前立腺組織/血漿分配比率、 $Q_{\text{prostate}}$  : 前立腺血漿流量(L/h)、 $V_{\text{prostate}}$  : 前立腺コンパートメントの分布容積(kg)  
 CI : 信頼区間、RSE : 標準誤差率、 $\theta$  : 母集団平均値、 $\eta$  : 個体間変動、 $\varepsilon$  : 個体内変動  
 a : 対象患者 44 名における  $CL_{cr}$  (mL/min)の中央値

## Ampicillin



## Sulbactam

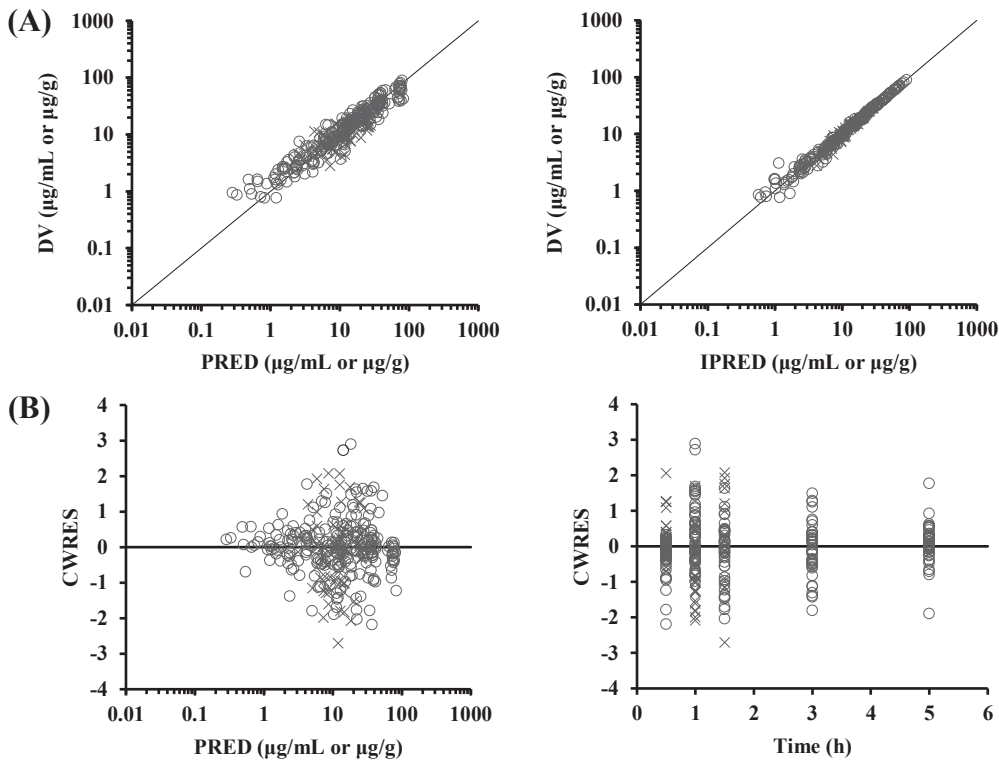
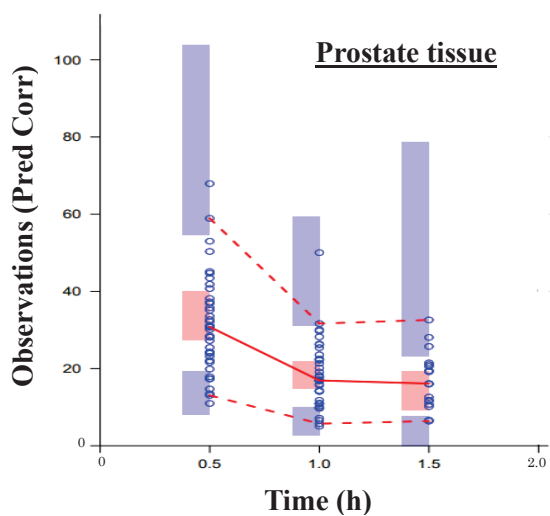
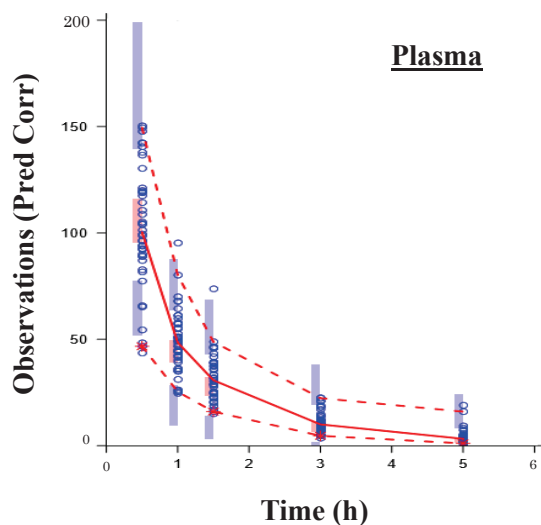


Figure 6 アンピシリンおよびスルバクタム最終モデルの適合度プロット

(A)は、血漿中(○で示す)および前立腺組織中(xで示す)のアンピシリンおよびスルバクタム濃度の実測値(DV)と母集団予測値(PRED)および個別予測値(IPRED)の関係性を示し、(B)は、条件付き重み付け残差(CWRES)と PRED および時間の関係性を示す。

### (A) Ampicillin



### (B) Sulbactam

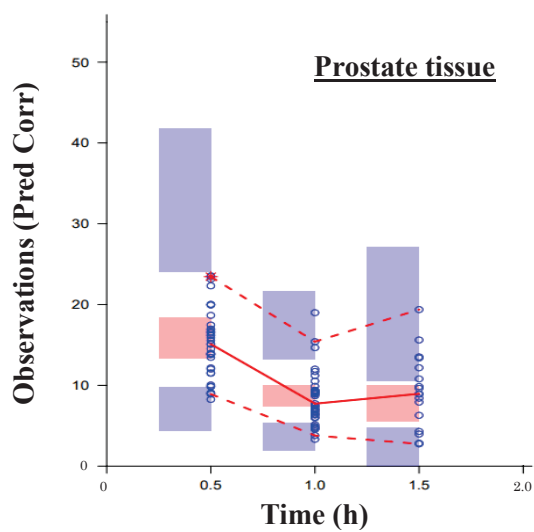
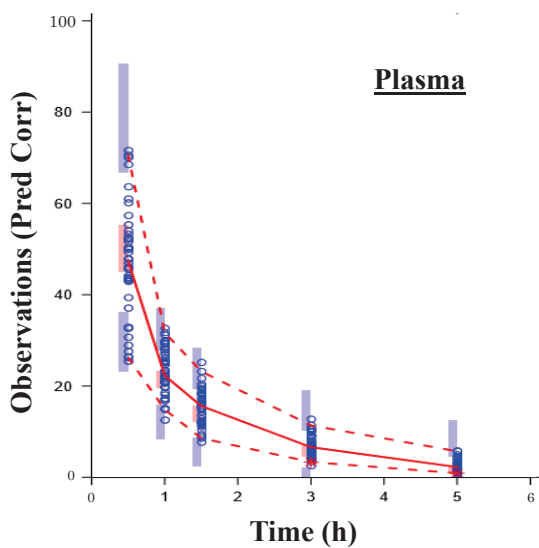


Figure 7 血漿中および前立腺組織中における(A)アンピシリン濃度および(B)スルバクタ

#### ム濃度の視覚的事後予測性能評価

血漿中および前立腺組織中の予測補正されたアンピシリンおよびスルバクタム濃度を示す。赤い実線および点線は、観測値における中央値、10 および 90 パーセンタイル値を示す。赤い範囲と青い範囲は、それぞれ中央値、10 および 90 パーセンタイル値における 90% 予測区間を示す。

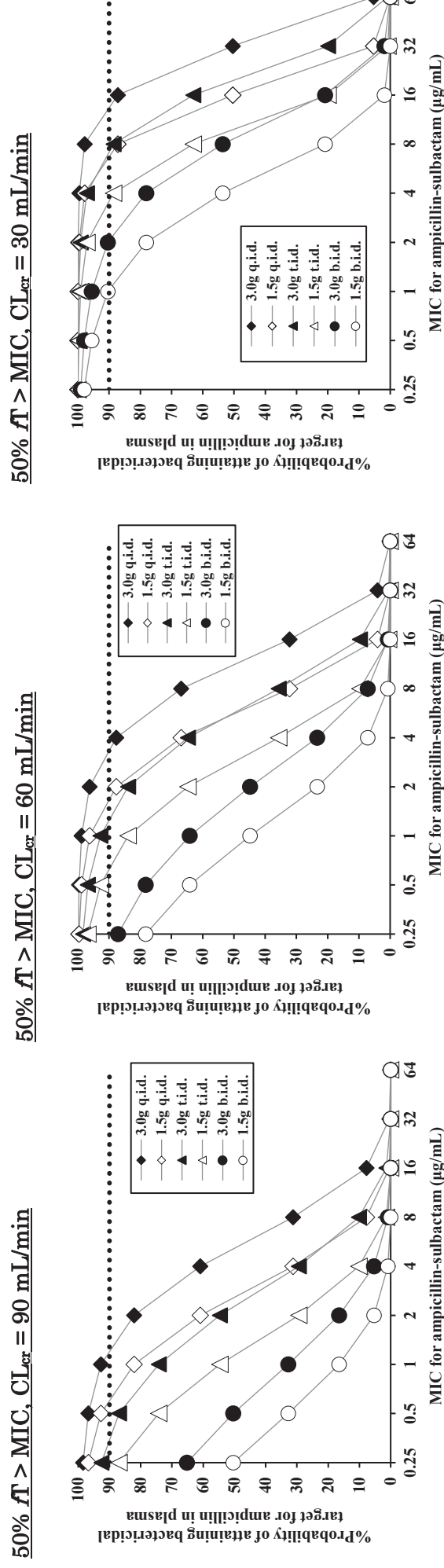
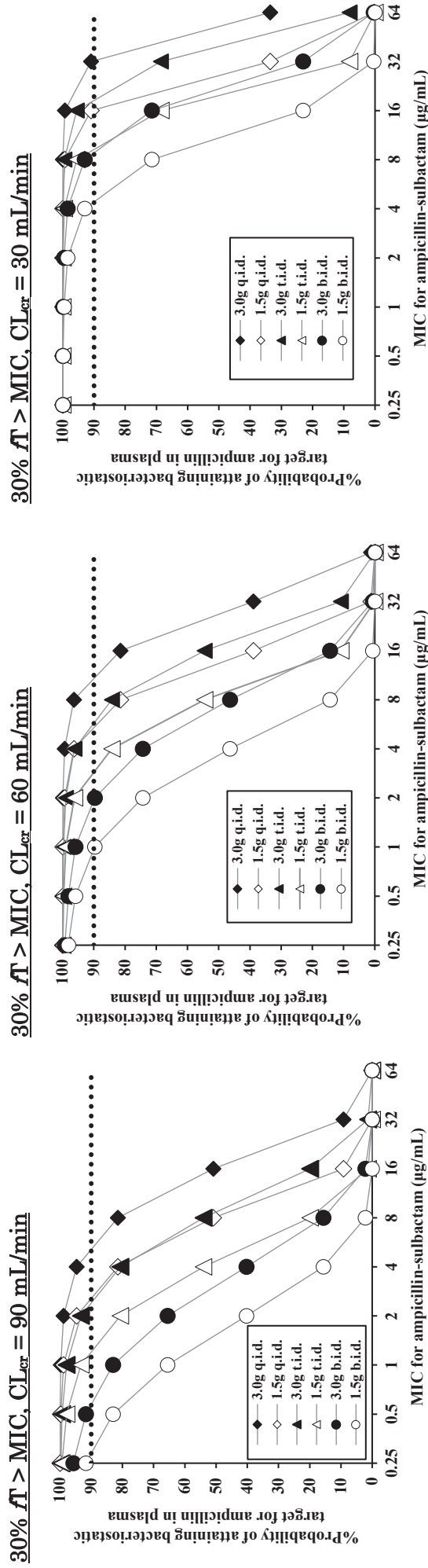
#### 1-3-4 前立腺 PK/PD シミュレーションに基づくアンピシリン-スルバクタム配合剤の投与法

最終モデルを用いてアンピシリン-スルバクタム配合剤投与法毎に、血漿中および前立腺組織中におけるアンピシリン濃度の各 MIC に対する目標値達成確率を算出した(Figure 8)。前立腺組織中における目標値達成確率-MIC 曲線は、血漿中と比較して左方移動を示した。この結果から前立腺組織における標的部位特異的 PK/PD 目標値達成確率が、血漿中における PK/PD 目標値達成確率よりも低いことを示した。前立腺組織中における標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントを、Table 5 に示す。静菌的指標である 30% T > MIC を PK/PD 指標とすると、CL<sub>cr</sub> が 60 mL/min の患者における標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントは、1.5 g(アンピシリン-スルバクタム配合剤として)1 日 2 回投与で 0.25 µg/mL、3.0 g 1 日 2 回投与で 0.5 µg/mL、1.5 g 1 日 3 回投与で 1 µg/mL、3.0 g 1 日 3 回投与および 1.5 g 1 日 4 回投与で 2 µg/mL、3.0 g 1 日 4 回投与で 4 µg/mL を示した。殺菌的指標である 50% T > MIC を PK/PD 指標とすると、CL<sub>cr</sub> が 60 mL/min の患者における標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントは、1.5 g 1 日 3 回投与で 0.25 µg/mL、3.0 g 1 日 3 回投与および 1.5 g 1 日 4 回投与で 0.5 µg/mL、3.0 g 1 日 4 回投与で 1 µg/mL を示した。以上の結果から、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 ブレイクポイントを得られることが示された。

Table 6 に細菌性前立腺炎の原因菌である *E. coli*、*Klebsiella* 属、*Proteus* 属、*E. faecalis*、*E. faecium*、*P. aeruginosa* に対する有効反応期待確率を示した。静菌的指標である 30%

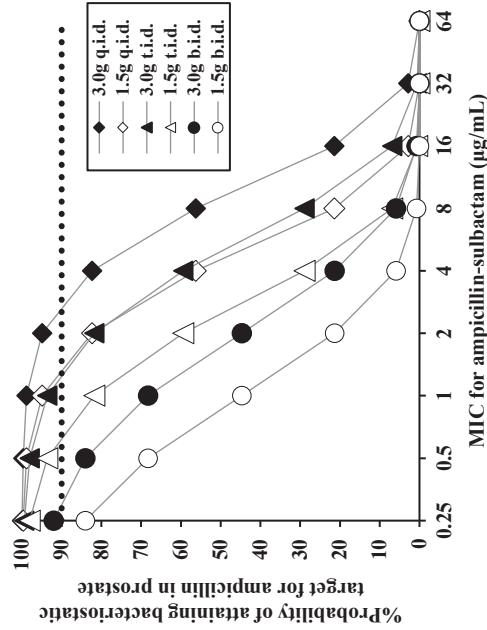
T > MIC において、CL<sub>cr</sub> が 30 mL/min の患者ではすべての投与法が *E. faecalis* に対して 90%以上の有効反応期待確率を示したが、CL<sub>cr</sub> が 60 あるいは 90 mL/min の患者では、いくつかの投与法のみであった。*Proteus* 属について 90%以上の有効反応期待確率を示した投与法は、CL<sub>cr</sub> が 30 mL/min の患者において最大用量である 3.0 g1 日 4 回投与のみであった。殺菌的指標である 50% T > MIC において、*E. faecalis* に対して 90%以上の有効反応期待確率を示した投与法は、CL<sub>cr</sub> が 30 mL/min の患者における 3.0 g1 日 3 回投与、1.5 g1 日 4 回投与および 3.0 g1 日 4 回投与のみであった。

Figure 8 アンピシリン-スルバクタム配合剤投与方法毎の血漿中および前立腺組織中におけるPK/PD 目標値達成確率  
(A) Plasma

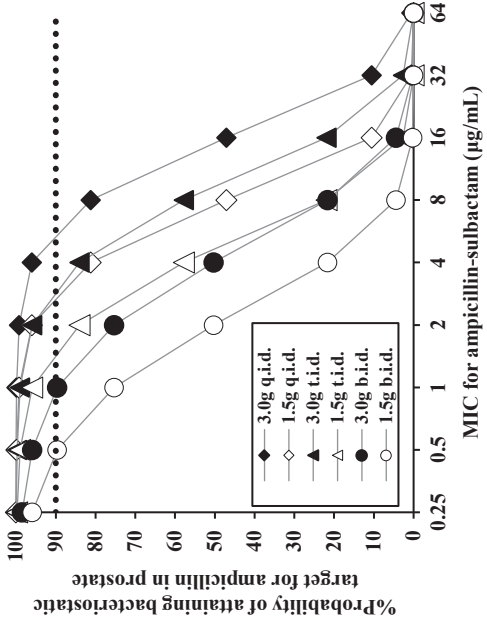


**(B) Prostate tissue**

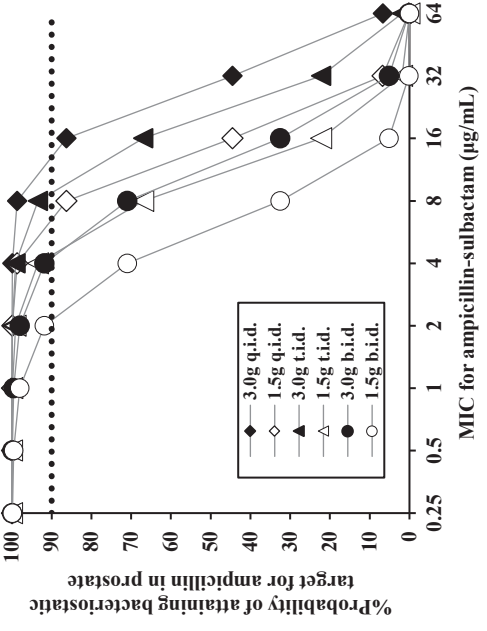
30% T > MIC, CL<sub>cr</sub> = 90 mL/min



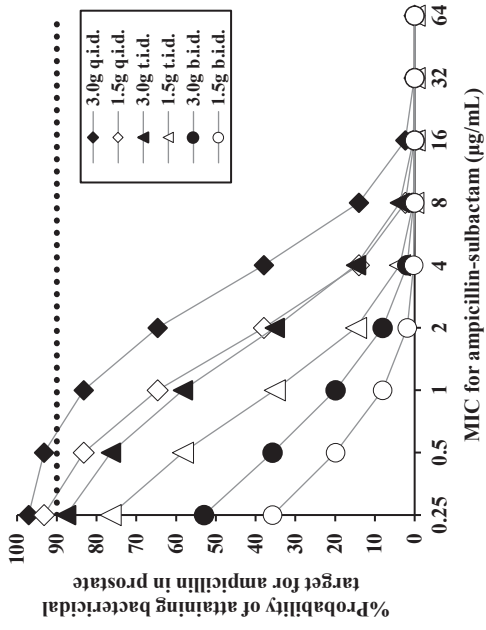
30% T > MIC, CL<sub>cr</sub> = 60 mL/min



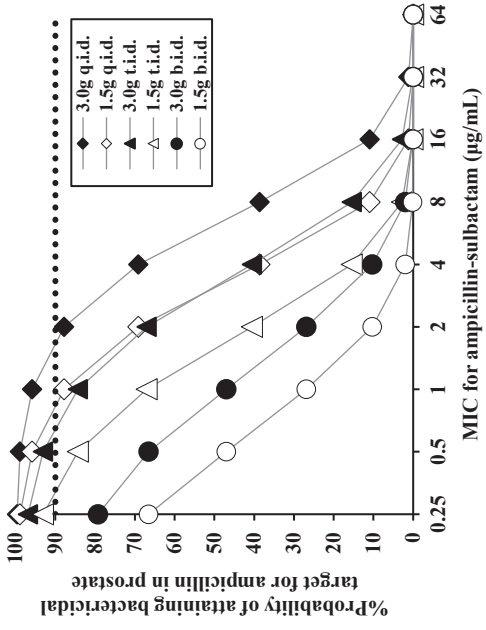
30% T > MIC, CL<sub>cr</sub> = 30 mL/min



50% T > MIC, CL<sub>cr</sub> = 90 mL/min



50% T > MIC, CL<sub>cr</sub> = 60 mL/min



50% T > MIC, CL<sub>cr</sub> = 30 mL/min

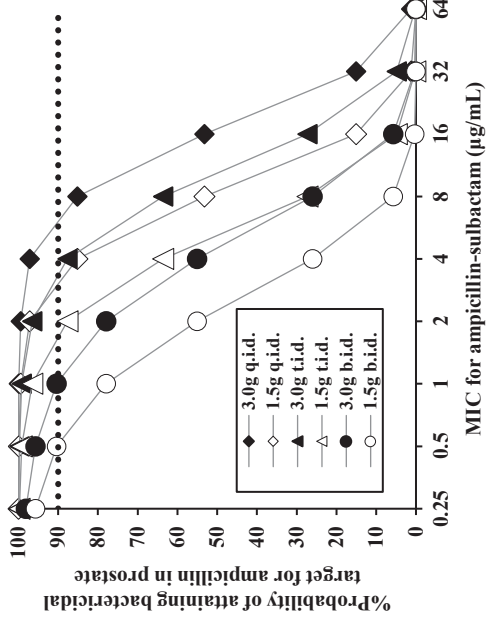


Table 5 アンピシリン-スルバクタム配合剤投与法毎の前立腺組織における標的部  
位特異的 PK/PD ブレイクポイント

| Ampicillin-sulbactam regimen<br>(0.5-h infusion) | Bacteriostatic target<br>(30% T > MIC) | Bactericidal target<br>(50% T > MIC) |
|--|--|--------------------------------------|
| <b>CL<sub>cr</sub> = 90 mL/min</b>               |  |                                      |
| 1.5 g b.i.d. (total 3 g/day)                     | -                                      | -                                    |
| 3.0 g b.i.d. (total 6 g/day)                     | 0.25                                   | -                                    |
| 1.5 g t.i.d. (total 4.5 g/day)                   | 0.5                                    | -                                    |
| 3.0 g t.i.d. (total 9 g/day)                     | 1                                      | -                                    |
| 1.5 g q.i.d. (total 6 g/day)                     | 1                                      | 0.25                                 |
| 3.0 g q.i.d. (total 12 g/day)                    | 2                                      | 0.5                                  |
| <b>CL<sub>cr</sub> = 60 mL/min</b>               |  |                                      |
| 1.5 g b.i.d. (total 3 g/day)                     | 0.25                                   | -                                    |
| 3.0 g b.i.d. (total 6 g/day)                     | 0.5                                    | -                                    |
| 1.5 g t.i.d. (total 4.5 g/day)                   | 1                                      | 0.25                                 |
| 3.0 g t.i.d. (total 9 g/day)                     | 2                                      | 0.5                                  |
| 1.5 g q.i.d. (total 6 g/day)                     | 2                                      | 0.5                                  |
| 3.0 g q.i.d. (total 12 g/day)                    | 4                                      | 1                                    |
| <b>CL<sub>cr</sub> = 30 mL/min</b>               |  |                                      |
| 1.5 g b.i.d. (total 3 g/day)                     | 2                                      | 0.5                                  |
| 3.0 g b.i.d. (total 6 g/day)                     | 4                                      | 1                                    |
| 1.5 g t.i.d. (total 4.5 g/day)                   | 4                                      | 1                                    |
| 3.0 g t.i.d. (total 9 g/day)                     | 8                                      | 2                                    |
| 1.5 g q.i.d. (total 6 g/day)                     | 4                                      | 2                                    |
| 3.0 g q.i.d. (total 12 g/day)                    | 8                                      | 4                                    |

b.i.d., t.i.d. および q.i.d.はそれぞれ1日2回、1日3回、1日4回投与を示す。

各投与法について目標値達成確率が90%以上となったときの最も高いMICをPK/PD ブレイクポイントと定義した。



Table 6 アンピシリン-スルバクタム配合剤投与法毎の臨床分離株に対する有効反応期待確率

| Ampicillin-sulbactam regimen (0.5-h infusion) | %Expected probability of attaining bacteriostatic target (30% T > MIC) in prostatic tissue | <i>Escherichia coli</i> | <i>Klebsiella</i> species | <i>Proteus</i> species | <i>Enterococcus faecalis</i> | <i>Enterococcus faecium</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
|---|--|-------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| CL <sub>cr</sub> = 90 mL/min                  |  |                         |                           |                        |                              |                             |                               |
| 1.5 g b.i.d. (total 3 g/day)                  | 9.1  | 10.4                    | 25.8                      | 36.2                   | 7.9                          | 0.5                         |                               |
| 3.0 g b.i.d. (total 6 g/day)                  | 19.7   | 21.1                    | 42.5                      | 57.4                   | 12.3                         | 0.7                         |                               |
| 1.5 g t.i.d. (total 4.5 g/day)                | 25.7   | 26.7                    | 52.0                      | 69.9                   | 14.7                         | 0.8                         |                               |
| 3.0 g t.i.d. (total 9 g/day)                  | 40.5   | 42.9                    | 67.6                      | 84.2                   | 20.4                         | 1.1                         |                               |
| 1.5 g q.i.d. (total 6 g/day)                  | 38.8   | 40.8                    | 66.9                      | 85.0                   | 19.1                         | 1.0                         |                               |
| 3.0 g q.i.d. (total 12 g/day)                 | 53.3   | 56.8                    | 78.7                      | 91.8                   | 27.1                         | 1.4                         |                               |
| CL <sub>cr</sub> = 60 mL/min                  |  |                         |                           |                        |                              |                             |                               |
| 1.5 g b.i.d. (total 3 g/day)                  | 21.4   | 22.4                    | 46.4                      | 63.2                   | 13.1                         | 0.7                         |                               |
| 3.0 g b.i.d. (total 6 g/day)                  | 35.9   | 37.9                    | 62.7                      | 79.7                   | 18.4                         | 1.0                         |                               |
| 1.5 g t.i.d. (total 4.5 g/day)                | 39.6   | 41.6                    | 67.9                      | 86.1                   | 19.4                         | 1.0                         |                               |
| 3.0 g t.i.d. (total 9 g/day)                  | 54.1   | 57.6                    | 79.3                      | 92.3                   | 27.3                         | 1.5                         |                               |
| 1.5 g q.i.d. (total 6 g/day)                  | 50.5   | 54.3                    | 77.5                      | 92.2                   | 23.9                         | 1.3                         |                               |
| 3.0 g q.i.d. (total 12 g/day)                 | 64.7   | 67.5                    | 85.7                      | 94.3                   | 36.8                         | 2.4                         |                               |
| CL <sub>cr</sub> = 30 mL/min                  |  |                         |                           |                        |                              |                             |                               |
| 1.5 g b.i.d. (total 3 g/day)                  | 45.4   | 48.2                    | 73.2                      | 90.0                   | 21.4                         | 1.1                         |                               |
| 3.0 g b.i.d. (total 6 g/day)                  | 59.4   | 63.1                    | 82.9                      | 93.5                   | 31.3                         | 1.8                         |                               |
| 1.5 g t.i.d. (total 4.5 g/day)                | 57.2   | 62.1                    | 82.4                      | 94.0                   | 28.1                         | 1.5                         |                               |
| 3.0 g t.i.d. (total 9 g/day)                  | 71.8   | 72.7                    | 88.8                      | 94.8                   | 46.0                         | 4.2                         |                               |
| 1.5 g q.i.d. (total 6 g/day)                  | 64.6   | 68.6                    | 86.3                      | 94.6                   | 35.1                         | 2.0                         |                               |
| 3.0 g q.i.d. (total 12 g/day)                 | 79.7   | 77.4                    | 91.5                      | 95.2                   | 59.6                         | 9.4                         |                               |

b.i.d., t.i.d., q.i.d.はそれぞれ1日2回、1日3回、1日4回投与を示す。

| Ampicillin-sulbactam regimen (0.5-h infusion) |      | %Expected probability of attaining bactericidal target (50% T > MIC) in prostate tissue |                   |                |                              |                             |                               |  |
|---|------|---|-------------------|----------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--|
|   |      | <i>Escherichia coli</i>   | <i>Klebsiella</i> | <i>Proteus</i> | <i>Enterococcus faecalis</i> | <i>Enterococcus faecium</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |  |
|   |      | species   | species           | species        |                              |                             |                               |  |
| <b>CL<sub>cr</sub> = 90 mL/min</b>            |      |   |                   |                |                              |                             |                               |  |
| 1.5 g b.i.d. (total 3 g/day)                  | 1.0  | 1.6   | 4.8               | 6.7            | 1.9                          | 0.13                        |                               |  |
| 3.0 g b.i.d. (total 6 g/day)                  | 3.6  | 4.4   | 11.5              | 16.2           | 3.9                          | 0.25                        |                               |  |
| 1.5 g t.i.d. (total 4.5 g/day)                | 6.5  | 7.8   | 20.1              | 28.3           | 6.4                          | 0.42                        |                               |  |
| 3.0 g t.i.d. (total 9 g/day)                  | 15.3 | 16.6  | 35.5              | 48.4           | 10.4                         | 0.61                        |                               |  |
| 1.5 g q.i.d. (total 6 g/day)                  | 16.1 | 17.3  | 38.5              | 53.2           | 11.1                         | 0.65                        |                               |  |
| 3.0 g q.i.d. (total 12 g/day)                 | 29.6 | 31.2  | 55.6              | 72.5           | 16.1                         | 0.88                        |                               |  |
| <b>CL<sub>cr</sub> = 60 mL/min</b>            |      |   |                   |                |                              |                             |                               |  |
| 1.5 g b.i.d. (total 3 g/day)                  | 4.6  | 5.6   | 15.3              | 21.5           | 5.0                          | 0.33                        |                               |  |
| 3.0 g b.i.d. (total 6 g/day)                  | 11.6 | 12.7  | 28.3              | 39.0           | 8.5                          | 0.51                        |                               |  |
| 1.5 g t.i.d. (total 4.5 g/day)                | 17.2 | 18.3  | 40.1              | 55.3           | 11.5                         | 0.67                        |                               |  |
| 3.0 g t.i.d. (total 9 g/day)                  | 31.0 | 32.5  | 56.9              | 73.8           | 16.5                         | 0.90                        |                               |  |
| 1.5 g q.i.d. (total 6 g/day)                  | 30.7 | 31.8  | 58.0              | 76.4           | 16.4                         | 0.88                        |                               |  |
| 3.0 g q.i.d. (total 12 g/day)                 | 45.5 | 48.4  | 72.1              | 87.6           | 22.7                         | 1.2                         |                               |  |
| <b>CL<sub>cr</sub> = 30 mL/min</b>            |      |   |                   |                |                              |                             |                               |  |
| 1.5 g b.i.d. (total 3 g/day)                  | 23.7 | 24.7  | 49.1              | 66.2           | 13.9                         | 0.77                        |                               |  |
| 3.0 g b.i.d. (total 6 g/day)                  | 38.1 | 40.4  | 64.6              | 81.0           | 19.3                         | 1.0                         |                               |  |
| 1.5 g t.i.d. (total 4.5 g/day)                | 42.4 | 44.7  | 70.3              | 87.7           | 20.5                         | 1.1                         |                               |  |
| 3.0 g t.i.d. (total 9 g/day)                  | 56.7 | 60.2  | 80.9              | 92.7           | 29.6                         | 1.7                         |                               |  |
| 1.5 g q.i.d. (total 6 g/day)                  | 52.9 | 56.9  | 79.1              | 92.9           | 25.5                         | 1.3                         |                               |  |
| 3.0g q.i.d. (total 12 g/day)                  | 67.1 | 69.3  | 86.7              | 94.5           | 40.1                         | 3.2                         |                               |  |

b.i.d., t.i.d., q.i.d.はそれぞれ1日2回、1日3回、1日4回投与を示す。

#### 1-4 考 察

本章では、アンピシリンおよびスルバクタム両剤の前立腺組織移行動態を解析し、前立腺組織中薬物動態モデルを作成した。さらに、作成したモデルより、標的部位となる前立腺組織における PK/PD シミュレーションを実施し、異なる腎機能患者( $CL_{cr} = 30, 60, 90$  mL/min)における細菌性前立腺炎治療および術後感染予防を想定したアンピシリン-スルバクタム配合剤の個別化投与法を構築した。その結果、 $CL_{cr}$  が 30 mL/min の患者で 3.0 g 1 日 4 回の投与法は、殺菌的指標(50% T > MIC)において *E. faecalis* のみに 90%以上の有効反応期待確率を示し、静菌的指標(30% T > MIC)においては、*E. faecalis* および *Proteus* 属の両方に 90%以上の有効反応期待確率を示した。

前立腺組織濃度解析において、 $C_{max}$  における前立腺組織/血漿分配比率の平均値は、それぞれアンピシリンで 0.31、スルバクタムで 0.36 であった。 $AUC_{0-\infty}$  における前立腺組織/血漿分配比率の平均値は、それぞれアンピシリンで 0.37、スルバクタムで 0.37 であった。以上の結果より、本研究において両剤の全身循環から前立腺組織への移行性は同程度である推察された。Klotz らは、前立腺肥大症患者にアンピシリン-スルバクタム配合剤 3.0 g を単回投与した後の 15-55 分における前立腺組織濃度をそれぞれ、アンピシリン 0.42-548.3  $\mu$ g/g、スルバクタム 0.20-249.7  $\mu$ g/g であったと報告した<sup>47)</sup>。本研究では、アンピシリン-スルバクタム配合剤 3.0 g を単回投与した後の 30 分における前立腺組織濃度はそれぞれアンピシリン 16.5-88.6  $\mu$ g/g、スルバクタム 11.8-41.8  $\mu$ g/g、60 分における前立腺組織濃度はそれぞれアンピシリン 5.2-62.7  $\mu$ g/g、スルバクタム 4.0-19.3  $\mu$ g/g となった。両剤における

本研究の前立腺組織濃度は、Klotz らの報告の範囲内であった。前立腺組織におけるアンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率( $C_{max}$  : 1.83-2.01、 $AUC_{0-\infty}$  : 1.67-2.24)は、血漿( $C_{max}$  : 2.03-2.42、 $AUC_{0-\infty}$  : 1.81-2.12)と同程度であった。アンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率において最も有効性を示す比率は 1.0~2.0 であると報告されており<sup>45)</sup>、本研究の前立腺組織におけるアンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率が概ね 2 であったことから、アンピシリン-スルバクタム配合剤(2 : 1)の MIC 値を用いて前立腺 PK/PD を評価することが妥当であると考えられた。

母集団薬物動態解析において、我々は  $Q_{prostate}$  や  $V_{prostate}$  といった生理学的要因を考慮することができるハイブリッドモデルを用いた。 $\theta KP_{prostate}$  および生理学的固定効果パラメータ ( $\theta Q_{prostate}$ 、 $\theta V_{prostate}$ ) は両剤において固定したが、それらの個体間変動 ( $\eta KP_{prostate}$ 、 $\eta Q_{prostate}$ 、 $\eta V_{prostate}$ ) は、観察された前立腺組織濃度を個々の対象患者の予測値へ適合することで算出した。Figure 4 に示されるように、前立腺組織濃度と血漿中濃度は互いに依存し合うため、血漿と同様に前立腺組織においても適合度プロットを用いた評価が必要であると考えられた。適合度プロットおよび予測値補正による視覚的事後予測性能評価において良好な予測性が示された(Figure 6,7)。また、本研究の血漿中におけるアンピシリンおよびスルバクタム両剤の薬物挙動は、2-コンパートメントモデルに従った。すでに Soto らは血漿中におけるアンピシリンおよびスルバシリンの母集団薬物動態モデルを報告している<sup>46)</sup>。Soto らの報告においても 2-コンパートメントモデルであり、かつ各固定効果パラメータは我々のパラメータと類似していたことから、作成したモデルおよびそのパラメータは

妥当であり、PK/PD シミュレーションへの使用が可能であると判断できた。

作成したモデルを用いて、アンピシリン-スルバクタム配合剤の投与方法毎に血漿中および前立腺組織中における PK/PD 目標値達成確率を算出した。その結果、前立腺組織における標的部位特異的 PK/PD 目標値達成確率は、血漿中より低いことが示された(Figure 8)。このため、PK/PD 評価は、血漿中よりむしろ細菌性前立腺炎の標的部位である前立腺組織で評価されるべきであると考えられた。経験的治療を想定した場合、CL<sub>cr</sub> が 30 mL/min の患者において最大用量である 3.0 g1 日 4 回の投与方法は、殺菌的指標(50% T > MIC)において *E. faecalis* のみ 90%以上の有効反応期待確率を示した。このことから、細菌性前立腺炎へのアンピシリン-スルバクタム配合剤の経験的治療は限定的である可能性が示唆された。

原因菌およびその MIC が同定されている確定的治療を想定した場合、3.0 g1 日 4 回の標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントは、CL<sub>cr</sub> が 90 mL/min の患者において 0.5 µg/mL、CL<sub>cr</sub> が 60 mL/min の患者において 1 µg/mL(*E. faecalis* の MIC<sub>50</sub>)、CL<sub>cr</sub> が 30 mL/min の患者において 4 µg/mL(*Klebsiella* 属の MIC<sub>50</sub>)を示した。このように、PK/PD 目標値達成確率は、腎機能が亢進するにつれて低くなる結果となり、腎機能低下患者においては標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントに基づきより多くの投与方法を選択することができるが、通常腎機能患者ではほぼ最大用量である 3.0 g1 日 4 回に限定される可能性が示唆された。

急性細菌性前立腺炎の治療において、尿路敗血症といった重症患者に対してアンピシリンは、ゲンタマイシンと併用することで用いられている<sup>56)</sup>。*E. faecalis* に対するアンピシ

リンの推奨用量は、2.0 g1日4回あるいは2.0 g1日6回が報告されている<sup>55,56)</sup>。しかし、前立腺組織における標的部位特異的 PK/PD 評価に基づく細菌性前立腺炎に対するアンピシリンの投与法は報告されていない。我々の前立腺組織における PK/PD シミュレーションの結果、CL<sub>cr</sub>が 90 mL/min の患者において最大用量であるアンピシリン-スルバクタム配合剤 2.0 g-1.0 g1日4回投与でさえ、1 µg/mL(*E. faecalis* の MIC<sub>50</sub>)を達成しなかった。アンピシリンの *E. faecalis* に対する MIC 分布が、アンピシリン-スルバクタム配合剤と概ね同程度であることを考慮すると<sup>63)</sup>、より高用量のアンピシリン投与法(2.0 g1日6回など)が必要であると考えられた。また、*E. faecalis* の β-ラクタマーゼ産生株が報告されているため、*E. faecalis* による細菌性前立腺炎に対して、β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤が有用であると期待される<sup>67-70)</sup>。

また、アンピシリン-スルバクタム配合剤は、経尿道的前立腺切除術などの泌尿器科領域の術後感染予防抗菌薬として用いられている。そのため宿主の免疫状態が良好であると仮定し、静菌的指標(30% T > MIC)における標的部位特異的 PK/PD 目標値達成率を算出した。3.0 g1日4回投与は、CL<sub>cr</sub>が 30 mL/min の患者において *E. faecalis* および *Proteus* 属に対して 90%以上の有効反応期待確率を示した(Table 6)。3.0 g1日4回投与の標的部位特異的ブレイクポイントは、CL<sub>cr</sub>が 90 mL/min の患者において 2 µg/mL(*Proteus* 属の MIC<sub>50</sub>)、CL<sub>cr</sub>が 60 mL/min の患者において 4 µg/mL(*Klebsiella* 属の MIC<sub>50</sub>)、CL<sub>cr</sub>が 30 mL/min の患者において 8 µg/mL(*E. coli* の MIC<sub>50</sub>)を示した(Table 5)。CL<sub>cr</sub>が 30 mL/min といった腎機能低下患者において、3.0 g1日4回投与は尿路感染症の主な原因菌である *E. coli* に対

して前立腺における静菌活性があると考えられた。しかし、 $CL_{cr}$  が 60 あるいは 90 mL/min といった通常腎機能患者では、経尿道的前立腺切除術における *E. coli* をターゲットとした予防投与を行う上で、3.0 g 1 日 4 回投与(6 時間毎)では不十分であり、より短い投与間隔が必要である可能性が示唆された。通常腎機能患者におけるアンピシリンおよびスルバクタムの半減期が 0.8-1.3 時間であることから、抗菌薬の予防投与に関する報告<sup>71)</sup>ではアンピシリン-スルバクタム配合剤の再投与までの投与間隔は、2 時間毎が推奨されている。通常腎機能患者における我々の結果は、これらの報告と一致した。

本研究と実臨床の治療との間にはいくつかの違いがある。本研究において観察された薬物濃度は前立腺組織のホモジネート後の上清を測定しており、前立腺組織における真の薬物濃度ではなく見かけ上の薬物濃度を示している。そのため、前立腺組織の部位によらず、すべて均一な薬物濃度と見なしているため、組織のホモジネートの平均的測定値という問題点も指摘されている<sup>72)</sup>。しかし、以前の報告では、実用的な方法として前立腺組織のホモジネートの測定が用いられており<sup>73)</sup>、有用な情報となると考えられる。

また、本研究の対象患者は前立腺肥大症患者であり、実際の細菌性前立腺炎患者では炎症反応により前立腺の血管透過性が亢進すると考えられ、アンピシリンおよびスルバクタムの前立腺組織移行性が増大する可能性がある。このことから、本研究では PK/PD の目標値達成確率を低く評価している可能性があり、実際の感染症患者においてはより少ない投与方法で有効である可能性が考えられる。そのため、本研究における治療用量の適切性を検証するため、感染症患者において標的部位特異的 PK/PD シミュレーションと臨床効果の関

連性について調査する臨床試験が必要である。

## 1-5 小 括

アンピシリンおよびスルバクタム両剤の前立腺組織移行性を考慮した薬物動態モデルは過去に報告されていない。本研究は、前立腺組織中薬物動態モデルを用いた標的部位特異的 PK/PD 評価を行うことで、細菌性前立腺炎および術後感染予防のための投与法を個別化することを目的とした初めての研究である。前立腺組織濃度解析の結果、アンピシリンおよびスルバクタムの前立腺組織への移行性は、同程度(前立腺組織/血漿分配比率: 約 0.37)であった。また、前立腺組織におけるアンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率が概ね 2.0であったことから、アンピシリン-スルバクタム配合剤としての活性が維持されることが示された。作成した前立腺組織中薬物動態モデルは、我々の患者集団における前立腺組織濃度を適切に予測することが示された。モデルに基づく標的部位特異的 PK/PD 評価を行うことで、腎機能の程度や原因菌を考慮した細菌性前立腺炎および術後感染予防を想定した有用な投与法を提案した。原因菌およびその MIC が同定されている確定的治療の場面においては、アンピシリン-スルバクタム配合剤の標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントに基づき投与法を選択することが可能である。また、MIC の情報が不明で経験的治療が必要な場面に対しても、細菌性前立腺炎の原因菌検出状況と有効反応期待確率から投与法を選択することができると考えられた。



## 第 2 章 細菌性肺炎のための抗菌活性主体アンピシリンの作用標的部位を考慮した投与法の個別化

### 2-1 諸 言

細菌性肺炎は、細菌によって引き起こされる肺胞や肺周囲組織に発生する感染症である。環境や条件により市中肺炎、院内肺炎さらには医療ケア関連肺炎等に分類され、標的とする微生物も異なることから、分類に準じた抗菌化学療法が求められる<sup>74)</sup>。

細菌性肺炎の主な原因菌としては、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Klebsiella* 属、*Staphylococcus aureus*、*Moraxella catarrhalis* などがあり、アンピシリン-スルバクタム配合剤はこれらの主要原因菌に対して幅広い抗菌活性を示すことから細菌性肺炎治療の第一選択薬として用いられる。さらに、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属などの嫌気性菌に対して感受性があることから、口腔内常在菌が原因菌となる誤嚥性肺炎の治療にも用いられるため、細菌性肺炎における使用頻度は高い<sup>74)</sup>(Table 7)。特に *Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis* や嫌気性菌といった菌では、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生能を持つ菌株が存在し<sup>75)</sup>、抗菌活性のあるアンピシリンと同様に  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬であるスルバクタムの寄与も重要であると考えられる。

アンピシリン-スルバクタム配合剤を投与した際のアンピシリンおよびスルバクタムの血中の薬物動態は報告されているものの<sup>43,46,76,77)</sup>、母集団薬物動態解析等による確率論的シミュレーションを用いた PK/PD 評価はほとんど行われていない。さらに細菌性肺炎の作用標的部位である肺組織<sup>49)</sup>および肺胞内膜液<sup>78)</sup>におけるアンピシリンおよびスルバクタム

濃度結果が報告されているものの、数理統計学的手法を用いた肺組織中の薬物動態解析による精度の高いPK/PD評価は行われていない。本研究では、1)既報文献よりアンピシリンおよびスルバクタムそれぞれにおける肺組織中の薬物動態を予測するモデルを作成し、2)作用標的部位である肺組織におけるPK/PD評価を行い、配合剤としての個別化投与法を検討した。

**Table 7 静注用アンピシリン-スルバクタム配合剤の細菌性肺炎における推奨項目**

| 推奨項目                                      | 用法用量                     |
|---|--------------------------|
| <b>Empiric therapy</b>                    |                          |
| <b>市中肺炎</b>                               |                          |
| 細菌性肺炎                                     | 入院治療 第一選択 1回 3g, 1日 3~4回 |
| 細菌性あるいは非定型肺炎が明らかでない場合                     | 入院治療 第一選択 1回 3g, 1日 3~4回 |
| <b>院内肺炎</b>                               |                          |
| 耐性菌のリスクがないもしくは低い場合                        | 第一選択 1回 3g, 1日 3~4回      |
| <b>医療・介護関連肺炎</b>                          |                          |
| 重症度が高くなく耐性菌のリスクが低い場合                      | 第一選択 1回 3g, 1日 3~4回      |
| <b>誤嚥性肺炎</b>                              |                          |
| 重症度が高くなく耐性菌のリスクが低い場合                      | 第一選択 1回 3g, 1日 3~4回      |
| <b>Definitive therapy</b>                 |                          |
| <b>市中肺炎</b>                               |                          |
| <i>H. influenzae</i> ( $\beta$ -ラクタマーゼ産生) | 入院治療 第一選択 1回 3g, 1日 3~4回 |
| MSSA                                      | 入院治療 第一選択 1回 3g, 1日 3~4回 |
| <i>M. catarrhalis</i>                     | 入院治療 第一選択 1回 3g, 1日 3~4回 |
| 嫌気性菌                                      | 入院治療 第一選択 1回 3g, 1日 3~4回 |
| <b>院内肺炎</b>                               |                          |
| <i>H. influenzae</i> ( $\beta$ -ラクタマーゼ産生) | 第一選択 1回 3g, 1日 3~4回      |
| MSSA                                      | 第一選択 1回 3g, 1日 3~4回      |
| <i>M. catarrhalis</i>                     | 第一選択 1回 3g, 1日 3~4回      |
| <i>A. baumannii</i>                       | 第一選択 1回 3g, 1日 3~4回      |

MSSA : Methicillin-susceptible *staphylococcus aureus* (メチシリン感性黄色ブドウ球菌)

## 2-2 方法

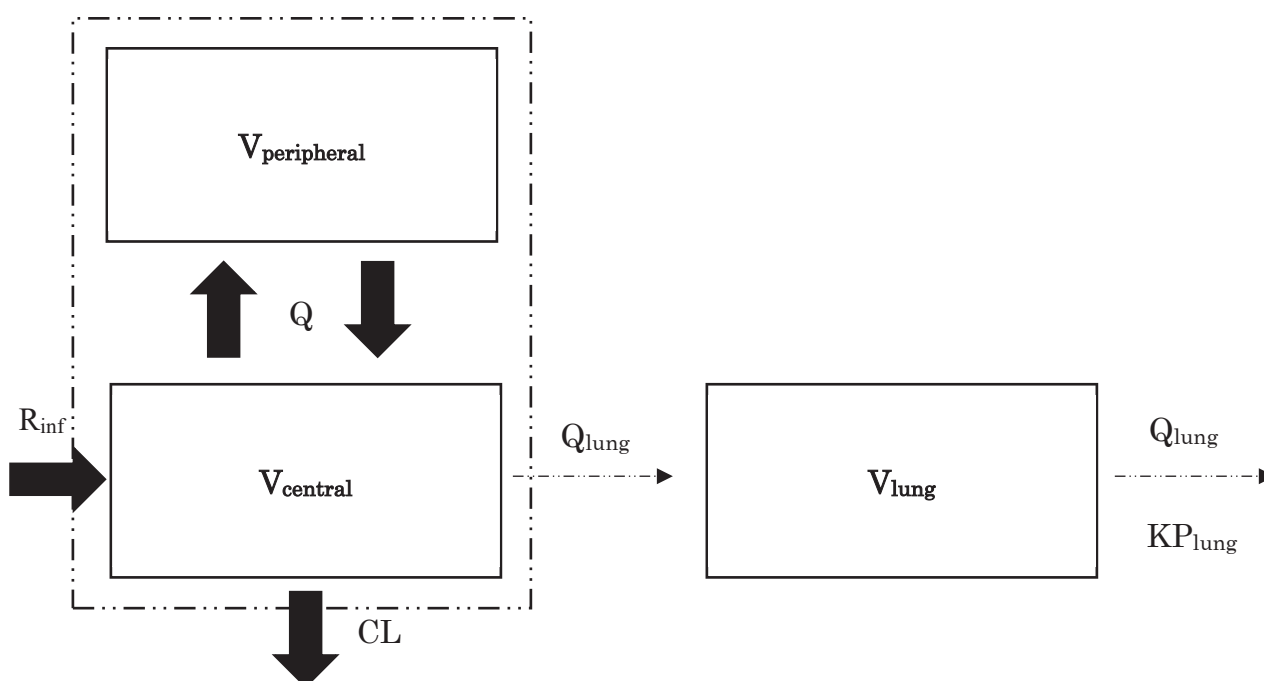
### 2-2-1 肺組織濃度ノンコンパートメント解析

肺組織への薬物移行動態解析は、Frank らの報告から得られた文献値を用いて行った<sup>49)</sup>。肺組織/血清分配比率およびアンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率は、平均の最大薬物濃度( $C_{max}$ )あるいは0から3時間における薬物濃度-時間曲線下面積( $AUC_{0-3h}$ )の比率より算出した。血中および肺組織におけるアンピシリンおよびスルバクタム濃度のそれぞれについて、平均の  $C_{max}$  は観察された最大の薬物濃度と定義し、 $AUC_{0-3h}$  は台形法を用いて算出した。Frank らの報告における対象患者は、麻酔導入時にアンピシリン-スルバクタム配合剤(アンピシリン 2g およびスルバクタム 1g)が15分で点滴静注された肺切除目的で胸部外科手術を施行された患者15名であり、血液および肺組織検体は点滴開始後1, 1.5, 2~4時間の3時点で採取されていた。

### 2-2-2 肺組織中薬物動態モデル解析

第1章における患者集団より得られたアンピシリンおよびスルバクタムの血漿データおよび既報文献より引用した生理学的パラメータを用いて肺組織中薬物動態モデルを作成した(Figure 9)。固定効果パラメータはクリアランス(CL)、中心コンパートメントの分布容積( $V_{central}$ )、コンパートメント間クリアランス(Q)、末梢コンパートメントの分布容積( $V_{peripheral}$ )、肺組織/血清分配比率( $KP_{lung}$ )、肺血漿流量( $Q_{lung}$ )および肺コンパートメントの分布容積( $V_{lung}$ )とした。なお、 $KP_{lung}$  は文献値<sup>49)</sup>より肺組織濃度解析を行い、その結果を用いた。 $Q_{lung}$  および  $V_{lung}$  は文献値<sup>79)</sup>より引用した。

モデル評価を行うため、予測血中薬物濃度の中央値とその予測値の 2.5 から 97.5 パーセントイル区間を求め、既報のアンピシリンおよびスルバクタムの肺組織中実測濃度と重ね合わせる視覚的事後予測性能評価を行った。なお、モデル解析には NONMEM7.4 を用いた。



**Figure 9** アンピシリンおよびスルバクタムの肺組織中薬物動態モデル

$V_{\text{central}}$ 、 $V_{\text{peripheral}}$  は中心コンパートメント、末梢コンパートメントの分布容積(L)を示す。 $V_{\text{lung}}$  は肺コンパートメントの分布容積(kg)を示す。 $CL$  はクリアランス(L/h)、 $Q$  はコンパートメント間クリアランス(L/h)、 $Q_{\text{lung}}$  は肺血漿流量(L/h)、 $KP_{\text{lung}}$  は肺組織/血清分配比率、 $R_{\text{inf}}$  は点滴速度(mg/h)をそれぞれ示す。

### 2-2-3 臨床分離株の MIC 分布

MIC 分布データは、国内サーベイランスデータ<sup>80)</sup>および EUCAST データベース<sup>63)</sup>を用いて、細菌性肺炎の原因菌である Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)、Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci (MSCNS)、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis* について選択し、各々の臨床分離株に対する MIC を Table 8 に示す。

Table 8 細菌性肺炎原因菌におけるアンピシリン-スルバクタム配合剤の MIC 分布

| Species               | MIC <sub>50</sub> (Total no. of strains) |            | MIC <sub>90</sub> (Total no. of strains) |         |
|-----------------------|--|------------|--|---------|
|                       | Japan                                    | EU         | Japan                                    | EU      |
| MSSA <sup>a</sup>     | 0.25 (676)                               | NA         | 1 (676)                                  | NA      |
| MSCNS <sup>b</sup>    | 0.12 (452)                               | NA         | 0.25 (452)                               | NA      |
| <i>S. pneumoniae</i>  | 0.06 (565)                               | NA         | 2 (565)                                  | NA      |
| <i>H. influenzae</i>  | 2 (544)                                  | 0.25 (396) | 4 (544)                                  | 4 (396) |
| <i>M. catarrhalis</i> | 0.12 (491)                               | NA         | 0.25 (491)                               | NA      |

NA: Not applicable

a Methicillin-susceptible *staphylococcus aureus* (メチシリン感性黄色ブドウ球菌)

b Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci (メチシリン感性コアグラールゼ陰性ブドウ球菌)

### 2-2-4 PK/PD の目標値達成確率

肺組織中における目標値達成確率を算出するために、最終モデルの固定効果パラメータ ( $\theta$ ) のセットを NONMEM における \$ SIMULATION コマンドにより、ランダムに 1000 症例のシミュレーションを行った。アンピシリンおよびスルバクタムの肺組織における蛋白

結合率が不明であるため、蛋白結合率による補正を行わずに固定効果パラメータより予測した。各 MIC 値(0.06-64  $\mu\text{g/mL}$ )に一致する薬物濃度を与える時間点を求め、薬物濃度が MIC 以上となる時間( $T > \text{MIC}$ )を 24 時間間隔の累積パーセントとして算出した。1000 症例のシミュレーションのうち肺組織中のアンピシリン濃度およびスルバクタム濃度の両方において、それぞれ  $T > \text{MIC}$ (スルバクタムは、アンピシリンの MIC の 1/2 である  $T > 0.5\text{MIC}$  で評価)が投与間隔の 50%以上および 30%以上となる症例数の割合を目標値達成確率として算出した<sup>65,66</sup>)。また、アンピシリン-スルバクタム配合剤の各投与方法について肺組織中における目標値達成確率が 90%以上となるときの最も高い MIC を標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントと設定した。

## 2-3 結果

### 2-3-1 肺組織濃度ノンコンパートメント解析

Frank らの報告より算出した肺組織濃度解析結果を以下に示す(Table 9)。平均  $C_{\max}$  は血中においてアンピシリン 40.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、スルバクタム 25.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、肺組織中においてアンピシリン 35.6  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、スルバクタム 8.6  $\mu\text{g}/\text{g}$  となり、 $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$  は血中においてアンピシリン 83.5  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、スルバクタム 51.2  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、肺組織中においてアンピシリン 73.6  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{g}$ 、スルバクタム 18.9  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{g}$  となった。

肺組織/血清分配比率は、 $C_{\max}$  でアンピシリン 0.873、スルバクタム 0.339 となり、 $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$  でアンピシリン 0.881、スルバクタム 0.368 となった。血中におけるアンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率は、 $C_{\max}$  で 1.61、 $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$  で 1.63 となり、肺組織中におけるアンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率は、 $C_{\max}$  で 4.14、 $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$  で 3.89 となった。

Table 9 アンピシリンおよびスルバクタムの肺組織濃度解析

| Specimen and parameter                         | Value                             |                                  |   |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|---|
|  | Ampicillin 2.0 g<br>(15 subjects) | Sulbactam 1.0 g<br>(15 subjects) | Ampicillin/sulbactam ratio<br>(2.0 g/1.0 g) |
| <b>Serum</b>                                   |                                   |                                  |   |
| $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )                 | 40.8                              | 25.3                             | 1.61  |
| $AUC_{0-3h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | 83.5                              | 51.2                             | 1.63  |
| <b>Lung tissue</b>                             |                                   |                                  |   |
| $C_{max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )                  | 35.6                              | 8.6                              | 4.14  |
| $AUC_{0-3h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ )  | 73.6                              | 18.9                             | 3.89  |
| <b>Lung tissue/serum ratio</b>                 |                                   |                                  |   |
| $C_{max}$                                      | 0.873                             | 0.339                            |   |
| $AUC_{0-3h}$                                   | 0.881                             | 0.368                            |   |

Mean

### 2-3-2 肺組織中薬物動態モデル解析

アンピシリンおよびスルバクタムの最終モデルパラメータは、Table 10 に示す。 $KP_{lung}$  については、肺組織移行動態解析結果に基づきアンピシリンで  $KP_{lung} = 0.881$ 、スルバクタムで  $KP_{lung} = 0.368$  で固定し、 $Q_{lung}$  および  $V_{lung}$  については両剤でそれぞれ  $Q_{lung} = 207$  L/h<sup>79)</sup> および  $V_{lung} = 0.47$  kg<sup>79)</sup> として固定した。肺組織中のアンピシリンおよびスルバクタム濃度の視覚的事後予測性能評価を Figure 10 に示す。視覚的事後予測性能評価のため、両剤における肺組織中濃度の予測範囲(中央値と 2.5-97.5%予測区間)を実測値に重ね合わせた。実測値の多くは 2.5-97.5%予測区間に含まれることから、作成した肺組織中薬物動態モデルはアンピシリンおよびスルバクタムの両剤における肺組織中濃度を説明できることが示された。



Table 10 アンピシリンおよびスルバクタムの肺組織中薬物動態モデル最終パラメータ

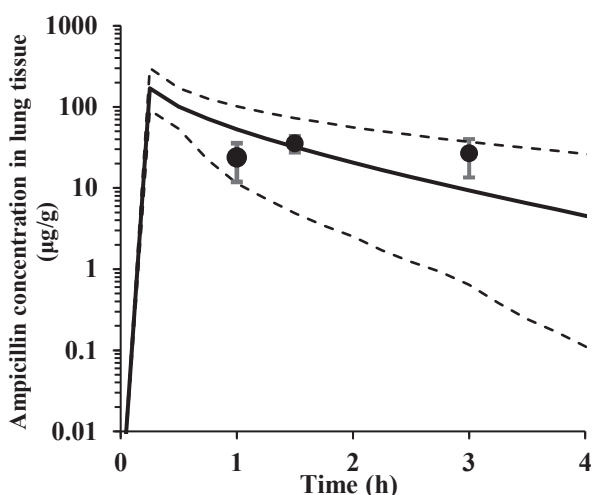
| Parameter   | Ampicillin  |        |                | Sulbactam   |        |                |
|---|-------------|--------|----------------|-------------|--------|----------------|
|   | Estimate    | (RSE)  | 95%CI          | Estimate    | (RSE)  | 95%CI          |
| <b>Fix effects parameter</b>  |             |        |                |             |        |                |
| $CL (L/h) = \theta_{CL} \times (CL_{cr}/68.3^a)^{\theta_{CLcr \text{ on } CL}}$ |             |        |                |             |        |                |
| $\theta_{CL}(L/h)$  | 11.03       | (5.1)  | 9.76 - 11.89   | 10.50       | (5.0)  | 9.29 - 10.97   |
| $\theta_{CLcr \text{ on } CL}$  | 0.831       | (14.1) | 0.319 - 1.10   | 0.774       | (18.6) | 0.389 - 0.997  |
| $V_{\text{central}} (L) = \theta_{V_{\text{central}}}$                          | 7.80        | (5.9)  | 7.31 - 10.19   | 8.96        | (9.6)  | 7.27 - 10.65   |
| $Q (L/h) = \theta_Q$  | 7.07        | (14.3) | 4.23 - 13.04   | 7.29        | (21.4) | 3.82 - 10.35   |
| $V_{\text{peripheral}} (L) = \theta_{V_{\text{peripheral}}}$                    | 3.98        | (12.3) | 3.17 - 5.40    | 4.93        | (13.4) | 3.64 - 6.67    |
| $KP_{\text{lung}} = \theta_{KP_{\text{lung}}}$                                  | 0.881 Fixed |        | None           | 0.368 Fixed |        | None           |
| $Q_{\text{lung}}(L/h) = \theta_{Q_{\text{lung}}}$                               | 207 Fixed   |        | None           | 207 Fixed   |        | None           |
| $V_{\text{lung}}(kg) = \theta_{V_{\text{lung}}}$                                | 0.47 Fixed  |        | None           | 0.47 Fixed  |        | None           |
| <b>Interindividual variability (exponential error model)</b>                    |             |        |                |             |        |                |
| $\eta_{CL}$   | 0.0985      | (26.1) | 0.0532 - 0.144 | 0.0626      | (26.8) | 0.0346 - 0.103 |
| $\eta_{V_{\text{central}}}$   | 0.160       | (21.3) | 0.113 - 0.281  | 0.147       | (27.5) | 0.0891 - 0.191 |
| $\eta_Q$  | 0.588       | (44.2) | 0.105 - 1.57   | 0.399       | (48.4) | 0.0286 - 0.991 |
| $\eta_{V_{\text{peripheral}}}$  | 0.298       | (37.2) | 0.0208 - 0.621 | 0.177       | (37.9) | 0.0455 - 0.309 |
| <b>Residual variability (additive error model)</b>                              |             |        |                |             |        |                |
| $\varepsilon$   | 2.70        | (26.2) | 2.36 - 4.86    | 1.22        | (38.8) | 0.948 - 2.11   |

CL : クリアランス(L/h)、 $V_{\text{central}}$ 、 $V_{\text{peripheral}}$  : 中心コンパートメント、末梢コンパートメントの分布容積(L)、 $Q$  : コンパートメント間クリアランス(L/h)、 $KP_{\text{lung}}$  : 肺組織/血清分配比率、 $Q_{\text{lung}}$  : 肺血漿流量(L/h)、 $V_{\text{lung}}$  : 肺コンパートメントの分布容積(kg)

CI : 信頼区間、RSE : 標準誤差率、 $\theta$  : 母集団平均値、 $\eta$  : 個体間変動、 $\varepsilon$  : 個体内変動

a : 第一章における対象患者 44 名における  $CL_{cr}$  (mL/min)の中央値

(A) Ampicillin



(B) Sulbactam

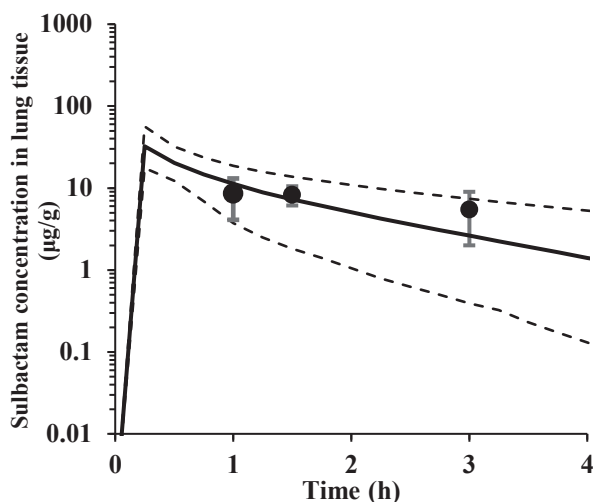


Figure 10 肺組織中における(A)アンピシリン濃度および(B)スルバクタム濃度の視覚的

### 事後予測性能評価

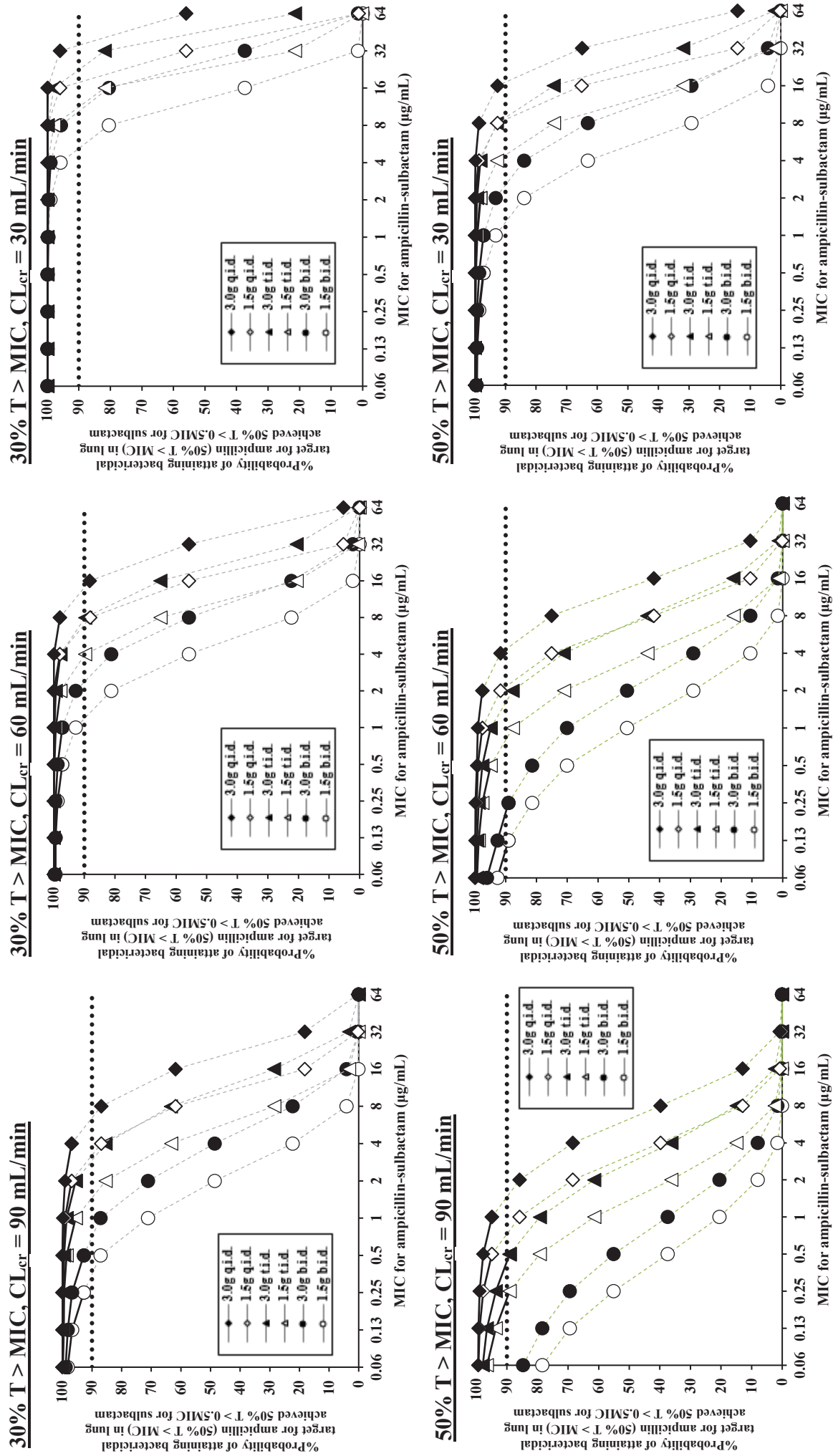
図中の実線と点線は、アンピシリン-スルバクタム配合剤 3.0g(アンピシリン 2.0g-スルバクタム 1.0g)を 15 分点滴静注で単回投与した時の (A)アンピシリン濃度および(B)スルバクタム濃度 1,000 例のシミュレーションから求めた中央値と 95%予測区間を示す。黒丸とエラーバーは、ヒトにおいて得られたアンピシリンおよびスルバクタムの肺組織中における実測薬物濃度を示す<sup>49)</sup>。

### 2-3-3 肺 PK/PD シミュレーションに基づくアンピシリン-スルバクタム配合剤の投与方法

最終モデルを用いてアンピシリン-スルバクタム配合剤投与方法毎に、肺組織中におけるアンピシリン濃度の各 MIC に対する目標値達成確率を算出した(Figure 11)。Figure 11 のアンピシリンの目標値達成確率-MIC 曲線において、スルバクタムの目標値達成確率が 90% 以上を示す箇所を配合剤として有効な箇所として実線で描写した。この結果から、原因菌の MIC が比較的高いところではアンピシリン-スルバクタム配合剤として有効な投与方法が

少ないことが示された。肺組織中における標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントを Table 11 に示す。静菌的指標である 30% T > MIC を PK/PD 指標とすると、CL<sub>cr</sub>が 60 mL/min の患者における標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントは、1.5 g(アンピシリン-スルバクタム配合剤として)1 日 2 回投与で 0.5 µg/mL、3.0 g1 日 2 回投与で 1 µg/mL、1.5 g1 日 3 回投与で 2 µg/mL、3.0 g1 日 3 回投与および 1.5 g1 日 4 回投与で 4 µg/mL、3.0 g1 日 4 回投与で 8 µg/mL を示した。殺菌的指標である 50% T > MIC を PK/PD 指標とすると、CL<sub>cr</sub>が 60 mL/min の患者における標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントは、1.5 g1 日 2 回投与で 0.06 µg/mL、3.0 g1 日 2 回投与で 0.13 µg/mL、1.5 g1 日 3 回投与で 0.5 µg/mL、3.0 g1 日 3 回投与および 1.5 g1 日 4 回投与で 1 µg/mL、3.0 g1 日 4 回投与で 2 µg/mL を示した。

Figure 11 アンピシリン-スルバクタム配合剤投与方法毎の肺組織中におけるPK/PD 目標値達成確率



アンピシリンの目標達成確率-MIC 曲線において、スルバクタムが 50% T > 0.5MIC を 90%以上達成した箇所を実線で示す。

Table 11 アンピシリン-スルバクタム配合剤投与法毎の肺組織における標的部  
 特異的 PK/PD ブレイクポイント

| Ampicillin-sulbactam regimen<br>(0.5-h infusion) | Bacteriostatic target<br>(30% T > MIC) | Bactericidal target<br>(50% T > MIC) |
|--|--|--------------------------------------|
| <b>CL<sub>cr</sub> = 90 mL/min</b>               |  |                                      |
| 1.5 g b.i.d. (total 3 g/day)                     | 0.25                                   | -                                    |
| 3.0 g b.i.d. (total 6 g/day)                     | 0.5                                    | -                                    |
| 1.5 g t.i.d. (total 4.5 g/day)                   | 1                                      | 0.13                                 |
| 3.0 g t.i.d. (total 9 g/day)                     | 2                                      | 0.25                                 |
| 1.5 g q.i.d. (total 6 g/day)                     | 2                                      | 0.5                                  |
| 3.0 g q.i.d. (total 12 g/day)                    | 4                                      | 1                                    |
| <b>CL<sub>cr</sub> = 60 mL/min</b>               |  |                                      |
| 1.5 g b.i.d. (total 3 g/day)                     | 0.5                                    | 0.06                                 |
| 3.0 g b.i.d. (total 6 g/day)                     | 1                                      | 0.13                                 |
| 1.5 g t.i.d. (total 4.5 g/day)                   | 2                                      | 0.5                                  |
| 3.0 g t.i.d. (total 9 g/day)                     | 4                                      | 1                                    |
| 1.5 g q.i.d. (total 6 g/day)                     | 4                                      | 1                                    |
| 3.0 g q.i.d. (total 12 g/day)                    | 8                                      | 2                                    |
| <b>CL<sub>cr</sub> = 30 mL/min</b>               |  |                                      |
| 1.5 g b.i.d. (total 3 g/day)                     | 2                                      | 0.5                                  |
| 3.0 g b.i.d. (total 6 g/day)                     | 4                                      | 1                                    |
| 1.5 g t.i.d. (total 4.5 g/day)                   | 4                                      | 2                                    |
| 3.0 g t.i.d. (total 9 g/day)                     | 8                                      | 4                                    |
| 1.5 g q.i.d. (total 6 g/day)                     | 8                                      | 4                                    |
| 3.0 g q.i.d. (total 12 g/day)                    | 16                                     | 8                                    |

b.i.d., t.i.d. および q.i.d.はそれぞれ1日2回、1日3回、1日4回投与を示す。

各投与法について目標値達成確率が90%以上となったときの最も高いMICをPK/PD ブレイクポイントと定義した。

## 2-4 考 察

本章では、アンピシリンおよびスルバクタム両剤の肺組織移行動態を解析し、肺組織中の薬物濃度を予測する薬物動態モデルを作成した。さらに、作成したモデルより標的部位となる肺組織における PK/PD シミュレーションを実施し、異なる腎機能患者( $CL_{cr} = 30$ 、 $60$ 、 $90$  mL/min)における細菌性肺炎治療および術後感染予防を想定したアンピシリン-スルバクタム配合剤の個別投与法を構築した。細菌性肺炎を想定とした殺菌的指標(50% T > MIC)において、 $CL_{cr}$  が  $90$  mL/min の患者で最大用量である  $3.0$  g 1 日 4 回の投与法は、標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイント  $1$   $\mu$ g/mL を示し、日本のサーベイランスにおける MSSA、MSCNS、*M. catarrhalis* の  $MIC_{90}$ 、*S. pneumoniae* の  $MIC_{50}$  および EUCAST データベースにおける *H. influenzae* の  $MIC_{50}$  を達成した。肺切除を目的とした胸部外科手術後感染予防を想定した静菌的指標(30% T > MIC)において、 $CL_{cr}$  が  $90$  mL/min の患者で  $1.5$  g 1 日 3 回の投与法は、MSSA および MSCNS の  $MIC_{90}$  を達成した。

既報文献を用いた肺組織濃度解析において、平均  $C_{max}$  における肺組織/血清分配比率は、それぞれアンピシリンで  $0.873$ 、スルバクタムで  $0.339$  であった。平均薬物濃度より求めた  $AUC_{0-3h}$  における肺組織/血清分配比率は、それぞれアンピシリンで  $0.881$ 、スルバクタムで  $0.368$  であった。肺組織におけるアンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率は、 $C_{max}$  で  $4.14$ 、 $AUC_{0-3h}$  で  $3.89$  を示した。以上の結果より、スルバクタムの全身循環から肺組織への移行性はアンピシリンの概ね  $1/2$  程度であると推察され、肺組織におけるアンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率は約  $4$  程度であった。アンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率

において最も有効性を示す比率は 1.0~2.0 であると報告されていることから<sup>45)</sup>、前立腺組織における PK/PD 評価とは異なり、肺組織中ではアンピシリンの PK/PD 指標が達成できたととしても、スルバクタムの効果が保証できない可能性があり、スルバクタムにおける PK/PD 評価が重要であると考えられた。

本章では第一章の前立腺組織移行におけるモデル解析と同様に、肺組織中の薬物動態解析においても生理学的要因を含めたハイブリッドモデルを用いた。 $KP_{lung}$  および生理学的固定効果パラメータ( $\theta Q_{lung}$ 、 $\theta V_{lung}$ )は両剤において固定した。作成したモデルは視覚的事後予測性能評価において、アンピシリンおよびスルバクタム両剤の観測値を良好に予測した(Figure 10)。

作成したモデルに基づき、アンピシリン-スルバクタム配合剤の投与方法毎に肺組織中における PK/PD 目標値達成確率を算出した。その結果、肺組織における標的部位特異的 PK/PD 目標値達成確率において、高い MIC 値ではスルバクタムが PK/PD 目標値達成確率(アンピシリンの MIC の 1/2 である  $T > 0.5MIC$ )を達成できず、アンピシリン-スルバクタム配合剤としての抗菌効果を完全に保証できない可能性を示した(Figure 11)。これは、肺組織移行動態結果に示すようにアンピシリンと比べてスルバクタムの肺組織/血清分配比率が低いことが原因であると考えられた。このため、アンピシリン-スルバクタム配合剤へ高い MIC 値を示す細菌が原因である細菌性肺炎への使用は、肺組織移行性の観点からも避けるべきであると示唆された。

細菌性肺炎における治療を想定した場合、3.0 g 日 4 回の標的部位特異的 PK/PD ブレイ

クポイントは、CL<sub>cr</sub>が 90 mL/min の患者において 1 µg/mL、CL<sub>cr</sub>が 60 mL/min の患者において 2 µg/mL、CL<sub>cr</sub>が 30 mL/min の患者において 8 µg/mLを示した。このように、PK/PD 目標値達成確率は、腎機能が低下するにつれて高くなる結果となり、腎機能低下患者においては標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントに基づきより多くの投与方法を選択することができることが示唆された。

日本感染症学会および日本化学療法学会が発行する JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019 では、細菌性肺炎の治療においてアンピシリン-スルバクタム配合剤の投与量は 3.0 g1 日 3～4 回が推奨されている<sup>75)</sup>。我々がシミュレーションにより検討した患者集団で最も腎機能が良好である CL<sub>cr</sub>が 90 mL/min の患者において、3.0 g1 日 3回の標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントは 0.5 µg/mL、3.0 g1 日 4回のブレイクポイントは 1 µg/mL であることから、細菌性肺炎の原因菌となり得る MSSA、MSCNS、*S.pneumoniae*、*H. influenzae* (EU)、*M. catarrhalis*における MIC<sub>50</sub>は達成できていた。しかし、日本のサーベイランスにおける *H. influenzae* の MIC<sub>50</sub> (2 µg/mL)を達成することはできなかった。これは、日本において β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性株 (*β-lactamase nonproducing ampicillin resistant strains*, BLNAR)が *H. influenzae* の 55%を占めるためであると考えられた<sup>79)</sup>。通常、β-ラクタマーゼ産生 *H. influenzae* 株に対してアンピシリン-スルバクタム配合剤やアモキシシリン-クラブリ酸配合剤といった β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤は感受性があるが<sup>81,82)</sup>、BLNAR 株に対してそれらは耐性を示す<sup>81)</sup>。そのため、*H. influenzae* が原因菌である場合は、β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性株 (*β-lactamase producing*



ampicillin resistant strains, BLPAR)への使用に限られることが考えられた。

また、アンピシリン-スルバクタム配合剤は、肺切除術などの胸部外科領域の予防抗菌薬として用いられている<sup>83)</sup>。そのため宿主の免疫状態が良好であると仮定し、静菌的指標(30% T > MIC)における標的部位特異的 PK/PD 目標値達成確率を算出した。その結果、CL<sub>cr</sub> が 90 mL/min の患者において 1.5 g 1 日 3 回の投与法は、標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイント 1 µg/mL を示し、肺切除などの胸部外科手術後感染症の原因菌となりやすい MSSA および MSCNS の MIC<sub>90</sub> を達成した。

本研究における制限として、引用したアンピシリンおよびスルバクタムの肺組織移行データは、肺切除目的で胸部外科手術を施行された患者から得られたものであり、組織における炎症反応が生じていない場合でのデータであると推察される。実際の細菌性肺炎患者では炎症反応により肺組織の血管透過性亢進し、移行性が増大する可能性があることから、本研究では PK/PD の目標値達成確率を低く評価している可能性があり、より少ない投与法で有効である可能性が考えられる。

## 2-5 小 括

アンピシリンおよびスルバクタム両剤の肺組織中の薬物動態を表現するモデルは未だ報告されていないため、本研究では肺組織中薬物動態モデルを用いた標的部位特異的 PK/PD 評価を実施し、細菌性肺炎および術後感染予防を想定した個別化投与法を構築することを目的とした。

肺組織濃度解析の結果、スルバクタムの肺組織への移行性は、アンピシリンの概ね 1/2 程度であり、肺組織におけるアンピシリン/スルバクタム薬物濃度比率が約 4 であったことから、アンピシリン-スルバクタム配合剤としての抗菌活性を評価する上でスルバクタムの PK/PD 目標値達成確率が重要であることが分かった。

また、作成したモデルは既報文献における肺組織濃度を適切に予測できることが示された。さらにモデルに基づいた肺組織中における標的部位特異的 PK/PD 評価を行い、患者の腎機能や原因菌の MIC を考慮した細菌性肺炎および術後感染予防のための有用な個別化投与法を提案した。

### 第3章 *Acinetobacter baumannii*肺炎のための抗菌活性主体スルバクタムの作用標的部 位を考慮した投与法の個別化

#### 3-1 緒言

*Acinetobacter baumannii* は、人工呼吸器関連肺炎、手術部位感染、敗血症などの院内感染症を引き起こす世界的に重要な薬剤耐性菌である<sup>84,85</sup>。*A. baumannii*に対する抗菌化学療法としてカルバペネム系抗菌薬が第一選択薬として用いられているが、昨今のカルバペネム系抗菌薬の使用量増加によりカルバペネム耐性グラム陰性菌の出現が増加しており<sup>86,87</sup>、カルバペネム系薬の代替となる抗菌化学療法が求められている。 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬であるスルバクタムは、*A. baumannii*に対する抗菌活性を示すほか臨床における有効性を示すことが報告されている<sup>86,88</sup>。

アンピシリンは *A. baumannii* に対して耐性であるため、スルバクタムはアンピシリンとは非依存的に *A. baumannii* に対して殺菌効果を示し、殺菌的 PK/PD 指標が報告されている<sup>89</sup>。臨床においてもその PK/PD 指標を考慮した個別化投与法の提案がなされているが<sup>90-93</sup>、これらはすべて血漿あるいは血清における抗菌薬濃度で検討されていることから、実際に感染が引き起こされている標的部位における検討は行われていない。多剤耐性 *A. baumannii* による人工呼吸器関連肺炎は重症患者に高い死亡率をもたらす原因のひとつであり、標的部位である肺組織における PK/PD 評価が必要であると考えられる。しかし、臨床における肺組織の採取は倫理的観点より困難である場合が多いため、組織中薬物動態モデリングにおける *in vitro* や動物データの活用が望まれる。本研究では、1)マウスにお

ける肺組織濃度データを用いてスルバクタムの肺組織中薬物動態モデルを作成し、2)標的  
部位における薬物濃度を考慮した PK/PD 評価を行うことで、個別化投与法を提案すること  
を目的とした。

## 3-2 方法

### 3-2-1 動物データに基づく肺組織濃度ノンコンパートメント解析

スルバクタムの肺組織濃度解析は、Yokoyama らの報告より、マウスにおける血中およ  
び肺組織濃度を用いて行った<sup>94)</sup>。肺組織/血漿分配比率は、平均の最大薬物濃度( $C_{max}$ )ある  
いは0からの時間における薬物濃度-時間曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )の比率より算出した。平均の  
 $C_{max}$  は観察された最大の薬物濃度と定義し、 $AUC_{0-\infty}$ は台形法を用いて算出した。  
Yokoyama らの報告において、スルバクタムをマウスに 60、120、240 mg/kg で皮下注射  
し、その後 5、15、30、60、90 分において血液および肺組織検体を経時的に採取した。

### 3-2-2 肺組織中薬物動態モデル解析

第1章における患者集団より得られたスルバクタムの血漿データおよび既報文献より引  
用した生理学的パラメータを用いて肺組織中薬物動態モデルを作成した(Figure 12)。固定  
効果パラメータはクリアランス(CL)、中心コンパートメントの分布容積( $V_{central}$ )、コンパー  
トメント間クリアランス(Q)、末梢コンパートメントの分布容積( $V_{peripheral}$ )、肺組織/血漿分  
配比率( $KP_{lung}$ )、肺血漿流量( $Q_{lung}$ )および肺コンパートメントの分布容積( $V_{lung}$ )とした。な  
お、 $KP_{lung}$  は前項の肺組織濃度解析より得られた値を用いた。 $Q_{lung}$  および  $V_{lung}$  は文献値

79)より引用し解析を行った。

モデル評価を行うため、予測血中薬物濃度の中央値とその予測値の 2.5 から 97.5 パーセントイル区間を求め、ヒトにおけるスルバクタムの肺組織中実測濃度<sup>49)</sup>と重ね合わせる視覚的事後予測性能評価を行った。なお、モデル解析には NONMEM7.4 を用いた。

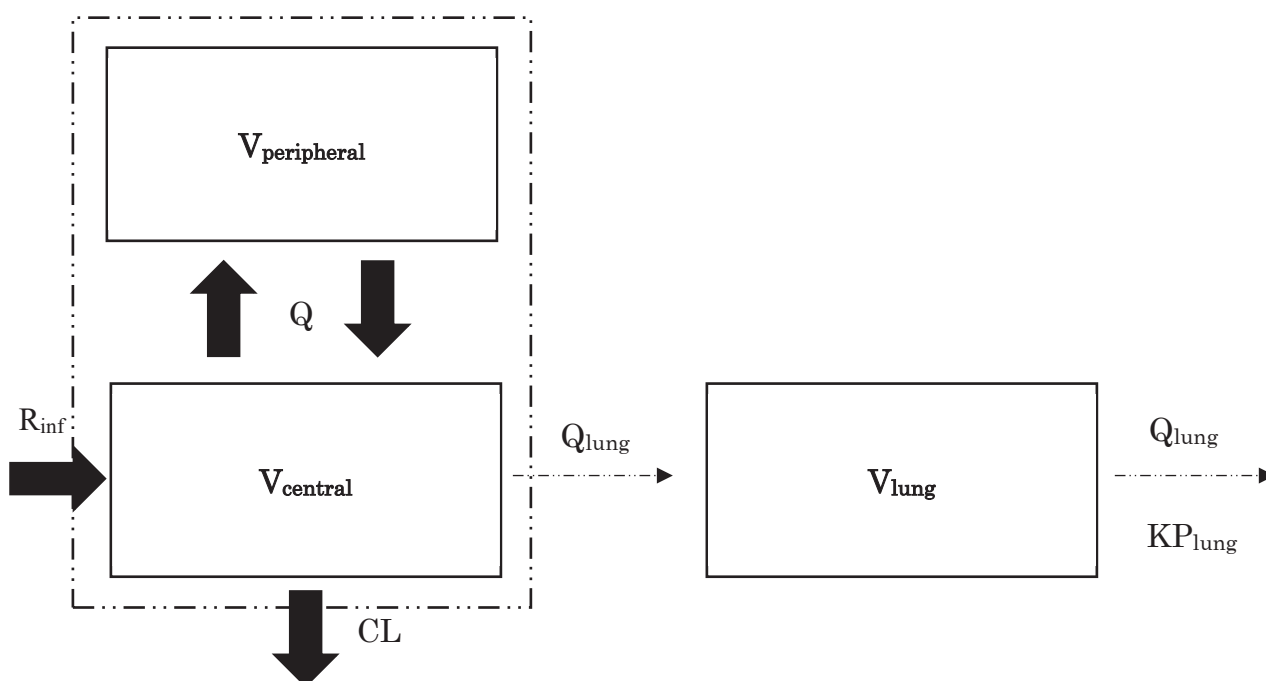


Figure 12 スルバクタムの肺組織中薬物動態モデル

$V_{\text{central}}$ 、 $V_{\text{peripheral}}$  は中心コンパートメント、末梢コンパートメントの分布容積(L)を示す。 $V_{\text{lung}}$  は肺コンパートメントの分布容積(kg)を示す。 $CL$  はクリアランス(L/h)、 $Q$  はコンパートメント間クリアランス(L/h)、 $Q_{\text{lung}}$  は肺血漿流量(L/h)、 $KP_{\text{lung}}$  は肺組織/血漿分配比率、 $R_{\text{inf}}$  は点滴速度(mg/h)をそれぞれ示す。

### 3-2-3 *Acinetobacter baumannii* 株の MIC 分布

*Acinetobacter baumannii* の MIC 分布データは、2003～2012 年における鹿児島大学のサーベイランスデータ<sup>90)</sup>を用いた。27 株における *Acinetobacter baumannii* の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> はそれぞれ、1 および 4 µg/mL であった。

### 3-2-4 PK/PD の目標値達成確率

肺組織中における目標値達成確率を算出するために、最終モデルの固定効果パラメータ ( $\theta$ ) のセットを NONMEM における \$ SIMULATION コマンドにより、ランダムに 1000 症例のシミュレーションを行った。スルバクタムの肺組織における蛋白結合率が不明であるため、蛋白結合率による補正を行わずに固定効果パラメータより予測した。各 MIC 値 (0.25-64 µg/mL) に一致する薬物濃度を与える時間点を求め、薬物濃度が MIC 以上となる時間 ( $T > MIC$ ) を 24 時間間隔の累積パーセントとして算出した。1000 症例のシミュレーションのうち肺組織中のスルバクタム濃度において、 $T > MIC$  が投与間隔の 60% 以上となる症例数の割合を目標値達成確率として算出した<sup>89)</sup>。また、アンピシリン-スルバクタム配合剤の各投与方法について肺組織中における目標値達成確率が 90% 以上となるときの最も高い MIC を標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントと設定した。

### 3-3 結果

#### 3-3-1 動物データに基づく肺組織濃度ノンコンパートメント解析

Yokoyama らの報告より算出した肺組織濃度解析結果を以下に示す(Table 12)。スルバクタムの平均  $C_{\max}$  は血漿中において  $132.6 \mu\text{g/mL}$ 、肺組織中において  $35.2 \mu\text{g/g}$  となり、 $AUC_{0-\infty}$  は血漿中において  $81.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、肺組織中において  $29.9 \mu\text{g} \cdot \text{h/g}$  となった。肺組織/血漿分配比率は、 $C_{\max}$  で  $0.280$  となり、 $AUC_{0-\infty}$  で  $0.365$  となった。

Table 12 スルバクタムの肺組織濃度解析

| Specimen and parameter                               | Value              |
|--|--------------------|
| Sulbactam (60-240 mg/kg, s.c.)                       |                    |
| Plasma   |                    |
| $C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )                      | $132.6 \pm 92.2$   |
| $AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ) | $81.6 \pm 55.9$    |
| Lung tissue  |                    |
| $C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )                       | $35.2 \pm 20.5$    |
| $AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ )  | $29.9 \pm 21.5$    |
| Lung tissue/plasma ratio                             |                    |
| $C_{\max}$   | $0.280 \pm 0.0317$ |
| $AUC_{0-\infty}$                                     | $0.365 \pm 0.0257$ |

Mean  $\pm$  S.D. s.c.: 皮下注射

### 3-3-2 肺組織中薬物動態モデル解析

スルバクタムの最終モデルパラメータは、Table 13 に示す。 $KP_{lung}$  については、肺組織濃度解析結果に基づき  $KP_{lung} = 0.365$  で固定し、 $Q_{lung}$  および  $V_{lung}$  については第 2 章と同様にそれぞれ  $Q_{lung} = 207 \text{ L/h}^{80}$  および  $V_{lung} = 0.47 \text{ L}^{80}$  として固定した。肺組織中のスルバクタム濃度の視覚的事後予測性能評価を Figure 13 に示す。視覚的事後予測性能評価のため、両剤における肺組織中濃度の予測範囲(中央値と 2.5-97.5%予測区間)を実測値に重ね合わせた。実測値の多くは 2.5-97.5%予測区間に含まれることから、作成した薬物動態モデルは、ヒトにおけるスルバクタムの肺組織中濃度を説明できることが示された。



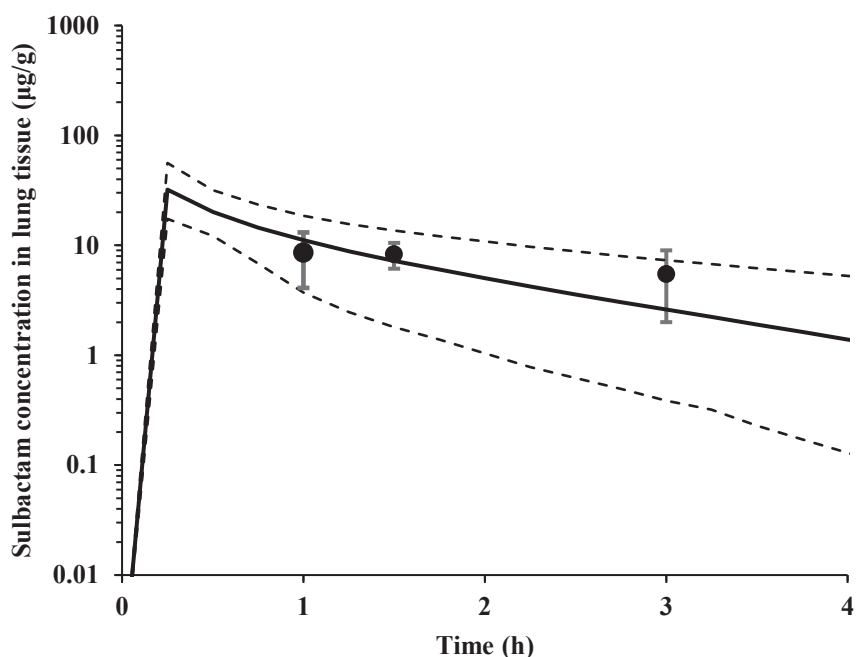
Table 13 スルバクタムの肺組織中薬物動態モデル最終パラメータ

| Parameter   | SBT      |        |        |         |
|---|----------|--------|--------|---------|
|   | Estimate | (RSE)  | 95%CI  |         |
| <b>Fix effects parameter</b>  |          |        |        |         |
| $CL (L/h) = \theta_{CL} \times (CL_{cr}/68.3^a)^{\theta_{CLcr \text{ on } CL}}$ |          |        |        |         |
| $\theta_{CL}(L/h)$  | 10.50    | (5.0)  | 9.29   | - 10.97 |
| $\theta_{CLcr \text{ on } CL}$  | 0.774    | (18.6) | 0.389  | - 0.997 |
| $V_{\text{central}} (L) = \theta_{V_{\text{central}}}$                          | 8.96     | (9.6)  | 7.27   | - 10.65 |
| $Q (L/h) = \theta_Q$  | 7.29     | (21.4) | 3.82   | - 10.35 |
| $V_{\text{peripheral}} (L) = \theta_{V_{\text{peripheral}}}$                    | 4.93     | (13.4) | 3.64   | - 6.67  |
| $KP_{\text{lung}} = \theta_{KP_{\text{lung}}}$                                  | 0.365    | Fixed  | None   |         |
| $Q_{\text{lung}}(L/h) = \theta_{Q_{\text{lung}}}$                               | 207      | Fixed  | None   |         |
| $V_{\text{lung}}(kg) = \theta_{V_{\text{lung}}}$                                | 0.47     | Fixed  | None   |         |
| <b>Interindividual variability (exponential error model)</b>                    |          |        |        |         |
| $\eta_{CL}$   | 0.0626   | (26.8) | 0.0346 | - 0.103 |
| $\eta_{V_{\text{central}}}$   | 0.147    | (27.5) | 0.0891 | - 0.191 |
| $\eta_Q$  | 0.399    | (48.4) | 0.0286 | - 0.991 |
| $\eta_{V_{\text{peripheral}}}$  | 0.177    | (37.9) | 0.0455 | - 0.309 |
| <b>Residual variability (additive error model)</b>                              |          |        |        |         |
| $\varepsilon$   | 1.22     | (38.8) | 0.948  | - 2.11  |

CL : クリアランス(L/h)、 $V_{\text{central}}$ 、 $V_{\text{peripheral}}$  : 中心コンパートメント、末梢コンパートメントの分布容積(L)、 $Q$  : コンパートメント間クリアランス(L/h)、 $KP_{\text{lung}}$  : 肺組織/血漿分配比率、 $Q_{\text{lung}}$  : 肺血漿流量(L/h)、 $V_{\text{lung}}$  : 肺コンパートメントの分布容積(kg)

CI : 信頼区間、RSE : 標準誤差率、 $\theta$  : 母集団平均値、 $\eta$  : 個体間変動、 $\varepsilon$  : 個体内変動

a : 第一章における対象患者 44 名における  $CL_{cr}$  (mL/min) の中央値



**Figure 13 肺組織中におけるスルバクタム濃度の視覚的事後予測性能評価**

図中の実線と点線は、アンピシリン-スルバクタム配合剤 3.0g(アンピシリン 2.0g-スルバクタム 1.0g)を 15 分点滴静注で単回投与した時のスルバクタム濃度 1,000 例のシミュレーションから求めた中央値と 95%予測区間を示す。黒丸とエラーバーは、ヒトにおいて得られたスルバクタムの肺組織中における実測薬物濃度を示す<sup>49)</sup>。

### 3-3-3 *Acinetobacter baumannii* に対する肺 PK/PD シミュレーションに基づくアンピ

#### シリン-スルバクタム配合剤の投与方法

最終モデルを用いて、投与方法毎に肺組織中におけるスルバクタム濃度の各 MIC に対する目標値達成確率を算出した(Figure 14)。肺組織中における標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントを Table 14 に示す。60% T > MIC を PK/PD 指標とすると、CL<sub>cr</sub> が 60 mL/min の患者における標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントは、6.0 g(アンピシリン-スルバクタム配合剤として)1 日 2 回投与で 0.06 µg/mL、3.0 g1 日 3 回投与で 0.25 µg/mL、

6.0 g 1日3回投与および3.0 g 1日4回投与で0.5 μg/mL、6.0 g 1日4回投与で1 μg/mLを示した。

Figure 14 アンピシリン-スルバクタム配合剤投与法毎の肺組織中におけるPK/PD 目標値達成確率

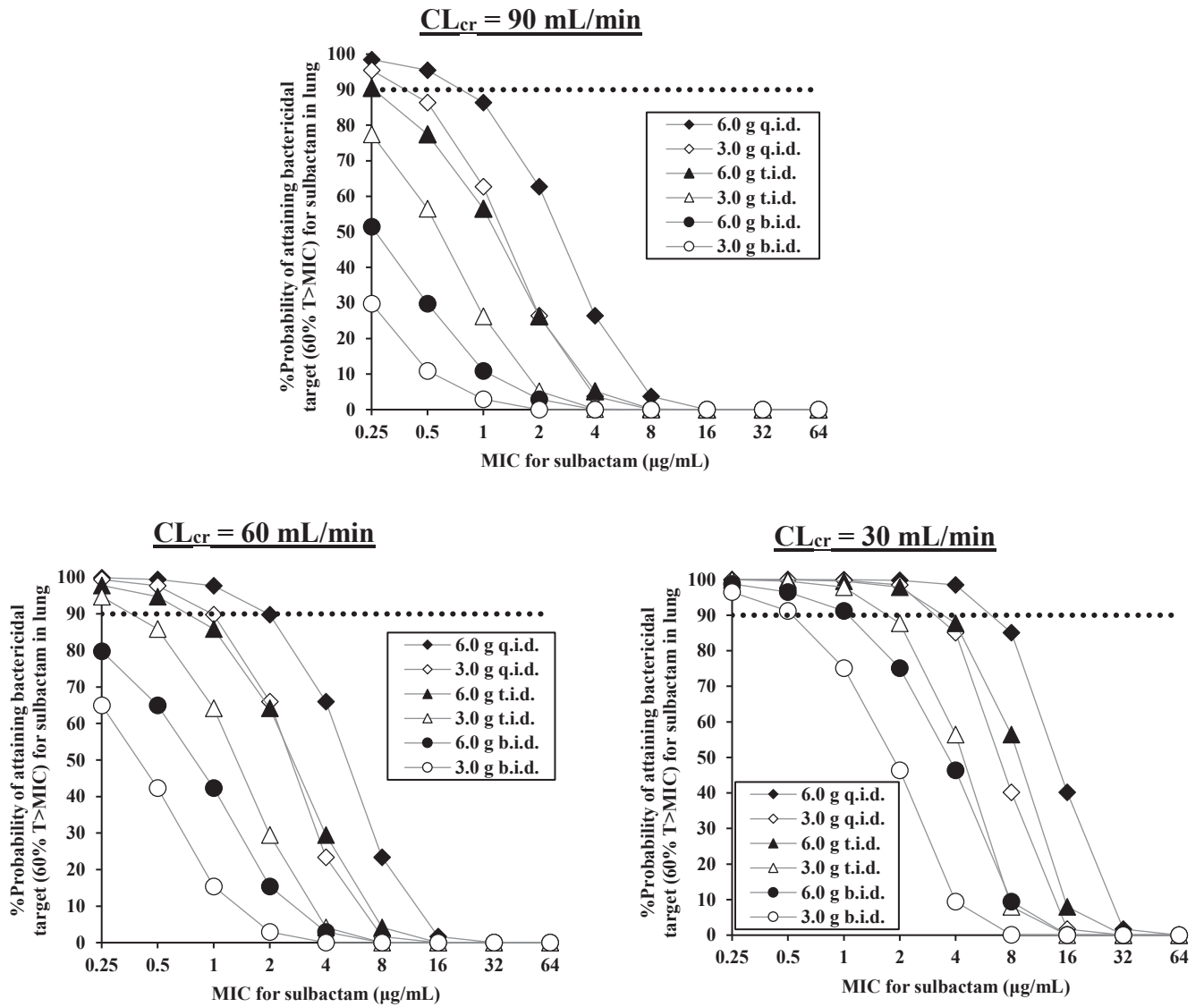


Table 14 アンピシリン-スルバクタム配合剤投与方法毎の肺組織における標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイント

| Ampicillin-sulbactam regimen<br>(0.5-h infusion) | 60% T > MIC |
|--|-------------|
| <b>CL<sub>cr</sub> = 90 mL/min</b>               |             |
| 3.0 g b.i.d. (total 6g/day)                      | -           |
| 6.0 g b.i.d. (total 12g/day)                     | -           |
| 3.0 g t.i.d. (total 9g/day)                      | 0.13        |
| 6.0 g t.i.d. (total 18g/day)                     | 0.25        |
| 3.0 g q.i.d. (total 12g/day)                     | 0.25        |
| 6.0 g q.i.d. (total 24g/day)                     | 0.5         |
| <b>CL<sub>cr</sub> = 60 mL/min</b>               |             |
| 3.0 g b.i.d. (total 6g/day)                      | -           |
| 6.0 g b.i.d. (total 12g/day)                     | 0.06        |
| 3.0 g t.i.d. (total 9g/day)                      | 0.25        |
| 6.0 g t.i.d. (total 18g/day)                     | 0.5         |
| 3.0 g q.i.d. (total 12g/day)                     | 0.5         |
| 6.0 g q.i.d. (total 24g/day)                     | 1           |
| <b>CL<sub>cr</sub> = 30 mL/min</b>               |             |
| 3.0 g b.i.d. (total 6g/day)                      | 0.5         |
| 6.0 g b.i.d. (total 12g/day)                     | 1           |
| 3.0 g t.i.d. (total 9g/day)                      | 1           |
| 6.0 g t.i.d. (total 18g/day)                     | 2           |
| 3.0 g q.i.d. (total 12g/day)                     | 2           |
| 6.0 g q.i.d. (total 24g/day)                     | 4           |

b.i.d., t.i.d. および q.i.d.はそれぞれ1日2回、1日3回、1日4回投与を示す。

各投与方法について目標値達成確率が90%以上となったときの最も高いMICをPK/PD ブレイクポイントと定義した。

### 3-4 考 察

本章では、作成したモデルに基づき *A. baumannii* 肺炎で標的部位となる肺組織における PK/PD シミュレーションを実施し、腎機能別( $CL_{cr} = 30, 60, 90 \text{ mL/min}$ )のアンピシリン-スルバクタム配合剤の個別化投与法を構築した。60%  $T > MIC$  において、 $CL_{cr}$  が 60 mL/min の患者で 6.0 g 1 日 4 回の投与法は、標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイント 1  $\mu\text{g/mL}$  を示し、*A. baumannii* の  $MIC_{50}$  を達成した。 $CL_{cr}$  が 30 mL/min の患者で 6.0 g 1 日 4 回の投与法は、標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイント 4  $\mu\text{g/mL}$  を示し、*A. baumannii* の  $MIC_{90}$  を達成した。

また、本章では動物(マウス)データに基づきスルバクタムの肺組織濃度解析を行うことで肺組織/血漿分配比率を算出し、ヒトにおけるスルバクタムの肺組織濃度を予測する薬物動態モデルを作成した。マウスデータを用いた理由として、肺組織濃度を予測するモデルを作成するにあたり、抗菌薬によってはヒトにおける肺組織濃度データが存在せず動物データのみが使用できる状況も考えられることから、本章ではモデルの発展性を確認する目的でマウスデータの活用を試みた。実際に他剤ではヒトおよびマウスにおいて同程度の肺移行性を示す抗菌薬も存在することから、このような抗菌薬では、マウスデータを用いたモデルの作成が可能であると推察される<sup>95,96)</sup>。しかし、種差による薬物組織移行性の違いも十分に考えられるため、ヒトの薬物動態モデル作成における動物データの使用には十分に検討が必要である。

マウスより得られたスルバクタムの肺組織濃度解析において、平均  $C_{max}$  および  $AUC_{0-\infty}$

における肺組織/血漿分配比率はそれぞれ 0.280 および 0.365 となった。これは、第二章で行ったヒトにおけるスルバクタムの肺組織濃度解析結果( $C_{max}$  : 0.339、 $AUC_{0-3h}$  : 0.368)とほぼ同様な結果となったことから、マウスより得られた肺組織/血漿分配比率をヒトにおける肺組織濃度予測に用いることができる可能性が示唆された。本章では、 $AUC_{0-\infty}$ における肺組織/血漿分配比率 0.365 を  $KP_{lung}$  として用いることで肺組織中のスルバクタム薬物動態モデルを作成した。作成したモデルは視覚的事後予測性能評価において、ヒトにおけるスルバクタム濃度観測値を良好に予測できたことから(Figure 13)、マウスデータを用いた肺組織中薬物動態モデルがヒトにおけるスルバクタム肺組織濃度予測に有用であると考えられた。作成したモデルを用いて、アンピシリン-スルバクタム配合剤の投与方法毎に肺組織中における PK/PD 目標値達成確率を算出した結果、6.0 g 1 日 4 回の標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントは、 $CL_{cr}$  が 90 mL/min の患者において 0.5  $\mu\text{g/mL}$ 、 $CL_{cr}$  が 60 mL/min の患者において 1  $\mu\text{g/mL}$ 、 $CL_{cr}$  が 30 mL/min の患者において 4  $\mu\text{g/mL}$  を示した。このように、PK/PD 目標値達成確率は、腎機能が低下するにつれて高くなる結果となり、腎機能低下患者においては標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントに基づきより多くの投与方法を選択することができることが示唆された。

日本国内において承認されているスルバクタムの最大投与量は 4.0 g/day であり、アンピシリン-スルバクタム配合剤としては 3.0 g 1 日 4 回である。我々のシミュレーション結果では、 $CL_{cr}$  が 90 mL/min の患者において 3.0 g 1 日 4 回の標的部位特異的 PK/PD ブレイクポイントは 0.25  $\mu\text{g/mL}$ 、 $CL_{cr}$  が 60 mL/min の患者では 0.5  $\mu\text{g/mL}$ 、 $CL_{cr}$  が 30 mL/min の患

者では 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となることから、正常腎機能( $\text{CL}_{\text{cr}} = 60 \text{ or } 90 \text{ mL}/\text{min}$ )の患者では、*A. baumannii* の  $\text{MIC}_{50} = 1 \mu\text{g}/\text{mL}$  の達成が困難である可能性が示唆された。一方、近年スルバクタムの高用量投与を推奨する報告もある。Yokoyama らは、 $\text{CL}_{\text{cr}}$  が 90  $\text{mL}/\text{min}$  の患者において 6.0 g 1 日 4 回投与（スルバクタムとして 8.0 g/day）は、*A. baumannii* に対する有効反応期待確率 (60%  $T > \text{MIC}$ ) が 90% 以上を示すことを報告しており<sup>90)</sup>、Jaruratanasirikul らは、 $\text{CL}_{\text{cr}}$  が 90-120  $\text{mL}/\text{min}$  の患者において *A. baumannii* の  $\text{MIC} = 16 \mu\text{g}/\text{mL}$  をターゲットとした場合、6.0 g 4 時間点滴の 1 日 4 回投与（スルバクタムとして 8.0 g/day）および 9.0 g 4 時間点滴の 1 日 3 回投与（スルバクタムとして 9.0 g/day）が、目標値達成確率 (60%  $T > \text{MIC}$ ) 90% 以上を示すことを報告している<sup>92)</sup>。これらの報告はすべて血漿におけるスルバクタムの PK/PD 評価を行った結果であるが、本結果において  $\text{CL}_{\text{cr}}$  が 60  $\text{mL}/\text{min}$  の患者で国内承認用量を超える 6.0 g 1 日 4 回の投与方法が、*A. baumannii* の  $\text{MIC}_{50}$  を達成したことを考えると、スルバクタムの肺組織移行性の観点からもより高用量のスルバクタム投与方法が必要であると考えられた。

本研究では次のような制限が存在する。実臨床においてスルバクタムは配合剤としてのみ利用が可能であるため、今回用いた PK/PD 指標である 60%  $T > \text{MIC}$  は動物よりアンピシリンに曝露されていない状態で得られた指標であることから<sup>89)</sup>、アンピシリン-スルバクタム配合剤の *A. baumannii* に対する抗菌活性が完全にスルバクタムに依存していることを仮定している。しかし、アンピシリンの *A. baumannii* に対する抗菌活性はほぼないため、両剤における相乗効果はないとされていることから<sup>89)</sup>、アンピシリン濃度を予測する

モデル作成は行わずにスルバクタムのみのモデルで検討を行った本検討は妥当であると考  
えられた。

### 3-5 小 括

本章では、動物(マウス)データに基づきヒトにおけるスルバクタム肺組織濃度を予測する  
薬物動態モデルを作成し、*A. baumannii* 肺炎で標的部位となる肺組織における標的部位特  
異的 PK/PD シミュレーションを行い、異なる腎機能患者におけるアンピシリン-スルバク  
タム配合剤の個別化投与法を構築した。視覚的事後予測性能評価において、作成したスル  
バクタムの肺組織中薬物動態モデルは、ヒトにおけるスルバクタム肺組織濃度実測値を良  
好に予測できた。

標的部位特異的 PK/PD 評価の結果、特に腎機能正常患者では、日本国内承認用量を超え  
る 6.0 g1 日 4 回以上の高用量のアンピシリン-スルバクタム配合剤の投与が必要である可能  
性が示唆された。



## 総 括

アンピシリン-スルバクタム配合剤は、世界的に幅広い感染症に用いられているにもかかわらず、アンピシリンおよびスルバクタム両剤の母集団薬物動態解析や配合剤としてPK/PDに基づく投与法の検討を行っている報告は少なく、さらには作用標的部位における精度の高い個別化投与法の提案は行われていなかった。本研究では、第一章において前立腺組織中の薬物濃度を予測するモデルの作成および細菌性前立腺炎治療および経尿道的前立腺切除術後感染予防投与を想定したアンピシリン-スルバクタム配合剤の個別化投与法を提案した。第二章においては、本剤の使用頻度の高い細菌性肺炎治療および肺切除を伴う胸部外科手術後感染予防投与を想定し、肺組織中の薬物濃度を予測するモデルを作成、投与法の個別化を行った。さらに第三章において、*A. baumannii*による肺炎を想定し、スルバクタムを抗菌活性主体としたアンピシリン-スルバクタム配合剤の個別化投与法を提案した。

感染症診療の原則として、「感染臓器」、「抗菌薬」、「原因微生物」の3つの要素を考慮する必要があるとされ<sup>97)</sup>(Figure 15)、抗菌化学療法では、実際に感染が起こっている感染臓器を特定し、その標的臓器に応じた抗菌薬が選択されるべきである。

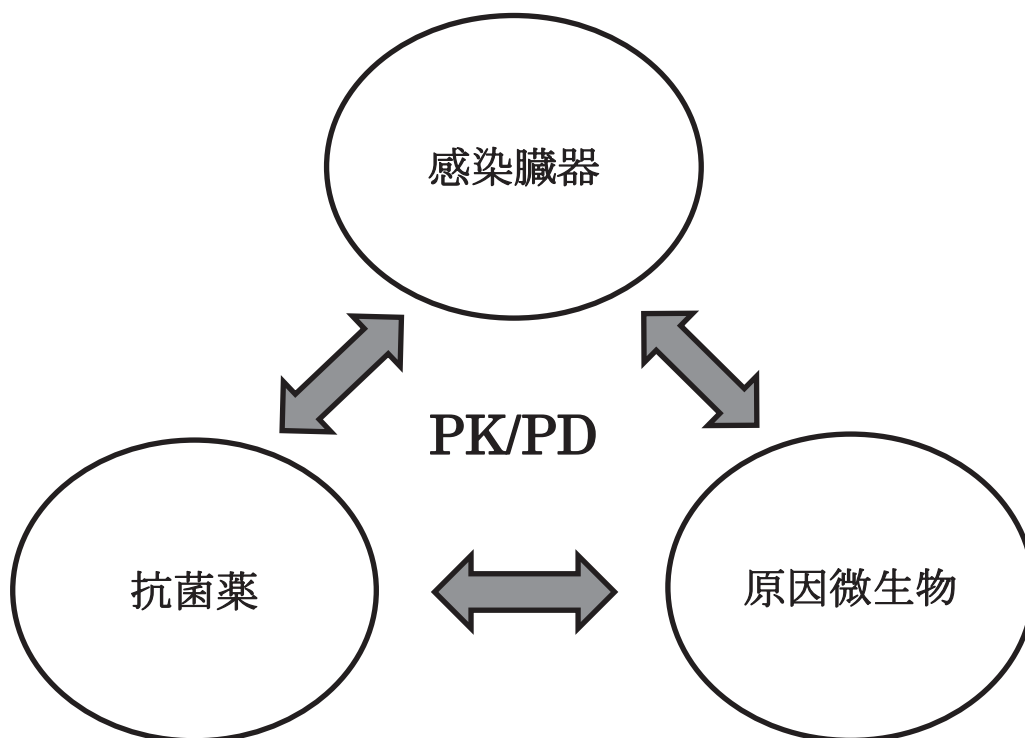


Figure 15 感染症診療の原則

序論で述べたように抗菌薬の有効性向上のために PK/PD による適正な投与法支援が重視されてきてはいるものの、実際に感染が起こっている臓器や組織、いわゆる抗菌薬の作用標的部位での薬物濃度における投与法の最適化はほとんど行われていない。抗菌薬の標的部位移行性が乏しい場合、血漿および血清における PK/PD 評価では過大評価される可能性があることから、抗菌薬の作用標的となる部位で PK/PD 評価を行うことが重要となる。本研究で検討を行ったアンピシリン-スルバクタム配合剤においては、細菌性前立腺炎に対する適応がなく、投与法についての検討はなされていない。さらに肺炎、肺膿瘍、腹膜炎においては同一用法が定められていることから(Table 15)<sup>43)</sup>、作用標的となる感染臓器別の

投与法検討は未だ不十分である。

**Table 15 アンピシリン-スルバクタム配合剤における感染症別の投与法**

| 感染症        | 用法用量   |
|------------|--|
| 肺炎、肺膿瘍、腹膜炎 | 通常成人には、1日6g(力価)を2回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。なお、重症感染症の場合は必要に応じて適宜増量することができるが、1回3g(力価)1日4回(1日量として12g(力価))を上限とする。 |
| 膀胱炎        | 通常成人には、1日3g(力価)を2回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。   |

本剤は、尿路感染症および呼吸器感染症治療のために用いられるにもかかわらず、細菌性前立腺炎および細菌性肺炎を想定した作用標的組織(前立腺組織および肺組織)中の薬物動態を考慮した数理学的手法による投与法の検討は行われていない。本研究は、感染症の原因となっている部位において、個々の患者背景および原因菌を考慮したアンピシリン-スルバクタム配合剤の個別化投与を支援できるものとする。

最後に、本研究の展望および発展性について述べる。本研究においては、アンピシリン-スルバクタム配合剤における前立腺組織中および肺組織中の薬物動態解析を行ったが、様々な抗菌薬における多様な作用標的部位の薬物動態解析が可能である。抗菌薬が作用標的とする細菌の抗菌薬感受性は常に一定ではなく、時が進むにつれその使用頻度や使用量に応じて細菌は耐性機構を獲得する。耐性菌が増加し選択できる抗菌薬がない場合、適応症のない感染症に対しての抗菌薬の使用も考慮しなければならない事態も生じうる。適応

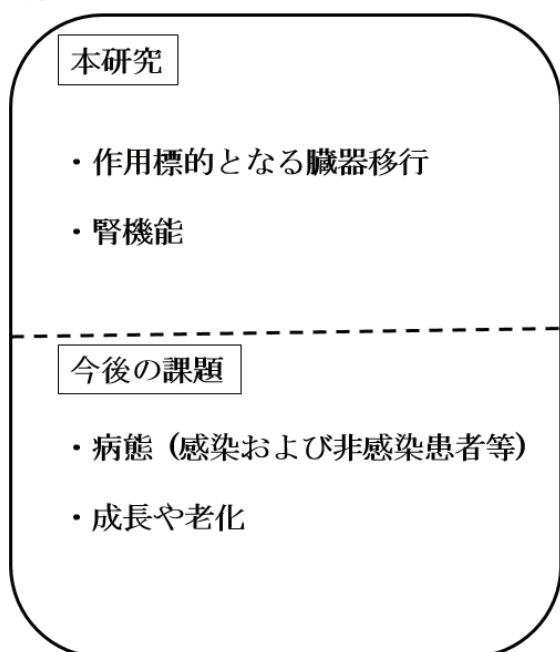
症の追加を検討する上で臨床試験の実施が必要であると考えられるが、多くの時間および費用を要する。本研究における作用標的部位の薬物動態解析は、既に報告されている抗菌薬の部位移行性、臓器血流および臓器容積を薬物動態モデルに組み込むことで抗菌薬の作用標的部位の薬物動態をとらえることができ、標的部位特異的 PK/PD 評価により、感染症の種類に応じた詳細な検討が可能であることから、臨床試験によって十分に検討されていない感染症への抗菌薬の使用について有用な情報を与えることができると考える。また、作用標的部位における薬物動態を考慮すべき薬剤として、抗菌薬のみではなく他領域の薬剤においても応用が期待される。例えば、B 型および C 型肝炎やサイトメガロウイルス網膜炎などの作用標的部位が特定されている疾患における抗ウイルス薬治療薬の投与方法についても検討が可能である。さらに、今回検討したアンピシリン-スルバクタム配合剤では、前立腺において結果的に適正比率であったが、肺においては実際には適正比率ではない可能性が示された。このことから標的部位毎の適正な投与量比率が存在し、本研究をさらに発展させることで「耐性菌に対抗できる新規抗菌薬の開発」、「投与量の不均一投与により最高濃度を上昇させ、 $T > MIC$  を獲得する投与法の工夫」、さらに「既存の配合剤に阻害剤を追加投与する」といった新しい治療法を提案できる可能性があると考えられる。標的部位毎の適正使用は、耐性菌の増加抑制につながることを意味し、本研究の意義と発展性を示す。

しかし、本研究ではいくつかの課題も存在する(Figure 16)。本研究において作用標的部位の薬物動態モデルを作成するにあたり、組織/血液分配比率、臓器血流および臓器容積パラメータは、健康成人あるいは術前抗菌薬が投与された非感染患者のデータを用いた。そ

のため、実際に本研究により得られた知見を感染患者に適応する場合、これらのパラメータの数値が異なることが想定される。特に組織/血液分配比率においては、感染による炎症反応増大により、血管透過性が亢進することで抗菌薬移行性が増大することが考えられ、本研究により得られた結果は、抗菌薬移行性を過小評価している可能性が考えられ注意が必要である。しかし、実際に感染症が起こっている患者における作用標的となる組織のサンプリングは困難であることから、本研究の手法が現時点で作用標的組織中の薬物動態を予測する上で最も合理的であったと考えられた。また、本研究は健康成人のみ(55~85歳)の薬物動態を検討したため、ヒトの臓器が成長や老化により、その機能が変化していくことを考えると、本研究の対象集団から外れる小児(0~16歳)や超高齢者(75歳以上)では適応できない。今後はそのような臓器の成長や老化を考慮した薬物動態モデリングを検討する。

最後に、本研究で得られた知見はあくまでPK/PDに基づく有効性の予測であることから、臨床試験における臨床効果との比較検討を行うべきであり、その臨床適応には吟味が必要である。さらに殺菌時間を考慮した各種感染症における抗菌薬の投与期間設定などの詳細な点についても検討する必要があると考える。

## 薬物動態 (PK)



## 薬力学 (PD)

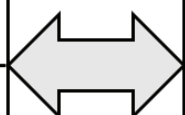
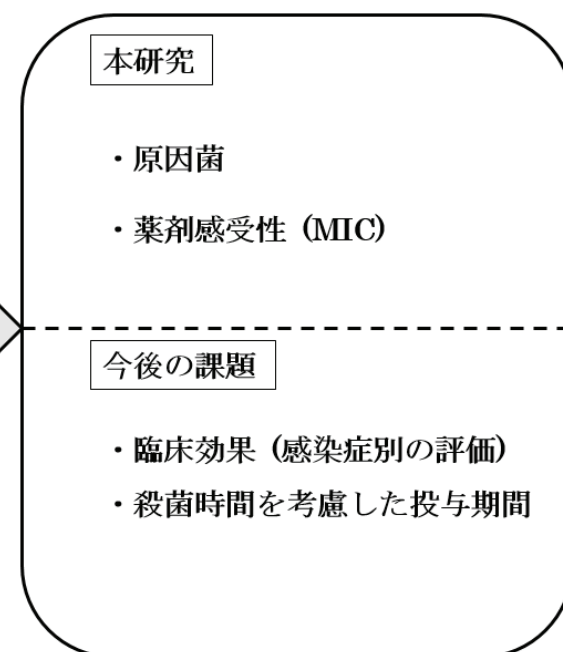


Figure 16 本研究における薬物動態(PK)/薬力学(PD)解析における今後の課題

## 謝 辞

本研究の遂行に際しまして、終始ご指導ご鞭撻および多大な尽力を賜りました広島大学大学院医系科学研究科 森川則文教授、紙谷浩之教授、猪川和朗准教授に深甚なる謝意を表します。

本論文を査読していただき、ご高閲ならびにご助言をいただきました広島大学大学院医系科学研究科 松尾裕彰教授、高野幹久教授、横大路智治准教授に心より感謝の意を表します。

本研究の遂行に際し、甚大なお尽力、ご指導を賜りました なかむら腎・泌尿器科クリニック 中村小源太先生、旭ろうさい病院 西川源也先生、愛知医科大学病院 小林郁生先生に心より感謝いたします。

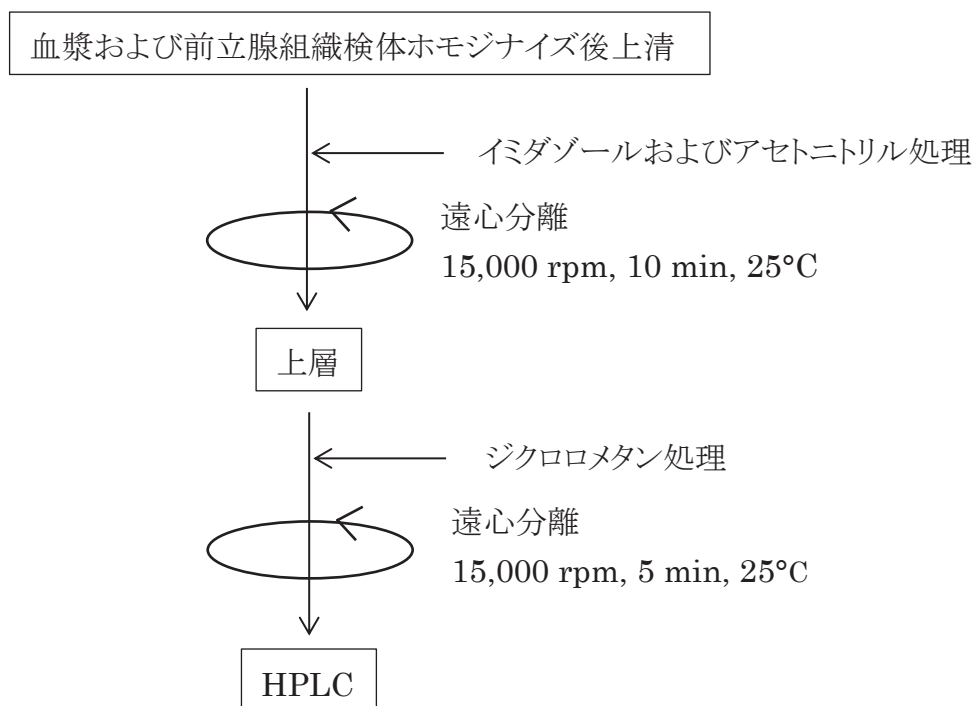
また、本研究の機会を与えてくださるとともに、日頃より有益なご指導、ご助言をいただきました島根大学医学部附属病院薬剤部 直良浩司教授、矢野貴久准教授、玉木宏樹副薬剤部長、石原慎之主任ならびに薬剤部員の皆様に心より感謝いたします。

さらに森川研究室において本研究に協力いただき、公私ともにお世話になりました研究室の皆様に深く感謝いたします。

最後に、本研究の完遂に対し、理解をもって常に支え続けてくれた家族に心から御礼を述べたいと思います。

## 実験の部

### 前処理



### 測定条件

#### HPLC

|                    |   |                       |
|--------------------|---|-----------------------|
| Mobile phase       | Ampicillin: 10 mmol/L potassium phosphate buffer (pH 4.7) : acetonitrile = 98 : 2 |                       |
|                    | Sulbactam: 100 mmol/L potassium phosphate buffer (pH 6.1) : acetonitrile = 98 : 2 |                       |
| Column             | C18 column (Waters XBridge <sup>®</sup> C18 5 μm 4.6 × 150 mm)                    |                       |
| Column temperature | 40 °C   |                       |
| Injection volume   | 20 μL   |                       |
| Retention time     | Ampicillin: 27 min  | Sulbactam: 3.4 min    |
| Flow rate          | Ampicillin: 1.6 mL/min  | Sulbactam: 1.0 mL/min |
| Detection          | Ampicillin: 219 nm  | Sulbactam: 322 nm     |



## 参考文献

- 1) World Health Organization (WHO). Causes of death in 2019. Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>  
Accessed February 1, 2023.
- 2) 厚生労働省：人口動態統計月報年計(概数) の概況。  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html> Accessed February 1, 2023.
- 3) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症(COVID-19) 診療の手引き 第 8.1 版  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf> Accessed February 1, 2023.
- 4) 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS)：集中治療室部門年報  
<https://janis.mhlw.go.jp/> Accessed February 1, 2023.
- 5) 首相官邸, 国政的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議, 薬剤耐性アクションプラン:  
[http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai\\_kansen/pdf/yakuzai\\_honbun.pdf](http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/pdf/yakuzai_honbun.pdf)  
Accessed February 1, 2023.
- 6) Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother.* 2015; 21: 319-329.
- 7) 中居肇, 松田俊之, 工藤香澄, 吉田泰憲, 佐藤幸緒, 中村一成. MRSA 感染症治療プロトコルに基づく薬物治療管理の検討. *日本病院薬剤師会雑誌.* 2015; 51: 325-329.
- 8) Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M: Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull.* 2003; 26: 876-879.
- 9) 石原慎之, 西村信弘, 陶山登之, 山本英, 玉木宏樹, 上村智哉, 磯部威, 稲垣文子, 岩本喜久生, 直良浩司. 抗 MRSA 薬適正使用のための薬学的な介入とその評価. *日本環境感染学会誌.* 2010; 25: 15-21.
- 10) Izumisawa T, Kaneko T, Soma M, Imai M, Wakui N, Hasegawa H, Horino T, Takahashi N. Augmented renal clearance of vancomycin in hematologic malignancy

- patients. *Biol Pharm Bull.* 2019; 42(12): 2089-2094.
- 11) 立沢正臣, 小川竜一, 原田好子, 森本景子, 金素安, 有高奈々絵, 住吉正孝. バンコマイシン血中濃度モニタリング評価に難渋した血液腫瘍患者 2 症例の薬物動態学的評価とその問題点. *薬理と治療.* 2019; 47(5): 789-795.
  - 12) Onita T, Ishihara N, Yano T, Nishimura N, Tamaki H, Ikawa K, Morikawa N, Naora K. Assessment of renal function and simulation using serum cystatin-c in an elderly patient with uncontrollable plasma vancomycin levels due to muscular dystrophy: a case report. *Yakugaku Zasshi.* 2021; 141(3): 441-445.
  - 13) 石原慎之, 西村信弘, 陶山登之, 玉木宏樹, 神田響, 磯部威, 猪川和朗, 森川則文, 直良浩司. メロペネム PK-PD ソフトウェアを用いた個別的適正投与設計. *TDM 研究.* 2012; 17: 53-60.
  - 14) Ishihara N, Nishimura N, Tamaki H, Karino F, Miura K, Isobe T, Ikawa K, Morikawa N, Naora K. Evaluation of a pharmacokinetic/pharmacodynamic approach using software to optimize the carbapenem antibiotic regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015; 53: 422-429.
  - 15) Yagi Y, Okazaki M, Higaki H, Nakai M, Hirata A, Miyamura M. Outcome evaluation of an intervention to improve the effective and safe use of meropenem. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36: 648-656.
  - 16) Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998; 26(1): 1-10; quiz 11-12.
  - 17) Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis.* 2001; 33(suppl3): S233-S237.
  - 18) Bergan T. Pharmacokinetics of tissue penetration of antibiotics. *Rev Infect Dis.* 1981; 3(1): 45-66.
  - 19) Bergeron MG. Tissue penetration of antibiotics. *Clin Biochem.* 1986; 19(2): 90-100.
  - 20) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構: 薬生薬審発 0515 第 1 号 令和元年 5 月 15 日

- 21) Nakamura K, Ikawa K, Yamada Y, Arakawa M, Zennami K, Nishikawa G, Ikeda K, Morikawa N, Honda N. Determination of doripenem penetration into human prostate tissue and assessment of dosing regimens for prostatitis based on site-specific pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation. *J Chemother.* 2012; 24(1): 32-37.
- 22) Kobayashi I, Ikawa K, Nakamura K, Nishikawa G, Kajikawa K, Yoshizawa T, Watanabe M, Kato Y, Zennami K, Kanao K, Tobiume M, Yamada Y, Mitsui K, Narushima M, Morikawa N, Sumitomo M. Penetration of piperacillin-tazobactam into human prostate tissue and dosing considerations for prostatitis based on site-specific pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Infect Chemother.* 2015; 21(8): 575-580.
- 23) Nishikawa G, Ikawa K, Nakamura K, Yamada Y, Zennami K, Mitsui K, Narushima M, Ikeda K, Morikawa N, Sumitomo M. Prostatic penetration of meropenem in humans, and dosage considerations for prostatitis based on a site-specific pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 41(3): 267-271.
- 24) Nakamura K, Ikawa K, Nishikawa G, Kobayashi I, Narushima M, Muramatsu H, Morinaga S, Kajikawa K, Kato Y, Watanabe M, Zennami K, Kanao K, Morikawa N, Sumitomo M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of pazufloxacin in prostate tissue: dosing considerations for prostatitis. *J Infect Chemother.* 2017; 23(12): 809-813.
- 25) Nakamura K, Ikawa K, Nishikawa G, Kobayashi I, Tobiume M, Sugie M, Muramatsu H, Morinaga S, Kajikawa K, Watanabe M, Kanao K, Onita T, Morikawa N. Clinical pharmacokinetics of flomoxef in prostate tissue and dosing

- considerations for prostatitis based on site-specific pharmacodynamic target attainment. *J Infect Chemother.* 2020; 26(2): 236-241.
- 26) Zhou L, Tong X, Sharma P, Xu H, Al-Huniti N, Zhou D. Physiologically based pharmacokinetic modelling to predict exposure differences in healthy volunteers and subjects with renal impairment: ceftazidime case study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019; 125(2): 100-107.
- 27) Cui C, Li X, Liang H, Hou Z, Tu S, Dong Z, Yao X, Zhang M, Zhang X, Li H, Zuo X, Liu D. Physiologically based pharmacokinetic model of renally cleared antibacterial drugs in chinese renal impairment patients. *Biopharm Drug Dispos.* 2021; 42(1): 24-34.
- 28) Rowland Yeo K, Zhang M, Pan X, Ban Ke A, Jones HM, Wesche D, Almond LM. Impact of disease on plasma and lung exposure of chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin: application of PBPK modeling. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 108(5): 976-984.
- 29) Rimmler C, Lanckohr C, Akamp C, Horn D, Fobker M, Wiebe K, Redwan B, Ellger B, Koeck R, Hempel G. Physiologically based pharmacokinetic evaluation of cefuroxime in perioperative antibiotic prophylaxis. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85(12): 2864-2877.
- 30) Landersdorfer CB, Kinzig M, Höhl R, Kempf P, Nation RL, Sörgel F. Physiologically based population pharmacokinetic modeling approach for ciprofloxacin in bone of patients undergoing orthopedic surgery. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2020; 3(3): 444-454.
- 31) Sadiq MW, Nielsen EI, Khachman D, Conil JM, Georges B, Houin G, Laffont CM, Karlsson MO, Friberg LE. A whole-body physiologically based pharmacokinetic (WB-PBPK) model of ciprofloxacin: a step towards predicting bacterial killing at

- sites of infection. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2017; 44(2): 69-79.
- 32) Joyner ML, Manning CC, Forbes W, Maiden M, Nikas AN. A physiologically-based pharmacokinetic model for the antibiotic ertapenem. *Math Biosci Eng.* 2016; 13(1): 119-133.
- 33) Joyner ML, Manning CC, Forbes W, Bobola V, Frazier W. Modeling ertapenem: the impact of body mass index on distribution of the antibiotic in the body. *Math Biosci Eng.* 2019; 16(2): 713-726.
- 34) Zhu L, Zhang Y, Yang J, Wang Y, Zhang J, Zhao Y, Dong W. Prediction of the pharmacokinetics and tissue distribution of levofloxacin in humans based on an extrapolated PBPK model. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016; 41(4): 395-402.
- 35) Thémans P, Marquet P, Winkin JJ, Musuamba FT. Towards a generic tool for prediction of meropenem systemic and infection-site exposure: A physiologically based pharmacokinetic model for adult patients with pneumonia. *Drugs R D.* 2019; 19(2): 177-189.
- 36) Edginton AN, Ahr G, Willmann S, Stass H. Defining the role of macrophages in local moxifloxacin tissue concentrations using biopsy data and whole-body physiologically based pharmacokinetic modelling. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48(3): 181-187.
- 37) Lin Z, Li M, Gehring R, Riviere JE. Development and application of a multiroute physiologically based pharmacokinetic model for oxytetracycline in dogs and humans. *J Pharm Sci.* 2015; 104(1): 233-243.
- 38) Salerno SN, Edginton A, Cohen-Wolkowicz M, Hornik CP, Watt KM, Jamieson BD, Gonzalez D. Development of an adult physiologically based pharmacokinetic model of solithromycin in plasma and epithelial lining fluid. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017; 6(12): 814-822.

- 39) Radke C, Horn D, Lanckohr C, Ellger B, Meyer M, Eissing T, Hempel G. Development of a physiologically based pharmacokinetic modelling approach to predict the pharmacokinetics of vancomycin in critically ill septic patients. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 56(7): 759-779.
- 40) Schlender JF, Teutonico D, Coboeken K, Schnizler K, Eissing T, Willmann S, Jaehde U, Stass H. A physiologically-based pharmacokinetic model to describe ciprofloxacin pharmacokinetics over the entire span of life. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(12): 1613-1634.
- 41) De Cock RF, Allegaert K, Brussee JM, Sherwin CM, Mulla H, de Hoog M, van den Anker JN, Danhof M, Knibbe CA. Simultaneous pharmacokinetic modeling of gentamicin, tobramycin and vancomycin clearance from neonates to adults: towards a semi-physiological function for maturation in glomerular filtration. *Pharm Res.* 2014; 31(10): 2643-2654.
- 42) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 : 薬生薬審発 1 2 2 1 第 1 号令和 2 年 1 2 月 2 1 日 「生理学的薬物速度論モデルの解析報告書に関するガイドライン」
- 43) ファイザー株式会社. ユナシン-S®静注用インタビューフォーム. 2019.
- 44) Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt).* 2013; 14(1): 73-156.
- 45) Kawasaki K, Niimi H, Ushirosako T, Matsunaga T. Antibacterial activity of sulbactam ampicillin. *Chemotherapy.* 1988; 36(suppl 8): 34-57.
- 46) Soto E, Shoji S, Muto C, Tomono Y, Marshall S. Population pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in patients with community-acquired pneumonia: evaluation of the impact of renal impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 77(3):

509-521.

- 47) Klotz T, Braun M, Bin Saleh A, Orlovski M, Engelmann U. Penetration of a single infusion of ampicillin and sulbactam into prostatic tissue during transurethral prostatectomy. *Int Urol Nephrol*. 1999; 31(2): 203-209.
- 48) Klotz T, Braun M, Wildfeuer A, Engelmann U. Penetration of ampicillin and sulbactam into human epididymis and testis. *Infection*. 1996; 24(5): 372-374.
- 49) Frank U, Schmidt-Eisenlohr E, Joos-Württemberger A, Hasse J, Daschner F. Concentrations of sulbactam/ampicillin in serum and lung tissue. *Infection*. 1990; 18(5): 307-309.
- 50) Meier H, Springsklee M, Wildfeuer A. Penetration of ampicillin and sulbactam into human costal cartilage. *Infection*. 1994; 22(2): 152-155.
- 51) Wise R, Donovan IA, Andrews JM, Drumm J, Bennett S. Penetration of sulbactam and ampicillin into peritoneal fluid. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983; 24(2): 290-292.
- 52) 8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会. 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス.  
[https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/kobiseibutuyaku\\_guidance.pdf](https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/kobiseibutuyaku_guidance.pdf) Accessed February 1. 2023.
- 53) Ogane K, Tarumoto N, Kodana M, Onodera A, Imai K, Sakai J, Kawamura T, Takeuchi S, Murakami T, Mitsutake K, Ikebuchi K, Maesaki S, Maeda T. Antimicrobial susceptibility and prevalence of resistance genes in *Bacteroides fragilis* isolated from blood culture bottles in two tertiary care hospitals in Japan. *Anaerobe*. 2020; 64: 102215.
- 54) Bonkat G, Bartoletti RR, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE., Köves B, Schubert S, Wagenlehner F. Guidelines Associates: Mezei T, Pilatz A, Pradere B,

Veeratterapillay R. European Association of Urology Guidelines on Urological Infection. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/#1> Published 2019.

Accessed January 6, 2020.

- 55) Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(12): 1641-1652.
- 56) Sharp VJ, Takacs EB, Powell CR. Prostatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2010; 82(4): 397-406.
- 57) Martin C, Cotin A, Giraud A, Beccani-Argème M, Alliot P, Mallet MN, Argème M. Comparison of concentrations of sulbactam-ampicillin administered by bolus injections or bolus plus continuous infusion in tissues of patients undergoing colorectal surgery. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42(5):1093-1097.
- 58) Bawdon RE, Madsen PO. High-pressure liquid chromatographic assay of sulbactam in plasma, urine, and tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986; 30(2): 231-233.
- 59) Franiel T, Lüdemann L, Rudolph B, Rehbein H, Stephan C, Taupitz M, Beyersdorff D. Prostate MR imaging: tissue characterization with pharmacokinetic volume and blood flow parameters and correlation with histologic parameters. *Radiology*. 2009; 252(1): 101-108.
- 60) Thompson CM, Johns DO, Sonawane B, Barton HA, Hattis D, Tardif R, Krishnan K. Database for physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling: physiological data for healthy and health-impaired elderly. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2009; 12(1): 1-24.
- 61) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16(1): 31-41.
- 62) Lindbom L, Ribbing J, Jonsson EN. Perl-speaks-NONMEM (PsN)—a Perl module



- for NONMEM related programming. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004; 75(2): 85-94.
- 63) The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST. <http://mic.eucast.org/Eucast2/> Accessed November 26, 2019.
- 64) USP, UNASYN (ampicillin sodium/sulbactam sodium) Jan 2017. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/050608s044lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050608s044lbl.pdf) Accessed May 20, 2020.
- 65) Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7(11): 589-596.
- 66) Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(suppl 1): S42-S50.
- 67) Murray BE, Mederski-Samaroj B. Transferable beta-lactamase: a new mechanism for in vitro penicillin resistance in *Streptococcus faecalis*. *J Clin Invest.* 1983; 72(3): 1168-1171.
- 68) Murray BE, Church DA, Wanger A, Zscheck K, Levison ME, Ingeman MJ, Abrutyn E, Mederski-Samorajet B. Comparison of two beta-lactamase-producing strains of *Streptococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986; 30(6): 861-864.
- 69) Patterson JE, Farrel P, Zervos MJ. Time-kill kinetic studies of ampicillin/sulbactam for beta-lactamase-producing enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis Actions.* 1991; 14(6): 495-499.
- 70) Hoellman DB, Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activities and time-kill studies of selected penicillins,  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations, and glycopeptides against *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42(4): 857-861.

- 71) Gordon RJ. Administration of parenteral prophylactic beta-lactam antibiotics in 2014: a review. *Anesth Analg*. 2015; 120(4): 877-887.
- 72) Mouton JW, Theuretzbacher U, Craig WA, Tulkens PM, Derendorf H, Cars O. Tissue concentrations: do we ever learn? *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61(2): 235-237.
- 73) Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitset N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemother*. 2003; 49(6): 269-279.
- 74) 日本感染症学会・日本化学療法学会発行 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン 作成委員会. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019
- 75) Brook I. The role of beta-lactamase-producing-bacteria in mixed infections. *BMC Infect Dis*. 2009; 9: 202.
- 76) Yokoyama Y, Matsumoto K, Yamamoto H, Iguro Y, Imoto Y, Ikawa K, Morikawa N, Ishida S, Okano Y, Watanabe E, Shimodozono Y, Yamada K, Takeda Y. Pharmacokinetics of ampicillin-sulbactam and the renal function-based optimization of dosing regimens for prophylaxis in patients undergoing cardiovascular surgery. *J Infect Chemother*. 2012; 18(6): 878-882.
- 77) Yokoyama Y, Matsumoto K, Ikawa K, Watanabe E, Yamamoto H, Imoto Y, Morikawa N, Takeda Y. Pharmacokinetics of prophylactic ampicillin-sulbactam and dosing optimization in patients undergoing cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass. *Biol Pharm Bull*. 2015; 38(11): 1817-1821.
- 78) Valcke YJ, Rosseel MT, Pauwels RA, Bogaert MG, Van der Straeten ME. Penetration of ampicillin and sulbactam in the lower airways during respiratory infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; 34(6): 958-962.
- 79) Langdon G, Gueorguieva I, Aarons L, Karlsson M. Linking preclinical and clinical

- whole-body physiologically based pharmacokinetic models with prior distributions in NONMEM. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63(5): 485-498.
- 80) Tateda K, Ohno A, Ishii Y, Murakami H, Yamaguchi K. Surveillance of in vitro susceptibilities to levofloxacin and various antibacterial agents for 11,705 clinical isolates obtained from 65 centers in 2016. *The Japanese Journal of Antibiotics.* 2018; 298(40): 71-76.
- 81) J.-P. Li, C.-Z. Hua, L.-Y. Sun, H.-J. Wang, Z.-M. Chen, S.-Q. Shang. Epidemiological features and antibiotic resistance patterns of *Haemophilus influenzae* originating from respiratory tract and vaginal specimens in pediatric patients. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2017; 30(6): 626-631.
- 82) Shiro H, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Sunakawa K. Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2000-2001, 2004, 2007, 2010, and 2012: evaluation of the changes in drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* and patients' background factors. *J Infect Chemother.* 2015; 21(4): 247-256.
- 83) Wertzel H, Swoboda L, Joos-Würtemberger A, Frank U, Hasse J. Perioperative antibiotic prophylaxis in general thoracic surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 40(6): 326-329.
- 84) Song JY, Cheong HJ, Choi WS, Heo JY, Noh JY, Kim WJ. Clinical and micro-biological characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *J Med Microbiol.* 2011; 60: 605-611.
- 85) Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 848-854.
- 86) Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii* emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21: 538-582.
- 87) Shigemi A, Matsumoto K, Yaji K, Shimodozono Y, Takeda Y, Miyanochara H,

- Kawamura H, Orita M, Tokuda K, Nishi J, Yamada K. Correlation between meropenem and doripenem use density and the incidence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34: 589-591.
- 88) Corbella X, Ariza J, Ardanuy C, Vuelta M, Tubau F, Sora M, Pujol M, Gudiol F. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 1998; 42: 793-802.
- 89) Yokoyama Y, Matsumoto K, Ikawa K, Watanabe E, Shigemi A, Umezaki Y, Nakamura K, Ueno K, Morikawa N, Takeda Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of sulbactam against *Acinetobacter baumannii* in in vitro and murine thigh and lung infection models. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43(6): 547-552.
- 90) Yokoyama Y, Matsumoto K, Ikawa K, Watanabe E, Morikawa N, Takeda Y. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of sulbactam in patients with impaired renal function: dosing considerations for *Acinetobacter baumannii* infections. *J Infect Chemother*. 2015; 21(4): 284-289.
- 91) Jaruratanasirikul S, Wongpoowarak W, Wattanavijitkul T, Sukarnjanaset W, Samaeng M, Nawakitranngsan M, Ingviya N. Population Pharmacokinetics and pharmacodynamics modeling to optimize dosage regimens of sulbactam in critically ill patients with severe sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60(12): 7236-7244.
- 92) Jaruratanasirikul S, Nitchot W, Wongpoowarak W, Samaeng M, Nawakitranngsan M. Population pharmacokinetics and monte carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Pharm Sci*. 2019; 136: 104940.
- 93) Zhu W, Chu Y, Zhang J, Xian W, Xu X, Liu H. Pharmacokinetic and

pharmacodynamic profiling of four antimicrobials against *Acinetobacter baumannii* infection. *Microb Pathog.* 2020; 138: 103809.

- 94) 横山雄太, 松元一明, 渡辺英里香, 茂見茜里, 梅崎靖弘, 中村宏洋, 上野桂一郎, 奥野真理, 猪川和朗, 森川則文, 武田泰生. *Acinetobacter baumannii*によるマウス肺炎モデルを用いた sulbactam の部位特異的 PK-PD 解析. *TDM 研究.* 2013; 30(3): 194.
- 95) Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Poupelin JC, Saux MC, Chassard D, Allaouchiche B. Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med.* 2004; 30(5): 989-991.
- 96) Berkhout J, Melchers MJ, van Mil AC, Seyedmousavi S, Lagarde CM, Nichols WW, Mouton JW. Pharmacokinetics and penetration of ceftazidime and avibactam into epithelial lining fluid in thigh- and lung-infected mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(4): 2299-2304.
- 97) 岩田健太郎, 宮入烈 著: 抗菌薬の考え方、使い方 Ver.3. 2012 中外医学社 出版