

## 【原著・臨床】

## 市中および院内感染症に対する tazobactam/piperacillin の持続静注の検討

齊藤 繁紀<sup>1,2)</sup>・森下 剛久<sup>2,4)</sup>・水野 紘樹<sup>2,4)</sup>・野澤 健二<sup>3)</sup><sup>1)</sup> 名古屋大学医学系研究科病態内科学講座血液・腫瘍内科\*<sup>2)</sup> 愛知県厚生農業協同組合連合会昭和病院血液化学療法科<sup>3)</sup> 富山化学工業株式会社開発企画部解析グループ<sup>4)</sup> 愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院血液・腫瘍内科

(平成 20 年 4 月 30 日受付・平成 21 年 2 月 12 日受理)

【目的】 tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) 持続静注の有用性を検証するため、TAZ/PIPC 持続静注に対する臨床試験を行い、血中 PIPC 濃度を測定し、母集団薬物動態解析を行った。

【方法】2005 年 10 月から 1 年間に細菌感染症にて入院した患者を対象に、TAZ/PIPC (1:4 製剤, 5.0 g) 24 時間持続静注を施行し、有効性の評価を行った。同意が得られたものについて、投与翌日と投与後 3~5 日後に 2 ポイントの血中濃度を測定した。母集団薬物動態は Nonlinear Mixed Effects Model (NONMEM) を用いて解析した。

【結果】患者数 47 例(肝・胆道感染症 19 例, 呼吸器感染症 14 例, 尿路感染症 11 例, その他 3 例)。平均年齢 74.4 歳(中央値 78, 範囲 17~99)。臨床効果は著効 39 例, 有効 2 例, 無効 3 例, 判定不能 3 例で、有効率は 93.2% (41/44) であった。持続静注を行った患者 (14 例, 27 ポイント) と既発表の単回 30 分点滴が行われた健常人 (13 例, 80 ポイント) で合計 107 の採血データを用いて薬物動態を解析した。解析モデル構造は 2-コンパートメントモデルが適しており、得られた母集団平均パラメータは CL (L/h) =  $17.0 \times [\text{Ccr (mL/min)} / 70]^{0.499}$ ,  $V_1$  (L) = 11.7, Q (L/h) = 3.25,  $V_2$  (L) = 4.55 であった。この PK パラメータより計算した定常状態の PIPC 濃度は平均 9.69  $\mu\text{g/mL}$  であった。

【結論】得られた定常状態の PIPC 濃度は、尿路感染症, 胆道感染症, 呼吸器感染症の多くの菌をカバーできる値であり、臨床的な高い有効性を裏付けるものと考えられた。TAZ/PIPC 持続静注法は簡便であり、高い有用性が期待できる治療法である。

**Key words:** piperacillin, tazobactam, continuous infusion, population pharmacokinetics

近年、わが国においてカルバペネム系抗菌薬の使用量の増加に伴い、多剤耐性緑膿菌の増加、メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の出現等が問題となってきている。そのため、ペニシリン系抗菌薬の使用法の見直しが行われている。tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は抗緑膿菌ペニシリンである PIPC と  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤である TAZ の合剤であり、グラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌、緑膿菌と広域なスペクトルを有する抗菌薬であり、カルバペネム系抗菌薬に近い抗菌スペクトルを有する。日本では TAZ/PIPC 配合比 1:4 製剤、1 日投与量 5.0 g/日までのみが保険適応 (2008 年 10 月 1 日以降は 1:8 製剤) となっているが、欧米では TAZ/PIPC 配合比 1:8 製剤、1 日量 13.5~18 g/日が標準量として使用されている。現在までに、欧米では複数の無作為二重盲検比較試験、無作為比較試験にて複雑性尿路感染症<sup>1)</sup>、腹膜炎等の腹腔内感染症<sup>2,3)</sup>、院内肺炎<sup>4)</sup>、好中球減少時の発熱<sup>5)</sup>等に対して imipenem/cilastatin (IPM/CS) や cefepime と同等以上との結果が出て

おり、費用対効果も IPM/CS よりも優れるとの研究報告が多数存在している<sup>3)</sup>。

しかし、前述したようにこれらの研究報告は 1 日量 13.5 g (PIPC として 12.0 g) の話であり、日本で認められている 5.0 g (PIPC として 4.0 g) の投与量では適用できない。そこで、わが国においてこの有用な薬剤を使うにあたり、至適な投与方法を検討する必要があると考えられる。

TAZ/PIPC は  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬であり、その効果は time above MIC (T>MIC) の値が反映し、30% 以上で静菌的、50% 以上で殺菌的に作用するとされている<sup>6,7)</sup>。定常状態での血中濃度が MIC より高い値が得られる場合、理論的に T>MIC が最大となるのは持続静注である。実際、TAZ/PIPC は溶解後の安定性に優れているだけでなく、半減期が約 1 時間と短く、また post-antibiotic effect もほとんどない薬であるため持続静注が有用であると考えられる。近年、TAZ/PIPC の持続静注に関する文献が幾つか報告されており、高い有効

\*愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

性を示し、費用対効果も高いことが報告されている<sup>8-14,17)</sup>。

今回、日本の保険適応量における、TAZ/PIPC 持続点滴法の前向き臨床試験を実施し、臨床成績による評価と母集団薬物動態解析によるパラメータの算出により有用性を検討した。なお、母集団薬物動態解析のモデルの構築に際し、信頼性を高める目的で、本試験による持続点滴時の採血データに加えて、すでに発表されている健常人の単回点滴時のデータ<sup>15)</sup>も使用した。

## I. 材料と方法

### 1. 試験施設および試験期間

試験は愛知県厚生連昭和病院において2005年10月から2006年10月までの期間に実施した。

### 2. 対象患者

対象は市中発症あるいは院内発症の細菌感染症と診断された16歳以上の患者で、以下のような除外基準を設けた。

- ①  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬に対してアレルギーの既往のある患者。
- ② プロベネシド、メソトレキセート投与中の患者。
- ③ 過去にTAZ/PIPCあるいはPIPCに忍容性がないと判断された患者。
- ④ 予想される原因菌がTAZ/PIPCに耐性である患者。

### 3. 同意取得

本試験の参加にあたっては、本人および家族に対して、十分な問診、説明を行い、文書により同意を取得した。また、多くの高齢者が対象となることが予想されるため、自己にて意志決定ができないと判断された場合は、代諾者による同意を取得した。血中濃度の測定に関しては別の同意文書により説明し、同意が得られた場合のみ血中濃度測定のための採血を行った。

なお、本試験は院内倫理審査委員会(IRB)の承認を得るとともに「医薬品の臨床試験の実施基準(GCP)」を遵守し行った。

### 4. 薬剤投与量および投与方法

TAZ/PIPCを(1.0g/4.0g)を100~1,000mLの適当な補液に溶解し、24時間持続点滴を行った。アミノ酸製剤、ビタミン製剤などにて失活するおそれがあるため、他の薬剤の混注は禁止とした。

### 5. 抗菌薬の併用

本試験において、他の $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の併用は禁止としたが、他の系統の抗菌薬(アミノ配糖体系抗菌薬、ニューキノロン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、グリコペプチド系抗菌薬等)の併用について、制限は加えないこととした。

### 6. 血中濃度測定と採血スケジュール

血中濃度測定につき文書にて同意の得られた患者から、投与翌日、投与後3~5日後の2ポイントの採血を行い、血漿中のPIPC濃度を高速液体クロマトグラフィー法により測定した(JCLバイオアッセイ社にて測定)。

### 7. 観察項目について

TAZ/PIPC投与直前、投与翌日、投与後3~5日後、投与後7~10日後、投与後14日後に以下に述べる臨床検査を行い、臨床効果の評価を行った。TAZ/PIPC投与前には原因菌を同定するために可能な限りの培養検査を行うこととし、血液培養は必須とした。

臨床検査項目として赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、AST、ALT、LDH、BUN、Cr、アルブミン、CRPを測定した。また、尿路感染症では尿検査(沈渣を含む)を行った。

### 8. 評価項目

主要評価項目は定常状態のPIPC血中濃度測定に基づいた母集団薬物動態解析である。副次的評価項目は疼痛、発熱などの臨床症状と、白血球数、CRP、培養検査、胸部レントゲン、尿検査等、原疾患に適した検査を指標とした臨床的有効性の検討である。さらに、TAZ/PIPC持続静注に伴う副作用の発現、安全性について検討した。臨床効果判定については、治療開始後、5日以内に解熱し臨床症状の消失したものを著効、他の薬剤への変更を行わずに、感染症の治癒が得られたものを有効、他の抗菌薬への変更を必要とする、あるいは感染症による死亡を無効とした。

なお、TAZ/PIPCにて解熱し、臨床症状が消失した後、に経口抗菌薬へスイッチした症例は有効例に含めた。

### 9. 母集団薬物動態解析

今回の試験において得られた採血データと既発表の健康成人、高齢者(被験者13例、80点)における単回点滴の採血データ<sup>15)</sup>を用いて解析を行った。

薬物動態解析ソフトとしてNonlinear Mixed Effects Model(NONMEM ver.5)を用いて以下の検討を行った。

#### 1) モデルの検討

1-コンパートメントモデルには、NONMEM PREDPP サブルーチン ADVAN1, TRANS2 を、2-コンパートメントモデルには、ADVAN3, TRANS4 を用いて、母集団パラメータと目的関数値(OBJ)を推定した。なお、パラメータ推定の際の近似方法(解析アルゴリズム)は、First-order(FO)法を用いた。また、個別患者のパラメータおよび血漿中薬物濃度は、NONMEMプログラムのPOSTHOC オプションを用いて推定した。

#### (1) 構造モデル (Structure Model)

1-コンパートメントモデルは、全身クリアランス(CL)、分布容積(V)のパラメータを推定し、2-コンパートメントモデルは、全身クリアランス(CL)、分布容積(V<sub>1</sub>)、コンパートメント間のクリアランス(Q)、抹消の分布容積(V<sub>2</sub>)を推定した。

#### (2) 統計モデル (Statistical Model)

個体内変動は正規分布を仮定し、比例誤差モデル(式1)、または、等誤差モデル(式2)を用いた。

$$C_{ij} = C_{pred_{ij}} \times (1 + \varepsilon_{ij}) \quad (式1)$$

Table 1. Isolated organisms

Organisms	blood	sputum	urine	bile	pharynx	abscess	other	Total
Gram-positive bacteria	2	7	4	1	1	0	1	15
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)		3	1		1			5
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)		1						1
<i>Staphylococcus warneri</i>	1							1
<i>Enterococcus faecalis</i>			2	1				3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		2					1 <sup>a)</sup>	2
<i>Streptococcus intermedius</i>	1							1
<i>Streptococcus agalactiae</i>		1	1					2
Gram-negative bacteria	10	5	15	3	2	1	0	36
<i>Escherichia coli</i>	6		7	1				14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2		2	2	1	1		8
<i>Klebsiella ozaenae</i>		1						1
<i>Serratia marcescens</i>		1	3					4
<i>Enterobacter cloacae</i>	1							1
<i>Citrobacter freundii</i>		1						1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1	3		1			5
<i>Bacteroides fragilis</i>	1							1
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1						1
Total	12	12	19	4	3	1	1	51

<sup>a)</sup>*Streptococcus pneumoniae* antigen was detected in the urine.

$$C_{ij} = C_{pred_{ij}} + \varepsilon_{ij} \quad (\text{式 2})$$

( $C_{ij}$ : 被験者  $j$  の時間  $i$  における血漿中薬物濃度実測値  $C_{pred_{ij}}$ : 被験者  $j$  の時間  $i$  における血漿中薬物濃度推定値  $\varepsilon_{ij}$ : 平均 0, 分散  $\sigma^2$  に従う個体内変動を示す確率変数)

個体間変動は、対数正規分布を仮定した (式 3)。

$$P_j = P \times \exp(\eta_j) \quad (\text{式 3})$$

( $P_j$ : 被験者  $j$  におけるパラメータ  $P$ : 母集団パラメータ  $\eta_j$ : 平均 0, 分散  $\omega^2$  に従う個体間変動を示す確率変数)

## 2) モデル診断とバリデーション

構築したモデルと母集団薬物動態パラメータの妥当性を、以下の 2 通りの方法で検討し最終モデルとした。

- ①各患者の血漿中濃度の実測値 (DV) と母集団平均パラメータによる予測値 (PRED), および実測値とベイズ法により推定した予測値 (IPRED), さらに、投与後経過時間に伴う残差 (RES) および重みつき残差 (WRES) の診断プロットを作成し検討した。
- ②ブートストラップ法により 200 個の仮想データから各パラメータの推定値を計算し、元データを用いた時のパラメータ推定値と比較した。

## 10. 血漿中濃度シミュレーションおよび T>MIC の算出

最終モデルの母集団薬物動態パラメータを用いて、PIP2 2g×2回/日を 0.5 時間, 1 時間, 2 時間, 3 時間, 6 時間点滴および PIPC 4g/日持続点滴した時の血漿中

濃度推移をシミュレーションした。このシミュレーション結果に基づき、各 MIC 値における T>MIC% を算出した。

## II. 結 果

### 1. 患者

細菌感染症患者 47 例, 内訳は肝・胆道感染症 19 例, 呼吸器感染症 14 例, 尿路感染症 11 例, その他 3 例 (S 状結腸憩室炎 1 例, 急性虫垂炎 1 例, 急性膵炎 1 例)。平均年齢 74.4 歳 (中央値 78, 範囲 17~99)。TAZ/PIPC 投与日数の中央値は 10 日間 (1~18) であった。抗菌薬の併用は合計 14 例で行われ, その内訳は arbekacin 2 例, vancomycin 2 例, azithromycin 2 例, clindamycin 1 例, isepamicin 4 例, pazufloxacin 1 例, tosufloracin 2 例であった。

### 2. 臨床効果

判定不能 3 例 (前投薬があったもの, 皮疹にて中止したもの, 高度の認知症により持続静注困難にて中止したもの) を認め, 臨床効果の評価可能症例数は 44 例であった。全体での臨床効果は著効 39 例, 有効 2 例, 無効 3 例 (2 例は菌交代, 1 例は敗血症性ショックのため死亡) で, 有効率は 93.2% (41/44) であった。また, TAZ/PIPC 単剤治療例での有効率は 96.7% (29/30) であった。治療開始前の CRP はピーク値の中央値 12.45 mg/dL (範囲 2.4~42.2) から, 終了時の CRP の中央値 1 mg/dL (範囲 0.2~13) へと低下し, 高い有効性が確認された。治療開始前の培養検査より分離された菌の内訳を Table 1 に示

Table 2. Subject characteristic and blood sampling data

No.	Gender	Age (yr)	BW <sup>a)</sup> (kg)	Time <sup>b)</sup> (h)	Cr (mg/dL)	Ccr (mL/min)	PIPC concn. ( $\mu$ g/mL)	TAZ concn. ( $\mu$ g/mL)	Efficacy	Type of infection
1	F	83	36	26	0.9	27	3.408	0	excellent	Pyelonephritis
				98	0.7	35	3.849	0.201		
2	M	64	59	12	0.6	104	4.003	0.401	excellent	Liver abscess
				90	0.6	104	1.918	0		
3	M	78	45	15	1	39	3.589	0.368	excellent	Cholangitis
				111	0.9	43	7.903	0.871		
4	F	92	33	41	0.5	37	15.914	2.022	poor	Pneumonia
				113	0.5	37	8.517	1.338		
5	M	87	39	9	2.7	11	25.591	2.387	not evaluated	Pneumonia
				81	2.7	11	30.549	4.21		
6	F	89	35	20	0.9	23	14.765	1.307	good	Cholecystitis
				68	0.4	53	1.906	0		
7	M	72	40	17	0.6	63	3.041	0	excellent	Diverticulitis
				65	0.7	54	6.93	0.845		
8	M	89	55	17	3.3	12	15.911	4.2	excellent	Pyelonephritis
				65	1.3	30	17.467	5.451		
9	M	72	53	15.67	2	25	24.135	1.644	excellent	Cholangitis
				90.67	1	50	3.974	0.434		
10	F	85	36.7	16	0.5	48	7.338	0.813	not evaluated	Pneumonia
11	F	89	48	10	0.7	41	16.474	1.749	good	Cholecystitis
				106	0.8	36	22.715	3.107		
12	M	17	57.4	18.17	0.7	140	4.893	0.888	excellent	Appendicitis
				89.5	0.8	123	4.694	0.929		
13	M	36	97	12	1	140	5.056	0.802	excellent	Pancreatitis
				60	1	140	5.036	0.949		
14	F	88	44.9	13.5	0.5	55	18.020	3.453	excellent	Pneumonia
				85.5	0.4	69	18.478	3.670		

<sup>a)</sup>Body weight

<sup>b)</sup>Sampling time after first intravenous infusion

した。グラム陰性桿菌が約7割を占めており、血液培養陽性例10例、原因菌が判明したものは27例であった。

無効と判定された3例の内訳は尿路感染症1例、呼吸器感染症2例であった。尿路感染症で無効であった1例は83歳の複雑性腎盂腎炎の患者であり、敗血症性ショックの状態で来院され、血液培養より *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*)、*Escherichia coli*、尿培養から *K. pneumoniae* が検出された患者である。いずれの菌も TAZ/PIPC への感受性は非常に良好であったが、改善が得られず、翌日死亡した。呼吸器感染症で無効例が2例確認されたが、1例は92歳の脳梗塞に合併した誤嚥性肺炎の患者であり、治療前の喀痰培養検査からは *Pseudomonas aeruginosa* (MIC 値  $8 \mu\text{g/mL}$ )、*Klebsiella ozaenae* (MIC 値  $<1 \mu\text{g/mL}$ ) が検出された。初期には有効であったが、6日投与した時点で、当初の菌は消失したが、*Serratia marcescens* (MIC 値  $32 \mu\text{g/mL}$ ) へ菌交代が起こり、抗菌薬の変更を必要とした。もう1例は90歳の誤嚥性肺炎の患者であり、速やかに解熱し、臨床症状も改善したが、5日後に再度発熱を認め、喀痰培養より *Enterobacter cloacae*

(MIC 値  $32 \mu\text{g/mL}$ ) が検出され、抗菌薬の変更を必要とした。

薬剤が原因と思われる副作用は1例で皮疹の出現がみられ投与が中止となったのみであり、他には問題となるような副作用は認めず、安全に施行可能であった。

### 3. 血漿中の薬剤濃度

14例の血中濃度測定の同意が得られた。1例が皮疹出現のため投与が途中で中止となり、合計27点の血中濃度測定を行った。血中濃度測定が行われた14例の被験者背景、PIPC、TAZ 血漿中薬物濃度、感染症名の被験者別一覧表を Table 2 に示した。血中濃度の平均  $\pm$  標準偏差は PIPC  $10.96 \pm 8.39 \mu\text{g/mL}$ 、TAZ  $1.56 \pm 1.51 \mu\text{g/mL}$  であった。

### 4. 母集団薬物動態解析

#### 1) 投与スケジュールと採血ポイント

TAZ/PIPC 持続点滴した本試験の患者における PIPC 投与量は1日量4gで、点滴開始後3.5時間~111時間の間に2ポイントの採血を行い、被験者14例、計27点のデータを用いた。既発表の単回点滴データは PIPC 1g

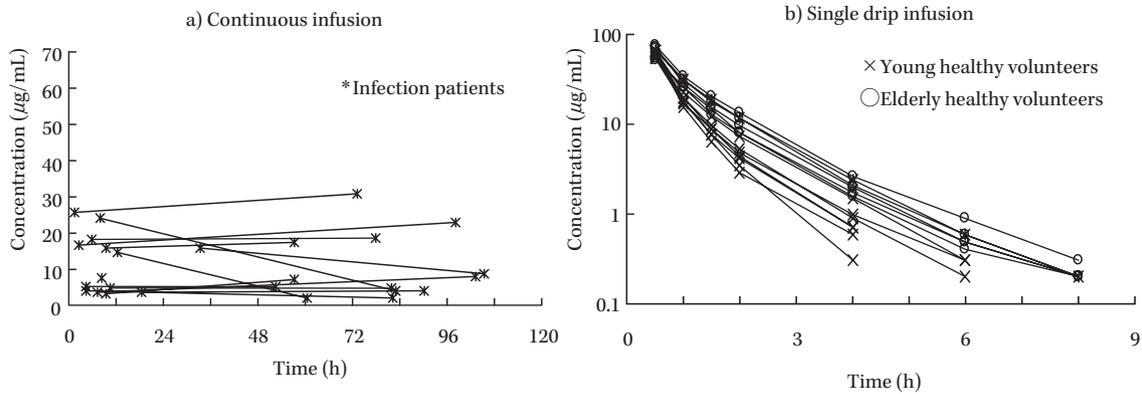


Fig. 1. Plasma piperacillin concentration versus time profile.

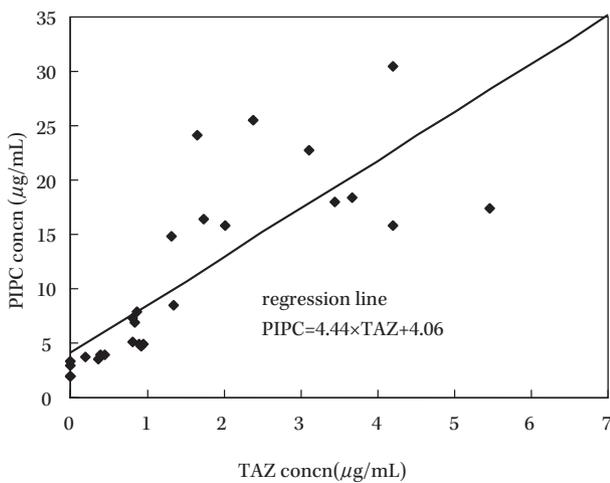


Fig. 2. Plasma piperacillin versus tazobactam concentration profile.

点滴後 0.5~8 時間で 7 ポイント採血により得られたもので、被験者 13 例、80 点であった<sup>15)</sup>。

## 2) 薬物動態推移

持続点滴が行われた感染症患者、健康な成人、高齢者に関して、それぞれの血漿中薬物濃度推移を Fig. 1a および 1b に示した。持続点滴を行った 2 例において 2 回の採血結果に大きな変動があり、血漿中濃度が治療前後で低下を認めた。

感染症患者の血漿中の TAZ と PIPC 濃度の関係を Fig. 2 に示した。各患者における採血時間ごとの TAZ と PIPC の濃度比は個体間でばらつきは大きい、約 1:4 であり PIPC の濃度は TAZ に対して直線的な相関を認めた ( $p < 0.001$ )。

## 3) 被験者の特性

被験者背景を Table 3 に示した。全被験者における年齢、体重、Ccr の平均 ± 標準偏差は、それぞれ  $61.3 \pm 25.9$  歳、 $54.6 \pm 13.6$  kg、 $71.9 \pm 38.4$  mL/min であった。また、持続点滴を行った本試験の感染症患者は単回点滴を行っ

た既発表の健康成人および高齢者<sup>15)</sup>に比べると、平均年齢は高く、体重および Ccr の平均は低かった。

持続点滴が行われた感染症患者については 14 例の血漿中薬物濃度と性別 (Gender)、年齢 (Age)、体重 (BW)、血清クレアチニン (Cr)、Ccr の被験者背景をもとに相関係数を求めた (Table 4)。PIPC の血漿中濃度は Cr および Ccr との間で相関が高かった。

## 4) モデルの検討

各モデルの母集団薬物動態パラメータおよび目的関数値 (OBJ) を Table 5 に示した。

1-コンパートメントモデルについては、model 110~122、2-コンパートメントモデルについては、model 210~222 に示した。また、個体内変動に比例誤差を用いたものが model 110~112 および model 210~212、等誤差を用いたものが model 120~122 および model 220~222 であり、それぞれのモデルに対して、Ccr を CL に等差的および等比的に付与した。

OBJ は 2-コンパートメントモデルの個体内変動に等誤差を用いた model 220~222 が小さく、そのなかでも Ccr を等比的に付与したモデル (model 221) が最も小さかった。ただし、採血数の問題で個体間変動における  $V_1$  と  $Q$  についての分散は算出できなかった。model 221 の母集団平均パラメータは、 $CL$  (L/h) =  $17.0 \times [Ccr$  (mL/min) / 70]<sup>0.499</sup>、 $V_1$  (L) = 11.7、 $Q$  (L/h) = 3.25、 $V_2$  (L) = 4.55 であり、個体内変動の CV% は  $\omega_{CL} = 35.8\%$ 、 $\omega_{V1} = 17.7\%$ 、個体内変動の CV% は 20.1% であった。

## 5) モデル診断とバリデーション

① model 221 の診断プロットとして、血漿中濃度における実測値 (DV) と予測値 (PRED) の関係を Fig. 3a に示した。また、実測値と Bayes (POSTHOC) 法による予測値 (IPRED) の関係を Fig. 3b に示した。実測値と予測値、ほぼ一致していた。さらに、投与後経過時間に伴う、残差 (RES) および重みつき残差 (WRES) について Fig. 3c, d に示した。いずれの残差も初回投与以降の経過時間で一様なばらつきを認めた。

Table 3. Subject characteristics in the population PK analysis

	All subjects		Continuous infusion <sup>a)</sup>		Single drip infusion <sup>b)</sup>	
	Mean±SD	Range	Mean±SD	Range	Mean±SD	Range
Gender (Males/Females)	21/6		8/6		13/0	
Age (yr)	61.3±25.9	(17-92)	74.4±22.2	(17-92)	47.2±22.5	(21-74)
Weight (kg)	54.6±13.6	(33-97)	48.5±16.4	(33-97)	61.3±4.2	(53.5-67)
Ccr (mL/min)	71.9±38.4	(11-144)	54.6±43.2	(11-140)	90.5±21.3	(66-144)

<sup>a)</sup>This study<sup>b)</sup> Kouya Shiba. Jpn. J. chemother. 2003; 52 (2): 76-86

Table 4. Correlation coefficient with subject characteristics

		PIPC ( $\mu$ g/mL)	Gender <sup>a)</sup>	Age (yr)	Weight (kg)	Cr (mg/dL)	Ccr (mL/min)
PIPC ( $\mu$ g/mL)	Pearson correlation	1	- 0.099	0.449	- 0.209	0.579	- 0.550
	Sig. (2-tailed)	.	0.625	0.019	0.297	0.002	0.003
Gender	Pearson correlation	- 0.099	1	- 0.534	0.509	0.456	0.323
	Sig. (2-tailed)	0.625	.	0.004	0.007	0.017	0.101
Age (yr)	Pearson correlation	0.449	- 0.534	1	- 0.687	0.135	- 0.878
	Sig. (2-tailed)	0.019	0.004	.	0.000	0.503	0.000
Weight (kg)	Pearson correlation	- 0.209	0.509	- 0.687	1	0.070	0.736
	Sig. (2-tailed)	0.297	0.007	0.000	.	0.729	0.000
Cr (mg/dL)	Pearson correlation	0.579	0.456	0.135	0.070	1	- 0.423
	Sig. (2-tailed)	0.002	0.017	0.503	0.729	.	0.028
Ccr (mL/min)	Pearson correlation	- 0.550	0.323	- 0.878	0.736	- 0.423	1
	Sig. (2-tailed)	0.003	0.101	0.000	0.000	0.028	.

<sup>a)</sup>Gender; 1 = Male, 0 = Female

② model 221 のパラメータとブートストラップ法による各パラメータの推定値を Table 6 に示した。各パラメータ推定値の平均はほぼ一致しており、モデルの妥当性が確認された。よって、model 221 を最終モデルとした。

#### 5. 血漿中濃度シミュレーションおよび T>MIC の算出

PIPC 4 g/日持続静注時の血漿中濃度の平均±標準偏差を最終モデルにより推定し Fig. 4 に示した。PIPC 4.0 g/日の持続点滴時の定常状態の血漿中濃度は 9.69  $\mu$ g/mL であった。また、点滴時間別の各 MIC 値における T>MIC% を Table 7 に示した。MIC 値で 4  $\mu$ g/mL で見てみると、30 分点滴では T>MIC% は 28% であるが、点滴時間を延長するに従い、T>MIC% は上昇し、持続静注時に最大となった。

### III. 考 察

母集団薬物動態解析における OBJ を指標にしたモデルの検討では、等誤差による個体内変動の 2-コンパートメントモデルが適しており、共変量として Ccr を等比的に付与することにより、モデルの適合性に大幅な改善が得られた。

Table 3, Fig. 1a において、No.6, 9 の患者で、2 回の

採血結果に大きな変動があるが、これらの患者はいずれも胆道感染から敗血症、腎不全の状態となっていた患者である。治療の奏効により、腎機能が改善したこと、胆道ドレナージの施行により胆道からのクリアランスが改善したことによる変化で説明できた。胆道閉塞では non renal CL が低下する可能性があり、注意が必要であると思われた。また、PIPC 血中濃度は、症例により大きなばらつきを認めた。Table 4 で示したように、PIPC 血中濃度は年齢、Ccr に有意な相関を認め、若年者や腎機能良好例では予想以上に血中濃度が低くなる可能性があり、そのような症例では投与量の増加が必要であると思われた。今回、TAZ については母集団薬物動態解析を行わなかったが、個体間の差はあるものの、PIPC 血中濃度と直線の相関関係が認められた。

最終モデルから計算した母集団パラメータ推定値は、CL が 17.0 L/h, V<sub>ss</sub> (V<sub>1</sub>+V<sub>2</sub>) が 16.25 L であった。Li らは、腹腔内感染症患者において、TAZ/PIPC 持続静注時の NONMEM を用いた母集団薬物動態解析のパラメータ (推定値±標準誤差) を算出しており、CL が 15.96±5.71 L/h, V<sub>ss</sub> が 22.25±4.55 L であり、PIPC 12 g 持続静注時の定常状態の PIPC 濃度は 35.31±12.15  $\mu$ g/mL であったと報告している<sup>13)</sup>。これは、今回の解析

Table 5. Summary of analysis of the population pharmacokinetic parameters of piperacillin

Model <sup>a)</sup>	Ccr <sup>b)</sup>	CL <sup>c)</sup>	V(V <sub>1</sub> ) <sup>d)</sup>	Q	V <sub>2</sub>	Ccr	$\omega_{CL}^2$	$\omega_{V_1}^2$	$\omega_Q^2$	$\omega_{V_2}^2$	$\sigma^2$	OBJ	
110	1-COM	NM	18.3	10.9	—	—	—	0.284	0.0084	—	—	8.44	431
111	Proportional	Power	18.3	11.0	—	—	0.480	0.108	0.0116	—	—	7.23	402
112		Proportional	17.5	11.1	—	—	0.157	0.114	0.0128	—	—	7.16	403
120	1-COM	NM	16.4	20.7	—	—	—	0.158	NA	—	—	0.188	416
121	Additive	Power	16.8	22.4	—	—	0.182	0.0521	NA	—	—	0.219	405
122		Proportional	16.2	21.3	—	—	0.0236	0.104	NA	—	—	0.197	413
210	2-COM	NM	16.7	9.11	8.67	4.03	—	0.263	0.0156	NA	NA	5.79	403
211	Proportional	Power	16.2	14.6	13.1	5.27	1.36	0.322	0.788	NA	0.0296	1.51	377
212		Proportional	18.3	10.1	2.70	7.93	0.233	0.177	0.0222	NA	127	1.30	363
220	2-COM	NM	19.2	10.8	3.14	4.28	—	0.389	NA	0.0004	NA	0.0897	291
221	Additive	Power	17.0	11.7	3.25	4.55	0.449	0.128	NA	NA	0.0313	0.0405	240
222		Proportional	15.8	11.6	3.36	4.70	0.115	0.130	NA	NA	0.0363	0.0388	252

<sup>a)</sup>Structural model: 1-COM; 1-compartment model, 2-COM; 2-compartment model,

Intra-individual (residual) variability: Proportional; Proportional error model, Additive; Additive error model

<sup>b)</sup>Covariate model. Power and proportional function forms were used for covariate (Ccr) analyses.

<sup>c)</sup>Population pharmacokinetic parameter estimates and their variance

CL: clearance (L/h)

V: volume of distribution (L)

V<sub>1</sub>: volume of distribution in the central compartment (L)

Q: inter-compartmental clearance (L/h)

V<sub>2</sub>: volume of distribution in the peripheral compartment (L)

$\omega^2$ : variance of inter-individual variability

$\sigma^2$ : variance of intra-individual (residual) variability

<sup>d)</sup>1-COM; V, 2-COM; V<sub>1</sub>

OBJ = objective function, NM = not modeled, NA = not applicable

とほぼ同様の結果であり、今回の解析結果は妥当であったものと思われる。また、日本での第 I 相臨床試験時の CL は  $17.9 \pm 0.7$  L/h であり<sup>16)</sup>、今回の値に近似している。一方で、Buck らによる TAZ/PIPC 持続静注時の薬物動態解析では CL は 8.9 L/h であり、PIPC 8 g 持続静注時の血中濃度は  $39 \mu\text{g/mL}$  に達すると報告している<sup>11)</sup>。この結果は、われわれの試験における定常状態血中濃度の倍に達する値である。同様に低い CL を示した研究として、Facca らは 12 g 持続点滴時の定常状態の平均濃度が  $53 \mu\text{g/mL}$  に達すると報告している<sup>17)</sup>。彼らのモデルでは PIPC の non renal CL が 2.1 L/h と非常に低い値を示している。日本での健常人での non renal CL は 8.9 L/h であり<sup>16)</sup>、その他の過去のデータに比べてもとても低い値である。人種差や適応したモデルの差異等により、non renal CL が異なる可能性が考えられる。日本人においては今回得られた薬物動態パラメータが適していると考えられる。

今回の臨床試験における原因菌として *E. coli*, *K. pneumoniae* が多く、さらにこれらの菌種は血液培養から検出されている。当院における、*E. coli*, *K. pneumoniae* および penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) の MIC<sub>90</sub> は  $4 \mu\text{g/mL}$  である。日本の保険適応量である TAZ/PIPC 5 g/日 (PIPC 4 g/日) の投与では、これら菌種の MIC<sub>90</sub>  $4.0 \mu\text{g/mL}$  では通常の 30 分~1 時間点滴で

は T>MIC は 30% 前後であり、かろうじて静菌作用が期待されるのみであるが、4 g/日の持続静注を行うことにより、母集団パラメータから算出された定常状態濃度の予測値は  $9.69 \mu\text{g/mL}$  であった。さらに、実測値 27 ポイントの平均±標準偏差は  $10.97 \pm 8.39 \mu\text{g/mL}$  であり、ばらつきが大きいものの、これら菌種に対してはほぼ 100% の T>MIC が得られ、最大効果が期待される。このことは今回の試験の臨床成績からも支持される。

今回の試験において、院内肺炎では *P. aeruginosa* (MIC 値  $8 \mu\text{g/mL}$ )、*S. marcescens* (MIC 値  $<1 \mu\text{g/mL}$ )、*Citrobacter freundii* (MIC 値  $4 \mu\text{g/mL}$ ) を原因菌とした肺炎を 1 例ずつ認めたとはいえ、いずれの場合も幸い菌は消失した。しかし、2 例の呼吸器感染症での無効例はいずれも TAZ/PIPC に対する MIC が非常に高い細菌を含む混合感染例と考えられ、速やかな菌交代を来した。当院における *P. aeruginosa*, *S. marcescens* といった院内肺炎の主な原因菌の MIC<sub>90</sub> は  $16 \sim 64 \mu\text{g/mL}$  であり、これらの菌を十分にカバーするためには投与量が足りず、TAZ/PIPC 10~15 g/日 (PIPC 8~12 g/日) の持続静注を必要とすると思われる。

持続静注法の問題点の一つとして、血中濃度の上昇に時間がかかることが挙げられる。今回の解析でも血中濃度  $8 \mu\text{g/mL}$  に達するのに約 1 時間 30 分かかっている。これは、ローディングドーズとして TAZ/PIPC ( $0.5 \text{ g/2}$

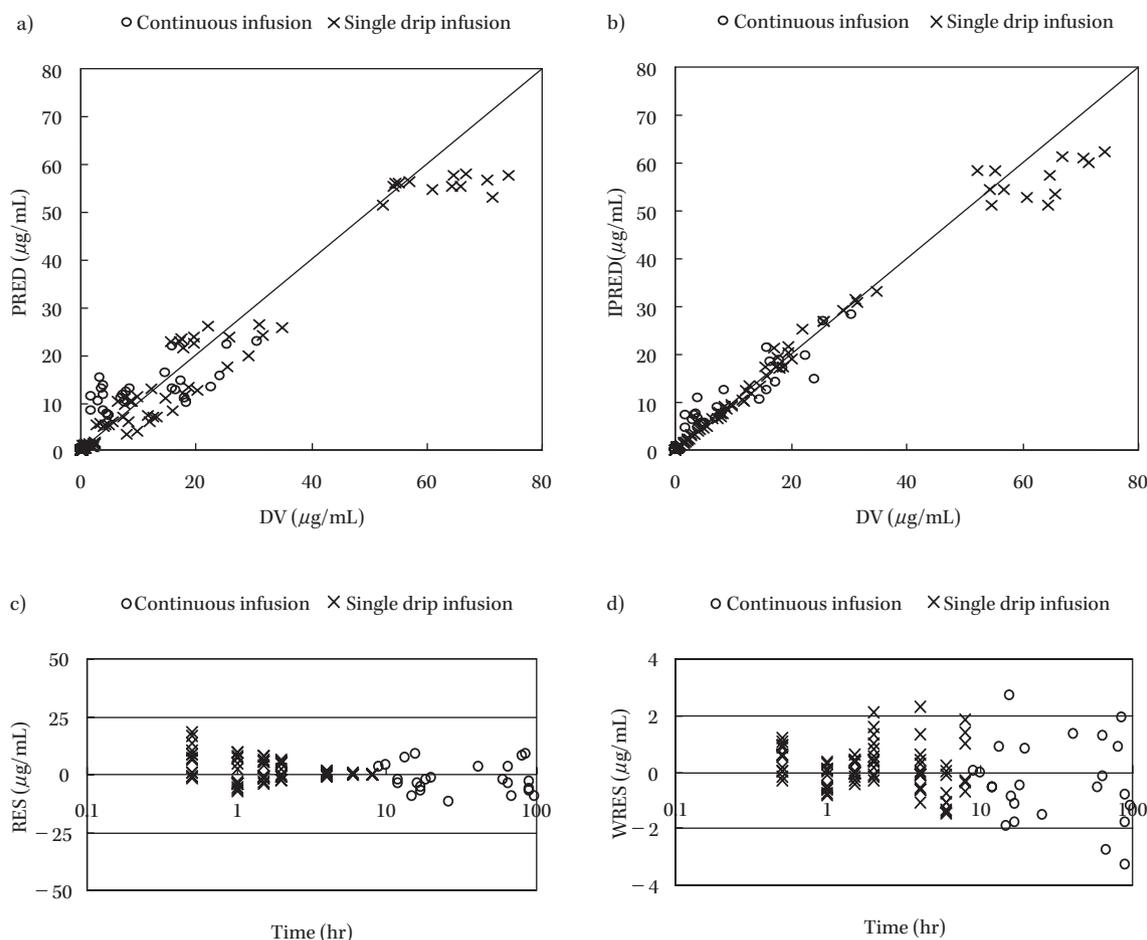


Fig. 3. Diagnostic plots of the final population PK model (model221).

Abbreviations: DV; Observed Data, PRED; Predicted Data based on population parameter estimates, IPRED; Individual Predicted Data based on individual empirical Bayes parameter estimates, RES; Residual, WRES; Weighted Residual

- Relationship between the observed PIPIC plasma concentrations and predicted concentrations based on the final population PK model
- Relationship between the observed PIPIC plasma concentrations and individual predicted concentrations after Bayesian fitting using the Final Model
- Residuals between the observed PIPIC plasma concentrations and predicted concentrations based on the final population PK model vs. time after PIPIC administration
- Weighted residuals between the observed PIPIC plasma concentrations and predicted concentrations based on the final population PK model vs. time after PIPIC administration

g) 30分点滴を用いることにより解決できる。二つめの問題点として、患者が24時間点滴のために拘束されてしまうという点が挙げられる。しかし、TAZ/PIPCのターゲットとなると思われる疾患は、入院が必要な高齢者が多いため、多くの場合持続点滴を必要としており、今回の臨床試験でも特に不便は感じられなかった。

過去に持続点滴静注法の有用性を検討した報告は多数認められている。古くはBodeyらが癌患者の発熱に対し、carbenicillin(間欠投与)+cefamandole(間欠投与vs 持続投与)の比較を行っている<sup>18)</sup>。この報告ではdocumented infectionでの治癒率は2群間で差を認めなかったが、重度の好中球減少患者に絞って解析すると有意に持続投与の治癒率が高いことが知られている。また、

Lorenteらはグラム陰性桿菌による人工呼吸器関連肺炎に対してmeropenemの持続点滴と間欠投与を比べ、治癒率は有意に持続点滴が優れており、それはMIC>0.5 μg/mLの菌で顕著であったことを報告している<sup>19)</sup>。点滴時間の延長についての検討ではLodiseらが緑膿菌感染症を対象とした後ろ向きコホート研究で、TAZ/PIPC 3.375 g 30分点滴1日4~6回投与と、TAZ/PIPC 3.375 g 4時間点滴1日3回投与を比較し、APACHE-II score<17の軽症例では2群間で差を認めなかったが、APACHE-II score≥17の重症例では有意に死亡率が低く、入院期間が短かったことを報告している<sup>20)</sup>。これらの研究から、特に重症例に於いて高いT>MICが必要であることが示唆される。軽症の感染症であれば静菌作用の

Table 6. Bootstrap validation of the estimated population pharmacokinetic parameters in the final model

Parameter <sup>a)</sup>	Final model estimate	Bootstrap		
	Estimate±SE	Mean <sup>b)</sup> ±SD	Median	95%CF <sup>c)</sup> (lower, upper)
CL	17.0±1.1	19.1±2.1	18.6	(18.8, 19.4)
V <sub>1</sub>	11.7±0.4	11.3±0.6	11.2	(11.3, 11.4)
Q	3.25±0.26	3.18±0.49	3.16	(3.11, 3.25)
V <sub>2</sub>	4.55±0.38	3.98±0.39	3.99	(3.93, 4.04)
Ccr	0.450±0.087	0.425±0.229	0.444	(0.393, 0.457)
$\omega_{CL}^2$	0.128±0.032	0.176±0.088	0.161	(0.164, 0.188)
$\omega_{V_2}^2$	0.0313±0.0157	0.0042±0.0091	0.0003	(0.0029, 0.0054)
$\sigma^2$	0.0404±0.0142	0.0409±0.0146	0.0376	(0.0389, 0.0430)

<sup>a)</sup>Parameter, population mean parameters

<sup>b)</sup>Mean of 200 bootstrap repetitions

<sup>c)</sup>95%CI, 95% confidence interval

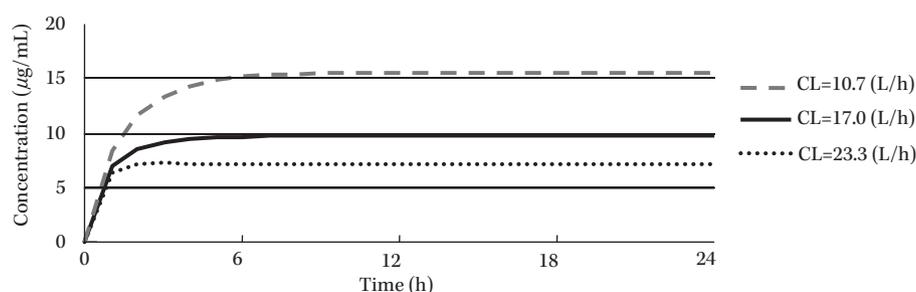


Fig. 4. Estimated mean plasma concentration (±SD) of piperacillin vs. time profile during continuous infusion (piperacillin 4 g/day).

Table 7. Comparison of the calculated percentages of the time above MIC for tazobactam/piperacillin with the infusion time

MIC ( $\mu$ g/mL)	Infusion time (h) <sup>a)</sup>					
	0.5	1	2	3	6	24
16	15%	17%	22%	27%	38%	0%
8	21%	23%	28%	33%	53%	94%
4	28%	31%	36%	41%	60%	99%
1	48%	50%	55%	60%	78%	100%
0.25	69%	71%	76%	81%	98%	100%
0.125	79%	82%	87%	92%	100%	100%

<sup>a)</sup>0.5 ~ 6 h: Intermittent administration (piperacillin 2 g, every 12 h) 24 h: Continuous infusion (piperacillin 4 g/day)

得られる  $T > MIC$  30% を目標とすれば良いため、通常の投与方法と持続静注法の差は少なくなってしまうが、重症感染症では  $T > MIC$  50% 以上が必要となり、そのような重症例において持続静注法が優れている可能性がある。

現在までに  $\beta$  ラクタム薬ではどのような投与方法を行えば、耐性化を抑制できるかは明らかにされていない。Tam らは *in vitro* の系ではあるが、meropenem においては、緑膿菌の耐性化を抑制するためには  $T > MIC$  100%

が必須であり、なおかつ最小血中濃度 (C minimum) と MIC の比が重要であると報告している<sup>21)</sup>。持続静注法は同等の投与量であれば C minimum が最大となる投与方法である。MIC が血中濃度以上の菌を選択する心配はあるが、十分な投与量を用いることにより、新たな耐性化は阻止できる可能性がある。

TAZ/PIPC 持続静注法は非常に簡便であり、高い有用性が期待される治療方法である。日本は他の国に比べてきわめてカルバペネム系抗菌薬の使用量が多く、耐性菌の増加が懸念されており、使用抑制が望まれている。TAZ/PIPC はカルバペネム系抗菌薬と抗菌スペクトルが類似しており、適切な使用によりカルバペネム系抗菌薬の使用を控えられると考えられる。2008年10月1日にゾシン® TAZ/PIPC (1:8) 4.5 g 製剤が上市され、ようやく日本においても海外と同等の量を投与できるようになった。この投与量での持続点滴の有効性についても院内肺炎を中心に検討する必要があると思われる。

尚、本論文の要旨は第55回日本化学療法学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Naber K, Savov O, Salmen H: Piperacillin 2g/tazobactam 0.5g is as effective as imipenem 0.5g/cilastatin 0.5g for the treatment of acute uncomplicated

- pyelonephritis and complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 95-103
- 2) Erasmo A, Crisostomo A, Yan L, Hong Y, Lee K, Lo C: Randomized comparison of piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of patients with intra-abdominal infection. *Asian J Surg* 2004; 27: 227-35
  - 3) Dietrich E, Schubert B, Ebner W, Daschner F: Cost efficacy of tazobactam / piperacillin versus imipenem / cilastatin in the treatment of intra-abdominal infection. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 79-94
  - 4) Schmitt D, Leitner E, Welte T, Lode H: Piperacillin/tazobactam vs imipenem/cilastatin in the treatment of nosocomial pneumonia—a double blind prospective multicentre study. *Infection* 2006; 34: 127-34
  - 5) Bow E, Rotstein C, Noskin G, Laverdiere M, Schwarzer A, Segal B, et al: A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 447-59
  - 6) Drusano G: Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (Suppl 1): S42-50
  - 7) Turnidge J: The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 10-22
  - 8) Grant E, Kuti J, Nicolau D, Nightingale C, Quintiliani R: Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 471-83
  - 9) Burgess D, Waldrep T: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. *Clin Ther* 2002; 24: 1090-104
  - 10) Florea N, Kotapati S, Kuti J, Geissler E, Nightingale C, Nicolau D: Cost analysis of continuous versus intermittent infusion of piperacillin-tazobactam: a time-motion study. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 2321-7
  - 11) Buck C, Bertram N, Ackermann T, Sauerbruch T, Derendorf H, Paar W: Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam: intermittent dosing versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 62-7
  - 12) Kotapati S, Kuti J, Geissler E, Nightingale C, Nicolau D: The clinical and economic benefits of administering piperacillin-tazobactam by continuous infusion. *Intensive Crit Care Nurs* 2005; 21: 87-93
  - 13) Li C, Kuti J, Nightingale C, Mansfield D, Dana A, Nicolau D: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 388-95
  - 14) Lau W, Mercer D, Itani K, Nicolau D, Kuti J, Mansfield D, et al: Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3556-61
  - 15) 柴 孝也: 高齢者における piperacillin の体内動態の検討。 *日化療会誌* 2003; 52: 76-86
  - 16) 松本慶蔵, 永武 毅, 大石和徳, 天本敏昭, 浦江隆次, 入江 伸, 他: Tazobactam/Piperacillin の臨床第 I 相試験。 *Chemotherapy* 1994; 42: 282-99
  - 17) Facca B, Triesenberg S, Barr L: Population pharmacokinetics of continuous infusion piperacillin-tazobactam. *Journal of Infectious Disease Pharmacotherapy* 2002; 5: 51-67
  - 18) Bodey G, Ketchel S, Rodriguez V: A randomized study of carbenicillin plus cefamandole or tobramycin in the treatment of febrile episodes in cancer patients. *Am J Med* 1979; 67: 608-16
  - 19) Lorente L, Lorenzo L, Martín M, Jiménez A, Mora M: Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 219-23
  - 20) Lodise T J, Lomaestro B, Drusano G: Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 357-63
  - 21) Tam V H, Schilling A N, Neshat S, Poole K, Melnick D A, Coyle E A, et al: Optimization of meropenem minimum Concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemoter* 2005; 49: 4920-7

## Population pharmacokinetics and efficacy of tazobactam/piperacillin during continuous infusion in patients with community acquired and nosocomial infection

Shigeki Saito<sup>1,2)</sup>, Yoshihisa Morishita<sup>2,4)</sup>, Hiroki Mizuno<sup>2,4)</sup> and Kenji Nozawa<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai, Showa-ku, Nagoya, Aichi, Japan

<sup>2)</sup> Department of Hematology and Oncology, JA Aichi Showa Hospital

<sup>3)</sup> Development Management Biostatistics Group, Toyama Chemical Co., Ltd

<sup>4)</sup> Department of Hematology and Oncology, JA Aichi Konan Kosei Hospital

[Purpose] The population pharmacokinetics of piperacillin was investigated to verify the usefulness of continuous infusion of tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) in patients with bacterial infection. Clinical efficacy was evaluated as a secondary endpoint.

[Patients and method] This study was conducted from October 2005 to October 2006 in JA Aichi Showa Hospital. Hospitalized patients who were clinically or bacteriologically diagnosed as having bacterial infection were eligible. Patients received continuous infusion of TAZ/PIPC (5 g) over 24 h. Blood samples were obtained on the following day and 3–5 days later from patients who consented to the examination of the serum level of piperacillin. The population pharmacokinetics of piperacillin was generated by a nonlinear mixed effects model using the NONMEM program.

[Results] A total of 47 patients were enrolled in the study (hepatobiliary infection, 19; urinary tract infection, 14; respiratory tract infection, 11; others, 3). Clinical response was excellent in 39 patients, good in 2, poor in 3, and not evaluated in 3 patients. The efficacy rate was 93.2% (41/44). Measurement of the blood levels was carried out in 14 patients. Population pharmacokinetic analysis was performed using a total of 107 points, including 14 patients (27 points) who received continuous infusion and 13 healthy volunteers (80 points) who received 30-minutes infusion of TAZ/PIPC. The 2-compartment model fitted best for the analysis of PK. The final formulae used for the mean population parameters were:  $CL (L/h) = 17.0 \times [Ccr (mL/min)/70]^{0.499}$ ,  $V_1 (L) = 11.7$ ,  $Q (L/h) = 3.25$  and  $V_2 (L) = 4.55$ . The steady-state concentration of piperacillin calculated from these pharmacokinetic parameters was  $9.69 \mu g/mL$ , on average.

[Conclusion] The estimated PIPC concentration at steady-state during continuous infusion of TAZ/PIPC in this study was high enough to overcome the main pathogens causing infections of urinary tract, biliary tract and respiratory tract, which supports the clinical usefulness of this dosing method.