

## 【原著・臨床】

## Biapenem の感染症患者および健康成人における母集団薬物動態解析

佐藤 信雄・田中由香利・渋谷 幸代・芝崎 茂樹

明治製菓株式会社医薬開発部門動態安全性研究所薬物動態研究室\*

(平成 17 年 9 月 13 日受付・平成 17 年 12 月 9 日受理)

成人感染症患者等および健康成人において得られたカルバペネム系薬 biapenem (BIPM) の血漿中濃度を、Nonlinear Mixed Effects Model (NONMEM) を用いて解析し、母集団薬物動態パラメータを算出した。解析には、成人感染症患者等および健康成人の計 66 例、384 ポイントの血漿中濃度および患者背景を用いた。薬物動態モデルとしては点滴静注時の 2-コンパートメントモデルを使用し、BIPM の薬物動態に影響を与える共変量として年齢 (Age)、体重 (Wt)、およびクレアチニン・クリアランス (Ccr)、ならびに因子として薬物動態に対する疾患の有無の影響を検討した。その結果、全身クリアランス (CL) には Ccr の、体循環血コンパートメントの分布容積 (V1) には Wt の影響が認められた。末梢循環血コンパートメントの分布容積 (V2) には Wt の影響は見出されなかった。これらの結果をふまえて母集団薬物動態解析を行った結果、BIPM の母集団平均パラメータは  $CL = 0.0720 \times Ccr + 3.04$  (L/h)、 $V1 = 0.0990 \times Wt$  (L)、体循環血コンパートメントと末梢循環血コンパートメントの間の移行クリアランス (Q) = 13.5 (L/h)、 $V2 = 7.00$  (L) であった。内部バリデーション法の一つである Bootstrap 法によって、モデルバリデーションを行った結果、確立したモデルは妥当であると考えられた。また、求めた母集団平均パラメータよりシミュレーションした血漿中濃度推移および MIC を用いて、種々の想定患者背景における Time above MIC (T>MIC) (%) を推定し、BIPM の投与設計を考案するうえでの一助となる一覧表を作成した。

**Key words:** biapenem, population pharmacokinetics, NONMEM, Time above MIC

カルバペネム系薬である biapenem (BIPM) は、グラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌に対して優れた抗菌力を示す<sup>1)</sup>。また、カルバペネム系薬を分解するヒトデヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) にきわめて安定であり<sup>2)</sup>、かつ腎毒性が弱いため、単剤での投与が可能である。さらに、高齢者においても、腎機能に著しい低下が見られない限り、投与量の調整の必要がなく<sup>3)</sup>、高齢者に対しても使いやすい薬剤である。BIPM の用法・用量は 300 mg×2 回/日、0.5~1 時間点滴静注である<sup>4)</sup>が、BIPM の効果を最大限に発揮させ、適正使用をさらに推奨するためには、母集団薬物動態パラメータを用いて患者個人の血漿中濃度を推定し、個別の投与設計を行う必要がある。これまで、BIPM について臨床データを用いた成人における母集団薬物動態解析 (population pharmacokinetic analysis) の検討はなされておらず、BIPM の母集団薬物動態パラメータは確立されていない。そこで、われわれは成人感染症患者等および健康成人の血漿中濃度を用いて、BIPM の母集団薬物動態パラメータの算出を行った。

近年、Craig ら<sup>5-7)</sup>は、抗菌薬の非臨床試験における pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 解析が、臨床における有効性を予測するのに有用であることを提唱してい

る。BIPM においては、緑膿菌を用いたマウス大腿部感染モデルによる PK/PD 試験の結果から、有効性は time above MIC (T>MIC) に相関し、臨床においても T>MIC が有効性に関連する PK/PD パラメータであることが推測された<sup>8)</sup>。このことから、上記で算出した母集団平均パラメータを用いて、種々の想定患者背景における血漿中濃度をシミュレーションし、各種 MIC に対する T>MIC を推定することにより、BIPM の投与設計を考案するうえでの一助となる情報の創出を試みた。

## I. 材料と方法

### 1. 解析対象データ

1991 年 2 月から 1993 年 6 月の期間に実施された BIPM の臨床試験等における感染症患者 (48 例)、腎機能低下患者、胸水貯留患者および産婦人科領域の患者 (12 例)、ならびに健康成人 (6 例) の血漿中濃度 (Fig. 1) を解析対象<sup>9-18)</sup>とした。解析対象の症例数は計 66 例、血漿中濃度は計 384 ポイントであった。血漿中濃度のポイント数の内訳は、感染症患者が 237 ポイント、腎機能低下患者、胸水貯留患者および産婦人科領域の患者が 81 ポイント、ならびに健康成人が 66 ポイントであった。用法・用量は 300 mg/回、0.5 時間点滴が 37 例、300 mg/回、1

\*神奈川県横浜市港北区師岡町 760

時間点滴が16例、600 mg/回、0.5時間点滴が2例、600 mg/回、1時間点滴が11例であった。薬物動態パラメータの共変量として年齢 (Age; year), 体重 (Wt; kg) およびクレアチニン・クリアランス (Ccr; mL/min) を、因子としては薬物動態に対する疾患の有無の影響 (感染症患者、腎機能低下患者、胸水貯留患者および産婦人科領域の患者を疾患ありの群、健康成人を疾患なしの群の2群に分類した) を検討した。Ccr に関しては、実測値のある場合は実測値を、実測値のない場合は Age, Wt, 血清ク

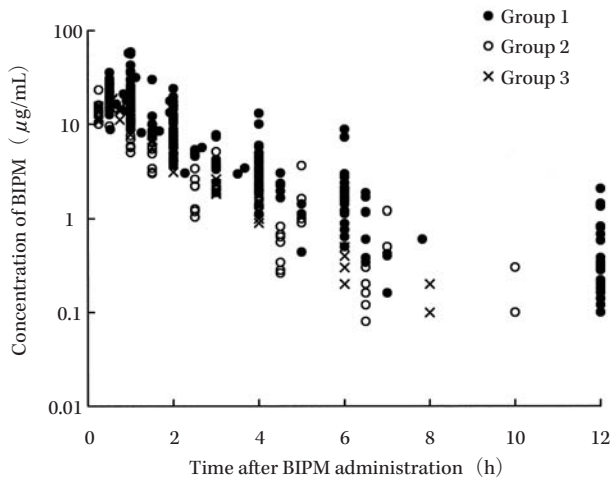


Fig. 1. Plasma concentrations of BIPM (66 subjects, 384 points).

Group 1: Patients with infection.

Group 2: Patients with renal dysfunction or pleural effusion and patients with obsteric and gynecological infections.

Group 3: Healthy subjects.

レアチニン値 (Scr; mg/dL) および性別を用いて、以下の Cockcroft-Gault の式<sup>19)</sup>により算出した。

$$\text{Ccr} = (140 - \text{Age}) \times \text{Wt} / (\text{Scr} \times 72) \quad (\text{男性})$$

$$\text{Ccr} = (140 - \text{Age}) \times \text{Wt} / (\text{Scr} \times 72) \times 0.85 \quad (\text{女性})$$

対象患者の概要を Table 1 に示した。

## 2. 解析方法

BIPM の母集団薬物動態解析には Nonlinear Mixed Effects Model (NONMEM, Version V Level 1.0, PREDDP Ver. IV Level 1.0) を用いた。薬物動態モデルは、赤池の情報量基準 (AIC)<sup>20)</sup> を指標に選択した。また、誤差モデルとして、薬物動態パラメータの個体間変動に関しては相対誤差モデルを、血漿中濃度の個体内変動に関しては絶対誤差モデルを使用した。

誤差モデル

$$P_i = \bar{P} \times \text{Exp}(\eta_i)$$

$$Cp_{ij} = \hat{C}p_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

ここで、 $P_i$  : 個人の薬物動態パラメータ

$\bar{P}$  : 薬物動態パラメータの母集団平均値

$Cp_{ij}$  : 個人の血漿中薬物濃度

$\hat{C}p_{ij}$  : 血漿中濃度の推定値

$\eta_i$  : 薬物動態パラメータの個体間変動の相対誤差 (平均 0, 分散  $\omega^2$  の正規分布に従う)

$\varepsilon_{ij}$  : 血漿中濃度の個体内変動の絶対誤差 (平均 0, 分散  $\sigma^2$  の正規分布に従う)

### 1) 薬物動態モデルの選択

共変量および因子を含まない固定効果モデル (Basic Model) において、薬物動態モデルとして NONMEM の 1-コンパートメント点滴静注モデル (ADVAN 1, TRANS 2) および 2-コンパートメント点滴静注モデル

Table 1. Patient demographic profiles

Covariates	Group 1 (n = 48)	Group 2 (n = 12)	Group 3 (n = 6)	Total (n = 66)
Age (year)				
Mean (SD)	64 (14)	55 (24)	21 (1)	58 (20)
Min-Max	18-96	18-81	20-22	18-96
Wt (kg)				
Mean (SD)	52.8 (10.2)	47.3 (8.3)	67.5 (13.1)	53.1 (11.2)
Min-Max	34.5-74.0	34.0-63.5	57.0-90.0	34.0-90.0
Scr (mg/dL)				
Mean (SD)	1.14 (1.61)	0.54 (0.14)	1.02 (0.04)	1.02 (1.39)
Min-Max	0.45-10.90	0.30-0.70	1.00-1.10	0.30-10.90
Ccr* (mL/min)				
Mean (SD)	68.1 (28.0)	93.4 (32.5)	109.2 (16.5)	76.4 (31.1)
Min-Max	4.4-152.9	57.3-167.8	94.2-134.1	4.4-167.8

Group 1: Patients with infection

Group 2: Patients with renal dysfunction or pleural effusion and patients with obsteric and gynecological infections

Group 3: Healthy subjects

\* Values calculated based on the Cockcroft-Gault equation

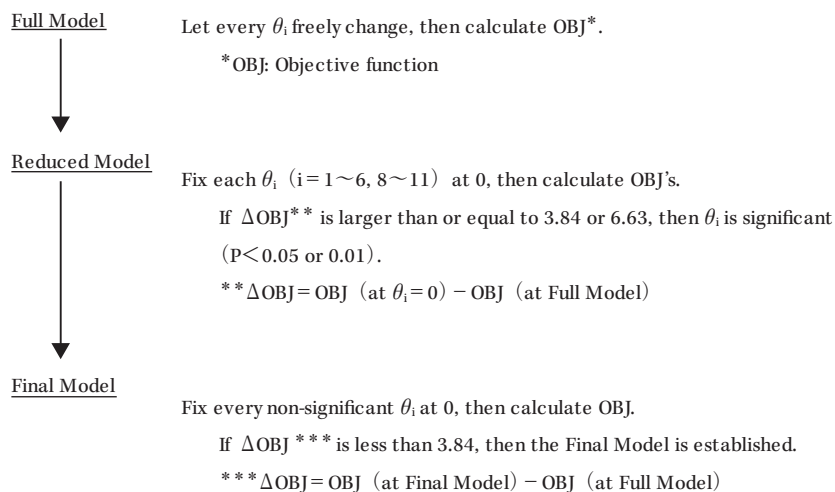


Chart 1. Methodology for building fixed effects model.

(ADVAN 3, TRANS 4)を用いてそれぞれ解析対象データを解析し、どちらの薬物動態モデルが妥当であるか検討した。薬物動態モデルは、以下に示した AIC<sup>20)</sup>が小さいモデルを選択した。

$$\text{AIC} = \text{OBJ} + 2 \times (p + e + g)$$

ここで、OBJ: 目的関数

- p : 固定効果パラメータ ( $\theta$ ) の数
- e : 個体間変動の変量効果パラメータ ( $\eta$ ) の数
- g : 個体内変動の変量効果パラメータ ( $\varepsilon$ ) の数

## 2) 薬物動態パラメータと共変量の関係

1) で選択した薬物動態モデルを用いて、Basic Modelにおいて算出した母集団薬物動態パラメータおよび各患者の血漿中濃度からベイジアン法により各患者の薬物動態パラメータを推定し、共変量との相関関係を検討した。

## 3) 固定効果モデルの Full Model の設定

薬物動態パラメータと共変量および因子を関連づけた固定効果モデルの Full Model を以下のように設定した。

Full Model

$$\text{CL} = (\theta_1 \times \text{Ccr} + \theta_2) \times (1 + \text{FAC} \times \theta_3) \quad (\text{L/h})$$

$$\text{V1} = (\theta_4 \times \text{Wt} + \theta_5) \times (1 + \text{FAC} \times \theta_6) \quad (\text{L})$$

$$\text{Q} = \theta_7 \times (1 + \text{FAC} \times \theta_8) \quad (\text{L/h})$$

$$\text{V2} = (\theta_9 \times \text{Wt} + \theta_{10}) \times (1 + \text{FAC} \times \theta_{11}) \quad (\text{L})$$

ここで、疾患の有無の影響を検討するためのパラメータ (FAC) は、健康成人の場合は  $\text{FAC} = 0$ 、感染症患者、腎機能低下患者、胸水貯留患者および産婦人科領域の患者の場合は  $\text{FAC} = 1$  とした。

4) 固定効果モデルの構築および Final Model における母集団薬物動態パラメータの算出

固定効果モデルの Full Model に含めた個々の  $\theta$  の有意性を、尤度比検定により判定した。具体的な手順は

Chart 1 にしたように、各  $\theta$  を 0 に固定した Reduced Model を用いて母集団薬物動態解析を行い、算出された OBJ の、Full Model における OBJ に対する増加量 ( $\Delta \text{OBJ}$ ) を求めることにより、その  $\theta$  の有意性を検討した。有意でない  $\theta$  をすべて 0 に固定した Model を用いて母集団薬物動態解析を行った場合の  $\Delta \text{OBJ}$  が 3.84 未満であれば、その Model を Final Model とした。さらに、Final Model における母集団薬物動態パラメータを算出した。

## 5) モデルバリデーション

Final Model における母集団薬物動態パラメータの妥当性を、以下の 3 通りの方法で検討した。

- ① 各患者の血漿中濃度の実測値と母集団平均パラメータに基づく予測値、および血漿中濃度の実測値とベイジアン法により推定した薬物動態パラメータから算出した予測値の回帰分析をそれぞれ行った。
- ② 母集団平均パラメータに基づく血漿中濃度の予測値に偏りがあるか否かを調べるために、血漿中濃度の実測値と母集団平均パラメータに基づく予測値の重みづけ残差を、母集団平均パラメータに基づく血漿中濃度の予測値または BIPM 点滴開始後の時間に対してプロットした。
- ③ Bootstrap 法<sup>21)</sup>を用いて、モデルの妥当性を検討した。すなわち、解析対象データから同じ例数 (66 例) のデータを復元抽出して Bootstrap 標本を作成し、2. 4) で求めた Final Model を用いて解析を行い、母集団薬物動態パラメータを算出した。この操作を 200 回繰り返し、計算が正常に終了した回数を集計して計算の成功率を求めた。計算が正常に終了して求められた各パラメータ推定値について、平均値 (Mean)、標準誤差 (SE) および中央値 (Median) を算出し、Mean および Median が元データを Final

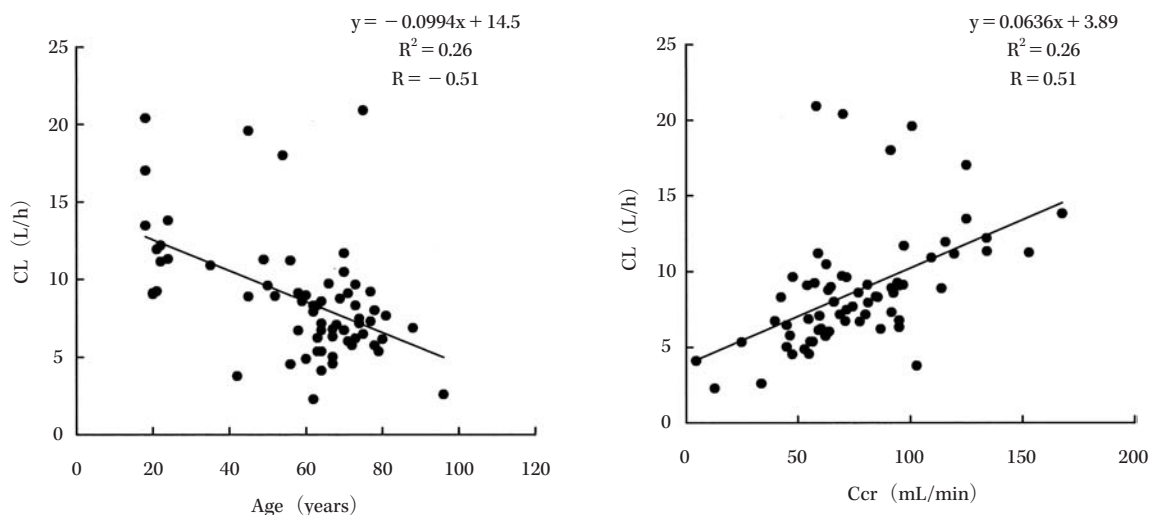


Fig. 2. Relationship between patient demographic data (Age or Ccr) and PK parameter (CL).

Table 2. Hypothesis testing for fixed effects on BIPM pharmacokinetics

Model	$\theta$	Factor	Parameter	OBJ	$\Delta$ OBJ	P value <sup>3)</sup>
Full <sup>1)</sup>				1107.623		
Reduced	$\theta_1$	Ccr	CL	1150.384	42.761	p < 0.01
	$\theta_2$		CL	1147.832	40.209	p < 0.01
	$\theta_3$	Disease	CL	1107.623	0	
	$\theta_4$	Wt	V1	1119.202	11.579	p < 0.01
	$\theta_5$		V1	1107.623	0	
	$\theta_6$	Disease	V1	1107.623	0	
	$\theta_8$	Disease	Q	1107.623	0	
	$\theta_9$	Wt	V2	1107.623	0	
	$\theta_{10}$		V2	1120.802	13.179	p < 0.01
	$\theta_{11}$	Disease	V2	1108.475	0.852	
	Final <sup>2)</sup>				1108.475	0.852

$$\begin{aligned}
 1) \quad & CL = (\theta_1 \times Ccr + \theta_2) \times (1 + FAC \times \theta_3) \\
 & V1 = (\theta_4 \times Wt + \theta_5) \times (1 + FAC \times \theta_6) \\
 & Q = \theta_7 \times (1 + FAC \times \theta_8) \\
 & V2 = (\theta_9 \times Wt + \theta_{10}) \times (1 + FAC \times \theta_{11})
 \end{aligned}$$

FAC = 0; Healthy subjects

FAC = 1: Patients with infection, renal dysfunction, or pleural effusion and patients with obstetric and gynecological infections

$$2) \quad CL = \theta_1 \times Ccr + \theta_2$$

$$V1 = \theta_4 \times Wt$$

$$Q = \theta_7$$

$$V2 = \theta_{10}$$

$$3) \quad \chi^2\text{-test: } \Delta \text{OBJ} \geq 3.84 \text{ (P < 0.05), } \Delta \text{OBJ} \geq 6.63 \text{ (P < 0.01)}$$

Modelにて母集団薬物動態解析した時のパラメータ推定値に近似しているか否かを検討した。さらに、各パラメータ推定値について正規近似による95%両側信頼区間(CI)を算出した。

### 3. T>MICの算出および投与設計表の作成

種々の想定患者背景および各MICにおけるT>MICを、2.4)で得られた母集団平均パラメータを用いて計算により求めた。すなわち、Ccrとして30, 50, 70, 100 mL/min, およびWtとして30, 40, 50, 60, 70 kgを設

定し、CcrとWtのすべての組み合わせに対して薬物動態パラメータを算出し、BIPMの300 mg×2回/日を0.5または1時間点滴、600 mg×2回/日を0.5または1時間点滴した時の点滴開始後24時間までの血漿中濃度推移をシミュレーションした。

さらに、得られた血漿中濃度推移に対して、MICが0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16および32 μg/mLの場合のT>MICを算出した。なお、ヒト血清に対するBIPMのタンパク結合率は3.7~10.2%と低い<sup>22)</sup>ことから、血漿

Table 3. Final estimates for the population pharmacokinetic parameters of BIPM (Final Model)

Population mean parameters	
$CL = \theta_1 \times Ccr + \theta_2$	(L/h)
$V1 = \theta_4 \times Wt$	(L)
$Q = \theta_7$	(L/h)
$V2 = \theta_{10}$	(L)
Estimates	
$\theta_1$	0.0720
$\theta_2$	3.04
$\theta_4$	0.0990
$\theta_7$	13.5
$\theta_{10}$	7.00
Interindividual variability	
$\omega_{CL}$	33.9 (%)
$\omega_{V1}$	118.7 (%)
$\omega_Q$	79.2 (%)
$\omega_{V2}$	33.0 (%)
Intraindividual residual variability	
$\sigma$	1.46 ( $\mu\text{g/mL}$ )

中濃度はタンパク非結合型濃度には換算せず、総濃度を用いた。

以上の計算結果に基づき、 $T > MIC$  のターゲット値を、それぞれ 20%、30% および 40% と仮定した場合において、種々の想定患者背景および各 MIC の条件下で  $T > MIC$  がターゲット値を超えるための投与法を示す一覧表を作成した。

## II. 結 果

### 1. 母集団薬物動態解析

#### 1) 薬物動態モデルの選択

BIPM 投与患者 66 例の血漿中濃度を 1-コンパートメント点滴静注モデルおよび 2-コンパートメント点滴静注モデルを用いた時の Basic Model にそれぞれ当てはめて母集団薬物動態解析を行い、AIC を算出した。その結果、それぞれの AIC は 1328.593 および 1176.299 であり、2-コンパートメント点滴静注モデルの AIC の方が小さい値であった。このことから、薬物動態モデルとして 2-コンパートメント点滴静注モデルを選択した。なお、2-コンパートメント点滴静注モデルを用いた時の Basic Model における母集団平均パラメータは  $CL = 8.13$  (L/h)、 $V1 = 5.38$  (L)、 $Q = 14.3$  (L/h)、 $V2 = 7.28$  (L)、薬物動態パラメータの個体間変動は  $\omega_{CL} = 49.7\%$ 、 $\omega_{V1} = 106.3\%$ 、 $\omega_Q = 83.5\%$ 、 $\omega_{V2} = 26.6\%$ 、血漿中濃度の個体内変動は  $\sigma = 1.53 \mu\text{g/mL}$  であった。

#### 2) 薬物動態パラメータと共変量の関係

1) で求めた Basic Model における母集団薬物動態パラメータおよび各患者の血漿中濃度を用いてベジアン法により推定した各患者の薬物動態パラメータと共変量との関係を検討した。その結果、CL と Age の間、および CL と Ccr の間の相関係数 (R) は、それぞれ  $-0.51$  およ

び  $0.51$  であった (Fig. 2)。V1 および V2 と共変量の間の R は  $-0.29 \sim 0.36$  の範囲であった (data not shown)。

#### 3) 固定効果モデルの構築および Final Model による母集団薬物動態パラメータの算出

Full Model における OBJ と Full Model から  $\theta$  を 1 つ除いた Reduced Model における OBJ の差から、取り除いた  $\theta$  の有意性を検討する操作を順次繰り返し、固定効果モデルの最適化を行った (Table 2)。その結果、 $\theta_3$ 、 $\theta_5$ 、 $\theta_6$ 、 $\theta_8$ 、 $\theta_9$ 、 $\theta_{11}$  を Full Model から除いた場合の  $\Delta OBJ$  は有意でなかったことから、それらの固定効果パラメータを Full Model から除いた Model における OBJ と、Full Model における OBJ の差の有意性について検討した。その結果、 $\Delta OBJ$  は有意でなかったことから、その Model を Final Model とした。以上のように構築した Final Model を用いて母集団薬物動態解析を行った結果、母集団平均パラメータは以下のように算出された。

$$CL = 0.0720 \times Ccr + 3.04 \quad (\text{L/h})$$

$$V1 = 0.0990 \times Wt \quad (\text{L})$$

$$Q = 13.5 \quad (\text{L/h})$$

$$V2 = 7.00 \quad (\text{L})$$

薬物動態パラメータの個体間変動は  $\omega_{CL} = 33.9\%$ 、 $\omega_{V1} = 118.7\%$ 、 $\omega_Q = 79.2\%$ 、 $\omega_{V2} = 33.0\%$  であり、血漿中濃度の個体内変動は  $\sigma = 1.46 \mu\text{g/mL}$  であった (Table 3)。

#### 4) モデルバリデーション

Final Model における母集団薬物動態パラメータの妥当性を 3 通りの方法で検討した結果は、以下のとおりであった。

① 各患者の血漿中濃度の実測値と母集団平均パラメータに基づく予測値、および血漿中濃度の実測値とベジアン法により推定した薬物動態パラメータから算出した予測値の回帰分析を行った。その結果、回帰直線はそれぞれ  $y = 0.956x + 1.35$  (寄与率 ( $R^2$ ) = 0.70,  $R = 0.84$ )、および  $y = 1.00x - 0.0155$  ( $R^2 = 0.98$ ,  $R = 0.99$ ) であった (Fig. 3 (A), (B))。

② 血漿中濃度の実測値と母集団平均パラメータに基づく予測値の重みづけ残差を、母集団平均パラメータに基づく血漿中濃度の予測値または BIPM 点滴開始後の時間に対してプロットした。その結果、いずれも重みづけ残差 = 0 のラインを軸に均等にばらついていた (Fig. 3 (C), (D))。

③ Bootstrap 法によるモデルバリデーションの結果を Table 4 に示した。Bootstrap 標本を 200 回作成して母集団薬物動態解析を行ったうち、計算が正常に終了した回数は 156 回であり、成功率は 78.0% であった。

#### 2. $T > MIC$ の算出および投与設計表の作成

種々の想定患者背景および各 MIC の条件下で BIPM を  $300 \text{ mg} \times 2$  回/日、0.5 および 1 時間点滴、ならびに  $600 \text{ mg} \times 2$  回/日、0.5 および 1 時間点滴したときの  $T > MIC$



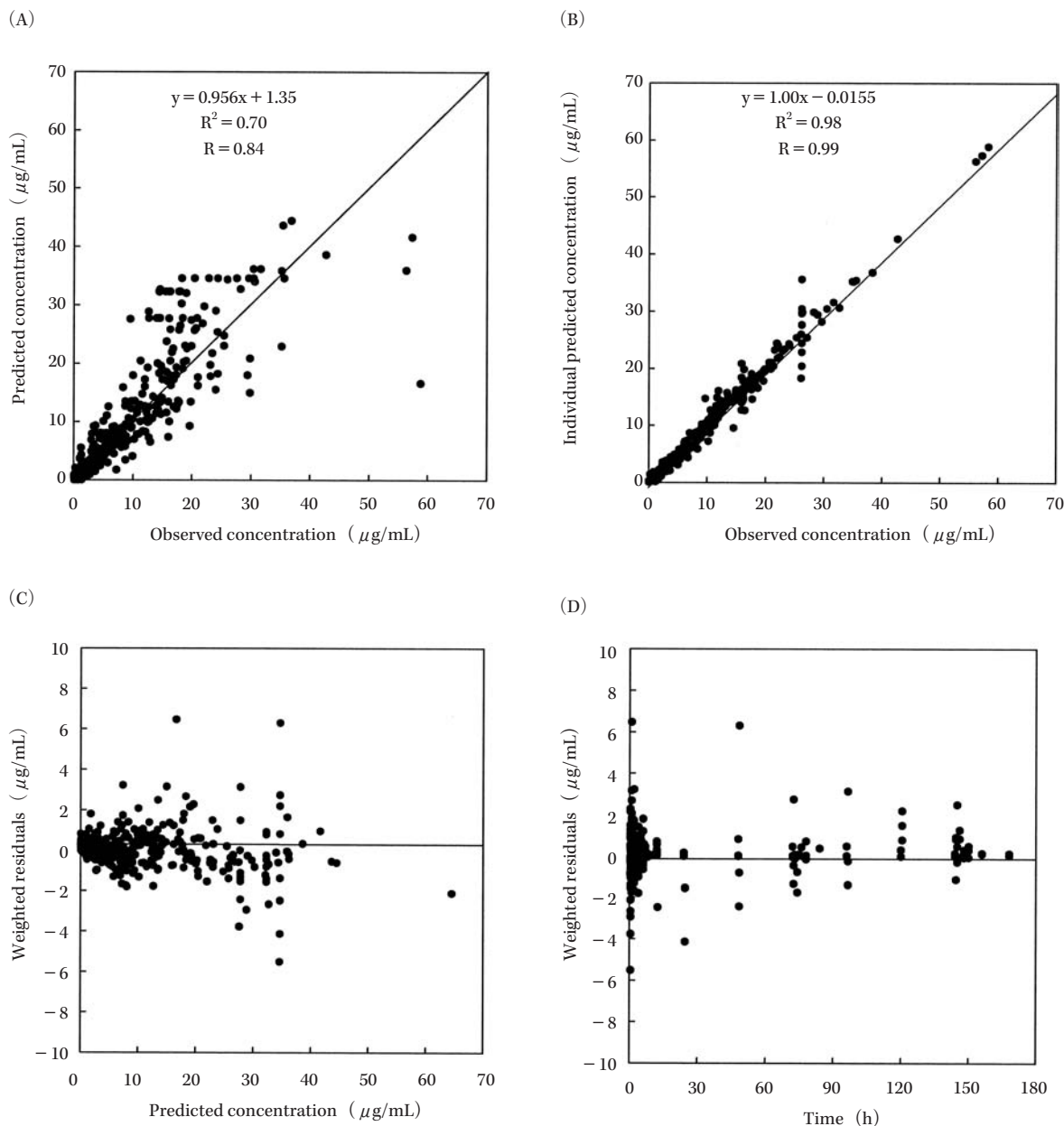


Fig. 3. Goodness-of-Fit Plots for the Final Model.

(A) Relationship between the observed BIPM plasma concentrations and predicted concentrations based on the population mean parameters using the Final Model.

(B) Relationship between the observed BIPM plasma concentrations and individual predicted concentrations after Bayesian fitting using the Final Model.

(C) Weighted residuals between the observed BIPM plasma concentrations and predicted concentrations based on the population mean parameters using the Final Model vs predicted concentrations.

(D) Weighted residuals between the observed BIPM plasma concentrations and predicted concentrations based on the population mean parameters using the Final Model vs time after BIPM administration.

を算出した。その計算結果に基づき、 $T > MIC$  のターゲット値を、それぞれ 20%、30% および 40% と仮定した場合において、種々の想定患者背景および各 MIC の条件下で  $T > MIC$  がターゲット値を超えるための投与法を示す一覧表を作成した (Tables 5~7)。

### III. 考 察

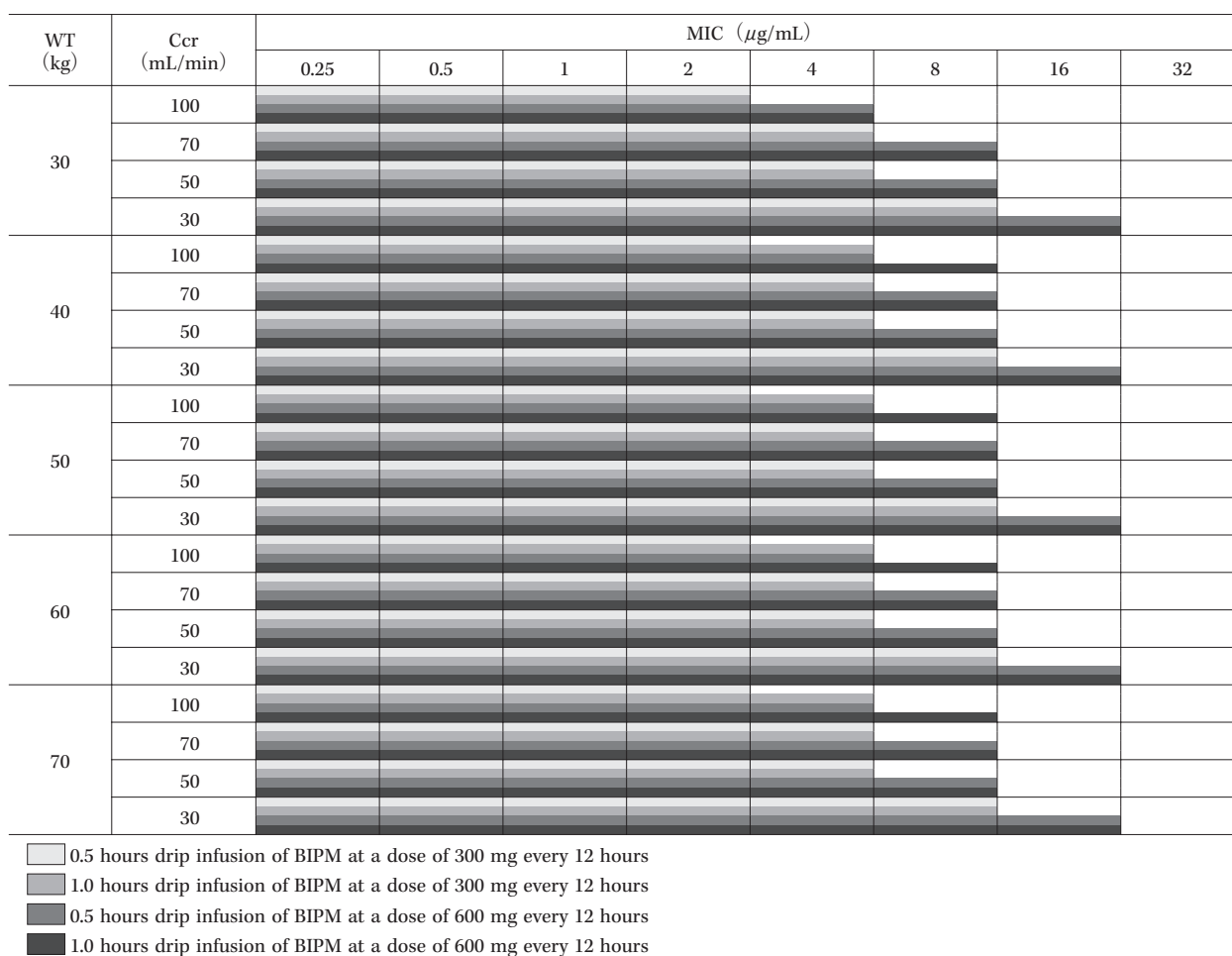
BIPM の適正使用をさらに推奨するために、われわれは成人感染症患者等および健康成人に BIPM を投与した際の血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析を行った。薬物動態モデルは、AIC を指標に 2-コンパートメント点滴静注モデルを選択した。BIPM は健康成人におい

Table 4. Bootstrap validation of the population pharmacokinetic parameters

	Final estimates $\pm$ SE of the model parameters	Bootstrap		
		Mean $\pm$ SE	Median	Standard bootstrap 95% CI (lower, upper)
$\theta_1$	0.0720 $\pm$ 0.0134	0.0745 $\pm$ 0.00113	0.0737	(0.0723, 0.0767)
$\theta_2$	3.04 $\pm$ 0.818	3.01 $\pm$ 0.0747	2.98	(2.86, 3.16)
$\theta_4$	0.0990 $\pm$ 0.0138	0.0890 $\pm$ 0.00314	0.0914	(0.0828, 0.0952)
$\theta_7$	13.5 $\pm$ 1.93	19.2 $\pm$ 1.11	13.2	(17.0, 21.4)
$\theta_{10}$	7.00 $\pm$ 0.689	7.40 $\pm$ 0.123	7.16	(7.16, 7.64)
$\omega^2_{CL}$	0.115 $\pm$ 0.0413	0.116 $\pm$ 0.00376	0.111	(0.109, 0.123)
$\omega^2_{V1}$	1.41 $\pm$ 1.04	10.6 $\pm$ 3.31	1.49	(4.12, 17.1)
$\omega^2_Q$	0.627 $\pm$ 0.429	0.783 $\pm$ 0.0490	0.674	(0.687, 0.879)
$\omega^2_{V2}$	0.109 $\pm$ 0.0482	0.121 $\pm$ 0.00921	0.106	(0.103, 0.139)
$\sigma^2$	2.13 $\pm$ 1.09	1.93 $\pm$ 0.0848	2.06	(1.76, 2.10)

Successful ratio = 78.0% (156/200)

Table 5. Dosages of BIPM recommended to achieve target time above MIC of 20% for various cases of demographic profiles and MIC's



でも 2-コンパートメント点滴静注モデルの血漿中濃度推移を示す<sup>23)</sup>こと、また、解析対象データをプロットした Fig. 1 においても、BIPM は消失相において 2 相性の血漿中濃度推移を示していることから、本検討において選

択した 2-コンパートメント点滴静注モデルは妥当であると考えられた。

Basic Model における母集団薬物動態パラメータおよび各患者の血漿中濃度を用いてベイジアン法により推定

Table 6. Dosages of BIPM recommended to achieve target time above MIC of 30% for various cases of demographic profiles and MIC's

WT (kg)	Ccr (mL/min)	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )							
		0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
30	100								
	70								
	50								
	30								
40	100								
	70								
	50								
	30								
50	100								
	70								
	50								
	30								
60	100								
	70								
	50								
	30								
70	100								
	70								
	50								
	30								

□ 0.5 hours drip infusion of BIPM at a dose of 300 mg every 12 hours  
 ◻ 1.0 hours drip infusion of BIPM at a dose of 300 mg every 12 hours  
 ◼ 0.5 hours drip infusion of BIPM at a dose of 600 mg every 12 hours  
 ◽ 1.0 hours drip infusion of BIPM at a dose of 600 mg every 12 hours

した各患者の薬物動態パラメータ (CL, V1 および V2) と共変量との関係を検討した結果, CL と Age の間, および CL と Ccr の間にわずかな相関が認められたが, V1 および V2 と共変量の間には明確な相関は認められなかった。CL と Age の間にわずかな相関は認められたが, Ccr を算出する際に用いた Cockcroft-Gault の式に Age が含まれていることから, 固定効果モデルの Full Model での CL には Ccr のみを関係づけることとした。このことは, BIPM の排泄は主に腎における糸球体濾過であることが報告されている<sup>23)</sup> ことと考える合わせても妥当であると考えた。また, V1 および V2 と共変量の間には明確な相関は認められなかったが, BIPM の健康成人男性の分布容積が約 0.2 L/kg と<sup>23)</sup>, 体重あたりの細胞外液量とほぼ同様の値 (約 20%) であることから<sup>24)</sup>, Full Model での V1 および V2 は体重に比例すると設定した。さらに, 薬物動態パラメータに対する疾患の影響について検討するため, その有無を Full Model に組み込んだ。

以上のように構築した Full Model を Final Model へと最適化させて母集団薬物動態解析を行った結果, CL が Ccr の一次関数で表わされ, V1 が Wt に比例する母集

団薬物動態パラメータを求めることができた。その際, 疾患の有無による薬物動態への影響は見出されなかったが, その原因としては, 解析対象として用いた健康成人の数が約 1 割と少なかったことが考えられた。個体間変動である  $\omega_{V1}$  が 118.7% と大きかったことについては, 2-コンパートメント点滴静注モデルにおいて V1 に反比例する最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) のばらつきが, 今回の解析対象とした症例において, 大きかったことが原因であると考えられた。

各患者の血漿中濃度の実測値と母集団平均パラメータに基づく予測値および血漿中濃度の実測値とベイズ法により推定した薬物動態パラメータから算出した予測値は, 良く一致しており, 母集団平均パラメータに基づく予測値と実測値の重みづけ残差にも偏りは認められなかった (Fig. 3 (A), (B), (C), (D))。また, Bootstrap 法においても, 各パラメータ推定値の Mean および Median は,  $\omega_{V1}$  の Mean 以外は元データを Final Model にて母集団薬物動態解析した時のパラメータ推定値に近似していた (Table 4)。Bootstrap 法で算出した  $\omega_{V1}$  の Mean が大きかったことは, 元データを Final Model にて母集団薬物動態解析した時の  $\omega_{V1}$  が大きかったこと



Table 7. Dosages of BIPM recommended to achieve target time above MIC of 40% for various cases of demographic profiles and MIC's

WT (kg)	Ccr (mL/min)	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )							
		0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
30	100	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	70	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	50	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	30	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
40	100	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	70	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	50	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	30	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
50	100	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	70	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	50	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	30	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
60	100	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	70	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	50	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	30	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
70	100	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	70	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	50	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg
	30	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg	0.5h 300mg

0.5 hours drip infusion of BIPM at a dose of 300 mg every 12 hours  
 1.0 hours drip infusion of BIPM at a dose of 300 mg every 12 hours  
 0.5 hours drip infusion of BIPM at a dose of 600 mg every 12 hours  
 1.0 hours drip infusion of BIPM at a dose of 600 mg every 12 hours

が反映されたと考えられたが、Bootstrap法で算出した $\omega_{v1}^2$ のMedianと元データをFinal Modelにて母集団薬物動態解析した時の $\omega_{v1}^2$ が近似していたこと、また、V1に関わる $\theta_1$ については、Bootstrap法で算出したstandard bootstrap 95%CIの範囲が狭く、かつ、Bootstrap法による推定値のMeanおよびMedianが元データをFinal Modelにて母集団薬物動態解析した時の推定値に近いことから、確立したモデルは妥当であると判断した。以上のことから、今回得られた母集団薬物動態パラメータは、妥当であると考えられた。

近年、PK/PD解析で得られた指標を用いて、有効性を推定することにより、用法・用量を設定することが提唱されている<sup>25)</sup>。Craigら<sup>5-7)</sup>は、非臨床試験におけるPK/PD解析は、臨床における有効性を予測するのに有用であり、非臨床試験で得られた治療効果に必要なPK/PDパラメータ値は、臨床における効果的な用法・用量を設定するのに重要であると報告している。BIPMにおいては、緑膿菌を用いたマウス大腿部感染モデルによるPK/PD試験の結果から、有効性がT>MICに相関し、static effectに必要なT>MICは17%であり、臨床において

もT>MICが17%以上であれば有効性が期待できると予測された<sup>8)</sup>。そこで、われわれは、より確実に有効性が期待できる投与設計までカバーできるように、T>MICのターゲット値を20%、30%および40%と仮定し、今回得られた母集団平均パラメータを用いて、WtおよびCcrを変動させた想定患者背景における血漿中濃度をシミュレーションし、各種MICに対する投与設計表を作成した(Tables 5~7)。例えば、20%以上のT>MICを得る投与設計を行う場合には、Table 5において、当該患者の体重、Ccr、および原因菌のMICに対応する箇所を参照することにより、投与法の選択肢を得ることができる。例えば、体重60 kg、Ccr 70 mL/minで原因菌のMICが $4 \mu\text{g/mL}$ 以下の場合には、 $300 \text{ mg} \times 2 \text{ 回/日}$ で0.5および1.0時間点滴、ならびに、 $600 \text{ mg} \times 2 \text{ 回/日}$ で0.5および1.0時間点滴の4通りの投与法が選択可能であるが、原因菌のMICが $8 \mu\text{g/mL}$ の場合には、 $600 \text{ mg} \times 2 \text{ 回/日}$ で0.5時間および1.0時間点滴の2通りの投与法のみが選択可能となる。どの投与法を選択するかは、一般的に点滴時間は長いほど<sup>26)</sup>、また、投与量は高いほど、T>MICは長くなることを考慮して検討することになる。今

回作成した投与設計表は、BIPMの臨床効果を最大限に発揮する投与設計を考案するうえで役立つものと期待される。今後は、今回得られた母集団薬物動態パラメータおよび臨床における患者データ(臨床効果・細菌学的効果、患者背景、原因菌のMIC、血中濃度等)を用いたPK/PD解析を行い、BIPMの投与設計に役立つ情報をさらに創出していきたい。

#### 文 献

- 1) 吉田益史, 渡邊正人, 三橋 進: 新規カルバペネム系抗生物質 biapenem の細菌学的評価。Chemotherapy 42 (Suppl 4): 1~19, 1994
- 2) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, et al: Renal dehydropeptidase-I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. Antimicrob Agents Chemother 36: 481~483, 1992
- 3) Kozawa O, Uematsu T, Matsuno H, et al: Pharmacokinetics and safety of a new parenteral carbapenem antibiotic, biapenem (L-627), in elderly subjects. Antimicrob Agents Chemother 42: 1433~1436, 1998
- 4) 原 耕平, 松本文夫, 河田幸道, 他: 各種感染症に対する biapenem の臨床的検討。Jpn J Antibiot 52: 629~660, 1999
- 5) Craig W A: Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. Diagn Microbiol Infect Dis 22: 89~96, 1995
- 6) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clinical Infectious Dis 26: 1~12, 1998
- 7) Andes D, Craig W A: Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. International Journal of Antimicrobial Agents 19: 261~268, 2002
- 8) Takata T, Aizawa K, Shimizu A, et al: Optimization of dose and dose regimen of biapenem based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. J Infection Chemother 10: 76~85, 2004
- 9) 本田芳宏, 齊藤純一, 中井祐之: Biapenem の *in vitro* 抗菌力, 喀痰内移行, 肺組織移行および呼吸器感染症での使用経験。Chemotherapy 42(Suppl 4): 301~313, 1994
- 10) 青木信樹, 薄田芳丸, 甲田 豊: Biapenem の腎障害患者における体内動態および臨床成績。Chemotherapy 42 (Suppl 4): 350~364, 1994
- 11) 那須 勝, 後藤陽一郎, 山崎 透: カルバペネム系抗生物質 biapenem の基礎的研究および呼吸器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 42 (Suppl 4): 418~425, 1994
- 12) 田中日出和, 岩井重富, 佐藤 毅: 外科領域における biapenem の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 42 (Suppl 4): 506~512, 1994
- 13) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周: 外科領域における biapenem の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 42 (Suppl 4): 513~522, 1994
- 14) 森本 健, 木下博明, 中谷守一: 新規全合成 carbapenem, biapenem の外科臨床治験。Chemotherapy 42 (Suppl 4): 535~548, 1994
- 15) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生: 外科領域における biapenem の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 42 (Suppl 4): 549~558, 1994
- 16) 斎藤 玲, 三浦敏明, 多羅尾史明: Biapenem の体内動態に関する研究。Chemotherapy 42 (Suppl 4): 277~284, 1994
- 17) 木村 丹, 松島敏春, 田野吉彦: Biapenem の胸水中移行に関する検討。Chemotherapy 42 (Suppl 4): 285~289, 1994
- 18) 保田仁介, 山元貴雄, 岡田弘二: 産婦人科領域における Biapenem の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 42 (Suppl 4): 583~590, 1994
- 19) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16: 31~41, 1976
- 20) 家入一郎, 魚井 徹, 大和田榮治: 第2節2. 赤池の情報量基準 AIC。薬物血中濃度モニタリングのための Population Pharmacokinetics 入門(堀 了平 監修, 緒方宏泰, 奥村勝彦 編), p. 69~70, 薬業時報社, 東京, 1988
- 21) John P, Nicholas H, Bruce G, et al: A procedure for generating bootstrap samples for the validation of nonlinear mixed-effects population models. Computer methods and programs in biomedicine 59: 19~29, 1999
- 22) 山下憲昭, 河島浩輔, 野村和外: Biapenem の各種実験動物における体内動態。Chemotherapy 42 (Suppl 4): 243~250, 1994
- 23) 柴 孝也, 前沢浩美, 吉田正樹: Biapenem の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 42 (Suppl 4): 322~328, 1994
- 24) 辻 彰: 3.4 分布容積。わかりやすい生物薬剤学(第2版), p. 88~91, 廣川書店, 東京, 1997
- 25) 佐藤玲子, 谷川原祐介: 抗菌薬の PK/PD。医薬ジャーナル 41: 67~74, 2005
- 26) 平田純生: 効くはずの抗菌薬が効かない? 薬局 56: 123~133, 2005

## Population pharmacokinetics of biapenem in patients and healthy subjects

Nobuo Sato, Yukari Tanaka, Sachiyo Shibutani and Shigeki Shibasaki

Pharmacokinetic Laboratory, Pharmaceutical Development Department, Meiji Seika Kaisha, Ltd.,  
760 Morooka-cho, Kouhoku-ku, Yokohama, Kanagawa, Japan

Population pharmacokinetic parameters of biapenem (BIPM), a carbapenem antibiotic, were generated by a nonlinear mixed effects model using the NONMEM program based on plasma concentrations in patients and healthy subjects. A total of 384 plasma samples were collected from 66 subjects, and their demographic background data were recorded. The data obtained were analyzed using the two-compartment model. The covariates (age, weight [Wt], creatinine clearance [Ccr]) and one factor (the effect of disease) were tested for an effect on the pharmacokinetics of BIPM. Population pharmacokinetic parameters were not related to the effect of disease. Total clearance (CL) was found to be associated with Ccr, and the volume of distribution of the central compartment (V1) was associated with Wt. The volume of distribution of the peripheral compartment (V2) was not associated with Wt. The final formulae for the population mean parameters were:  $CL = 0.0720 \times Ccr + 3.04$  (L/h),  $V1 = 0.0990 \times Wt$  (L), inter-compartmental clearance (Q) = 13.5 (L/h),  $V2 = 7.00$  (L). The validity of the model has been evaluated by the bootstrapping method. The time above the MIC's ( $T > MIC$ ) were estimated from the plasma concentration profiles calculated based on population mean parameters and MIC's in order to create tables for establishment of dosing regimens for BIPM.