

【原著・臨床】

小児における各種感染症を対象としたメロペネムの有用性および PK-PD 解析に関する検討

佐藤 吉壮¹⁾・山藤 満²⁾・花木 秀明³⁾・鈴木由美子³⁾・吉田 幹宜⁴⁾・木津 純子⁴⁾¹⁾ 富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科*²⁾ 同 薬剤部³⁾ 北里大学抗感染症薬研究センター⁴⁾ 慶應義塾大学薬学部実務薬学講座

(平成 23 年 9 月 8 日受付・平成 24 年 2 月 20 日受理)

今回、われわれは中等症～重症の肺炎 25 例、上気道感染症 3 例および尿路感染症 1 例の小児における各種感染症患児 29 例を対象にメロペネム (MEPM) の有効性および安全性の確認を行うとともに、被験者から得られた血中濃度に基づく薬物動態シミュレーション解析をもとに算出した Time above MIC (T>MIC) と臨床効果の関係について検討を行った。MEPM の投与設計は、本邦の添付文書に従い、通常用量範囲内の最高用量である 20 mg/kg/回を 1 日 3 回とした。なお、1 回の点滴時間はいずれも 30 分とした。分離された原因菌 26 株に対する MEPM の MIC 値はいずれも 0.5 μg/mL 以下と良好な感受性を示した。臨床効果については、対象疾患や重症度、抗菌薬による前治療の有無を問わず MEPM を投与した全例が著効と判定された。また、MEPM との因果関係の有無にかかわらず、本薬剤投与中または終了後における有害事象は認められなかった。MEPM の血清中濃度実測値は開発治験時のデータで構築された population pharmacokinetic (PPK) モデルに基づく 95% 予測区間内に概ね分布しており良好な相関を示した。ベイズ推定により算出した被験者ごとの血中濃度シミュレーションをもとに本検討で得られた原因菌 26 株の MIC 値から算出した MEPM の T>MIC 値は、いずれもカルバペネム系薬において最大殺菌作用を示す T>MIC 40% を超えていた。Pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) シミュレーション解析に基づき MEPM の有効性を論じた既報を支持するべく、今回のわれわれの検討において MEPM の T>MIC は臨床効果を予測する一つの指標になりえると考えられた。

Key words: child, meropenem, PK-PD, time above MIC, clinical effect

近年、抗微生物薬における適正使用の一環として、pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) 理論が注目され、小児における各種感染症領域においても PK-PD シミュレーション解析等を用いた有効性の予測研究が行われつつある¹⁻⁶⁾。しかしながら、現在報告されている研究の多くがシミュレーション解析に基づいた有効性の予測にすぎず、実測値に基づいた PK-PD 解析と実際の臨床効果の関係を報告したものは未だ少ない。また、本邦では小児における各種感染症に対して保険適応下で使用できる薬剤が限られていることから、実臨床における抗菌薬の有効性および安全性を検討した報告自体も少ないという現状にある。そこで今回われわれは、本邦において小児感染症に対して広く効能・効果を有し、かつ実臨床において幅広く処方されているカルバペネム系薬のメロペネム (MEPM) を対象として、小児における各種感染症に対する有効性と安全性を確認するとともに、被験者の実測血中濃度を用いて、population pharmacokinetic (PPK) 解析により得られたベイズ推定値と原因菌の MIC 値より

Time above MIC (T>MIC) を算出して、臨床効果との関係を検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

2007 年 5 月から 2009 年 4 月の間に富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科 (以下当院) を受診した 16 歳未満の小児における各種感染症患児を対象とした。いずれの疾患も規定のプロトコールに従い確定診断を行った後、MEPM 投与が不適切と考えられた軽症例等を対象から除外した。感染症の重症度については、日本化学療法学会が規定する「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」(2003 年) 等を参考にして判定を行った⁷⁾。MEPM の臨床効果を正確に判定するため、MEPM が抗菌活性を示さない非定型細菌のマイコプラズマやレジオネラ等による感染症を対象から除外した。

なお、本研究は、MEPM の投与が適切と考えられ、親権者など代諾者に対して十分な説明を行い、文書同意が

*群馬県太田市八幡町 29-5

得られた患児を対象として、当院および慶應大学薬学部、北里大学抗感染症薬研究センター倫理委員会の承認を得て実施した。

2. 方法

MEPM の投与方法は、本邦の添付文書に従い、通常用量範囲内の最高用量である 20 mg/kg/回を 1 日 3 回、30 分点滴静注とした。試験薬剤である MEPM は大日本住友製薬株式会社が販売するメロペン[®]を用いた。

臨床症状および検査値（体温、脈拍、呼吸数、末梢白血球数、CRP、血清クレアチニン値）については、投与開始前、投与 1 日目、2 日目、3 日後、投与終了後におのおの測定を行った。

被験者より分離された菌については、当院検査部において培養を行った後、原因菌であるか否かを主治医が判断した。原因菌の MIC 値については、北里大学抗感染症薬研究センターにおいて微量液体希釈法を用いて測定を行った。なお、分離菌の培養については、Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) が規定する方法に準じて実施した。

Pharmacokinetics (PK) については、各症例ともに投与開始翌日から 9 日までの間で、直前の投与開始後 49 分から 340 分の間に、1 人 1 日につき 1 回まで、1 人あたり 2~4 時点採血した。

PK-PD 解析については、原因菌が得られ MIC が同定できた患者 15 例について PK パラメータをベイズ推定し、各被験者の予測推移をシミュレーションし、MIC 値を上回る時間を算出した。血中濃度のシミュレーションは NONMEM version VI, level 2.0 (Globo-Max, LLC, a division of ICON), Intel Visual Fortran professional edition, version 11.0 (Intel Corporation) および PDx-POP (version 3, Globo-Max, LLC, a division of ICON) を用いて実施し、 $T > MIC$ は SAS 9.2 (SAS Institute) を用いて算出した。

検体については、採血と同時に遠心分離を行った後、分解を防ぐために血清部分に 1 M 濃度の MOPS 緩衝液を添加し -80°C で凍結した。 -80°C に凍結した検体は、当日もしくは翌日までに慶應大学薬学部で冷凍条件（ドライアイス下）にて郵送し、High performance liquid chromatography (HPLC) 法を用いて測定を行った。HPLC 装置は、ポンプ；LC-10ATVP, カラムオープン；CTO-20A, 紫外吸光検出器；SPD-10Avp (いずれも島津製作所株式会社製), プレカラム；TSK GUARDGEL ODS-80TM (5 μm , 15 mm \times 3.2 mm I.D., 東ソー株式会社製), 分析カラム；Luna 5u C18(2)100A (250 mm \times 4.6 mm I.D., Phenomenex 製) を用い、カラム温度は 30°C , 移動相：0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.8)：メタノール (78：22), 流速は 1 mL/min, 測定波長は 300 nm, HPLC への注入量は 20 μL とした。血清 10 μL に移動相 90 μL を加え、遠心式限外濾過フィルターユニット（分画分子量

Table 1. Patient profiles

Clinical laboratory tests	Mean \pm SD (n)
Maximum body temperature	38.9 \pm 0.7 (29)
Pulse rate	145.7 \pm 20.1 (29)
Respiratory rate	36.8 \pm 6.6 (29)
Blood leukocyte count	21,747.9 \pm 6,757 (29)
Blood CRP	14.0 \pm 5.4 (29)
Serum Cr	0.29 \pm 0.12 (25)
Duration of meropenem treatment (days)	Mean: 6.0 (Range: 4-10)
Concomitant medications	None (all patients)

10,000, Microcon[®] Ultracel YM-10, Millipore 製) を用いて 14,000 g 4°C で 20 分間遠心分離し限外濾過を行った。得られた濾過液のうち 20 μL を HPLC へ注入した。なお、採血スケジュールについては、被験者の負担を少なくするために PPK 解析を念頭において、一般的な血液検査を行う際に同時に 1 mL を採取することとした。

3. 評価

臨床効果および安全性について連続登録方式によりプロスペクティブに検討した。有効性については日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準 (2003 年)」等を参考に検査値および臨床症状から判定を行い、「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」および「判定不能」の 5 段階により評価した。検査値については MEPM の投与前後で有意差検定 (t 検定) を行った。

耐性菌が分離された場合は、CLSI M100-S21 の規定に準じて判定を行った。すなわち *Streptococcus pneumoniae* については、ペニシリン G (PCG) の MIC 値が $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のものを penicillin susceptible *S.pneumoniae* (PSSP), $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ のものを penicillin intermediate *S.pneumoniae* (PISP), $\geq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上のものを penicillin resistant *S.pneumoniae* (PRSP) と判定し感受性結果の評価を行った。*Haemophilus influenzae* については、アンピシリン (ABPC) の MIC 値が $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ かつ β -ラクタマーゼ非産生のものを β -lactamase non producing ampicillin resistant *H.influenzae* (BLNAR) として判定を行い、感受性を評価した。

被験者から分離された原因菌ごとの $T > MIC$ と、それに対応する被験者ごとの臨床効果の関係を検討した。

II. 結 果

1. 患者背景

MEPM が投与された小児感染症患児 29 例の背景は、年齢平均 2.7 歳 (生後 5 カ月から 13.6 歳) であり、性別は男児 16 名と女児 13 名であった。体重は平均 11.9 kg (5.9~33.7 kg), 診断した感染症は肺炎 25 例, 上気道感染症 3 例, 尿路感染症 1 例の計 29 例であった。発症場所の内訳は市中発症 28 例, 院内発症 1 例であり、市中発症が

Table 2. Causative organism and MIC of meropenem

		MIC ($\mu\text{g/mL}$) in this study
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin-susceptible	≤ 0.06 (7 strains)
	Penicillin-intermediate	≤ 0.06 (2 strains)
		0.25 (2 strains) 0.125 (1 strains)
	Penicillin-resistant	0.25 (1 strain)
<i>Haemophilus influenzae</i>		≤ 0.06 (3 strains)
	β -lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR)	0.125 (2 strains) 0.5 (1 strain)
		β -lactamase-producing
<i>Moraxella catarrhalis</i>		≤ 0.06 (6 strains)

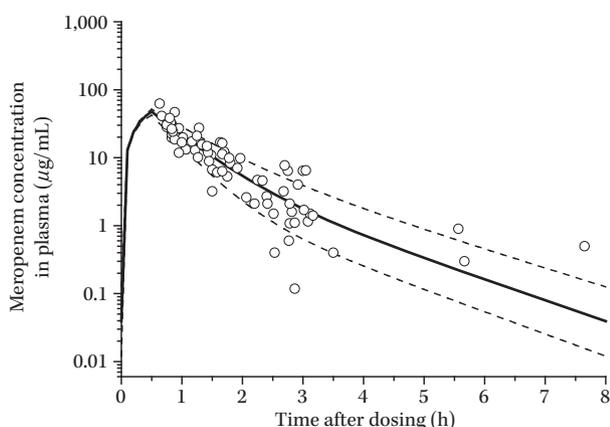


Fig. 1. Observed plasma meropenem concentrations and 95% predictive intervals at 20 mg/kg dose.

The plots (○) represent observed values from 70 patients. The broken lines show the 2.5th and 97.5th percentile of the simulated plasma concentrations obtained from a Monte Carlo simulation of 1,000 virtual patients using parameter estimates from the final model. The solid line shows the population mean plasma concentration profile.

95%以上を占めた。重症度については、中等症が26例、重症3例という内訳であった。被験者の腎機能(Ccr)数値については、日本化学療法学会が規定する「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」(2003年)等に照らし合わせて、基準値の範囲内であった。MEPM投与開始時の体温、脈拍数、呼吸数、末梢血白血球数、CRP、血清クレアチニン値、MEPMの投与期間、併用薬をTable 1に示した。

2. 原因菌

細菌学的検索により判明した原因菌は、29例中15例、26株であった。分離された原因菌のうち、最も頻度が高かったのは*S.pneumoniae* 13株(50%)であり、次いで*H.influenzae* 7株(27%)、*Moraxella catarrhalis* 6株(23%)と続いた。*S.pneumoniae* 13株のうち1株がPISPと判定

されたがそれ以外はPSSPと判定された。*H.influenzae* 7株のうち3株がBLNARと判定された。検体は上咽頭から採取されたものが大半を占めたが、2例において血液培養から*S.pneumoniae*が検出された。原因菌26株におけるMEPMのMIC値をTable 2に示した。MIC値の範囲は $\leq 0.06 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ であり、いずれの菌種もMEPMに対して良好な感受性を示した。なお、今回、MEPM投与後の細菌学的消失については検討を行わなかった。

3. MEPMの血中濃度分布

開発治験時に得られた小児50例をもとに構築されたPPKモデルの平均血中濃度推移ならびに95%予測区間と当該研究被験者から得られたMEPMの血中濃度実測値をFig. 1に示した⁸⁾。実測値はPPKモデルに基づく95%予測区間に概ね分布する結果であった。

4. MEPMの有効性

MEPM投与開始前後の検査値推移をFig. 2およびFig. 3に示した。体温、脈拍、呼吸数、末梢血白血球数ともに投与開始後1日で有意に低下した($p < 0.005$)。CRPについては投与開始後2日で有意に低下した($p < 0.005$)。一方、血清クレアチニン値は有意な変動を認めなかった。疾患別臨床効果をTable 3に示した。疾患、重症度、抗菌薬の前治療歴を問わず、29例全例が「著効」と判定された。

5. MEPMの安全性

MEPMとの因果関係の有無にかかわらず、本薬剤投与中または終了後における有害事象は認められなかった。

6. MEPMのPK-PD解析と臨床効果

原因菌のMIC値が測定可能であった15例のPK-PD解析結果と臨床効果の関係を検討した。各症例のMIC値、 $T > \text{MIC}$ と臨床効果をTable 4に示した。 $T > \text{MIC}$ については、いずれの症例においてもカルバペネム系薬が最大殺菌作用を示す $T > \text{MIC}$ 40%を超えていた。なお、いずれの症例も著効と評価されていた。

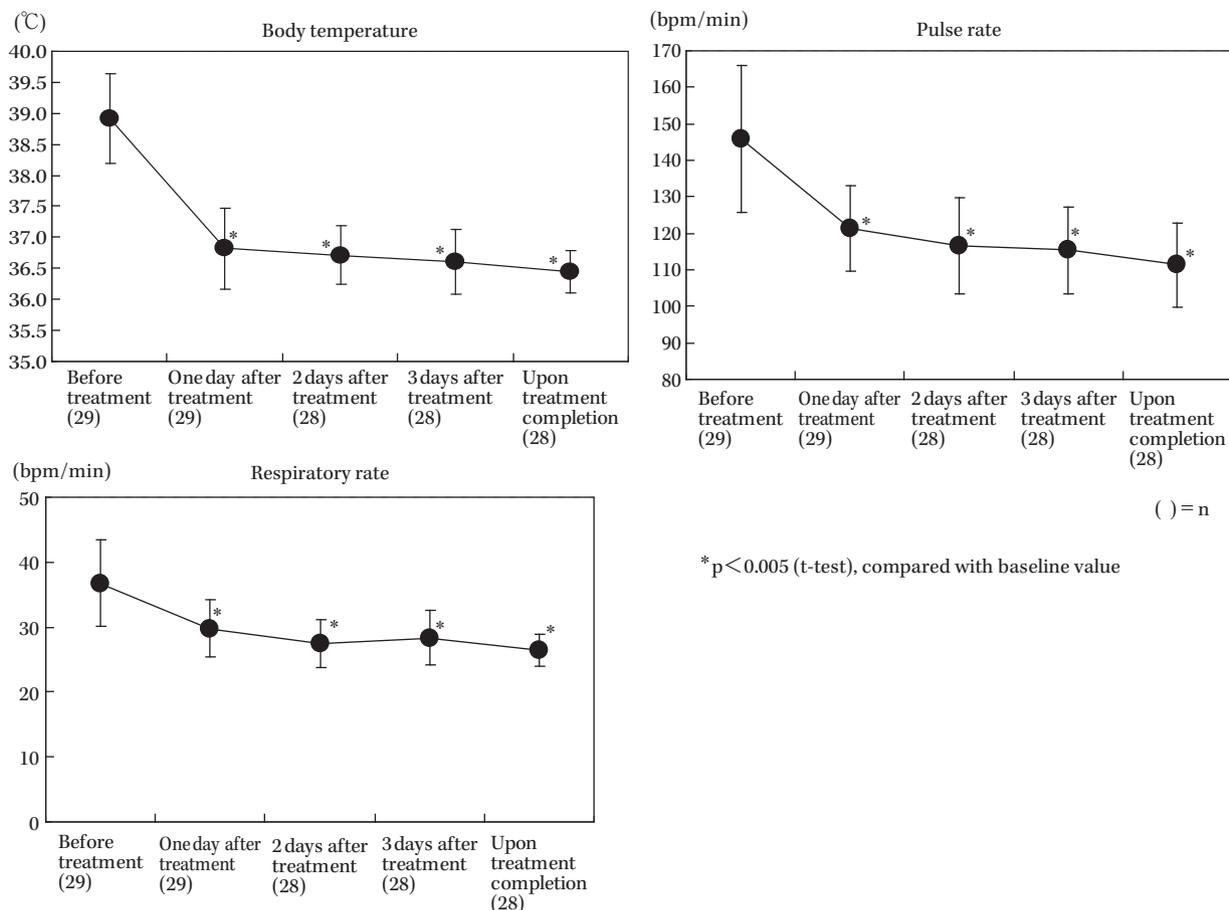


Fig. 2. Changes over time in body temperature, pulse rate, and respiratory rate between before and after meropenem treatment.

III. 考 察

MEPM は、住友製薬株式会社(現 大日本住友製薬株式会社)で開発された、幅広い抗菌スペクトラムときわめて強い抗菌力を示すカルバペネム系薬であり、国内外における中等症から重症の小児における各種感染症に対して幅広く処方されている薬剤である。MEPM の本邦における小児用法・用量は「通常小児にはメロペネムとして、1日 30~60 mg (力価)/kg を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日 120 mg (力価)/kg まで増量することができる。ただし、成人における 1 日最大用量 3 g (力価) を超えないこととする。」となっている。今回、われわれは PK-PD 理論に基づいた十分量投与、High dose short duration の考えのもと、通常用量範囲内の最高用量である 20 mg/kg/回、1 日 3 回投与に着眼し、MEPM の有効性と T>MIC との関係を検討した。

臨床効果については、大日本住友製薬株式会社が 2004 年 4 月から 2006 年 9 月の期間に実施した全国 247 施設、1,249 例を対象とした小児特別調査とほぼ同等であり⁹⁾、少数例ながらプロスペクティブスタディーにおいて改めて MEPM の有効性が確認された。また、小児特別調査に

おいては他薬剤との併用療法の有無が有効性に影響を及ぼすことを報告しているが、本検討においてはいずれも MEPM 単剤で著効を示し、単剤で高い有用性が確認された。安全性については、MEPM との因果関係の有無にかかわらず、本薬剤投与中または終了後における有害事象は認められず、高い安全性が確認された。

近年、感染症の治癒と耐性菌発現抑止を両立する抗菌薬投与方法の考え方として、PK-PD 理論が定着しつつあり、それらを裏付ける基礎および臨床成績が報告されている¹⁻⁶⁾。Drusano らはカルバペネム系薬においては T>MIC 20% で増殖抑制作用、T>MIC 40% 以上で最大殺菌作用が得られることを報告している¹⁰⁾。本検討において分離された原因菌 26 株における MEPM の MIC 値は菌種を問わず、いずれも 0.5 μg/mL 以下という低値を示し、いずれの T>MIC もカルバペネム系薬において最大殺菌作用が得られる T>MIC 40% を超えていた。戸塚らは宿主免疫状態がある程度保たれている、いわゆる immunocompetent host においては増殖抑制作用が得られる投与方法を選択し、宿主免疫能が低下しているいわゆる immunocompromised host では、最大殺菌作用が得られる投与方法を用いて治療を行うよう推奨している¹¹⁾。また、三嶋らは、成人腹膜炎患者を対象として、既報が論じる

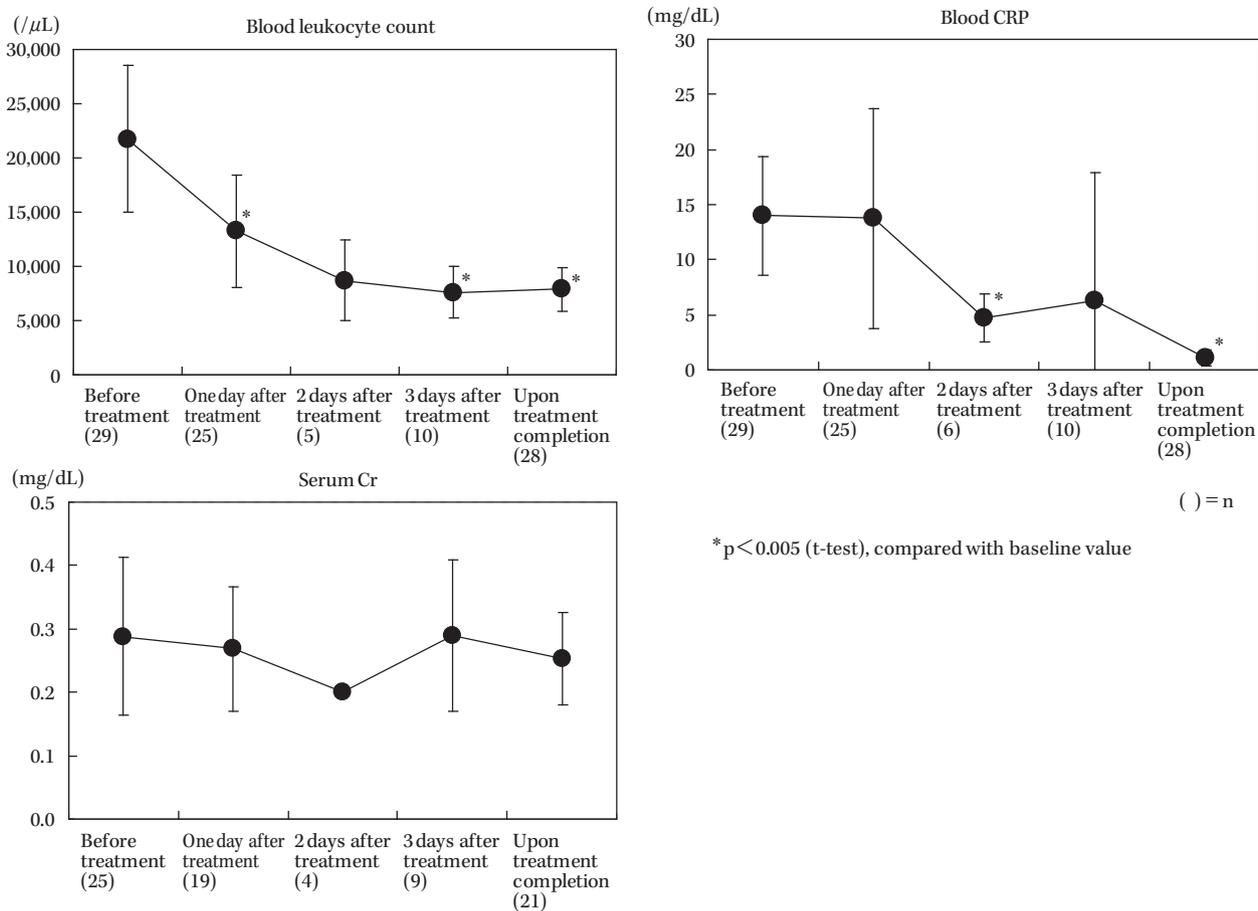


Fig. 3. Changes over time in leukocyte count, CRP, serum creatinine between before and after meropenem treatment.

Table 3. Clinical response of meropenem

Diagnosis		Efficacy (markedly effective)
		No. of patients
Respiratory infection	Pneumonia*	25/25
	Bronchitis	2/2
	Pharyngitis	1/1
Sepsis*		2/2
Urinary tract infection		1/1
Total		29/29 (100%)

*Two pneumonia patients with a complication of sepsis included.

T > MIC 目標値と臨床効果が相関することを報告している¹²⁾。今回のわれわれの検討では、いずれの症例もカルバペネム系薬において最大殺菌作用が得られる T > MIC 40% を超える 60% 以上の数値を示していたため、小児感染症に対する臨床効果を予測する目標 T > MIC を検討することができなかったが、臨床効果がいずれも著効と判定されたこと、小児では免疫能が十分に発達していないことを考慮すると、小児においても成人と同様に T > MIC 40% 以上を目標に投与設定を行うことで高い

有効率が得られるものと思われる。今回、われわれの検討により一般的な小児における各種感染症に対しては、MEPM 20 mg/kg/回、1日3回投与で満足いく治療効果が得られる可能性が示唆されたが、その一方で、組織移行が不良な感染症および緑膿菌等の MIC 値が高値を示す細菌群に対してはさらなる高用量を用いる必要がある可能性がある。この点については今後さらなる検討を重ねる必要があると考える。なお、これまで小児に対する MEPM の 1日最高用量は、成人にあわせて 2g までであり、患児の体重が 25 kg を超える場合には 1日最大用量の 40 mg/kg/回、1日3回投与が行えない状況にあったが、2011年3月に成人における 1日最大用量が 2g から 3g に変更されたことにより、体重が 25 kg を超える患児に対しても 40 mg/kg/回、1日3回投与が行えるようになった。昨今、PK-PD 理論に基づいた十分量・短期間投与、いわゆる High dose short duration の考えが推奨されているが、この点からも 40 mg/kg/回、1日3回投与が行えるようになった意義は大きいと考える。High dose short duration の有用性については、Schrag らが、同じ薬剤でも高用量・短期間治療と通常量・長期間治療を比較した場合では、高用量・短期間治療のほうが耐性菌の発現率が少ないという結果を報告してい

Table 4. Time above MIC and clinical response of meropenem

Patient No.	Detected bacteria	meropenem	T>MIC	Clinical efficacy	Patient No.	Detected bacteria	meropenem	T>MIC	Clinical efficacy
1	<i>S. pneumoniae</i>	≤0.06	87.6	Excellent	9	<i>S. pneumoniae</i>	≤0.06	81.9	Excellent
2	<i>S. pneumoniae</i>	≤0.06	96.5	Excellent	10	<i>S. pneumoniae</i>	≤0.06	86.9	Excellent
	<i>M. catarrhalis</i>	≤0.06	96.5			<i>M. catarrhalis</i>	≤0.06	86.9	
3	<i>S. pneumoniae</i>	≤0.06	75.7	Excellent	11	<i>M. catarrhalis</i>	≤0.06	99.2	Excellent
4	<i>H. influenzae</i>	0.5	61.1	Excellent		<i>H. influenzae</i>	0.125	85.9	
	<i>S. pneumoniae</i>	≤0.06	99.0		12	<i>H. influenzae</i>	≤0.06	100.0	Excellent
5	<i>S. pneumoniae</i>	0.25	73.9	Excellent		<i>M. catarrhalis</i>	≤0.06	100.0	
	6	<i>H. influenzae</i>	≤0.06		79.9	Excellent	13	<i>S. pneumoniae</i>	≤0.06
<i>S. pneumoniae</i>		≤0.06	79.9	<i>M. catarrhalis</i>	≤0.06			93.1	
7	<i>S. pneumoniae</i>	0.125	71.0	Excellent	14	<i>S. pneumoniae</i>	0.25	61.5	Excellent
	<i>H. influenzae</i>	≤0.06	83.5			<i>H. influenzae</i>	0.125	73.3	
8	<i>M. catarrhalis</i>	≤0.06	99.0	Excellent	15	<i>S. pneumoniae</i>	≤0.06	100.0	Excellent
	<i>S. pneumoniae</i>	0.25	73.3						
	<i>H. influenzae</i>	≤0.06	99.0						

る¹³⁾。今回は用法・用量ごとの有効性の比較および耐性菌の発現率の差を比較検討していないが、今後、20 mg/kg/回、1日3回や40 mg/kg/回、1日3回の投与を推進することによりさらなる治療期間の短縮と耐性菌発現抑制を行える可能性があり、今後、さらなる検討により実証すべき課題と考える。

昨今、適正使用という観点から、カルバペネム系薬の使用制限を行う施設が増加しているが、その有用性については賛否両論分かれるところである¹⁴⁻¹⁷⁾。当院では医師の処方権の尊重および制限されていない薬剤が安易に処方され、逆に不適正使用が増加することを危惧して許可制や事前の届出制は実施せず、処方後の届出制を導入し14日間を超えるような症例についてモニタリングを強化している¹⁸⁾。今回われわれの検討において分離された各種原因菌におけるMEPMの感受性は良好であり、1999年～2001年の全国小児由来臨床分離株の感受性報告と類似した結果が示されている¹⁹⁾。これはPK-PD理論に基づいた適正使用によって耐性菌の出現を防止できた可能性を示唆する知見であり、PK-PD理論に基づいた適正使用により緑膿菌の耐性率が低下したことを報告した既報の結果を後押しするものと考え²⁰⁾。

呼吸器感染症をはじめとする中等症～重症の小児における各種感染症患児29例を対象にMEPMの投与方法について検討した結果、20 mg/kg/回、1日3回を基本としたMEPMの単独投与は有効であり、PK-PD解析により算出されたMEPMのT>MICは臨床効果を予測する指標になると考えられた。今後、さらに多くの症例を対象に、PK-PD理論に基づく各種投与方法の有用性について検討を行いたい。

謝 辞

本検討に御尽力いただいた研究協力者に深謝いたします。

文 献

- 1) 豊永義清：小児科領域感染症治療におけるPK/PDの考え方。臨床検査 2006; 50: 75-85
- 2) 佐藤吉壮, 山藤 満, 岩田 敏, 秋田博伸, 砂川慶介：PK/PD理論を用いた経口セフェム系薬 cefteram pivoxilの投与方法の検討。小児科臨床 2006; 59: 521-31
- 3) 豊永義清, 岩井直一, 本廣 孝, 砂川慶介, 藤井良知：小児呼吸器感染症患者における cefcapene pivoxil 小児用細粒の遊離型薬剤濃度でのPK/PDブレイクポイントと臨床効果・細菌学的効果。Jpn J Antibiot 2008; 61: 172-83
- 4) Bradley J S, Sauberan J B, Ambrose P G, Bhavnani S M, Rasmussen M R, Capparelli E V: Meropenem pharmacokinetics, pharmacodynamics, and Monte Carlo simulation in the neonate. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 794-9
- 5) van den Anker J N, Pokorna P, Kinzig-Schippers M, Martinkova J, de Groot R, Drusano G L, et al: Meropenem pharmacokinetics in the newborn. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 3871-9
- 6) Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Miki M, Kobayashi M: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in Japanese pediatric patients. J Infect Chemother 2010; 16: 139-43
- 7) 砂川慶介, 岩井直一, 豊永義清, 阪田保隆, 春田恒和, 佐藤吉壮, 他：小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準。日化療会誌 2003; 51: 144-51
- 8) Ohata Y, Tomita Y, Nakayama Y, Kozuki T, Sunakawa K, Tanigawara Y: Optimal dosage regimen of meropenem for pediatric patients based on pharmacokinetic / pharmacodynamic considerations. Drug Metab Pharmacokinet 2011; 26: 523-31
- 9) 脇坂孝治, 谷 俊輔, 田中康晴：メロペン特別調査(小児)の結果。Jpn J Antibiot 2011; 64: 1-18
- 10) Drusano G L: Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. Clin Infect Dis 2003; 36 (S-1): 42-50
- 11) 戸塚恭一, 三鴨廣繁, 宮崎修一, 森田邦彦, 山岸由佳：日常診療に役立つ抗感染症薬のPK-PD。ユニオン

- エース, 東京, 2010; 18-21
- 12) 三嶋廣繁, 山岸由佳, 田中香お里, 渡邊邦友: カルバペネム薬の目標 $T > MIC$ 値に関する臨床的検討. *Jpn J Antibiot* 2008; 62: 73-81
 - 13) Schrag S J, Peña C, Fernández J, Sánchez J, Gómez V, Pérez E: Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant. *JAMA* 2001; 286: 49-56
 - 14) Lepper P M, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M: Consumption of imipenem correlates with β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agent Chemother* 2002; 46: 2920-5
 - 15) 上條康弘, 篠原章能, 田内克典, 小池秀夫: カルバペネム系抗菌薬使用届出規定導入によるカルバペネム系抗菌薬使用量, 緑膿菌の薬剤耐性率の変化. *日本環境感染学会誌* 2010; 25: 22-6
 - 16) 添田 博, 金子亜希子, 犬伏厚夫, 明石貴雄, 千葉勝巳, 佐藤久美, 他: 広域抗菌薬使用への使用調査制による介入が緑膿菌の抗菌薬感受性に及ぼす効果. *日本環境感染学会誌* 2010; 25: 158-62
 - 17) 梅村拓巳, 望月敬浩, 村木優一, 片山歳也, 滝 久司, 大曲 貴夫, 他: Anatomical Therapeutic Chemical Classification/Defined Daily Dose System を利用した注射用抗菌薬の使用量と緑膿菌耐性率. *日本環境感染学会誌* 2010; 25: 376-82
 - 18) 山藤 満, 佐藤吉壮: 富士重工業健康保険組合総合太田病院における注射用抗菌薬の使用状況~抗菌薬適正使用に向けて一般病院の薬剤部からできること~. *化学療法*の領域 2006; 22: 643-50
 - 19) 金澤勝則, 上田 豊: 小児由来の各種臨床分離株に対する meropenem の *in vitro* 抗菌力. *日治療誌* 2004; 52: 1-16
 - 20) 木村文司, 甲斐崇文, 高橋尚子, 佐々木秀実: ICT 及び薬剤部の主導による PK/PD 理論に基づいた抗菌薬適正使用の実践効果. *日本環境感染学会雑誌* 2010; 5: 310-6

Evaluation of usefulness and PK-PD analysis of meropenem in children with various infections

Yoshitake Sato¹⁾, Mitsuru Sandoh²⁾, Hideaki Hanaki³⁾,
Yumiko Suzuki³⁾, Mikinobu Yoshida⁴⁾ and Junko Kizu⁴⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, General Ota Hospital, Society of Health Insurance of Fuji Heavy Industries Ltd., 29-5 Hachiman-cho, Ota, Gunma, Japan

²⁾ Department of Pharmacy, General Ota Hospital, Society of Health Insurance of Fuji Heavy Industries Ltd.

³⁾ Kitasato University Research Center for Anti-infection Drugs

⁴⁾ Department of Practical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Keio University

We conducted a study of meropenem (MEPM) in a total of 29 children with various infections (moderate to severe pneumonia in 25, upper respiratory infection in 3, and urinary tract infection in 1) to demonstrate the efficacy and safety and assess the relationship between the time above the minimal inhibitory concentration (MIC) ($T > MIC$), calculated based on the pharmacokinetic simulation analysis using blood concentration data from subjects, and the clinical response. In accordance with the package insert in Japan, MEPM was administered at a dose of 20 mg/kg three times daily, the highest dose in the usual dosage range. Each dose was administered by infusion over 30 minutes. The minimum inhibitory concentration (MIC) values of MEPM were less than 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for all 26 strains isolated from the patients, showing that these causative bacteria were highly susceptible to the drug. The clinical response was judged to be excellent in all patients treated with MEPM, irrespective of the target disease, severity, or presence or absence of previous antimicrobial therapy. No drug-related or -unrelated adverse event was reported during or after MEPM therapy. In general, the observed serum concentrations of MEPM were within the 95% prediction interval based on the population pharmacokinetic (PPK) model established using data from clinical trials, showing a good correlation. On the basis of the simulation of blood concentrations in individual subjects determined using Bayesian estimation, $T > MIC$ of MEPM was calculated from the MIC values for the 26 isolates in the present study. For all strains, the $T > MIC$ was higher than 40%, an amount that is associated with the maximal bactericidal activity of carbapenems. Supporting a previous report on the efficacy of MEPM based on a pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) simulation analysis, the current study showed that the $T > MIC$ of MEPM may serve as a predictor of the clinical response.