

抗菌薬メロペネムの小児感染症患者および発熱性好中球減少症患者における
母集団薬物動態解析の最適化に関する研究

2020年

大畑（佐藤）由佳

本論文は、以下の論文の内容を総括したものである。なお、報文内容の転載許可は出版社から取得済みである。

1. Yuka Ohata, Yoshiko Tomita, Mitsunobu Nakayama, Tsuneo Kozuki, Keisuke Sunakawa, Yusuke Tanigawara. Optimal dosage regimen of meropenem for pediatric patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2011**, 26(5), 523-531.

[第1章]

2. Yuka Ohata, Yoshiko Tomita, Mitsunobu Nakayama, Kazuo Tamura, Yusuke Tanigawara. Optimal treatment schedule of meropenem for adult patients with febrile neutropenia based on pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *J. Infect. Chemother.* **2011**, 17, 831-841.

[第2章]

3. Yuka Ohata, Yoshiko Tomita, Keisuke Sunakawa, George L. Drusano, Yusuke Tanigawara. Cerebrospinal pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of efficacy of meropenem in paediatric patients with bacterial meningitis. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2019**, 54, 292-300.

[第3章]

目次

| | |
|--|----|
| 序論 | 1 |
| 本論 | |
| 第1章 小児感染症患者における母集団薬物動態解析と薬物動態 - 薬力学解析手法の最適化 | 3 |
| 第1節 緒言 | 3 |
| 第2節 方法 | 3 |
| 第3節 結果 | 7 |
| 第4節 考察 | 15 |
| 第2章 成人発熱性好中球減少症患者における解析手法の適用と妥当性の検証 | 18 |
| 第1節 緒言 | 18 |
| 第2節 方法 | 18 |
| 第3節 結果 | 22 |
| 第4節 考察 | 32 |
| 第3章 小児細菌性髄膜炎患者における脳脊髄液中濃度に基づいた薬物動態 - 薬力学解析への応用 | 37 |
| 第1節 緒言 | 37 |
| 第2節 方法 | 37 |
| 第3節 結果 | 42 |
| 第4節 考察 | 49 |
| 第4章 結論 | 52 |
| 第5章 謝辞 | 55 |
| 第6章 引用文献 | 56 |

本文中および図表中で用いた略号は以下のとおりである。

Acinetobacter spp., *Acinetobacter* species
AUC, area under the curve
b.i.d., “bis in die” in Latin, that means “twice in a day”
BBB, blood brain barrier
BLNAR, β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
CI, confidence intervals
CL, clearance
CL_{CR}, creatinine clearance
CL_{flow}, CSF flow clearance
CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute
C_{max}, maximum concentration
CSF, Cerebrospinal Fluid
CTD, Common Technical Document
E. coli, *Escherichia coli*
EMA, European Medicines Agency
EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA, Food and Drug Administration
FN, Febrile Neutropenia
FOCE-INTER, First-Order Conditional Estimation with Interaction Method
GCP, Good Clinical Practice
GEN, gender
H. influenzae, *Haemophilus influenzae*
H. parainfluenzae, *Haemophilus parainfluenzae*
HPLC, high-performance liquid chromatography
IDSA, Infectious Disease Society of America
MIC, minimum inhibitory concentration
MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*
N. meningitidis, *Neisseria meningitidis*
OBJ, objective function
P. aeruginosa, *Pseudomonas aeruginosa*
PD, pharmacodynamics
PK, pharmacokinetics
PK-PD, pharmacokinetics - pharmacodynamics
PRSP, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*
Q, inter-compartmental clearance
q.i.d., “quarter in die” in Latin, that means “four times a day”

S. agalactiae, Streptococcus agalactiae

S. epidermidis, Staphylococcus epidermidis

S. pneumoniae, Streptococcus pneumoniae

SD, standard deviation

SE, standard error

t.i.d., “ter in die” in Latin, that means “three times a day”

V_c, volume of distribution for central compartment

V_{CSF}, volume of distribution for CSF compartment

V_p, volume of distribution for peripheral compartment

VPC, Visual Predictive Check

WBC, white blood cell

WRES, weighted residuals

WT, body weight

%T>MIC, %Time above MIC

序論

近年の医薬品開発研究では、新薬や適応症拡大による承認申請を目的とするだけでなく、医療現場において適正な薬物治療に有益な情報を与えることが望まれている。特に臨床試験結果を用いた数理モデルに基づく統計解析は、情報資源を最大限に活用するための有効な手段と考えられている。

1980年代に考案された母集団薬物動態解析と呼ばれる手法は、患者集団における薬物濃度や薬効データを解析することでその時間的な推移を説明するだけでなく影響因子の解明や個体間・個体内変動誤差の程度も評価できる。この手法は統計分布を扱うなど複雑な解析が必要となる一方で、多くの患者データを一括評価できることから、第Ⅲ相試験や小児・高齢者など一人あたりの採血時点数が限られる患者集団に対して特に有用である。そして臨床試験情報を最大限に活用し、腎機能や年齢など生体側の要因を考慮した数値的目標を算出できることから、至適な用法・用量の策定が可能となる。またこうした解析結果は医薬品の上市時のみならず、医療現場へも有用な情報となる。

2000年前後から、米国、食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) の White Paper 「Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products」等により、モデル解析 (モデリング) とその結果に基づく種々の予測 (シミュレーション) を行い、臨床研究を充実させその生産効率を底上げするようになってきた [1]。このモデリング&シミュレーションのひとつの手段として母集団薬物動態解析が着目され、多くの製薬企業等が開発業務等において実用的に利用することを促進するために、国内外の関連ガイドラインが整備されてきた。米国では Population Pharmacokinetics ガイダンス (1999年) [2]、日本では“医薬品の臨床薬物動態試験 (2001年、厚生労働省医薬局審査管理課長通知)”、および欧州医薬品庁 (European Medicines Agency, EMA) では Population Pharmacokinetic Analysis の結果を報告するためのガイドライン (2008年) [3] が策定され発効されている。また、医薬品承認申請のための日・米・EU 国際共通化資料 (Common Technical Document, CTD) には母集団薬物動態解析報告書用フォルダ (5.3.3.5) 等が用意されている。

抗菌薬の研究では Craig による薬物動態 (Pharmacokinetics, PK) - 薬力学 (Pharmacodynamics, PD) 解析研究 [4] から始まり、これまでに多く報告されている。臨床現場でその意義と重要性は周知され、現在までで感染症に関連する各種診療・治療ガイドライン (感染症治療 [5]、呼吸器感染症 [6]、院内肺炎 [7]、細菌性髄膜炎 [8]、腹腔内感染症 [9]) にも PK-PD の記述があり、抗菌薬の適正使用へとつながっている。

本研究では、抗菌薬メロペネムの各種患者集団における臨床試験結果を活用した。メロペネムは世界で初めて単剤で使用できるようになったカルバペネム系抗菌薬であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く活性を有する [10]。国内において大日本住友製薬株式会社が 1995 年に各種適応菌種および適応感染症を効能・効果として製造承認を取得し、メロペン® (Meropen®) の名称で販売している。その後、2019年の現在までに小児への適応、発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia, FN) への効能、細菌性髄膜炎に対しての高用量 (1日 6g) などが追加承認されている。海外では 100 か国以上で承認・販売されており、高い有効性と安全性が確認されている [10]。カルバペネム系抗菌薬は、原因菌の最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) と組み合わせた、「薬物濃度-時間推移が MIC を超える時間の投与間隔に占める割合 (%)」、すなわち %Time above MIC (%T>MIC) を PK-PD 指標とした薬効予測とそのため至適用法・用量設定の考え方が現在まで標準化している。

特にメロペネムに関しては、Drusano による PK-PD モンテカルロシミュレーションが最初に研究報告 [11] され、さらに Kuti ら [12] の研究により静菌作用、殺菌作用にそれぞれ 20~30%T>MIC や 40~50%T>MIC が必要という情報がある。こうした背景から、原因菌の MIC 分布についてもモデリング &シミュレーションに組み込むことが有用と考えられ、日本各地の病院施設内におけるサーベイランスの定期報告 [13、14] を活用したシミュレーションにより%T>MIC の目標達成率を予測し、メロペネムの最適な投与計画（投与量、1日の投与回数、および点滴時間）を策定することは有意義である。

しかしながら、抗菌薬の研究においてモデリング&シミュレーションを活用するためには、いくつか解決されていない課題があった。例えば最終的なモデルとしてパラメータセットを1組に決定する必要があるが、その妥当性、信頼性ならびに安定性を確認する方法はガイドラインに様々なものが列挙されているとはいえ、どれを選択するのかはこれまで解析者の判断に委ねられてきた。すなわち、解析者はデータの内容や解析目的に応じた最適なモデルを選択するための技能を持ち合わせる必要がある。またシミュレーションに関しては、抗菌薬の場合、一般的な薬物濃度推移や、ある MIC 値での抗菌作用割合といった基本的な予測に限られることが多く、例えば腎排泄型薬剤においては患者の腎障害の個人差を考慮したり、あるいは原因菌の菌株ごとの感受性分布を考慮する等の詳細な解析が必要であるが、解析結果を臨床現場に有用な形で提供するための工夫は十分ではないと考えた。

そこで本論文では、第1章においてメロペネムを用いた母集団薬物動態解析と PK-PD 解析の最適化を目指し、患者背景を組み込んだ母集団薬物動態モデルを構築するとともにその評価を行った。また対象となる菌の MIC 分布を組み込んだシミュレーション手法についても検討した。第2章では第1章で構築した手法を成人発熱性好中球減少症 (FN) 患者のデータに適用し、その妥当性と有用性を検証した。また第3章では、こうした手法が血液部位以外の感染部位での評価に適用された事例がほとんどないことを鑑み、治療中の髄膜炎患者における脳脊髄液中メロペネム濃度データを活用した脳脊髄液中の PK-PD 評価に適用を試みた。

本論

第1章 小児感染症患者における母集団薬物動態解析と薬物動態 - 薬力学解析手法の最適化

第1節 緒言

モデリング&シミュレーションが利用される抗菌薬の研究においては Craig による薬物動態 (Pharmacokinetics, PK) - 薬力学 (Pharmacodynamics, PD) 解析研究 [4] から始まり、メロペネムがしばしば用いられてきた。このメロペネムの用法・用量はメロペネム添付文書 [15] によれば日本では一般感染症の小児に対して、「1日 30~60 mg/kg を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する」とある。特に重症・難治性感染症の場合に「1日 120 mg/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 を超えないこととする」ことも記載されている。こうした記載を根拠として臨床現場では一般感染症の小児に対する1回用量として 10、20 あるいは 40 mg/kg が採用されている。

メロペネムの PK-PD シミュレーションの指標は、血中メロペネム濃度が原因菌の生育阻止最小濃度 (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) を上回る時間の投与間隔に占める割合 (%Time above MIC, %T>MIC) である [11]。%T>MIC の大きさは、静菌効果を達成するためには 20~30%、殺菌効果を達成するためには 40~50%が必要と報告されている [12]。これまで、様々な値の MIC に対する至適用法・用量 [12, 16-19] および調査研究からの MIC 分布データに基づいた様々な細菌株に対するいくつかの推定目標達成率 [12, 18-23] および臨床効果の報告 [16, 24, 25] はある。また、日本人に対するメロペネムの PK-PD シミュレーションは健康な被験者から得られた薬物動態パラメータに基づいて報告され [21]、小児患者に対するメロペネムの母集団薬物動態解析は米国人に対して行われている [26]。しかしながら、臨床試験実施基準 (Good Clinical Practice, GCP) のもとで実施された臨床試験データに基づく日本人小児感染症患者での詳細な PK-PD シミュレーションは行われておらず、%T>MIC の目標達成率は具体的に提案されていない。

第1章では、メロペネムを用いた母集団薬物動態解析の最適化に取り組み、患者背景を組み込んだ PK モデルの構築と妥当性の評価、また PK モデルにもとづいた PK-PD シミュレーションの手法を構築した。さらにその目的を通じて、日本の一般感染症 (細菌性髄膜炎も含む) 小児患者におけるメロペネムの至適用法・用量を策定した。

第2節 方法

1. 臨床試験の概要

1.1. 患者背景

小児患者を対象としたメロペネムの非盲検第 III 相臨床試験は日本国内の 17 医療機関において 2001 年 4 月から 2002 年 5 月の間に実施された [27]。臨床試験の目的は、入院乳児および様々な感染症に罹患した小児患者の治療におけるメロペネムの有効性、安全性、および薬物動態の評価であった。

研究対象は、カルバペネムの投与が必要と考えられた、生後 29 日から 16 歳までの年齢で、体重が 3.9 kg (男性) 以上、あるいは 3.7 kg (女性) 以上で、重篤な腎機能障害を有しない患者であった。臨

床試験終了時の臨床効果は5段階（著効、有効、やや有効、無効、または判定不能）に分類し、「著効」および「有効」の割合を有効率として評価された。治療終了時の細菌学的効果は、4段階（消滅、推定消滅、減少、または判定不能）に分類し、「消失」および「推定消失」の割合を菌消失率として評価された。またこの臨床試験では、患者の血液が採取され細菌学的検査が実施された。原因となる細菌の単離および同定は、標準的な手順によって行われた。分離株に対する各抗菌薬のMIC値は、臨床検査基準協会のガイドラインに従って測定された [30]。

この臨床試験は、ヘルシンキ宣言および日本のGCPに準拠し、それぞれの医療機関での倫理委員会の承認を得て実施された。全ての被験者の両親または法定後見人から、この臨床試験に参加することについて書面によるインフォームドコンセントが得られた。

1.2. 解析対象患者

薬物動態プロファイルを評価するために、合計50人の小児患者が第III相試験に組み入れられた。主な疾患名は、下気道感染症、敗血症、細菌性髄膜炎、尿路感染症、中耳炎、蜂巣炎、リンパ節炎、顎炎等であった [27]。

1.3. メロペネム投与量

メロペネムは8時間毎に10 mg/kg (n=6)、20 mg/kg (n=36)、または40 mg/kg (n=8)の用量で0.5時間以上の点滴時間で静脈内投与された。投与量は疾患と症状の程度に応じ、いずれかが選択された [27]。

1.4. 血液検体採取と保存方法

メロペネムの薬物動態評価を目的として血漿中濃度が測定された。血漿試料は点滴開始後15~25分または点滴終了後15分~6時間の間で、各患者から1人あたり2~4時点の血液検体が収集され、ヘパリン添加チューブに採取された。遠心分離された血漿検体は凍結され、分析時まで保存された。

1.5. 血漿中メロペネム濃度測定

メロペネムの血漿中濃度は、FDAガイドライン [28]に従ってバリデーションされたHPLCを用いた分析方法で測定された。

2. 母集団薬物動態解析

2.1. 母集団モデルの構築

非線形混合効果モデリングのためのコンピュータソフトウェアNONMEM (倍精度、バージョンV、レベル1.1、Globo-Max, LLC, ICONの一部門、米国)を使用してデータの解析を行った [29]。NONMEMの実行およびその実行履歴や出力結果の管理・解析にPDx-POP (バージョン2、Globo-Max, LLC, ICONの一部門、米国)を使用した。母集団薬物動態解析の入力ファイルは、SAS (バージョン8.2、SAS Institute、日本) またはMicrosoft Office Excel Professional Edition 2003 (Microsoft Corporation、米国)を使用して作成し、解析結果を読み込み必要に応じて加工した。図はOrigin (バージョン7.5、OriginLab Corporation、米国)を使用して描画した。モデル構築は母集団薬物動態解析に関連するFDAおよびEMA

のガイドライン [2, 3] に従って行った。母集団薬物動態解析では、近似方法に NONMEM のアルゴリズムの中から“相互作用法による一次条件付き推定法 (First-Order Conditional Estimation with Interaction Method, FOCE-INTER)”を採用した。

全身クリアランスの個体間変動には指数誤差モデルを選択した。その定義を式 (1-1) に示す：

$$CL_j = TVCL \times \exp(\eta_{jCL}) \quad (1-1)$$

η_{jCL} は、j 番目の被験者の全身クリアランス (CL_j) と母集団平均値 (TVCL) の差を表す、被験者間の全身クリアランスの変動であり、平均値が 0、分散が ω^2_{CL} で正規分布すると仮定した確率変数である。

個体内 (残差) 変動についても指数誤差モデルを採用した。その定義を式 (1-2) に示す：

$$C_{ij} = C_{pred,ij} \times \exp(\varepsilon_{ij}) \quad (1-2)$$

ここで、 C_{ij} は j 番目の被験者におけるメロペネムの i 番目に観測された血漿中濃度、 $C_{pred,ij}$ は母集団薬物動態モデルによって予測される濃度である。 ε_{ij} は個体内の変動であり、平均値が 0、分散が σ^2 で正規分布すると仮定した確率変数である。

母集団解析においては、薬物動態パラメータに対する患者特性や臨床検査値といった共変量の影響を検討するが、その最初の手順として影響要因を含まないモデルから得られる個体間変動 (η) 推定値と共変量候補との相関の程度を検討した。その結果、 η と高い相関性を示す共変量候補について母集団薬物動態モデルに組み入れた。このとき共変量モデルは、(1-3) 式に示すような係数をべき乗で定義するモデルとした：

$$CL_j = TVCL \times \left(\frac{WT}{WT_{geomean}} \right)^{\theta_{CLWT}} \quad (1-3)$$

ここでは、共変量候補として体重 (body weight, WT) を挙げた。 $WT_{geomean}$ は解析対象者の体重 WT の幾何平均値 (15 kg)、 θ_{CLWT} は共変量を与える影響の大きさを示す係数である。全身クリアランス (CL_j) は、WT が $WT_{geomean}$ に等しい時、母集団平均値 (TVCL) となる。

最適なモデルは、拡張最小二乗法 (目的関数を用いた最尤法) に基づいて選択した。すなわち、NONMEM における目的関数 (objective function, OBJ) 値を構築中のモデル選択の際、統計的指標として使用した。選択の候補となる 2 つのモデル間での OBJ 値の差は、どちらかのモデルに追加または削減されたパラメータの数に等しい自由度を持つ χ^2 分布に従うと近似される。ここではまず、最終モデル候補を構築するために NONMEM を用いた解析において共変量をひとつずつ増やしてその有意性を順次評価する Forward Inclusion Procedure を行い、次に逆方向に共変量をひとつずつ減らしてその有意性を確認する Backward Deletion Procedure を行い、得られた結果を最終モデルとした。Forward Inclusion Procedure では、3.84 ($p=0.05$ 、自由度 1) 以上 OBJ 値が減少する場合に有意差ありと判断し共変量候補をモデルに組み込んだ。一方 Backward Deletion Procedure では、共変量候補を保持するために少なくとも 6.63 ($p=0.01$ 、自由度 1) の OBJ 値の増加が必要と設定した。

2.2. モデルバリデーション

モデルバリデーションを、母集団薬物動態解析に関連する FDA および EMA のガイドライン [2, 3] に従って行った。最終モデルと決定した母集団薬物動態モデルは、一般に Visual Predictive Check と称される視覚的に妥当性を評価する方法で評価した。具体的には最終モデルによる予測値とその予測区間が実測値 (データ) を正確に記述しているかどうかを描画して視覚的に判断した。

最終モデルにおける PK パラメータの信頼性および安定性は、ブートストラップ法によって確認した。具体的にブートストラップ法とは、もとのデータセットから同数の被験者をランダムに抽出し、同じ PK モデルで母集団薬物動態パラメータを推定し、最終モデルで得られたパラメータ値と比較するものである。抽出の際は重複を許し同一被験者を選択することも可能とした。抽出操作を 1,000 回反復し、合計 1,000 セットの母集団薬物動態パラメータを推定しその 2.5%点と 97.5%点から 95%信頼区間を算出した。

3. PK-PD シミュレーション

メロペネムの薬物濃度－時間推移をシミュレートする際、基本的には 20 mg/kg t.i.d.あるいは 40 mg/kg t.i.d.の投与量で 0.5 時間点滴により 4 日目の反復投与（定常状態）を仮定した。患者の体重は 15 kg と仮定し、1,000 人の仮想被験者において CL の個体間変動誤差を組み込み、投与後から 0.01 時間間隔でシミュレートした。シミュレーションに用いた被験者ごとの CL 値は、母集団薬物動態パラメータの平均値および個体間変動分散に基づき、対数正規分布に従うと仮定して生成した。

次に、1,000 人の仮想被験者で得られた血漿中メロペネム濃度推移について、0.06～16 µg/mL の 9 種類の MIC 値に対して %T>MIC を計算し、MIC 値ごと、用法・用量ごとに %T>MIC の平均値と 95%予測区間を算出した。さらに各 MIC における静菌作用が期待される PK-PD 理論値 (30%T>MIC) または殺菌作用が期待される PK-PD 理論値 (50%T>MIC) の目標達成率も算出した。また、臨床分離株に対するメロペネムの MIC 分布サーベイランスデータ (Table 1, [13]) を用いて、*Escherichia coli*、(*E. coli*、大腸菌)、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌)、および *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*、緑膿菌) を含む各株に対する目標達成率を予測した。*E. coli* と MSSA はそれぞれ典型的なグラム陰性菌とグラム陽性菌として選択し、*P. aeruginosa* は、より重症の感染症に一般的に見いだされる代表例として選択した。方法は各原因菌の分布形状を保ったままで PK 推移の仮想被験者数と同数の 1,000 株分の MIC 値をランダムにシミュレートし、無作為に PK データと組み合わせることで各指標 %T>MIC と同じかそれを超える被験者数を計算、全体に対する割合を算出した。

点滴時間の影響を調べるために、様々な MIC 値に対し各細菌への 0.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、または 6 時間点滴を設定して目標達成率を予測した。

Table 1 MIC distributions of meropenem against pathogens isolated from the patients.

| Strains (number of stocks) | MIC Range (µg/mL) | MIC ₅₀ (µg/mL) | MIC ₉₀ (µg/mL) |
|-------------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------------|
| <i>E. coli</i> (141) | ≤0.015 – 0.06 | ≤0.015 | 0.03 |
| MSSA ^a (58) | ≤0.06 – 0.12 | 0.12 | 0.12 |
| <i>P. aeruginosa</i> (322) | ≤0.06 to ≥128 | 1 | 16 |

Data were obtained from the *Jpn. J. Antibiot.* [13].

^a Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*.

J. Infect. Chemother. **2011**, 17, 831-841. Table 2 一部改変

第3節 結果

1. 解析対象患者の背景

解析対象の第Ⅲ相試験における被験者の背景情報を **Table 2** に示す。年齢は0~13歳、体重は6.5~50.0 kgで、患者の50人のうち、女兒は20人であった。平均体重(±標準偏差)は 14.8 ± 8.1 kgであった。2人の小児の体重は30 kgより重かった。1人の患者から血清クレアチニン値を得ることができず、残りの患者49人の平均血清クレアチニン値およびクレアチニンクリアランス(平均値±標準偏差)は、それぞれ 0.30 ± 0.12 mg/dL および 90 ± 34 mL/minであった。

Table 2 Patient characteristics.

| Characteristics | Mean ± SD (or count) (n=50) | Range |
|--|--------------------------------|------------------------|
| Gender (male : female) | 30 : 20 | |
| Age (years) | 3.1 ± 3.2 | 0 – 13 |
| Body weight (kg) | 14.8 ± 8.1 | 6.5 – 50.0 |
| Serum creatinine (mg/dL) | 0.30 ± 0.12^a | 0.1 – 0.7 ^a |
| Creatinine clearance ^b (mL/min) | 90 ± 34^a | 40 – 199 ^a |

^a n=49, ^b Creatinine clearance (mL/min) calculated by Cockcroft and Gault equation.

Drug Metab. Pharmacokinet. **2011**, 26(5), 523-531. Table 1

2. 母集団薬物動態解析

2.1. モデル構築

患者50人から得られた合計116時点の血漿中メロペネム濃度(患者1人あたり2~4時点)を母集団薬物動態解析に使用した。これらのデータを投与量20 mg/kgのときのメロペネム濃度へ標準化し投与後の経過時間に対してプロットした(**Figure 1**)。

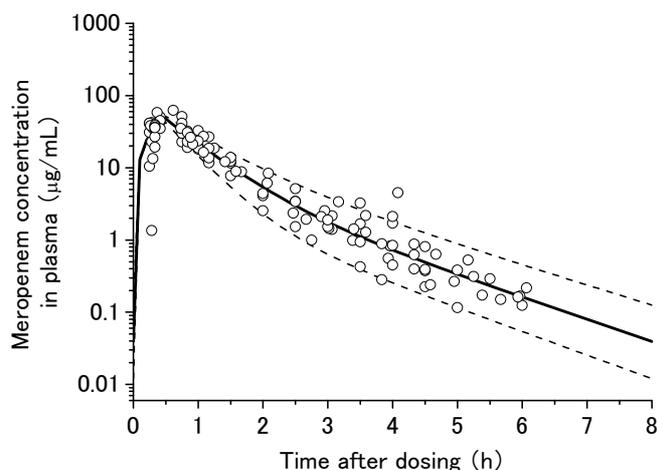


Figure 1 Observed plasma meropenem concentrations and 95% predictive intervals equivalent to 20 mg/kg dose.

The open circles (○) represent observed values from 50 patients. The broken lines show 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 population mean plasma concentration profile.

Drug Metab. Pharmacokinet. **2011**, 26(5), 523-531. Figure 1

検討した主なモデルを **Table 3** に示す。基本モデルとして、点滴投与に相当する 0 次入力を組み込んだ 2-コンパートメントモデルを使用し、CL のみに個体間変動を考慮し個体間変動と個体内 (残差) 変動の定義式は指数誤差モデルを仮定した。

共変量探索の結果、体重 (WT)、年齢およびクレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が CL と相関することが示され、その中で WT が組み込まれた場合に最も実測値と予測値との適合度が高かった (**Table 3** のモデル 2)。そこで CL のモデル式に WT を組み込み、さらに WT は V_c と相関性を示したことから WT を V_c と相関する式を組み入れることにより適合度がさらに上昇した (**Table 3** のモデル 5)。

モデル 5 とモデル 6 との間の OBJ 値 (1.298、 $P>0.05$) の差は有意ではなかったため、比例関係モデル (Proportional Function Model) (**Table 3** のモデル 6) を CL と V_c の共変量モデルに適用した。NONMEM でのモデル構築における Forward Inclusion Procedure の中で、モデルの適合度は CL に組み込んだ WT と同様、WT を V_c 、 Q 、および V_p へ組み込むことによって改善した (**Table 3** のモデル 7)。 V_c 、 Q 、または V_p について有意なパラメータ間の相関性は認められなかった。

Table 3 Major investigated models during population PK analysis.

| Model | Equations | OBJ | Δ OBJ | | | |
|-----------|---|---------|--------------|---------|---------|---------|
| | | | Model 1 | Model 2 | Model 5 | Model 7 |
| 1 (Basic) | $CL=\theta_1, V_c=\theta_2, Q=\theta_3, V_p=\theta_4$ | 368.278 | — | | | |
| 2 | $CL=\theta_1 \times (WT/15)^{0.5}$ | 333.216 | -35.062 | | | |
| 3 | $CL=\theta_1 \times (CL_{CR}/88.7)^{0.5}$ | 347.767 | -20.511 | | | |
| 4 | $CL=\theta_1 \times (AGE/37)^{0.5}$ | 343.548 | -24.730 | | | |
| 5 | $CL=\theta_1 \times (WT/15)^{0.5}, V_c=\theta_2 \times (WT/15)^{0.6}$ | 296.792 | | -36.424 | | |
| 6 | $CL=\theta_1 \times WT, V_c=\theta_2 \times WT$ | 298.090 | | -35.126 | 1.298 | |
| 7 (Final) | $CL=\theta_1 \times WT, V_c=\theta_2 \times WT, Q=\theta_3 \times WT, V_p=\theta_4 \times WT$ | 295.249 | | -37.967 | | |
| 8 | $CL=\theta_1 \times WT \times (CL_{CR}/88.7)^{0.5}, V_c=\theta_2 \times WT, Q=\theta_3 \times WT, V_p=\theta_4 \times WT$ | 293.907 | | | | -1.342 |

WT: body weight (kg), geometric mean=15 kg; CL_{CR} : creatinine clearance (mL/min) calculated by Cockcroft and Gault equation, geometric mean of CL_{CR} =88.7 mL/min; AGE: age (months), geometric mean=37 months.

Drug Metab. Pharmacokinet. **2011**, 26(5), 523-531. Table 2

Backward Deletion Procedure の結果、最終モデルの候補となったモデル 7 における全てのパラメータが有意となり、モデル 7 を最終的な薬物動態パラメータとした。共変量との関係を式 (1-4)~(1-7) に示す。

$$CL(L/h) = 0.428 \times WT \quad (1-4)$$

$$V_c(L) = 0.287 \times WT \quad (1-5)$$

$$Q(L/h) = 0.0452 \times WT \quad (1-6)$$

$$V_p(L) = 0.0537 \times WT \quad (1-7)$$

最終母集団薬物動態モデルにおけるパラメータ推定値の詳細を **Table 4** に示す。今回のモデル解析では個体間変動は CL にのみ組み込んだものが最適となり、CL の個体間変動分散 (ω^2) は 0.0229、変動係数として CV=15.2%であった。残差誤差分散 (σ^2) は 0.0975、変動係数として CV=32.0%であった。

Table 4 Final estimates of population PK parameters.

| Parameters | Final estimates, Mean \pm SE | Bootstrap validation ^a | |
|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| | | Geometric mean | 95% CI |
| CL (L/h/kg) | 0.428 \pm 0.0151 | 0.428 | 0.400 – 0.461 |
| Vc (L/kg) | 0.287 \pm 0.0181 | 0.285 | 0.250 – 0.328 |
| Q (L/h/kg) | 0.0452 \pm 0.0203 | 0.0458 | 0.0172 – 0.122 |
| Vp (L/kg) | 0.0537 \pm 0.0127 | 0.0575 | 0.0366 – 0.0979 |
| ω_{CL}^2 (CV%) | 0.0229 \pm 0.00812 15.2 | 0.0200 | 0.00651 – 0.0389 |
| σ^2 (CV%) | 0.0975 \pm 0.0214 32.0 | 0.0924 | 0.0560 – 0.142 |

^a All 1,000 computations completed successfully. CI: confidence intervals. 95% CI was calculated by a percentile method.

Drug Metab. Pharmacokinet. **2011**, 26(5), 523-531. Table 3

Figure 1 に示すとおり、血漿中メロペネム濃度実測値を 20 mg/kg の用量で標準化し、モデルによる予測値と重ねて描画したところ、個体間変動を含むモデル予測濃度 (IPRED) の予測範囲内にほとんどの実測値が均等に分布した。以上により最終モデルに基づいたメロペネムの仮想血漿中濃度の妥当性が示唆された。

Figure 2 に予測値と実測値をプロットした。左図は母集団平均パラメータを用いた場合の予測値、右図は個体間変動を考慮して算出した個々の患者ごとの予測値である。Figure 2 に示すとおり、実測値と予測値はほぼ 1:1 に相関しており、モデル解析の結果は妥当と考えられた。

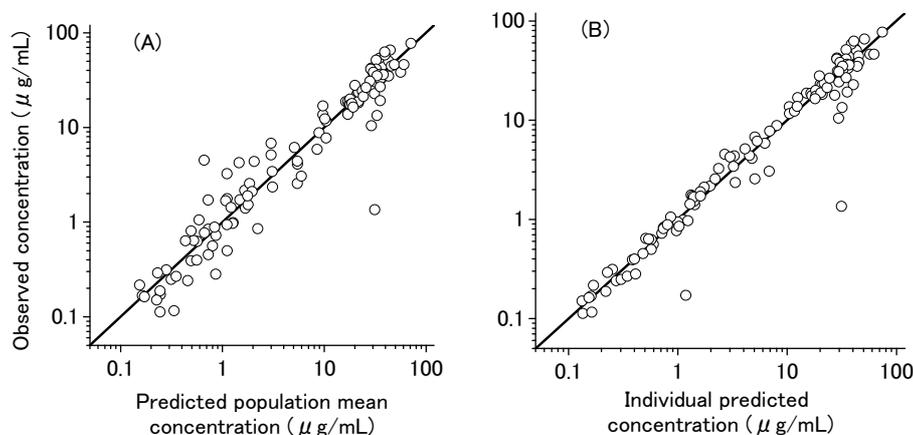


Figure 2 Diagnostic scatter plots of meropenem population PK model.

(A) Predicted population mean concentrations versus observed concentrations, (B) individual predicted concentrations versus observed concentrations. The line of unity is included in each plot.

Drug Metab. Pharmacokinet. **2011**, 26(5), 523-531. Figure 2

最終モデルでは、WTのみを CL、Vc、Q、および Vp の共変量として組み込んだ。WT はすべての PK パラメータに影響する患者背景に関する重要な情報であるため、解析対象集団の WT の分布を調べたところ Figure 3A のとおり実測値は幅広く分布し、一定値に偏る形状ではなくモデル解析に用いても問題ないと思われた。また、Figure 3B において WT が $CL=0.428 \times WT$ の線形関係で記述されることが示され、このことから事後 CL 値と WT とがよく相関していることが明らかとなった。

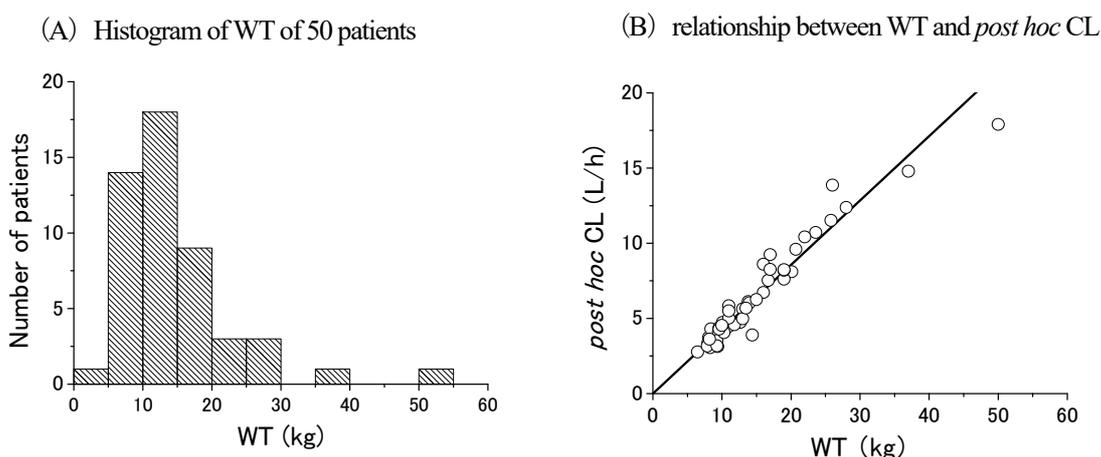


Figure 3 Histogram for body weight (WT) distribution of the 50 patients (A) and relationship between WT and individual CL values (B).

Open circles (○) represent individual data of 50 patients. The line shows a linear equation of $CL=0.428 \times WT$ estimated by the present population PK analysis.

Drug Metab. Pharmacokinet. **2011**, 26(5), 523-531. Figure 3

2.2. モデルバリデーション

Table 4 に示すように、最終的なモデルで得られたパラメータ推定値 (Final estimates) は、ブートストラップ法によるサンプリングデータセットから得られたパラメータ推定値 (Geometric mean) と同程度であり、また 95%信頼区間内の値であった。以上のとおりブートストラップ法によりパラメータに依存しない 95%信頼区間を算出し、最終モデルの妥当性が検証できた。

3. PK-PD シミュレーション

3.1. 様々な大きさの MIC 値に対する PK-PD シミュレーション

0.06~16 $\mu\text{g/mL}$ の 9 種類の MIC 値に対する %T>MIC の平均値および 95%予測区間について、20 mg/kg t.i.d. 0.5 時間点滴、および 40 mg/kg t.i.d. 0.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、または 6 時間点滴 (**Figure 4**、40 mg/kg t.i.d. 0.5 時間、2 時間、および 4 時間点滴投与時のデータのみ) の条件でシミュレートした。また、各 MIC において 30%T>MIC あるいは 50%T>MIC を達成するための目標達成率を予測した (**Table 5**、ただし、40 mg/kg t.i.d. 3 時間および 6 時間点滴時のデータは示していない)。

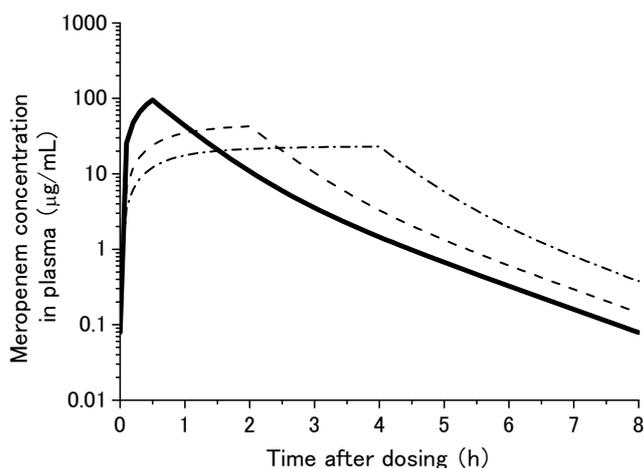


Figure 4 Simulated plasma concentrations in pediatric patients with different infusion durations for a dosage of 40 mg/kg t.i.d.

Solid line (—): predicted curve for 0.5 h infusion; Broken line (---): predicted curve for 2-h infusion; Dotted line (---): predicted curve by 4-h infusion.

Drug Metab. Pharmacokinet. 2011, 26(5), 523-531. Figure 4

Table 5 Prediction of %T>MIC of meropenem for various MICs and various dosing regimens.^a

| MIC of bacteria ($\mu\text{g/mL}$) | %T>MIC (%), mean (95% prediction intervals ^b) | | | |
|--|---|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 20 mg/kg t.i.d. | | 40 mg/kg t.i.d. | |
| | 0.5 h infusion | 0.5 h infusion | 2 h infusion | 4 h infusion |
| 16 | 13.6 (10.1-17.3) | 20.7 (15.3-26.6) | 30.0 (25.3-35.5) | 42.0 (27.8-49.2) |
| 8 | 20.7 (15.3-26.6) | 28.1 (20.4-36.7) | 38.8 (32.0-46.9) | 56.3 (50.5-63.2) |
| 4 | 28.1 (20.4-36.7) | 36.3 (25.9-47.9) | 47.5 (37.9-58.4) | 65.5 (57.6-75.1) |
| 2 | 36.3 (25.9-47.9) | 45.8 (32.3-60.1) | 56.9 (44.4-70.7) | 74.4 (63.9-87.5) |
| 1 | 45.8 (32.3-60.1) | 56.4 (40.3-73.1) | 67.4 (51.9-83.7) | 84.7 (70.7-100) |
| 0.5 | 56.4 (40.3-73.1) | 68.1 (50.1-86.4) | 78.9 (61.3-97.1) | 94.1 (79.1-100) |
| 0.25 | 68.1 (50.1-86.4) | 80.1 (61.1-100) | 90.0 (71.9-100) | 99.0 (89.2-100) |
| 0.12 | 80.8 (61.7-100) | 91.7 (73.1-100) | 97.7 (83.9-100) | 99.9 (100-100) |
| 0.06 | 91.7 (73.1-100) | 98.0 (84.6-100) | 99.8 (95.4-100) | 100 (100-100) |

^a A total of 1,000 virtual pediatric patients were simulated at each regimen.

^b 95% prediction intervals were calculated by percentile method.

Drug Metab. Pharmacokinet. **2011**, 26(5), 523-531. Table 4

メロペネムに対し感受性を示す細菌 (MIC \leq 2 $\mu\text{g/mL}$ の場合) について、%T>MIC の平均値は 20 mg/kg t.i.d. で 36.3%以上であった。40 mg/kg t.i.d. で 0.5 時間点滴の場合は 45.8%以上であった (Table 5)。中程度の耐性菌 (MIC = 4 または 8 $\mu\text{g/mL}$ の場合) および耐性菌 (MIC = 16 $\mu\text{g/mL}$ の場合) については、2~4 時間の点滴による 40 mg/kg t.i.d. で %T>MIC の平均値は 30.0%を超えていた (Table 5)。

メロペネムを 20 mg/kg t.i.d. で投与後に目標達成率が高値 (>約 80%) を示したのは、理論値 30%T>MIC の場合、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の MIC 値の場合であり、理論値 50%T>MIC の場合は MIC 値が 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の場合であった (Figure 5)。20 mg/kg t.i.d. から 40 mg/kg t.i.d. まで用量を上げると、30%T>MIC および 50%T>MIC の目標達成率は増加した (例えば、MIC=4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のとき 30.6% から 87.7%、MIC=1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のとき 26.7% から 79.0% へ増加) (Figure 5)。点滴時間が長ければ (4 時間)、より大きな MIC に対して目標達成率が増加した (Figure 5)。

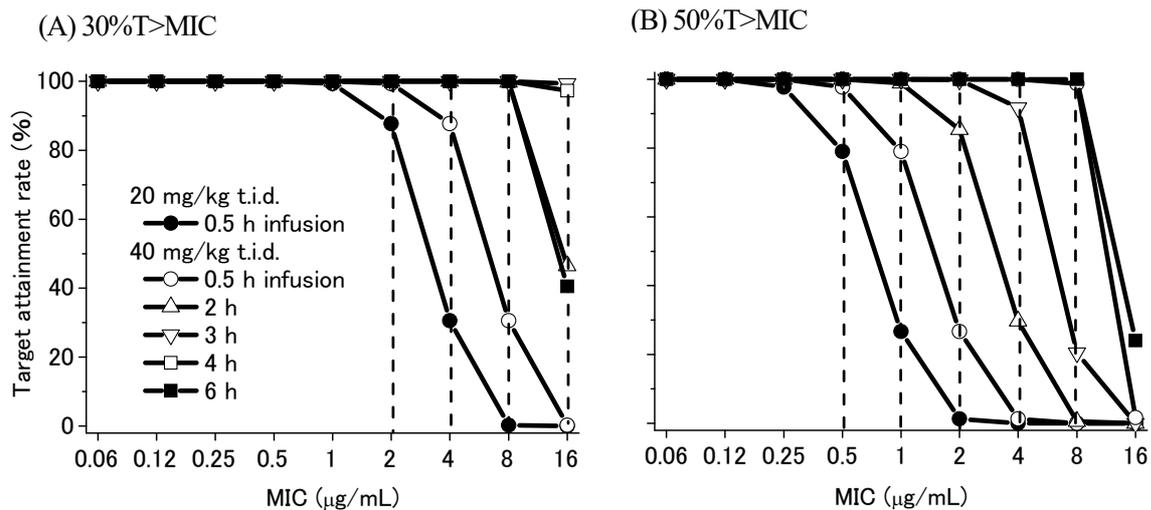


Figure 5 Probabilities of achieving (A) bacteriostatic (target: 30%T>MIC) and (B) bactericidal (target: 50%T>MIC) exposure for meropenem at various dosing regimens.

A total of 1,000 virtual patients were simulated at each regimen.

Drug Metab. Pharmacokinet. 2011, 26(5), 523-531. Figure 5

3.2. *E. coli*、MSSA、および緑膿菌に対する PK-PD シミュレーション

E. coli および MSSA に対する PK-PD 理論値 30%T>MIC および 50%T>MIC での目標達成率は、0.5 時間点滴で 20 mg/kg t.i.d.の場合、ほぼ 100%であった。緑膿菌に対する理論値 30%T>MIC および 50%T>MIC での目標達成率は、それぞれ 0.5 時間点滴で 20 mg/kg t.i.d. の場合 73.4%であり、0.5 時間点滴で 40 mg/kg t.i.d.の場合 60.7%であった (Figure 6)。緑膿菌に対して 30%T>MIC での高い目標達成率 (>80%) に到達するためには 40 mg/kg t.i.d.で 0.5 時間以上の点滴時間が必要であり、50%T>MIC での高い目標達成率 (>80%) の到達には 3~6 時間の点滴が必要とされた (Figure 6)。高用量 (40 mg/kg t.i.d.) で点滴が長時間 (4 時間) の場合、50%T>MIC での目標達成率は 89.9%となった (Figure 6)。

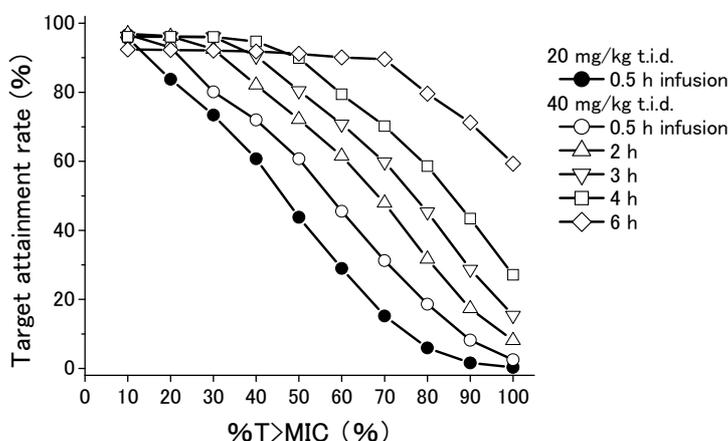


Figure 6 Target attainment rates %T>MIC for meropenem for various dosing regimens against *P. aeruginosa*.

A total of 1,000 virtual patients were simulated at each regimen.

Drug Metab. Pharmacokinet. 2011, 26(5), 523-531. Figure 6

3.3. 個別の MIC 値が得られた患者に対する PK-PD シミュレーション

臨床試験において、メロペネムの治療終了時の臨床効果判定で「著効または有効」率を示した被験者は 95.9% (臨床効果の解析対象者 49 人中 47 人の患者) であり、原因菌は 49 人中 33 人の患者で分離同定された [27]。同定された全ての原因菌に対する細菌学的効果、すなわち「根絶された、または根絶されたと推定される」割合は 97.0% (32/33 患者) であった。原因となる細菌が同定された 33 人の患者において、49 菌株が分離され、内訳は次のとおりであった：*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*、肺炎連鎖球菌) (16 株)、*Streptococcus pyogenes* (化膿連鎖球菌) (1 株)、*Moraxella catarrhalis* (8 株)、*E. coli* (2 株)、*P. aeruginosa* (緑膿菌) (1 株)、および *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*、インフルエンザ菌) (21 株)。各分離株の MIC 値は 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。これらの結果に対し、本 PK-PD 解析から求めたこれら患者 33 人における 50%T>MIC 以上となる確率は、最終モデルで計算したところ 97.0%であった。臨床効果と直接的な比較はできないが、PK-PD 解析の適用例として参考となると考えられる。

第4節 考察

本章では、日本人小児患者におけるメロペネムの母集団薬物動態モデルを構築し、PK-PD シミュレーションによって一般感染症小児患者への最適な投与方法・用量の知見を得た。本モデル構築の結果、メロペネムの血漿中濃度-時間推移は0次入力（点滴投与に相当）および1次消失を伴う2-コンパートメント薬物動態モデルで説明が可能となった。解析対象であったメロペネム血漿中濃度データ 116点のうち、**Figure 2** に示したとおり 3点が予測値から乖離していたため、これらのデータの詳細を確認したところ 1点は点滴時間中に採取されていたことがわかった。点滴中のメロペネム濃度は経時的に劇的に変化し、投与時かつ/または採血時のわずかな時間のずれが大きな濃度のずれとなり、モデル解析の結果にも影響する。他の2点も同じ患者から得られており、この患者を除外した後でもパラメータ推定値はほとんど変化しなかったため、ここでは全ての患者のデータを用いて最終パラメータを計算した。

最終モデルにおける4つのPKパラメータ（CL、Vc、Q、Vp）には、小児患者の体重（WT）のみが有意な共変量となった。母集団解析においては、共変量となる患者背景要因等の分布が解析結果に影響を与えないかを検討することは解析の妥当性を保証する上でも重要である。そこで本検討では、共変量としてのWTの分布形状が広い範囲でばらついているかを調べ（**Figure 3**）、極端に偏った分布でないことを確認しており、このことは共変量そのものの妥当性確認に有用と考える。

共変量としてWTが組み込まれたDuらによる以前の報告では、CL_{CR}とWTが全身クリアランス（CL）の最も重要な共変量と報告されている [26]。彼らの報告と比較すると、解析対象集団が異なることが共変量の違いを生じたとわかる。Duらの報告では、CL_{CR}はCockcroft and Gault式を使用して計算された。（Cockcroft and Gault式は、血清クレアチニン値、年齢および体重から計算される複合的なパラメータである）。解析対象者の血清クレアチニン値の範囲は0.10~3.40 mg/dLであり、正常値が0.20~1.20 mg/dLと知られていることから、Duらの解析対象には腎障害患者が含まれていたと思われる [26]。一方、本研究での対象集団の血清クレアチニン値は0.10~0.70 mg/dLであり、腎障害患者は存在しない。この点が以前の報告と本研究とで異なる。

ここで、用法・用量と%T>MICの大きさとの関係について比較する。小児で使用されるメロペネム投与量について最初に研究されたBlumerら [32] による1995年の報告では、入院中の73人の幼児および小児における単回・漸増投与試験から得たPKデータを用いて解析し、0.5時間点滴静注後のメロペネム濃度-時間推移が成人のものと類似していることを確認した。年齢別（生後2~5ヶ月、6~23ヶ月、2~5歳、6~12歳）に調べると、2~5ヶ月のグループの消失半減期が6~12歳のグループの消失半減期よりも長くなる傾向（1.7時間 vs. 0.8時間、 $p = 0.0003$ ）が認められた。さらに、さまざまな原因菌のMIC₉₀を用いてT>MICを計算すると、10.2時間（*Enterobacter cloacae*、*Bacteroides fragilis*、MIC = 0.50 µg/mL）から17時間（*Streptococcus pyogenes*、MIC = 0.01 µg/mL）であったことから、このときの20 mg/kgを8時間間隔で30分間点滴投与することが小児患者に有効な用量であることが明らかとなった。これらの報告は本研究との結果（MIC = 0.5 µg/mLで平均%T>MIC 56.4%、MIC = 0.06で平均%T>MICが91.7%、**Table 5**）と同等かやや過大な値であった。

これまでの研究により、メロペネムの重要なPK-PD指標は%T>MICと言われている [11]。例えば静菌作用を示すためには20~30%T>MICが、そして殺菌作用を達成するためには40~50%T>MICが

必要、と報告されている [12]。実際にいくつかの文献を調査したところ、静菌作用および殺菌作用の指標となる%T>MIC の大きさとして、それぞれ 20%T>MIC および 40%T>MIC を使用したもの [17、18、20、22、23、31] や、30%T>MIC および 50%T>MIC を使用したもの [12、19] と数多くあった。

臨床効果との関係という観点から考えると、Kuti らが報告している 40%T>MIC の目標達成率 (92%) は本研究での臨床効果 (91%) と一致し、その臨床効果の 95% 予測区間と比較しても -7.7%~4.2% の差であった [16]。また他の報告では、54%T>MIC が細菌学的効果の有無を調べる指標とされていた [24]。

こうした情報を踏まえ、本研究では臨床効果を予測する指標として平均値と 95% 予測区間を併記した形で仮想被験者がとりうる%T>MIC の大きさを予測すると共に、30%T>MIC (静菌作用の場合) および 50%T>MIC (殺菌作用の場合) を何割の仮想被験者が到達しているかという「目標達成率」を各濃度の MIC 値に対して算出した。その結果、メロペネムの用法・用量の中で、高用量の場合だけでなく、より長い点滴時間の場合にも各目標達成率が大きくなることが明らかとなり、こうした予測は以前の報告と一致している [16-18、21]。一方で、4 時間までであれば点滴時間が長くなるに従い高濃度の MIC でも目標達成率が増加したが、40 mg/kg t.i.d. の 6 時間点滴では、高濃度の MIC で%T>MIC の値は 4 時間点滴の場合よりも小さくなる現象が認められた (Figure 5A)。この原因としては、点滴時間が長時間になるほどメロペネム血漿中濃度のピークは低くなり、40 mg/kg t.i.d. で 6 時間点滴の場合は Cmax が MIC 値 (16 µg/mL) の近傍となるためと考えられ、用量および原因菌の MIC 値に応じて PK 推移を考慮した最適な点滴時間が存在することが示された。

E. coli (141 株) および MSSA (58 株) に対するメロペネムの MIC 値は、2006 年に日本で臨床的に分離された株において 0.12 µg/mL 以下であった [13]。今回の検討の結果、20 mg/kg t.i.d. 投与後で 0.5 時間点滴 (日本の小児患者に対する承認された標準用量) することで、0.5 µg/mL 以下の MIC 値で完全な目標達成率 (100%) が達成された。この結果、上記で考察したようにメロペネムに対し感受性のある細菌、すなわち低い MIC 値を示す細菌 (例えば、*E. coli* および MSSA) に対する最適な用法・用量は 20 mg/kg t.i.d. 0.5 時間点滴と考えられた。*P. aeruginosa* の中でも、高濃度の MIC 値を有する菌株 (特に 2 µg/mL 以上の MIC 値の場合) に対しては、用量漸増、すなわち 20 mg/kg t.i.d. よりも 40 mg/kg t.i.d. (日本では小児科患者に承認された最高用量) とすること、および/または長時間点滴することにより高い達成率を示した。*P. aeruginosa* に対する 50%T>MIC での目標達成率は、0.5 時間点滴、40 mg/kg t.i.d. で 60.8% であり、さらに点滴時間を 4 時間まで延長することで 89.9% に増加した。目標達成率に到達しなかった残りの約 10% に対しては、*P. aeruginosa* に対するメロペネムの MIC₉₀ は 16 µg/mL であり [13]、MIC 値が 16 µg/mL のときの 50%T>MIC の目標達成率は 40 mg/kg t.i.d. 4 時間点滴で 1.7% であるため、感受性の低い菌株が原因と考えられた。*P. aeruginosa* に対するメロペネムのブレイクポイントは Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 基準をもとに、2 µg/mL (感性)、4 µg/mL (中等度耐性)、および 8 µg/mL (耐性) が知られている [5]。本章で取り扱った臨床試験では除外基準に設定されたためメロペネム耐性菌種 (例: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Stenotrophomonas maltophilia* など) による感染症の患者を除外している。こうして解析対象となった臨床試験において臨床効果が未検討であること、さらに本研究で MIC 値が 8 µg/mL 以上の場合について検討した結果、最大薬効用量の 40 mg/kg 4 時間点滴においても平均%T>MIC が 42.0% (95% 予測区間 27.8-49.2%) と比較的低かったことから、実際の医療現場でメロペネムへの耐性を示す原因菌の感染が疑われる場合、

メロペネムは選択されないことが推察された。

今回のシミュレーションにおいては 50%T>MIC 以上となる確率として 97.0%という値が得られた。この値は、臨床試験において細菌が同定され MIC が得られた 33 人の患者の %T>MIC を集計したところ、細菌学的有効率 (97.0%、患者 33 人のうち 32 人の患者) だけでなく、臨床効果の有効率 (95.9%、患者 49 人のうち 47 人の患者) ともよく相関した。本研究により、PK-PD パラメータが患者における細菌学的効果と臨床効果の両方を予測するために有用であることが明らかとなった。

これまで日本の GCP に準拠して実施された臨床試験データを使用し関連ガイドライン [2、3] に準拠した母集団薬物動態解析の手法は明確には確立されておらず、解析手順や最終的なモデルや共変量の選択については解析者の判断に委ねられることが多い。本研究によりメロペネムについて母集団薬物動態モデルを系統的に構築し、またモデルの妥当性と得られる薬物動態パラメータの信頼性および安定性の検証方法を構築した。すなわち、ブートストラップ法を用いたバリデーション、Visual Predictive Check と称される実測値と予測推移の描画といった最終モデルの妥当性を確認する手法を取り入れ、特に、有意な共変量としてモデルに組み込まれる変数の分布形状を確認することでその妥当性を提示したことで最適な母集団解析を実施できた。

PK-PD シミュレーションでは、最終モデルの PK パラメータに個体間変動分散値を加えて変動 (ばらつき) の大きさを予測する手法を用い、また 0.01 時間間隔でシミュレーションすることで精度よく %T>MIC を算出した。また、本研究では小児感染症患者に対し投与量だけでなく点滴時間の違いも考慮に入れたシミュレーションを実施し、PK-PD 理論値を 30%T>MIC や 50%T>MIC と設定した目標達成率 (Figure 5) で示し、より臨床で有用な結果を示すことができた。

PD データのシミュレーションに関しては、原因菌の薬剤感受性分布を考慮に入れ、モンテカルロ法でランダムに MIC 値をシミュレートすることで、より現実に近い臨床効果の推定方法 (Figure 6) を開発した。このような出力結果を示すことにより従来の報告のような一定の大きさの MIC 値では知り得なかった選択肢を臨床現場へ提示可能となった。

以上第 1 章では、母集団薬物動態解析において小児のメロペネム薬物動態に影響する共変量を探索とともに、有意な変動要因となった体重についてその分布形状を確認することでモデルへの組み込みの妥当性を検証した。またブートストラップ法や Visual Predictive Check など最新の手法を取り入れて最終モデルの信頼性を評価し、解析手法の最適化を行った。さらに薬物動態の個体間変動を反映させた PK-PD シミュレーションにおいては特に原因菌の薬剤感受性分布を考慮に入れた PD データのシミュレーションを組み入れることでより現実に近い臨床効果の推定方法を構築できた。

第2章 成人発熱性好中球減少症患者における解析手法の適用と妥当性の検証

第1節 緒言

一般感染症の成人に対して、添付文書 [15] によればメロペネムの用法・用量は「1日 0.5~1g を2~3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する」とある。特に重症・難治性感染症の場合には「1回 1g を上限として1日 3g まで増量することができる」と記載されている。こうした記載を根拠として臨床現場では一般感染症の成人に対して 0.5g、1g が12時間間隔あるいは8時間間隔で投与されることが採用されている。

一方、発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia, FN) は、癌薬物療法の際に多く認められる疾患であり [33]、その原因の詳細は不明である。症状としては、日本人患者では血中の好中球数が著しく低下 (<1,000 cells/ μ L) し発熱 (腋の下で 37.5°C 以上) を伴う [33] ことが知られている。多くの場合原因菌も不明であるが、重篤な細菌感染に発展し致死的となることがある一方で広域スペクトルを持つ抗菌薬の投与により改善することが知られている [34]。この知見を踏まえ、メロペネムについては最初に上市された後で FN への効能を適応症に追加され、現在では FN 治療薬の1つとなっている。これまで、FN 患者からのデータを使用した Lee ら [22] と Ariano ら [25] の PK-PD 解析報告はあるが、彼らの報告には、モデルに基づいた他の様々な細菌に対してや、様々な大きさの MIC 値に対する PK-PD 指標の目標達成率は予測されていない。

第2章では、日本人成人 FN 患者データを用いて第1章で構築した母集団薬物動態解析手法および PK-PD 解析手法を検証するとともに、確立した PK-PD シミュレーション手法により %T>MIC や目的達成率を算出し、臨床現場で有用な用法・用量を策定することを目的として検討を行った。

第2節 方法

1. 臨床試験の概要

1.1. 患者背景

成人患者における非盲検第Ⅲ相臨床試験 [37] は、2006年7月から2008年2月の間に日本で実施された。この臨床試験の目的は、FN 患者の治療におけるメロペネムの有効性、安全性、および薬物動態プロファイルを評価することである。主要評価項目は治療開始から4日以内に解熱することであり、患者が最高 37.5°C未滿と定義される正常な体温を得たか、体温が 0.5°Cを超えて低下した場合にメロペネムが有効と判断された。治験終了時の臨床効果は、発熱を含む症状の改善、細菌学的効果、および臨床検査の結果によって評価され、3段階 (有効、無効、判定不能) に分類して評価された。判定不能とは有害事象により投与を中止されたものや合併症の悪化、併用薬などの影響が強く、判定が困難なものとした。治療後の細菌学的効果は3段階 (消失、不変または判定不能) に分類して評価された。

臨床試験においては患者から静脈血が採取され、また必要に応じて、痰、糞便あるいは尿が採取され培養後に細菌学的検査が行われた。各検体は、薬物治療前、治療開始4日後および7日後、および試験終了時に収集され、原因菌の分離同定は標準的な手順に従って行われた。また分離株に対するメロペネムの MIC 値は、臨床検査標準協会のガイドラインに従って測定された [30]。この臨床試験は、

ヘルシンキ宣言および国内の臨床試験ガイドラインに従い日本の GCP に準拠し実施され、研究は各参加病院の倫理委員会によって承認された。全ての患者自身または法定代理人から書面により同意が得られた。

1.2. 解析対象患者

本臨床試験から得られた患者 (n=98) [37] から得られたメロペネム血漿中濃度データ解析に用いた。解析対象者は 38.0°C以上の発熱と定義される FN 患者であり、同定された病原性細菌は認められなかった。これらの患者における好中球数は 500/mm³未満、あるいは「1,000/mm³未満であり 500/mm³未満に減少すると予測される数」であった [37]。

1.3. メロペネム投与量

メロペネムは 1 回 1 g、8 時間ごと (t.i.d.) に 0.5 時間以上の点滴時間で 7~14 日間静脈内反復投与された [37]。

1.4. 血液検体採取と保存方法

メロペネムの薬物動態評価のために血漿中濃度が測定された。血液検体は患者 1 人あたり 1~3 点が点滴開始後 15~25 分、または点滴終了後 15 分~8 時間に採取され、採取後はヘパリン添加チューブに集められ、遠心分離後血漿として凍結され分析まで保存された [37]。

1.5. 血漿中メロペネム濃度測定

メロペネムの血漿中濃度 (209 時点) は、FDA ガイドライン [28] に従ってバリデーションされた高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法で測定された。

2. 母集団薬物動態解析

2.1. 母集団モデルの構築

母集団薬物動態解析は、第 1 章と同様に非線形混合効果モデリングのためのコンピュータソフトウェア NONMEM (倍精度、バージョン V、レベル 1.1、Globo-Max、LLC、ICON の一部門、米国) [29] を用い、コンパイラーには Intel® Visual Fortran (プロフェッショナルエディション、バージョン 6.6、Intel Corporation、米国) を用いて行った。NONMEM 実行およびその実行履歴や出力結果の管理・解析に PDx-POP (バージョン 2、Globo-Max、LLC、ICON の一部門、米国) を使用した。母集団薬物動態解析結果のための出力ファイルは、SAS (バージョン 8.2、SAS Institute、日本) または Microsoft Office Excel Professional Edition 2003 (Microsoft Corporation、米国) を使用して作成し、解析結果出力後にそれらで読み込んで必要に応じ加工した。図は Origin (バージョン 7.5、OriginLab Corporation、米国) を使用して描画した。

基本モデルとして点滴投与時の 2-コンパートメントモデルを使用し、基本的な薬物動態パラメータは、全身クリアランス (CL、L/h)、中央コンパートメントの分布容積 (V_c、L)、コンパートメント間クリアランス (Q、L/h)、および末梢コンパートメントの分布容積 (V_p、L) とした。母集団解

析における近似方法として“相互作用法による一次条件付き推定法 (First-Order Conditional Estimation with Interaction Method、FOCE-INTER)”を採用した。

全身クリアランスの個体間変動には (2-1) 式に示す指数誤差モデルを仮定した。

$$CL_j = TVCL \times \exp(\eta_{jCL}) \quad (2-1)$$

ここで η_{jCL} は、j 番目の被験者の全身クリアランス (CL_j) と母集団平均値 (TVCL) の差を表す被験者間の全身クリアランスの変動であり、平均値が 0、分散が ω_{CL}^2 で正規分布すると仮定した確率変数である。個体内 (残差) 変動にも指数誤差モデルを仮定した。定義を式 (2-2) に示す。

$$C_{ij} = C_{pred,ij} \times \exp(\varepsilon_{ij}) \quad (2-2)$$

ここで C_{ij} は、j 番目の被験者におけるメロペネムの i 番目に観測された血漿中濃度、 $C_{pred,ij}$ は母集団薬物動態モデルによって予測される濃度であり、 ε_{ij} は平均値が 0、分散が σ^2 で正規分布すると仮定した個体内誤差を表す確率変数である。

NONMEM における最適なモデル選択は NONMEM で得られる目的関数 (OBJ 値) を用いた最尤推定法により行った。第 1 章と同様に最初に、NONMEM で Forward Inclusion Procedure により最適な母集団薬物動態モデルを構築し、次に Backward Deletion Procedure により最終モデルを決定した。Forward Inclusion Procedure では、OBJ 値の差が 3.84 (自由度 1 の場合、 $p=0.05$) 以上減少したときその共変量をモデルに組み込んだ。一方 Backward Deletion Procedure では、OBJ 値が 6.63 (自由度 1 の場合、 $p=0.01$) 以上増加しない限りその共変量は有意とした。

2.2. モデルバリデーション

モデルバリデーションは、母集団薬物動態解析に関連する FDA および EMA のガイドライン [2、3] に従って行った。第 1 章と同じく、母集団薬物動態モデルの妥当性をブートストラップ法で評価し、1,000 個のデータセットから得られたパラメータ推定値の幾何平均値および 95%信頼区間を算出し、最終モデルで得られたパラメータ推定値と比較した。

母集団薬物動態の最終モデルの妥当性は Visual Predictive Check (VPC) により確認した。ここでは、最終モデルを用いて 1 g t.i.d.、0.5 時間点滴したときの 1,000 例の血漿中メロペネム濃度-時間推移をシミュレートし、95%予測区間を描画し実測値と比較した。

3. PK-PD シミュレーション

メロペネムの薬物濃度-時間推移を 1,000 人の仮想被験者を想定しシミュレートした上で、各種 MIC 値を組み合わせて PK-PD シミュレーションを行った。今回の検討では、性別が共変量のひとつとして得られたため、仮想被験者の内訳は 500 人の男性および 500 人の女性とした。また仮想被験者データセットには、性別以外にも投与量および点滴時間、観測時間 (初の投与から 4 日目 (定常状態) で投与開始後 0.01 時間間隔と設定) および被験者の特徴 (CL_{CR}) も考慮した。シミュレーションのための用法・用量条件は、0.5 g b.i.d.、1 g b.i.d.、0.5 g t.i.d.、1 g t.i.d.、2 g t.i.d.、または 0.5 g q.i.d. とし、点滴期間は基本的に 0.5 時間とした。仮想被験者の CL_{CR} は、第 III 相試験において観測された CL_{CR} の自然対数値の算術平均値 (4.44、正数で約 85 mL/min) および標準偏差 (0.38) を用いて対数正規分布から無作為に生成した。個々の CL および V_c は、それぞれの母集団平均値と個体間変動分散を用い対数正規分布に従うと仮定して生成した。

次に1,000人の仮想被験者における定常状態時の血漿中メロペネム濃度-時間推移を用いて、0.06～32 µg/mLの10種類のMIC値に対しPK-PD指標(%T>MIC)を計算し、さらに各MIC値について%T>MICの平均値および95%予測区間を算出した。目標達成率としては、静菌作用が期待されるPK-PD理論値(30%T>MIC)および殺菌作用が期待されるPK-PD理論値(50%T>MIC)を計算した。またこれまでの報告[25]により、メロペネムで%T>MICが75%を超えるFN患者で80%以上の臨床効果が得られたことが明らかであったため、臨床効果が期待されるPK-PD理論値(75%T>MIC)の目標達成率も計算した。

次に、*E. coli* (大腸菌)、Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌)、β-lactamase negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR、β-ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌)、*Acinetobacter* species (*Acinetobacter* spp.、アシネトバクター属菌)、*Bacteroides fragilis* 群 (バクテロイデスフラジリス群)、*P. aeruginosa* (緑膿菌)などの各細菌株に対する目標達成率も%T>MICの設定値毎に算出した。PDデータとしては、Table 6に示す臨床分離株へのメロペネム感受性データ[13]を使用した。*E. coli* およびMSSAを、それぞれ典型的なグラム陰性菌およびグラム陽性菌として選択し、また緑膿菌を重篤な感染症に関連する代表的な細菌として選択した。各細菌は、もとの薬剤感受性分布データのMIC値に基づいて仮想的に1,000株分シミュレーションし、無作為にPK推移と組み合わせてPK-PD指標を推定した。

点滴時間の影響を検討するために、様々な値のMICを示す原因菌に対して1時間、2時間、3時間、または4時間のより長い点滴時間の場合の目標達成率を予測した。

個々の患者における血漿中メロペネム濃度推移は個体間変動を考慮して得られる患者ごとのPKパラメータ値と、患者の背景情報(性別、CL_{CR}、投与量、点滴時間、観測時間)をランダムに発生させて得られる値を用いて0.01時間間隔でシミュレーションし、細菌学的検査の結果から得られた患者のMICに対する%T>MICを算出した。

Table 6 MIC distributions of meropenem against pathogens isolated from the patients.

| Strains (number of stocks) | MIC Range (µg/mL) | MIC ₅₀ (µg/mL) | MIC ₉₀ (µg/mL) |
|--|----------------------|------------------------------|------------------------------|
| <i>E. coli</i> (141) | ≤0.015 – 0.06 | ≤0.015 | 0.03 |
| MSSA ^a (58) | ≤0.06 – 0.12 | 0.12 | 0.12 |
| BLNAR ^b (112) | 0.03 – 2 | 0.25 | 0.5 |
| <i>Acinetobacter</i> spp. (110) | 0.12 – 32 | 0.25 | 1 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> group (71) | 0.03 to ≥16 | 0.25 | 2 |
| <i>P. aeruginosa</i> (322) | ≤0.06 to ≥128 | 1 | 16 |

Data were obtained from the *Jpn. J. Antibiot.* [13].

^a Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, ^b β-lactamase negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*.

J. Infect. Chemother. **2011**, 17, 831-841. Table 2

第3節 結果

1. 解析対象

解析対象の背景情報を **Table 7** にまとめた。2 人の患者については薬物動態データが得られなかったため、98 人の患者から合計 209 時点の血漿中メロペネム濃度（各患者から 1～3 時点）を母集団薬物動態解析に使用した。実際の被験者の年齢は 18～78 歳（平均値 ± 標準偏差：59.3 ± 12.9 歳）であり、体重（平均値 ± 標準偏差）は 57.2 ± 11.2 kg であった。

Table 7 Patients' characteristics.

| Characteristics | Mean ± SD (or Count) (n=98) | Range |
|--|--------------------------------|-------------------------|
| Gender (male : female) | 64 : 34 | |
| Age (years) | 59.3 ± 12.9 | 18.0 – 78.0 |
| Body weight (kg) | 57.2 ± 11.2 ^a | 39.0 – 114 ^a |
| Serum creatinine (mg/dL) | 0.730 ± 0.225 | 0.360 – 1.33 |
| Creatinine clearance ^b (mL/min) | 91.7 ± 40.7 ^a | 30.7 – 327 ^a |

^a n=97, ^b Creatinine clearance was calculated using the Cockcroft and Gault equation.

J. Infect. Chemother. **2011**, 17, 831-841. Table 1

2. 母集団薬物動態解析

2.1. モデル構築

母集団薬物動態モデルの構築過程で検討した主要なモデルを **Table 8** に要約した。ここでは、個体間変動を全身クリアランス (CL) および V_c に組み入れた。共変量の候補の中で、CL_{CR} は CL と有意な相関関係を示し、式 (2-3) の形で組み入れた。

$$CL = TVCL \times \left(\frac{CL_{CR}}{CL_{CR,geomean}} \right)^{\theta_{CL_{CR}}} \quad (2-3)$$

ここで、CL_{CR,geomean} は CL_{CR} の幾何平均値 (85 mL/min) であり、 $\theta_{CL_{CR}}$ は共変量が与える影響の大きさを示す係数となる。ある 1 人の患者の CL_{CR} 測定値が欠損していたため、その CL_{CR} の代わりとして CL_{CR,geomean} を使用した。解析の結果得られた $\theta_{CL_{CR}}$ (0.648) は 0 とは有意に異なり CL_{CR} を CL の共変量として組み込んだ。さらに CL に CL_{CR} を組み込んだ上で性別 (GEN) の影響を推定した。性別はカテゴリー変数 (男性群あるいは女性群という 2 値変数) となるため、式 (2-4) の形で組み入れた。

$$V_c = TVV_c \times \theta_{GEN} \quad (2-4)$$

ここで TVV_c は男性患者におけるメロペネムの V_c の母集団平均値であり、男性の場合に θ_{GEN} を 1 と固定し解析したところ、女性では θ_{GEN} は 1 よりも有意に小さく V_c に性差があると判断し、実際にモデルの適合度からも V_c に対する性別の影響が見られた。一方で体重は V_c と相関関係を示さなかった。また CL に性別が影響することが示された。

Table 8 Major investigated models during population PK analysis.

| Model | Equations | OBJ | ΔOBJ from: | | |
|--------------|---|---------|------------|---------|---------|
| | | | Model 1 | Model 2 | Model 3 |
| 1 (Basic) | $CL=\theta_{CL}, V_c=\theta_{V_c}, Q=\theta_Q, V_p=\theta_{V_p}$ | 650.581 | — | — | — |
| 2 | $CL=\theta_{CL}\times(CL_{CR}/85)^{\theta_{CLCR}}$ | 582.774 | -67.807 | — | — |
| 3 (Final) | $CL=\theta_{CL}\times(CL_{CR}/85)^{\theta_{CLCR}}$ $V_c=\theta_{V_c}\times\theta_{GEN}$ | 575.331 | — | -7.443 | — |
| 4 (Full) | $CL=\theta_{CL}\times(CL_{CR}/85)^{\theta_{CLCR}}\times\theta_{CL,GEN}$ $V_c=\theta_{V_c}\times\theta_{GEN}$ | 569.104 | — | — | -6.227 |
| 5 | $CL=\theta_{CL}\times(CL_{CR}/85)^{\theta_{CLCR}}\times\theta_{CL,GEN}$ $V_c=\theta_{V_c}\times\theta_{GEN}$ | 575.365 | — | — | 0.034 |

CL_{CR}: creatinine clearance (mL/min) calculated by Cockcroft and Gault equation,
Geometric mean of CL_{CR}: 85 mL/min, GEN: gender, male : female=64 : 34.

J. Infect. Chemother. **2011**, 17, 831-841. Table 3

上記の Forward Inclusion Procedure により、式 (2-5)~(2-8) に示す最終モデル候補が得られた。

$$CL = \theta_{CL} \times (CL_{CR}/85)^{\theta_{CLCR}} \times \theta_{CL,GEN} \times \exp(\eta_{CL}) \quad (2-5)$$

$$V_c = \theta_{V_c} \times \theta_{GEN} \times \exp(\eta_{V_c}) \quad (2-6)$$

$$Q = \theta_Q \quad (2-7)$$

$$V_p = \theta_{V_p} \quad (2-8)$$

さらに追加検討として、CL と V_c の個体間変動に有意な相関性がないかを調べるため、NONMEM においてこれらのパラメータの共分散を仮定する BLOCK (2) というコマンドをモデル 4 に組み入れたところ、有意な OBJ 値の変化はなく共分散は考慮しなくてよいことが確認できた。また最終モデル (Table 8 のモデル 3) の指数誤差モデルの代わりに「 $C_{ij}=C_{pred,ij} \times \epsilon_{1,ij} + \epsilon_{2,ij}$ 」のように指数誤差と付加誤差を組み合わせたモデルを検討したが、付加誤差部分 ($\epsilon_{2,ij}$) の推定値はほぼ 0 であり、また OBJ 値の変化は 0.153 と有意ではないことが確認できた。

最終モデルを決定するために Backward Deletion Procedure によりモデルを評価したところ、CL に対する性別の効果は最終モデルから除外できることがわかったため、得られた最終モデルは以下の式 (2-9)~(2-12) のとおりとなった。

$$CL(L/h) = 11.2 \times (CL_{CR}/85)^{0.648} \quad (2-9)$$

$$V_c(L) = 13.8 \times \theta_{GEN} \quad (2-10)$$

男性は $\theta_{GEN}=1$ 、女性は $\theta_{GEN}=0.793$ 、女性での V_c は 10.7 L

$$Q(L/h) = 4.20 \quad (2-11)$$

$$V_p(L) = 3.10 \quad (2-12)$$

最終モデルのパラメータ推定値を Table 9 に示す。CL の個体間変動分散 (ω^2) は 0.0441 であり、変

動係数として 21.2%であった。また、 ω^2_{vc} の値は 0.0271 であり変動係数として 16.6%であった。残差については、個体内変動 (σ^2) の値は 0.0645 であり変動係数として CV は 25.8%であった。

最終モデルにより、3 人の患者からの 5 つの外れ値 (重み付き残差 $> \pm 5$) を除いて、実測値を適切に予測できた。この 3 人の患者データ (全 6 時点) を除外した後も、パラメータ推定値はほとんど変化しなかったため、これらのデータは最終パラメータを算出する解析計算において除外せずに用いた。

2.2. モデルバリデーション

最終モデルの信頼性および安定性をブートストラップ法により確認したところ、**Table 9** に示すように、最終モデルによるパラメータ推定値はブートストラップ法における幾何平均値に近く、また 95% 信頼区間内の値であり最終モデルは適切と考えられた。

Table 9 Final estimates of population PK parameters.

| Parameter | Final estimates | Bootstrap validation ^a | |
|---|-----------------|-----------------------------------|-----------------|
| | | Geometric mean | 95% CI |
| CL (L/h) = $\theta_{CL} \times (CL_{CR}/85)^{\theta_{CLCR}} \times \exp(\eta_{CL})$ | | | |
| θ_{CL} | 11.2 | 11.2 | 10.5 – 11.8 |
| θ_{CLCR} | 0.648 | 0.648 | 0.544 – 0.773 |
| ω_{CL}^2 | 0.0441 | 0.0392 | 0.0157 – 0.0685 |
| $V_C(L) = \theta_{Vc} \times \theta_{GEN} \times \exp(\eta_{V1})$ | | | |
| θ_{Vc} | 13.8 | 13.6 | 11.4 – 15.7 |
| θ_{GEN} for female | 0.793 | 0.795 | 0.660 – 0.957 |
| θ_{GEN} for male | 1 | – | – |
| ω_{Vc}^2 | 0.0271 | 0.004 | 0 – 0.661 |
| Q (L/h) = θ_Q | | | |
| θ_Q | 4.20 | 3.91 | 1.15 – 11.6 |
| $V_p(L) = \theta_{Vp}$ | | | |
| θ_{Vp} | 3.10 | 3.04 | 1.61 – 5.42 |
| Y = F × exp(ϵ) | | | |
| σ^2 | 0.0645 | 0.0623 | 0.0415 – 0.0892 |

–: not calculated, CI: confidence intervals, Y: observed meropenem concentration, F: predicted meropenem concentration.

^a All 1,000 computations completed successfully.

J. Infect. Chemother. **2011**, 17, 831-841. Table 4

メロペネムの血漿中濃度（実測値）および予測値の経時的な推移とその95%予測区間を腎機能の障害の有無と程度によって分類し図示した（Figure 7）。いずれの群においても仮想被験者の予測濃度の95%予測区間幅に実測値が均等に分布しており、モデルは妥当と考えられた。男性患者の母集団平均推移は女性患者のものと類似していた。

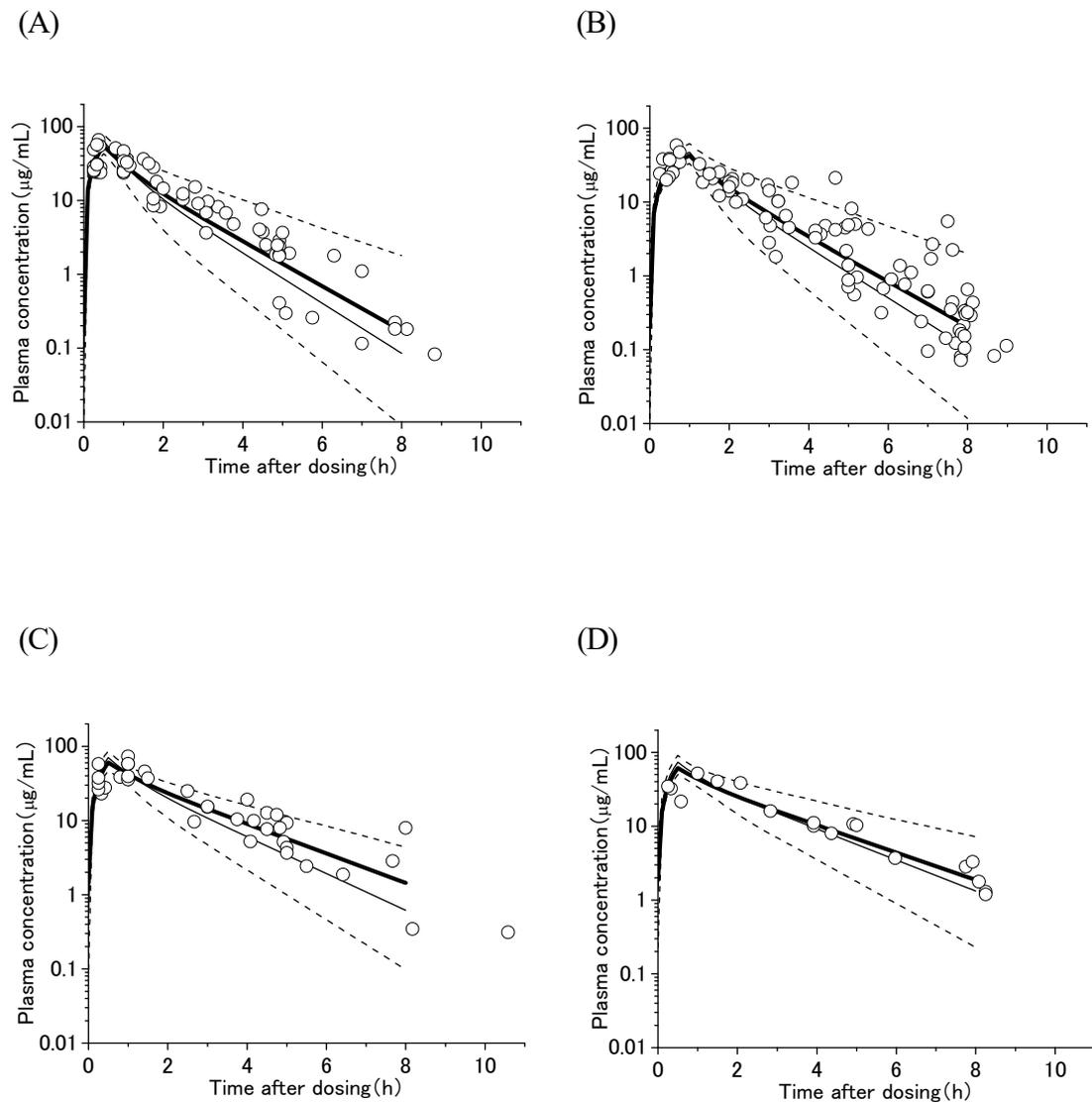


Figure 7 The observed plasma concentration of meropenem obtained from 98 Japanese adult patients and predicted lines at 1 g t.i.d.

(A) $CL_{CR} \geq 70$ mL/min: infusion duration was 0.5 h for simulated lines and less than 1 h for observed data., (B) $CL_{CR} \geq 70$ mL/min: infusion duration was 1 h for simulated lines and 1 h or more for observed data., (C) $50 \leq CL_{CR} < 70$ mL/min: infusion duration was 0.5 h for simulated lines and all actually applied time for observed data., (D) $30 \leq CL_{CR} < 50$ mL/min: infusion duration was 0.5 h for simulated lines and all actually applied time for observed data.

The plots (○) represent observed values obtained from 98 patients. The broken lines show 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 bold line represents the population mean for male and the thin line for female.

J. Infect. Chemother. 2011, 17, 831-841. Figure 1

点滴時間の延長に伴う C_{max} 、 T_{max} 、および血漿中濃度の変化を把握するために、投与量 1 g t.i.d. で 0.5 時間、2 時間、または 4 時間点滴投与した場合の正常腎機能患者（男性）における平均仮想血漿中メロペネム濃度—時間推移を **Figure 8** に示す。

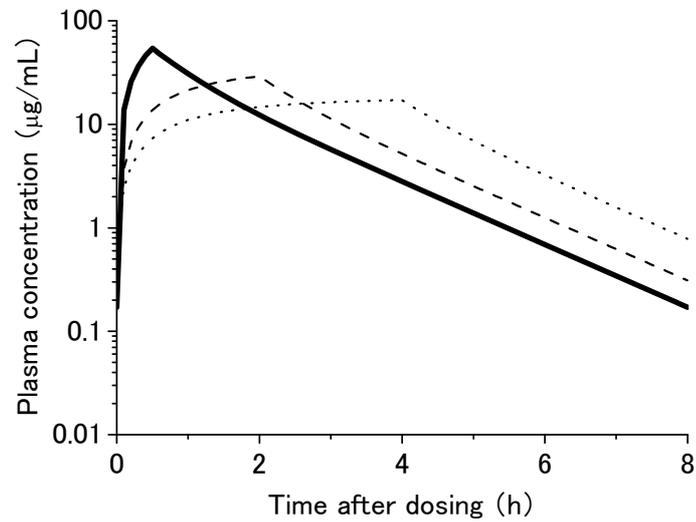


Figure 8 Simulated plasma concentration in febrile neutropenic patients with normal renal function ($CL_{CR} \geq 70$ mL/min) at 1 g t.i.d. (males).

Solid line: predicted curve for 0.5 h infusion; Broken line: predicted curve for 2 h infusion; Dotted line: predicted curve for 4-h infusion.

J. Infect. Chemother. **2011**, 17, 831-841. Figure 2

3. PK-PD シミュレーション

3.1. 様々な大きさの MIC 値に対する PK-PD シミュレーション

腎機能 (CL_{CR}) の程度に従って 3 つのサブグループを設定し、それぞれ 1,000 人の仮想被験者をシミュレーションにより生成した。分類は、 CL_{CR} の大きさと機能についての関係を示す既存のガイドライン [38] を参考に、 $CL_{CR} \geq 70$ mL/min (正常な腎機能グループ)、 $70 > CL_{CR} \geq 50$ mL/min (軽微な腎機能障害グループ)、 $50 > CL_{CR} \geq 30$ mL/min (中等度の腎機能障害グループ) とした。メロペネムの投与量は、全ての対象について同一とし、1 g t.i.d. を 0.5 時間点滴とし、各 MIC 値に対する %T>MIC を算出した (Table 10)。

Table 10 Effects of renal function on %T>MIC values of meropenem for various MICs.
(dose: 1 g t.i.d. by 0.5 h infusion)

| MIC of bacteria (μ g/mL) | %T>MIC (%), mean (95% prediction intervals ^a) | | |
|-------------------------------------|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | $70 \text{ mL/min} \leq CL_{CR}$ | $50 \leq CL_{CR} < 70 \text{ mL/min}$ | $30 \leq CL_{CR} < 50 \text{ mL/min}$ |
| 32 | 10.2 (4.9–16.9) | 14.3 (8.2–23.2) | 18.6 (10.2–31.9) |
| 16 | 21.5 (12.3–35.8) | 30.3 (18.4–48.7) | 38.9 (22.4–62.5) |
| 8 | 33.7 (18.1–56.3) | 47.3 (28.6–76.6) | 59.7 (34.2–95.0) |
| 4 | 46.5 (24.5–75.9) | 64.2 (39.6–100) | 78.3 (47.3–100) |
| 2 | 59.4 (32.1–96.5) | 79.2 (50.9–100) | 90.7 (60.1–100) |
| 1 | 71.4 (40.5–100) | 90.1 (62.2–100) | 96.8 (72.7–100) |
| 0.5 | 81.5 (49.1–100) | 96.1 (73.4–100) | 99.1 (85.4–100) |
| 0.25 | 89.1 (57.9–100) | 98.7 (84.7–100) | 99.8 (98.1–100) |
| 0.12 | 94.4 (67.0–100) | 99.7 (96.5–100) | 100 (100–100) |
| 0.06 | 97.5 (75.7–100) | 99.9 (100–100) | 100 (100–100) |

One thousand virtual patients in each group were simulated by the population PK model.

^a 95% prediction intervals were calculated by percentile method.

J. Infect. Chemother. **2011**, 17, 831-841. Table 5

さらに正常な腎機能 ($CL_{CR} \geq 70 \text{ mL/min}$) を有する患者に関しては、推定%T>MIC を様々な MIC 値および様々な用法・用量の条件下で算出し比較した (Table 11)。

Table 11 Prediction of %T>MIC of meropenem for various MICs and various dosing regimens.

| MIC of bacteria ($\mu\text{g/mL}$) | %T>MIC (%), mean (95% prediction intervals ^a) | | | | | |
|--|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 0.5 g b.i.d. | 0.5 g t.i.d. | 0.5 g q.i.d. | 1 g b.i.d. | 1 g t.i.d. | 2 g t.i.d. |
| 32 | 0.3 (0-2.3) | 0.5 (0.0-3.4) | 0.8 (0.0-5.0) | 6.7 (3.3-10.8) | 10.2 (4.9-16.9) | 21.5 (12.3-35.8) |
| 16 | 6.7 (3.3-10.8) | 10.2 (4.9-16.9) | 14.0 (6.8-23.7) | 14.3 (8.2-23.3) | 21.5 (12.3-35.8) | 33.7 (18.1-56.3) |
| 8 | 14.3 (8.2-23.3) | 21.5 (12.3-35.8) | 29.2 (16.4-49.6) | 22.4 (12.0-36.9) | 33.7 (18.1-56.3) | 46.5 (24.5-75.9) |
| 4 | 22.4 (12.0-36.9) | 33.7 (18.1-56.3) | 45.5 (24.1-77.0) | 30.9 (16.3-50.1) | 46.5 (24.5-75.9) | 59.4 (32.1-96.4) |
| 2 | 30.9 (16.3-50.1) | 46.5 (24.5-75.9) | 62.2 (32.7-100) | 39.5 (21.4-63.6) | 59.4 (32.1-96.5) | 71.4 (40.5-100) |
| 1 | 39.5 (21.4-63.6) | 59.4 (32.1-96.4) | 77.0 (42.8-100) | 48.3 (27.0-77.5) | 71.4 (40.5-100) | 81.5 (49.1-100) |
| 0.5 | 48.3 (27.0-77.5) | 71.4 (40.5-100) | 87.8 (54.0-100) | 57.0 (32.7-91.1) | 81.5 (49.1-100) | 89.1 (57.9-100) |
| 0.25 | 57.0 (32.7-91.1) | 81.5 (49.1-100) | 94.5 (65.6-100) | 65.4 (38.6-100) | 89.1 (57.9-100) | 94.2 (66.5-100) |
| 0.12 | 65.9 (38.9-100) | 89.4 (58.4-100) | 98.1 (77.8-100) | 73.7 (44.7-100) | 94.4 (67.0-100) | 97.5 (75.7-100) |
| 0.06 | 73.7 (44.7-100) | 94.4 (67.0-100) | 99.5 (89.4-100) | 80.5 (50.5-100) | 97.5 (75.7-100) | 99.0 (84.5-100) |

One thousand virtual adult patients with normal renal function ($CL_{CR} \geq 70 \text{ mL/min}$) were administered meropenem by 0.5 h infusion at each regimen. ^a 95% prediction intervals were calculated by percentile method.

J. Infect. Chemother. **2011**, 17, 831-841. Table 6 一部改変

また、各 MIC 値に対する静菌作用を示す PK-PD 理論値 (30%T>MIC)、殺菌作用を示す PK-PD 理論値 (50%T>MIC)、および臨床効果が期待される PK-PD 理論値 (75%T>MIC) の目標達成率を計算し図示した (Figure 9)。0.5 時間点滴による 0.5 g t.i.d.の投与後では、2 µg/mL 以下の MIC 値に対し理論値 30%T>MIC の目標達成率は高値 (> 80%) であった (Figure 9A)。また理論値 50%T>MIC は 0.5 µg/mL 以下の MIC 値に対し高値を示し (Figure 9B)、75%T>MIC では 0.12 µg/mL 以下の MIC 値に対して高値に到達した (Figure 9C)。0.5 時間点滴において、投与量を 0.5 g t.i.d.から 1 g t.i.d.へ用量を増加した場合、4 µg/mL の MIC 値に対し理論値 30%T>MIC、1 µg/mL の MIC 値に対し理論値 50%T>MIC、0.25 µg/mL の MIC 値に対し理論値 75%T>MIC での目標達成率はそれぞれ 60.0%から 91.7%、68.4%から 89.9%、および 63.8%から 82.7%に上昇した。

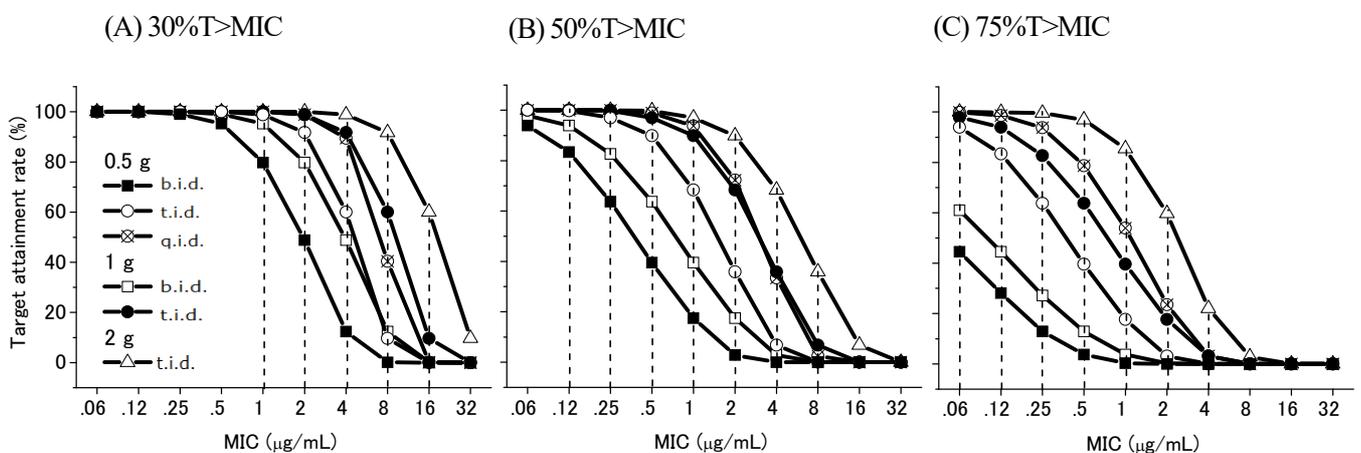


Figure 9 Probabilities of achieving bacteriostatic (target, 30%T>MIC), bactericidal (target, 50%T>MIC) and clinical response (target, 75%T>MIC) exposure at various MICs for meropenem by various dosing schedules: (A) 30 %T>MIC; (B) 50 %T>MIC; (C) 75 %T>MIC.

One thousand virtual patients with normal renal function ($CL_{CR} \geq 70$ mL/min) were simulated at each regimen.

J. Infect. Chemother. 2011, 17, 831-841. Figure 3 一部改変

3.2. 様々な原因菌に対する PK-PD シミュレーション

様々な原因菌に対するメロペネムの目標達成率を **Figure 10** に示す。*E. coli*、MSSA、および BLNAR を、感受性の高い ($MIC_{90} \leq 0.5 \mu\text{g/mL}$) 原因菌グループと分類した。これらに対する 50%T>MIC での目標達成率は、0.5 g t.i.d.の用量 0.5 時間点滴した場合で 92.3%以上であった (**Figure 10A**)。*Acinetobacter* spp. (アシネトバクター属菌)、*Bacteroides fragilis* 群 (バクテロイデスフラジリス群)、および *P. aeruginosa* (緑膿菌) に対する 50%T>MIC での目標達成率は、0.5 g t.i.d.の投与量で 0.5 時間点滴した場合、それぞれ 88.5%、84.8%、および 60.1%であった (**Figure 10B**)。0.5 時間点滴において投与量を 0.5 g t.i.d.から 1 g t.i.d.および 2 g t.i.d.へ増加した場合、50%T>MIC での目標達成率はそれぞれ 60.1%から 71.8%および 80.6%に上昇した。

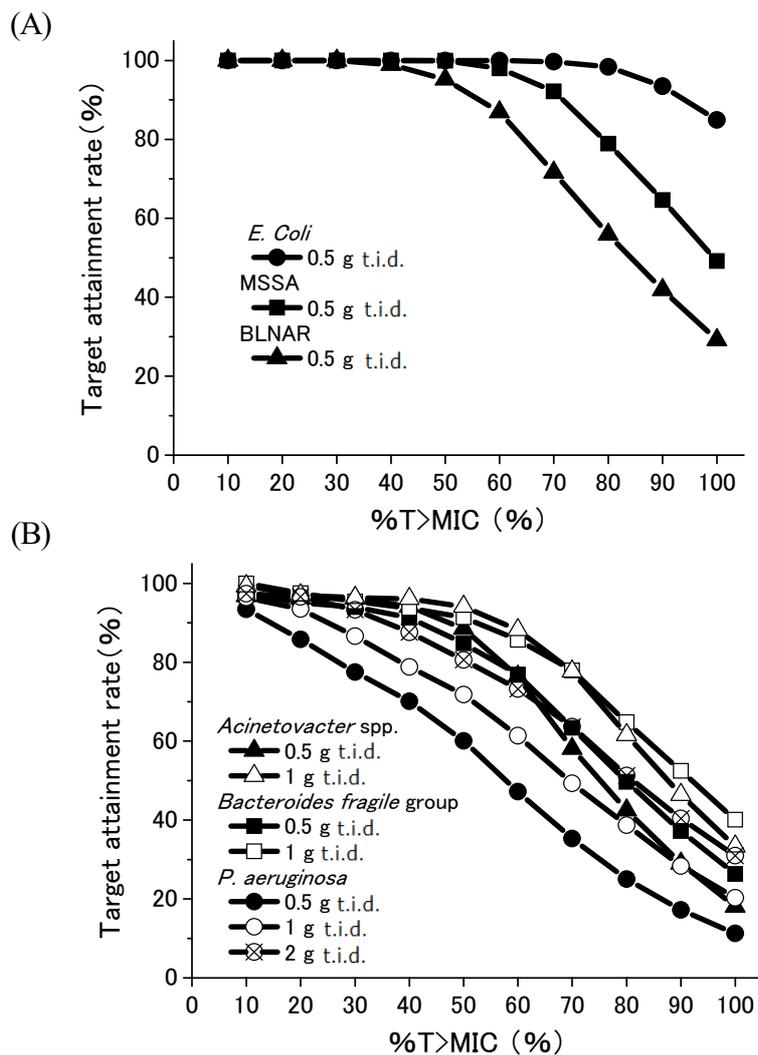


Figure 10 Target attainment rates for meropenem against various pathogens by 0.5-h infusion method.

(A) *E. coli*, MSSA, and BLNAR; (B) *Acinetobacter* spp., *Bacteroides fragilis* group, and *P. aeruginosa*.

One thousand virtual patients with normal renal function ($CL_{CR} \geq 70 \text{ mL/min}$) were simulated at each regimen.

J. Infect. Chemother. 2011, 17, 831-841. Figure 4 一部改変

3.3. *P. aeruginosa* に対する用法・用量の最適化

P. aeruginosa (緑膿菌) に対する理論値 30%T>MIC の目標達成率は、正常な腎機能 ($CL_{CR} \geq 70$ mL/分) を有する患者においてメロペネムを t.i.d. で投与した場合に 77.5% (0.5 g、0.5 時間点滴)、86.6% (1g、0.5 時間点滴)、91.8% (1 g、2 時間点滴)、93.4% (1 g、3 時間点滴)、および 93.3% (2 g、0.5 時間点滴) であった (Figure 11)。正常な腎機能を有する患者において、点滴時間が 0.5 時間から 3 時間に延長したとき、1 g t.i.d. で理論値 50%T>MIC での目標達成率は 71.8% から 83.8% に上昇した。0.5 時間点滴による 2 g t.i.d. での 50%T>MIC 目標達成率は、正常な腎機能を有する患者における 2 時間点滴 1 g t.i.d. 投与時のものに匹敵した。

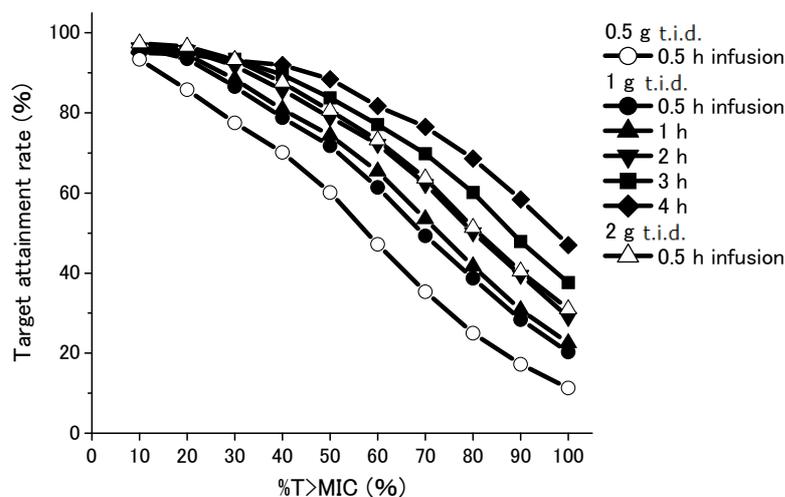


Figure 11 Target attainment rates for meropenem against *P. aeruginosa* in patients with various dosing schedules of meropenem.

One thousand virtual patients with normal renal function ($CL_{CR} \geq 70$ mL/min) were simulated at each regimen.

J. Infect. Chemother. 2011, 17, 831-841. Figure 5 一部改変

3.4. 個別の MIC 値が得られた患者に対する PK-PD シミュレーション

この臨床試験においては、合計 6 種類の細菌株が 9 人の患者から単離され MIC 値が明らかとなったため、この 9 人の患者に対し PK-PD パラメータを算出した (Table 12)。その結果、8 人の患者から単離された細菌株に対しての %T>MIC は 90%より大きく、残りの 1 株の *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*、表皮ブドウ球菌) に対しては 30.9%を示した (Table 12)。

Table 12 Relationships between PK-PD parameters and efficacies.

| Subject | Infusion (h) | Isolates | MIC (µg/mL) | %T>MIC (%) | Defervescence ^a | Bacteriological efficacy |
|---------|--------------|--|-------------|------------|----------------------------|--------------------------|
| 101 | 0.71 | <i>E. coli</i> | <0.06 | 100 | No | Eradicated |
| 201 | 1.12 | α -hemolytic <i>Streptococcus</i> | <0.06 | 100 | No | Eradicated |
| 803 | 1.07 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 16 | 30.9 | Yes | Eradicated |
| 817 | 1 | Aerobic gram-positive rod | 0.25 | 100 | No | Eradicated |
| 1002 | 1.42 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1 | 100 | No | Eradicated |
| 1005 | 0.96 | <i>E. coli</i> | <0.06 | 100 | Yes | Eradicated |
| 1009 | 1.33 | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | <0.06 | 95.9 | No | Unknown |
| 1101 | 0.5 | <i>Streptococcus oralis</i> | <0.06 | 100 | No | Eradicated |
| 1103 | 0.5 | Coagulase-negative <i>staphylococcus</i> | <0.06 | 100 | No | Eradicated |

^a Primary endpoint.

J. Infect. Chemother. **2011**, 17, 831-841. Table 7

第4節 考察

本章では、第1章において検討したメロペネムの母集団薬物動態解析および PK-PD シミュレーションを、成人患者、かつ感染症とは異なる発熱性好中球減少症 (FN) 患者のデータに適用し、その妥当性を確認することができ、FN 患者への最適な投与方法・用量の知見を得ることができた。

メロペネムは未変化体の約 60%が腎臓を通して尿中に排泄される [39] ため、メロペネムの血中動態、すなわちクリアランス (CL) は患者の腎機能の影響を受ける [40、41]。本研究における日本人発熱性好中球減少症 (FN) 患者での母集団薬物動態モデルでも CL はクレアチニンクリアランス (CL_{CR}) と関連することが明らかとなり、以前の報告 (成人におけるメロペネムの母集団薬物動態解析) ととも一致する結果であった [17、22、25、36]。なお、外国人におけるメロペネム母集団薬物動態解析としては白人患者対象で行われた 2 報 [17、25] と、アジア人患者対象で実施された 2 報 [22、36] がある。

今回の解析では性別が V_c に統計的に有意な影響を与えることが明らかとなったが、血漿中濃度をシミュレートしてみるとこの影響は小さく、男性におけるメロペネムの薬物動態推移は女性のそれとほぼ同じであった (Figure 7)。また、今回の結果は以前の報告 [22、25、36] とは異なり、性別と V_c

との関係をモデルに組み入れても組み入れなくても、患者の体重は V_c に関連しなかった。体重は、除脂肪体重 (LBM) と体脂肪の両方を含み、男性での体重に対する体脂肪の割合は女性の割合より低いため、一般に女性より男性の方が体重と LBM は重い。またメロペネムの分配係数 (1-オクタノール/水) の対数値は-3.28 と報告されており [43] 主に水溶性部分に分布する。こうしたメロペネムの物理化学的特性を考慮すると、患者における LBM は V_c と関連している可能性があり体重は V_c と間接的に関連している可能性がある。本研究での解析対象集団での患者年齢は他の報告 (平均年齢は 36 歳と 39.6 歳) [17、22] よりも比較的高く分布していた (平均年齢は 59.3 歳)。高齢者の場合、非高齢者に比べて LBM/体重比は変動しやすい傾向を示すため、今回の結果において体重と V_c との間の相関が十分に見出せなかった可能性がある。

本研究では共変量である腎機能 (CL_{CR} の大きさ) をランダムに変動させ、性別 (男女) についてもその比を 1:1 としてランダムに発生させることで患者背景の違いを考慮した PK 推移シミュレーションを実施し予測の精度を向上させた。さらに既存の腎疾患患者に関するガイドライン [38] を参考に、腎機能を正常 ($CL_{CR} \geq 70 \text{ mL/min}$)、軽微な障害 ($70 > CL_{CR} \geq 50 \text{ mL/min}$)、または中等度の障害 ($50 \text{ mL/min} > CL_{CR} \geq 30 \text{ mL/min}$) と 3 分類し、機能障害を有する患者における、MIC 値が $2 \mu\text{g/mL}$ に対する平均 $\%T > MIC$ は、1 g の t.i.d. で 0.5 時間点滴した場合、それぞれの腎機能分類において 59.4%、79.2%、90.7%であった (Table 10)。腎機能が低下した患者が正常な腎機能を有する患者よりも高い $\%T > MIC$ を示した理由は、腎機能障害を有する患者においてメロペネムの血漿中濃度レベルがゆっくりと低下したためである。即ち、腎機能障害を有する患者は正常な腎機能を有する患者よりもメロペネムが高濃度で推移する。メロペネムの添付文書には、 $CL_{CR} \leq 10 \sim 25 \text{ mL/min}$ のような重度の腎機能障害の患者にメロペネムを低用量または長時間の投与間隔で投与しなければならないことが示されており [15]、治療スケジュールと用量は腎機能の程度に応じて適切に調整することが記載されている。本研究による定量的シミュレーションの結果は、腎機能が低下した患者におけるメロペネムの用法・用量についての実際的な指針を示している。

MIC = $8 \mu\text{g/mL}$ 以下の場合、同じ 1 日総投与量内で、0.5 時間点滴による 0.5 g の q.i.d. (合計 1 日あたり 2 g) は、0.5 時間点滴による 1 g の b.i.d. (1 日あたり 2 g) よりも高い $\%T > MIC$ を示した (Table 11)。本結果は、1 日あたり 2 g の総投与量内で 0.5 g q.i.d. が 1 g b.i.d. よりも有効な投与量として治療上の選択肢となり得ることを示した。

2006 年の全国的なサーベイランスによると [13]、*E. coli*、MSSA、BLNAR などの一般的な病原菌に対するメロペネムの MIC_{90} は $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以下とされている。中間的な感受性を示す原因菌は *Acinetobacter* spp. (アシネトバクター属菌) であった ($MIC_{90} = 1 \mu\text{g/mL}$ 、110 株)。*Bacteroides fragilis* 群 (バクテロイデスフラジリス群) ($MIC_{90} = 2 \mu\text{g/mL}$ 、71 株)、および *P. aeruginosa* (緑膿菌) ($MIC_{90} = 16 \mu\text{g/mL}$ 、322 株) は比較的感受性の低い原因菌であった。本研究においては、FN 患者からは細菌学的にわずかな数の原因菌しか同定されていないため、過去のサーベイランス結果を PK-PD シミュレーションに使用した。その結果、*E. coli*、MSSA、および BLNAR に対して $50\%T > MIC$ を達成するための目標達成率は、0.5 g t.i.d. を 0.5 時間点滴した場合で 95.2%以上という結果が得られた (Figure 10A)。

本研究における PK-PD シミュレーションの結果により、メロペネムの最適投与量として、*E. coli*、MSSA、および BLNAR などの高感受性原因菌に対しては 0.5 g t.i.d. 0.5 時間点滴の投与が望ましいことが示された。0.5 時間点滴による 0.5 g t.i.d. 投与で *Acinetobacter* spp. と *Bacteroides fragilis* 群に対して

の目標達成率はそれぞれ 88.5%および 84.8%であった (Figure 10B)。従って、本研究の PK-PD シミュレーションにより、メロペネム 0.5g t.i.d.を 0.5 時間点滴で投与することが、*Acinetobacter spp.*や *Bacteroides fragilis* 群のような中間的な感受性を示す原因菌に対して有用であると明らかになった。一方、*P. aeruginosa* に対する目標達成率は、0.5 g t.i.d. 0.5 時間点滴で 60.1%であった (Figure 10B)。1 g t.i.d. 0.5 時間点滴では殺菌作用を示す PK-PD 理論値 (50%T>MIC) の目標達成率は、*P. aeruginosa* に対して 71.8%となった。

点滴時間が長ければ長いほど (4 時間)、また投与量が多いほど (1 g t.i.d.)、高い達成率 (88.4%) となることが明らかとなった。例えば、1 g t.i.d.の場合、0.5 時間から 4 時間へと点滴時間を延長することで全ての MIC 値に対して %T>MIC が増大した。また 4 $\mu\text{g/mL}$ の MIC 値に対して、正常な腎機能を有する患者の場合、%T>MIC は 46.5% (Table 11) から 72.4%まで増大した。メロペネムの最適投与量は *P. aeruginosa* のような比較的感受性の低い原因菌 (特に 2 $\mu\text{g/mL}$ 以上の MIC 値を示す菌) の場合、1 g t.i.d.とする、または点滴時間を長くすることが適切である。実際多くの研究で、点滴時間を延長することがメロペネム薬力学を最適化するための代替方法であることが報告されている [12、17、20、21、35]。

本研究により PD データとして薬剤感受性分布を考慮した目標達成率を導入することで、現実的に懸念すべき範囲の MIC 値に対して達成率計算を行うことができたと考えられる。Lee ら [22] の報告でも薬剤感受性分布を考慮した目標達成率の評価を行っているが、メロペネムの血中動態を 1-コンパートメントモデルで解析しているため、消失相のメロペネム濃度が 2-コンパートメントモデルの場合に比べて短時間で低下し低濃度側の MIC 値に対する %T>MIC は過少に評価される可能性がある。また、Ikawa ら [31] の報告では点滴時間が異なる場合が検討されていない。

Ariano らは、FN 患者においてメロペネムの %T>MIC が 75%を超えた時に 80%の臨床効果が明らかであると報告している [25]。このことを踏まえ本研究では、FN 患者への臨床効果を評価するために PK-PD 理論値として新規に 75%T>MIC を導入し目標達成率を評価した。その結果、正常な腎機能を有する FN 患者に 0.5 g t.i.d.で 0.5 時間点滴した後、理論値 75%T>MIC を達成するための目標達成率は 0.12 $\mu\text{g/mL}$ 以下の MIC 値に対して高値を示す (>80%) (Figure 9C) ことが明らかとなった。さらに用量漸増により、0.25 $\mu\text{g/mL}$ の MIC 値に対しては 63.8% (0.5 g t.i.d.) から 82.7% (1 g t.i.d.) に増加した。また、1 g t.i.d. 2 時間点滴では、理論値 75%T>MIC で 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下の MIC 値に対し高い目標達成率 (>80%) を示した。一部の FN 患者は比較的高い MIC 値を有する細菌に罹患している可能性があるため、より高い用量および/またはより長い点滴時間が FN 患者に必要であると推測された。既存の Ariano ら [25] による報告では、メロペネム感受性を示すと想定した菌の MIC 値が 0.5 $\mu\text{g/mL}$ のとき、1 g t.i.d.の瞬時静脈内投与後の平均 %T>MIC は 68%であり、本研究の結果 (平均値 : 81.5%、95%予測区間 : 49.1-100%) と特に差異はなかった。

原因菌の同定が少なく、かつ MIC 値が不明な FN 患者に対してメロペネムが有効となる理由を薬物動態の観点で考察する。一般に原因となる細菌が未知で感染部位が血液あるいは血液と平衡状態の部位でないと疑われる場合には、原因菌が同定されない可能性が考えられる。そのため、一般感染症のときと同様メロペネムによる治療が有効と推察される。例えば、感染部位として脳脊髄液 (Cerebrospinal Fluid, CSF) 中の薬物濃度-時間推移は血漿中の薬物濃度推移とは異なることが報告されており、CSF 中の C_{max} は低く、 $t_{1/2}$ は血漿中よりも長いとされる [53]。さらに検出不可能な原因菌が高い MIC 値

を有し得る場合は、より高い用量が必要となると考えられる。さらにこうした FN 患者に今回の解析が有効と考えられるのは、FN 患者に対し抗菌薬が奏功する感染症でない場合があるものの、Hathorn ら [42] によると 30~50%の患者はなんらかの細菌感染症であるという報告があり、一般感染症同様%T>MIC による検討が有用とも推察されるためである。Hathorn らの細菌感染による FN 患者の割合と、本研究の 1 g t.i.d.の用量で治療開始後 4 日以内に患者 100 人のうち 40 人の患者 (40%) で解熱し [37]、抗菌薬による治療が有効となった患者集団の割合とが一致しており、細菌感染が疑われる場合の経験的治療 (Empiric Therapy) においても本研究の PK-PD シミュレーション結果は利用しうると考えられた。

感染症対策で最も重要なことは、耐性菌の発生を最小限に抑制することである。薬剤耐性菌である基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (Extended Spectrum β -Lactamase, ESBL) 産生菌に対しては、現在、カルバペネム系薬が第一選択薬である旨が JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014 に明記されている [5]。ESBL 産生菌へのメロペネムによる PK-PD 評価はすでに報告 [44、45、46] があり、Moczygemba ら [44] が検討した米国での ESBL 産生菌に対してメロペネム (1 回 1 g 8 時間間隔) は 40%T>MIC 達成率が 90%以上であったとの報告がある。一方、ブラジルでは、ESBL 産生大腸菌と ESBL 産生 *Klebsiella* spp.に対して Kiffer ら [46] が検討し、メロペネム (1 回 1 g 8 時間間隔で 30 分間の点滴静脈投与) の 40%fT>MIC (遊離型で換算したメロペネム濃度に基づく 40%T>MIC) 達成率は 99.90%であった。日本では、ESBL 産生大腸菌に対して Nakamura ら [45] が検討したところ、メロペネム (1 回 500 mg 12 時間間隔) の 40%T>MIC の達成率は 99.60%となった。以上をまとめるとメロペネムについては 1 回用量 500 mg~1 g で ESBL 産生菌に対し臨床効果が期待される。

本章で解析対象とした臨床試験では現在の第Ⅲ相試験における解熱を主要評価項目とし、その結果は治療開始後 4 日以内に患者 100 人のうち 40 人の患者 (40.0%) が解熱したと報告されていた。また、原因となる細菌が同定された 9 人のうち 2 人が解熱し (22.2%)、臨床効果は判定不能となった 7 人の患者を除外した後、患者の 47.3% (44/93 人の患者) で有効が認められたとの報告であった。さらにこの臨床試験における細菌学的検査では合計 6 種類の細菌株が 9 人の患者から単離され (Table 12)、各分離株でのメロペネムに対する感受性は、MIC = 16 μ g/mL である 1 株の *S. epidermidis* (表皮ブドウ球菌) を除いて全て 1 μ g/mL 以下と報告された。8 株は繰り返し培養する中で根絶され、1 株は培養が繰り返されたことにより評価できず全消失率は 89% (8/9) との報告であった (Table 12)。これらの情報と今回の解析で得られた最終モデルをもとに計算した%T>MIC は、8 人の患者から単離された細菌株に対して 90%より大きく、残りの 1 株の *S. epidermidis* に対しては 30.9%であった (Table 12)。本章で取り扱った解析対象の原因菌は Ariano ら [25] が報告した FN 患者での原因菌と大部分が一致している。また、これら 9 人の患者で 75%T>MIC 以上となる確率も 89%であった。原因菌が同定された患者はわずかであったが、今回設定した PK-PD 理論値 (75%T>MIC) における目標達成率は細菌学的効果の割合に匹敵した。同じ患者でそうでない場合と比較することや、75%T<MIC で投与した場合とで比べることは現実には難しいが、本研究により臨床効果と PK-PD 指標 (%T>MIC) との関係までしか評価されなかった Ariano ら [25] の報告も再現した上にそれらと細菌学的評価との関係までも評価することができた。そして FN 患者への臨床効果を想定して PK-PD 理論値として新規に 75%T>MIC を導入する可能性を示し目標達成率を計算する手法を提案することができた。

以上第 2 章では、第 1 章において検討したメロペネムの母集団薬物動態解析および PK-PD シミュレ

ーションを、成人患者、かつ感染症とは異なる発熱性好中球減少症（FN）患者のデータに適用し、腎機能の影響も考慮した適切なモデルを構築できたうえにその妥当性を確認することができ、FN 患者への最適な投与方法・用量の知見を得ることができた。さらに、FN 患者の臨床効果が期待される値として PK-PD 理論値に $75\%T > MIC$ を設定するという新しい指標を提案することができた。

第3章 小児細菌性髄膜炎患者における脳脊髄液中濃度に基づいた薬物動態 - 薬力学解析への応用

第1節 緒言

細菌性髄膜炎は髄膜に影響を与える感染性の炎症性疾患であり [5、47、48]、治療の開始が遅れると重症度が進行し死亡へとつながることがある [48、49]。このため原因菌を同定し MIC 値が判明する前に抗菌薬療法が開始されることが多く、脳脊髄液 (Cerebrospinal Fluid、CSF) 感染に対する経験的治療は最も疑われる原因菌への殺菌効果が期待される [5、48、49]。

メロペネムは、細菌性髄膜炎を引き起こす原因菌に対して有効性が実証され汎用されているカルバペネム系抗菌薬であり、小児の細菌性 (化膿性) 髄膜炎の治療に有用であり 1 日量は 120 mg/kg と添付文書に記載されている [15]。日本のガイドラインでは、細菌性髄膜炎の初期治療としてこの高用量 (40 mg/kg t.i.d.) のメロペネム治療が推奨されている [5、48]。

メロペネムに関する薬物動態 (PK) - 薬力学的 (PD) 解析とシミュレーションは最初に Drusano によって報告され [11]、他にも多くの報告で PK-PD 指標 (%T>MIC) の目標達成率が示されている [12、16-18、20、21、23、50]。細菌性髄膜炎患者の場合、血漿中のメロペネム濃度 [12、16-18、20、21、23、50] だけでなく CSF 中のメロペネム濃度 [51-54] を用いて様々な投与量の抗菌効果を予測することが重要である。メロペネムには外科手術前に投与する予防的治療法が確立しているため、CSF 中濃度について計画的に頻回の濃度測定を行い解析した報告 [53、54] があるが、罹患部位が炎症を起こしている細菌性髄膜炎患者における CSF 中メロペネム濃度推移に基づいた PK-PD 研究は行われていない。

細菌性髄膜炎により、生体内では様々な物質に対する血液脳関門 (Blood Brain Barrier、BBB) の透過性が高まるといった変化が生じる [55]。血液-CSF-脳間は 6 か月齢の乳児で成熟に達するとの知見 [56] があり、これを踏まえると、6 か月齢未満の小児患者に投与された薬物はその未成熟な BBB を通過しやすい可能性がある。メロペネムは感染部位で作用を示すため、細菌性髄膜炎小児患者が実際の治療を受けながらどの程度血液部分から脳脊髄液へメロペネムが滲出しているかを確認することが必須となる。既に Dagan ら [57] によって細菌性髄膜炎の小児患者におけるメロペネムの PK データは報告されているが、PK-PD 解析は実施されていない。

第3章では、解析対象として国内外の小児細菌性髄膜炎患者における脳脊髄液中メロペネム濃度を用い、血液以外の感染部位における薬物動態を説明する母集団薬モデル解析手法および PK-PD 手法を検討し、最適で妥当なモデルを得るための検討を行った。

第2節 方法

1. 臨床試験の概要

1.1. 患者背景

この解析では日本あるいは海外で実施された次の3種の第III相臨床試験で得られた結果をもとにして行った。日本における小児患者対象の非盲検第III相臨床試験 (臨床試験1) は2001年4月から2002年5月の間に実施された [27]。この臨床試験では、臨床試験終了時の臨床効果を5段階 (著効、有効、やや有効、無効、または評価不能) に分類し、「著効」および「有効」となった割合を有効率と

して算出し評価された。試験終了時の細菌学的効果は5段階（消滅、推定消滅、減少、無効または判定不能）に分類し、「著効」および「有効」の割合を有効率として算出し評価された [27]。

海外における小児患者対象の試験（臨床試験2）は、1992年12月から1996年12月の間に多施設共同・単盲検・無作為化・並行群間評価臨床試験として実施された [58]。試験期間中の1995年10月に非盲検オープン試験へと試験実施計画が変更され（臨床試験3） [58]、これにより、penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP、ペニシリン耐性肺炎球菌) に特に懸念がある医療センターにおいて、肺炎球菌性髄膜炎が疑われる場合にはメロペネムによる非盲検治療が行われた。臨床試験2および3では、臨床的および細菌学的反応を治療終了時、治療終了後5~7週に評価された。臨床効果の評価には米国感染症学会（Infectious Disease Society of America、IDSA）ガイドライン [47] が採用され、エンドポイントを4段階 [(i) 後遺症なく治癒、(ii) 軽度の後遺症を伴う治癒、(iii) 重度の後遺症を伴う治癒、(iv) 死亡] に分類して評価された。治療前に病気の原因となる細菌が分離されなかった場合やフォローアップ評価（治療終了5~7週経過した来院）時に患者が死亡している場合、臨床効果は評価不能と見なされた。そのほか、臨床効果の評価および比較検討は、以前の研究報告に詳述されている [27、58]。細菌学的効果の評価項目に関しては、IDSAガイドラインに基づき、4段階 [(i) 消失、(ii) 消失遅延、(iii) 持続、(iv) 再発] に分類して評価された [58]。

細菌学的効果は標準的な手順 [60-63] に従って評価され、血液およびCSF検体を用いて原因となる細菌が分離同定され、ブロス微量希釈法またはディスク拡散法によってメロペネム感受性に関する細菌学的検査が行われた。

これらの解析に用いた対象集団が参加した臨床試験は、すべてヘルシンキ宣言およびGCPの倫理原則に準拠し、各医療施設の倫理委員会によって承認された。また全ての患者の両親または法定後見人からこれらの研究への参加について書面により同意が取得された。

1.2. 解析対象患者

解析対象は臨床試験1~3に登録された、細菌性髄膜炎または他の様々な感染症を有する小児から得られた患者データ (n=251) とした (Table 13) [27、58]。母集団薬物動態解析およびCSFへのメロペネム滲出比の解析では細菌性髄膜炎患者のみを対象とし、他の一般感染症患者は血漿中薬物動態のモデル構築の際にのみ使用した。また小児データだけではCSFコンパートメントの最終的な薬物動態パラメータを安定して得ることができなかつたため、日本で行われた非盲検試験における細菌性髄膜炎の成人患者 (n=5) からのデータ [59] を母集団薬物動態モデルの構築にのみ使用した。

1.3. メロペネム投与量

臨床試験1では、メロペネムは10mg/kg (n=6)、20mg/kg (n=36)、または40mg/kg (n=8) を0.5時間以上で静脈内点滴投与された。治験担当医師により患者の病気の重症度あるいは症状に応じて投与量が選択された。臨床試験2および3では、40mg/kg t.i.d. 0.5時間点滴で (n=201) メロペネムが投与された (Table 13)。成人臨床試験では、2g t.i.d. 0.5時間以上の点滴でメロペネムが投与された [59]。

Table 13 Summary of three clinical studies used in the present population pharmacokinetic (PK) analysis and time above minimum inhibitory concentration (T>MIC) simulation.

| Characteristics | Mean ± SD | | |
|--|--------------------------|--|--|
| | Study 1 | Study 2 | Study 3 |
| Patients (n) | 50 | 129 | 72 |
| Patients with bacterial meningitis | 5 | 129 | 72 |
| Patients for population PK analysis | 50 | 61 | 43 |
| Patients with plasma and CSF data | 5 | 33 | 27 |
| Patients without plasma data | 0 | 9 | 4 |
| Sex (n) (male : female) | 30 : 20 | 79 : 50 | 40 : 32 |
| Body weight (kg): male | 15.6 ± 9.3 | 11.7 ± 6.2 | 14.6 ± 9.5 |
| Body weight (kg): female | 13.5 ± 5.8 | 11.8 ± 12.6 | 11.0 ± 5.3 |
| Age (months) | 42.4 ± 38.4 | 25.7 ± 34.8 | 30.9 ± 30.8 |
| Min - Max | 3 – 161 | 2 – 166 | 2 – 122 |
| Serum creatinine (mg/dL) | 0.30 ± 0.12 ^a | 0.54 ± 0.29 ^b | 0.54 ± 0.26 ^c |
| Isolated pathogens from CSF or blood in patients with bacterial meningitis | <i>H. influenzae</i> | <i>S. agalactiae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> type b, <i>H. influenzae</i> type e, <i>H. parainfluenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> A, <i>N. meningitidis</i> B, <i>N. meningitidis</i> C, <i>Salmonella</i> Group C | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> type b, <i>N. meningitidis</i> A, <i>N. meningitidis</i> B, <i>N. meningitidis</i> C |
| Number of isolated pathogens | 49 ^d | 111 ^e | 49 ^e |
| Clinical outcomes of patients with bacterial meningitis (n) | 5 | 79 | 33 |
| Cured with no sequelae | 5 | 36 | 17 |
| Survival with mild sequelae | 0 | 21 | 6 |
| Survival with severe sequelae | 0 | 20 | 9 |
| Death | 0 | 2 | 1 |
| CSF samples for population PK analysis (n) | 11 | 42 | 31 |
| Reference | [27] | [58] | [58] |

CSF, cerebrospinal fluid; *N. meningitidis*, *Neisseria meningitidis*; *H. influenzae*, *Haemophilus influenzae*; *H. parainfluenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*; *S. agalactiae*, *Streptococcus agalactiae*; *S. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*; SD, standard deviation. ^a n = 49, ^b n = 119, ^c n = 68, ^d Including unknown pathogen (n=16), ^e Meropenem treatment group.

Int. J. Antimicrob. Agents **2019**, 54, 292-300. Table 1

1.4. 補助治療

抗菌薬治療開始前後のステロイド療法として、細菌性髄膜炎を患う全ての小児に、治療開始後はじめの4日間、6時間毎に0.15 mg/kgの用量でデキサメタゾンが静脈内投与された [27、58]。

1.5. 血液検体採取、CSF 検体採取およびそれらの保存方法

メロペネムを3回以上反復投与した後、濃度測定のために血液検体およびCSF 検体が採取された。採取はメロペネム点滴中または終了後 [27、58、59]、あるいは点滴終了後6.5時間まで [27、58] に行われ、CSF 検体は腰椎穿刺により得られた。血液検体はヘパリンナトリウムを含有する Becton-Dickinson Vacutainer チューブ (B-D #6480) へ、CSF 検体は Sarstedt チューブ (#60.546) に収集された後、遠心分離後に-20°Cで凍結され分析まで保存された。治療前、治療中、および治療完了時に培養用および臨床検査用の検体も採取された [27、58、59]。

1.6. 血漿中およびCSF 中メロペネム濃度測定

日本の小児患者から得られた血漿中およびCSF 中のメロペネム濃度は、FDA ガイドライン [28] に従ってバリデーションされた HPLC 法で測定された。海外小児患者および日本の成人患者から得られた血漿およびCSF 検体中メロペネム濃度も上記の日本の小児患者と同様、バリデーション済みの手法で測定された。

2. 母集団薬物動態解析

2.1. 母集団モデルの構築

母集団薬物動態解析およびモデルバリデーションは、非線形混合効果モデリングのためのコンピュータソフトウェア NONMEM (倍精度、バージョン 7.3、ICON Development Solutions、米国) [29] を用いて、FDA および EMA ガイドライン [2、3] に従って行った。コンパイラーには Intel® Visual Fortran Composer XE 2013 (Intel 社、米国) を使用した。なお、小児患者データだけでの構築が困難であったため髄膜炎成人患者データも併合し、以下のステップで母集団薬物動態モデルを構築した。

ステップ 1 :

小児患者での報告 [35] をもとに、血中濃度推移のモデル構築には点滴投与 (0 次注入) 時の 2-コンパートメントモデルを用い、血漿コンパートメントに関する 4 つの PK パラメータ (CL、Vc、Q、および Vp) の母集団平均値とこれらのパラメータの事後的に得られる個人ごとの推定値を得た。ここでは解析に用いたデータとして臨床試験 1~3 で得られた小児患者合計 78 人分の血漿中メロペネム濃度を用いた。さらに成人患者 5 人分の PK パラメータ (CL、Vc、Q、および Vp) を、血漿中メロペネム濃度実測値と既報 [50] で用いられている 2-コンパートメントモデル解析の結果を用いて経験的ベイズ推定法により得た。

ステップ 2 :

細菌性髄膜炎に罹患した患者の CSF データとステップ 1 で得られた各々の血漿 PK パラメータとを用いて、メロペネムの CSF 中濃度を定義する 3-コンパートメントモデルを新たに構築した (Figure 12)。

解析用データセットには個別の血漿 PK パラメータを入力し、CSF コンパートメントに關与するパラメータを算出した。なお、血漿データが得られなかった患者の場合は、その患者体重と母集団平均パラメータから算出される血漿 PK パラメータを割り当て、解析計算は CSF コンパートメントに關する PK パラメータのみとなるよう NONMEM のコントロールファイル上で血漿コンパートメントに關する PK パラメータ部分を固定した。

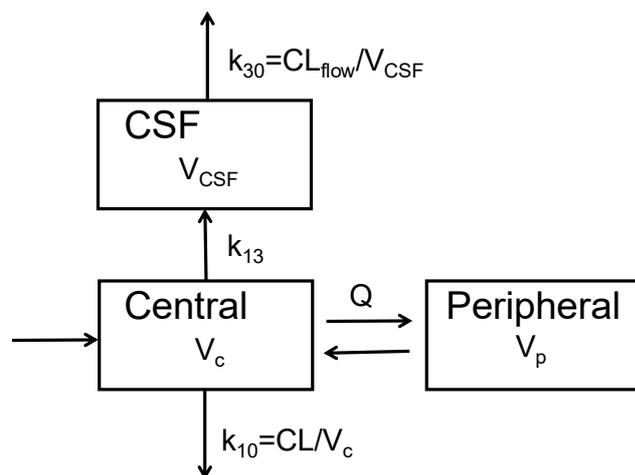


Figure 12 Compartment model for PK analysis of cerebrospinal fluid (CSF) distribution.

CL: total body clearance; V_c : volume of distribution for central compartment; V_p : volume of distribution for peripheral compartment; V_{CSF} : volume of distribution for CSF compartment; k_{13} : first-order inter-compartmental transfer rate constant; k_{10} and k_{30} : first-order rate constant. Q indicates the inter-compartmental clearance between V_c and V_p . CL_{flow} indicates CSF flow clearance set to 0.021 (L/h) [64].

The method selected was first-order conditional estimation with interaction. An exponential model was selected for the inter-individual and intra-individual variabilities. Elimination from the central compartment and inter-compartmental distribution were modelled as first-order processes.

Int. J. Antimicrob. Agents 2019, 54, 292-300. Figure 1

本解析では、CSF からメロペネムが流出する現象を医学 - 解剖学的観点から説明するために、モデルに脳脊髄液クリアランス (CL_{flow}) というパラメータを導入し、その値は 0.021 L/h とした [64]。これを導入した理由として、CSF の血流への再吸収は直接起こるのではなく、くも膜顆粒または脳の細胞外間隙を介して起こり [55]、この割合は総血漿量に対し相対的に小さいことがある。つまり血漿コンパートメントからの消失速度に比べ CSF コンパートメントからはごくゆっくりと限られた割合でメロペネムが消失すると考え、CSF コンパートメントからメロペネムが直接消失するという速度を文献的に妥当な数字で 0.021 L/h と設定した [64]。

CSF コンパートメントを構成する PK パラメータとしてその分布容積 (V_{CSF})、中央コンパートメントから CSF コンパートメントへの移動速度定数 (k_{13})、およびそれらに影響する共変量を検討した。最終モデルを構築する際は、共変量の探索などはこれまでの報告と同様に行い [35、50]、NONMEM で得られる OBJ 値の変化、および生物学的あるいは薬理学的に見たときの妥当性の観点から総合的に検討した。

2.2. モデルバリデーション

最終的に得られた母集団薬物動態モデルの妥当性は、本モデルが 3-コンパートメントモデルと複雑でありデータによっては収束解が得られない場合があるため、Leave-one-out クロスバリデーションによって評価した [2]。Leave-one-out クロスバリデーションとは、もとの解析データセットから 1 例ずつ除外したデータセットを症例数分作成し、それぞれのデータについて最終モデルを用いた収束値を得た後、すべての患者データを用いた最終モデルとを比較する方法である。本研究では解析対象者数 83 人 (小児患者 78 人、成人患者 5 人) であるため、合計 83 セットのクロスバリデーション用のデー

タセットを作成した。各改変データセット内の被験者数は82人となる。PKパラメータ毎に合計83組の収束値(パラメータ)セットと、1組の最終モデルによる収束値とを比較した。薬物動態シミュレーションに対する最終モデルの適合性はVisual Predictive Check (VPC)で行った [3]。

3. PK-PD シミュレーション

PK-PD シミュレーションに用いた血漿中あるいはCSF中のメロペネム濃度-時間推移は母集団解析と患者個々のデータから得られるPKパラメータ値を用いて予測した。定常状態での仮想小児患者における血漿中およびCSF中メロペネム濃度をモンテカルロシミュレーションにより発生させた。なお、メロペネムのタンパク結合率は血漿中では非常に低く(2.4% [65])、CSF中では報告がないため、 $T > MIC$ を推定する際には考慮しなかった。

臨床試験1および2において髄膜炎を引き起こす細菌が同定された小児患者36人においては、CSF中メロペネム濃度推移を推定する際の用法・用量として全て40 mg/kg t.i.d. 0.5時間点滴を想定した。また、メロペネムの血中濃度曲線下面積(area under the curve、AUC)を、定常状態における投与間隔(8時間)での値として、シミュレートした濃度推移から計算した。

PK-PD解析においては、0.06~2 µg/mLの6種類のMIC値でのPK-PD理論値(50% $T > MIC$)目標達成率 [12]を、8時間間隔投与で20、40および80 mg/kgの3用量で推定した。点滴時間は0.5、2または4時間の3通りを設定した。さらに、臨床分離株菌(PRSP、*P. aeruginosa* (緑膿菌)、およびBLNAR (β-ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌))に対しても、もとの薬剤感受性分布データのMIC値に基づいて仮想的に1,000株シミュレーションし、無作為にPK推移と組み合わせて同理論値を推定した。MIC分布は2012年に報告されたサーベイランスデータを使用した [14]。

第3節 結果

1. 解析対象

Table 13に本研究における解析対象の背景情報を示す。平均値 ± 標準偏差として年齢30.6 ± 34.4ヶ月、体重12.4 ± 7.6 kgの小児154人から得られたデータを解析対象とした。細菌性髄膜炎の患者からは基本的にはCSFサンプルを採取し、他の感染症の患者からは血漿サンプルのみを採取した。母集団薬物動態解析に使用した細菌性髄膜炎の成人患者5人の年齢は60.6 ± 15.9歳、体重は56.8 ± 18.4 kgであった。

2. 母集団薬物動態解析

2.1. モデル構築

141人の小児患者からの合計207時点の血漿中試料(1被験者あたり1~4時点、**Table 13**)および5人の成人患者からの14時点の試料(1被験者あたり2~3時点)を母集団薬物動態解析に使用した。血漿中、CSF中メロペネム濃度(平均値 ± 標準偏差)はそれぞれ28.7 ± 29.1 µg/mLおよび1.82 ± 2.7 µg/mLであった。CSFコンパートメントを導入した新しいモデルを構築するために、78人の小児患者から得られた84点のCSFサンプル(1被験者あたり1~4時点、**Table 13**)および5人の成人患者から14時点のCSFサンプル(1被験者あたり2~3時点のサンプル [59])を用いた。

最終モデルにおけるパラメータ推定値を **Table 14** に示した。共変量として年齢の影響を中心コンパートメントから CSF コンパートメントへの移動速度定数 (k_{13}) に組み入れ (**Table 14**)、また CL および k_{13} へ個体間変動を指数誤差モデルで組み入れたモデルが最終モデルとなった。 V_{CSF} 、 CL_{flow} に年齢の影響があるかを検討したが、適合度は改善せず有意な共変量ではなかった。

Table 14 Final estimates of population pharmacokinetic (PK) parameters.

| Parameters | Final estimates Mean \pm SE | |
|--|--|--------|
| $CL (L/h) = \theta_{CL} \times WT \times \exp(\eta_{CL})$ | $\theta_{CL} = 0.526 \pm 0.0256$ | |
| $V_c (L) = \theta_{Vc} \times WT$ | $\theta_{Vc} = 0.292 \pm 0.0248$ | |
| $Q (L/h) = \theta_Q \times WT$ | $\theta_Q = 0.114 \pm 0.0353$ | |
| $V_p (L) = \theta_{Vp} \times WT$ | $\theta_{Vp} = 0.108 \pm 0.0207$ | |
| $V_{CSF} (L) = \theta_{VCSF}$ | $\theta_{VCSF} = 0.120 \pm 0.100$ | |
| $k_{13} (/h) = \theta_{k13} / 1000 \times (AGE/14)^{\theta_{AGE}} \times \exp(\eta_{k13})$ | $\theta_{k13} = 0.534 \pm 0.134$ | |
| | $\theta_{AGE} = -0.589 \pm 0.118$ | |
| $CL_{flow} (L/h) = 0.021$ | - | |
| $k_{30} (/h) = CL_{flow} / V_{CSF}$ | - | |
| CSF/plasma AUC ratio | 0.146 (12.4 kg and age 30.6 months) | |
| Inter-individual variability | Mean \pm SE | CV (%) |
| ω_{CL}^2 | 0.0389 \pm 0.0154 | 19.9 |
| ω_{k13}^2 | 1.64 \pm 0.326 | 204 |
| Intra-individual variability | Mean \pm SE | CV (%) |
| $Y = F \times \exp(\epsilon)$ | | |
| σ^2 for plasma | 0.274 \pm 0.0390 | 56.1 |
| σ^2 for CSF | 0.140 \pm 0.0267 | 38.8 |

WT: body weight; CL: total body clearance; V_c : volume of distribution for central compartment; Q: inter-compartmental clearance between V_c and V_p ; V_p , volume of distribution for peripheral compartment; V_{CSF} : volume of distribution for CSF compartment; k_{13} : first-order inter-compartmental transfer rate constant; k_{30} : first-order rate constant; CL_{flow} : CSF flow clearance; CSF/plasma AUC ratio: CSF/plasma ratio of the area under the meropenem concentration curve estimated as population mean at body weight of 12.4 kg and age of 30.6 months with the final population PK model; Y: observed meropenem concentration; F: individual predicted meropenem concentration. Due to the complexity of the model, the validity of the final population PK model was confirmed by leave-one-out cross validation.

Int. J. Antimicrob. Agents **2019**, *54*, 292-300. Table 2

2.2. モデルバリデーション

構築した母集団薬物動態モデルの妥当性を Leave-one-out 交差バリデーションと Visual Predictive Check (VPC) によって確認した。Leave-one-out 交差バリデーションの結果、バリデーションデータセ

ットから推定された3つのパラメータ ($\theta_{V_{CSF}}$ 、 $1,000 \times \theta_{k_{13}}$ 、および θ_{AGE}) は、最終モデルにおける母集団平均値に近い値であった。ある1つのデータセットからは母集団平均値の2.3倍 (0.120) となる $\theta_{V_{CSF}}$ が算出されたが、他のパラメータは母集団平均値の $\pm 35\%$ 以内であった。このデータセットから除外された患者データを精査したところ、投与直後から投与8時間後まで幅広く分布する3時点のCSF中濃度データが含まれ、いずれも比較的高い濃度であることが確認できた。ただし理論的には V_{CSF} が2.3倍に増加してもCSF中のメロペネムのAUCは大きな影響を受けずCSF中のピークとトラフの濃度比がわずかに減少するだけであり、この患者を解析から除外しなかった。

VPCによる結果をFigure 13に示す。観測されたCSF中メロペネム濃度のほとんどは95%予測区間内に分布し、また血漿中メロペネム濃度もほぼ95%予測区間内に分布した。臨床試験2と3から得られたデータの中には区間外に分布するものもあった (Figure 13A) もの、全体的にはモデルは実測値をよく説明し、得られた母集団薬物動態の最終モデルと、それに基づくメロペネムの血漿中およびCSF中濃度推移は、 $T > MIC$ の計算に用いても問題ないと判断した。

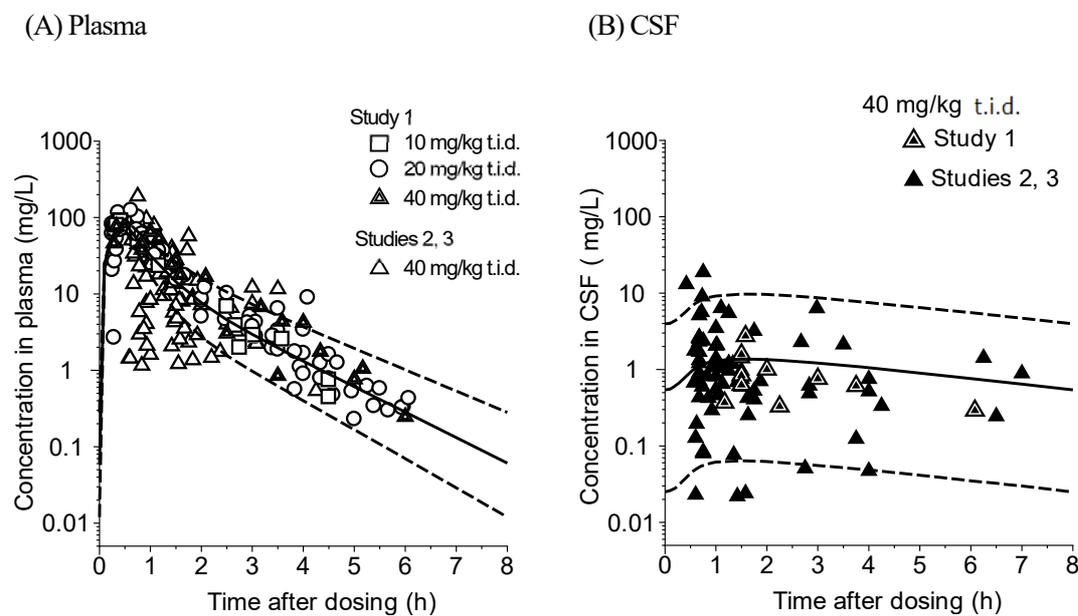


Figure 13 Observed meropenem concentrations and 95% prediction intervals after multiple administrations to paediatric patients.

(A) Plasma concentrations (207 observations), and (B) CSF concentrations (84 observations).

The plotted symbols represent measured values. The measured plasma concentrations at 10 mg/kg (open squares) and 20 mg/kg (open circles) are shown adjusted to 40 mg/kg (double open triangles in Study 1 and open triangles in Studies 2, 3) by multiplying by 4 and 2, respectively. The measured CSF concentrations at 40 mg/kg are shown as double filled triangles in Study 1 and filled triangles in Studies 2, 3. The solid line indicates the population mean concentration profile at 40 mg/kg t.i.d. by 0.5-hour infusion. The broken lines indicate the 2.5th and 97.5th percentiles of the simulated concentrations of 1,000 virtual patients, based on the population pharmacokinetic model developed. The ages of virtual patients were simulated by generating logarithmic ages in a uniform distribution, taking into consideration the distribution of observed age and the range of 3 - 120 months in the analysis population. The body weights of virtual patients were generated at random using an equation, $\log(WT) = 0.3472 \times \log(Age) + 1.3462 + \eta$, with η having a standard deviation of 0.1783, which was obtained by analysis of the observed correlation in the analysis population.

Int. J. Antimicrob. Agents 2019, 54, 292-300. Figure 2 一部改変

3. PK-PD シミュレーション

3.1. 種々の大きさの MIC 値に対する PK-PD シミュレーション

Table 15 に、CSF 中メロペネム濃度で計算した 9 通りの投与条件での 0.06~2 µg/mL の 6 種類の MIC 値を示す原因菌に対して算出した、CSF における目標達成率の理論値としての 50%T>MIC(CSF) の値を示す。20 mg/kg t.i.d.を 0.5 時間点滴で投与した場合、0.06 µg/mL の MIC 値を示す原因菌に対しては高い目標達成率 (>80%) を示した。0.5 時間点滴で 20 mg/kg t.i.d.から 40 mg/kg t.i.d.へ用量を増加すると、目標達成率 (例えば、MIC 値が 0.12 µg/mL の場合) は 73.2%から 86.4%に上昇した。点滴時間を長くしても (例えば 4 時間)、目標達成率 (75.4%) へは影響が少ないことが示された。

Table 15 Target attainment rates at bactericidal [50% time above minimum inhibitory concentration (50%T>MIC)] exposure of meropenem in cerebrospinal fluid for various MICs at various paediatric dosing regimens.

| MIC (µg/mL) | Infusion duration (h) | | | | | | | | |
|----------------|-----------------------|------|------|-----------------|------|------|------------------------------|------|------|
| | 20 mg/kg t.i.d. | | | 40 mg/kg t.i.d. | | | 80 mg/kg t.i.d. ^a | | |
| | 0.5 | 2 | 4 | 0.5 | 2 | 4 | 0.5 | 2 | 4 |
| 2 | 7.8 | 7.8 | 6.7 | 18.5 | 17.3 | 16.3 | 36.0 | 32.7 | 31.9 |
| 1 | 18.5 | 17.3 | 16.3 | 36.0 | 32.7 | 31.9 | 52.3 | 53.7 | 54.0 |
| 0.5 | 36.0 | 32.7 | 31.9 | 52.3 | 53.7 | 54.0 | 72.4 | 72.7 | 74.6 |
| 0.25 | 52.3 | 53.7 | 54.0 | 72.4 | 72.7 | 74.6 | 85.7 | 85.9 | 89.1 |
| 0.12 | 73.2 | 73.5 | 75.4 | 86.4 | 86.6 | 90.0 | 94.2 | 94.5 | 96.3 |
| 0.06 | 86.4 | 86.6 | 90.0 | 94.2 | 94.5 | 96.3 | 98.3 | 98.2 | 98.9 |

Simulation: 1,000 virtual paediatric patients.

^a Off-label dose.

Int. J. Antimicrob. Agents **2019**, 54, 292-300. Table 3 一部改変

3.2. PRSP、緑膿菌、および BLNAR に対する PK-PD シミュレーション

Figure 14 に、血漿中および CSF 中メロペネム濃度に基づいて得られた、臨床効果が期待される PK-PD 理論値 (50%T>MIC) の目標達成率に対する点滴時間の影響を示す。PRSP および緑膿菌に関して血漿中における目標達成率の理論値としての 50%T>MIC(plasma) は特に低用量では点滴時間を長くすることで改善された。一方、50%T>MIC(CSF) 目標達成率は点滴時間を長くしてもあまり変化せず、投与量を高くすることで目標達成率が上昇した (**Figure 14**、**Table 15**)。BLNAR の場合、50%T>MIC(plasma)目標達成率は全ての条件で 95%以上に到達した。これは 50%T>MIC の場合には、点滴時間を延長しなくても高い目標達成率 (約 80%) となることを示唆する。一方 50%T>MIC(CSF) は点滴時間を延長した場合ではなく、20 mg/kg t.i.d.から 40 mg/kg t.i.d.へと用量を増加させた場合に達成率が上昇した (**Figure 14C**)。

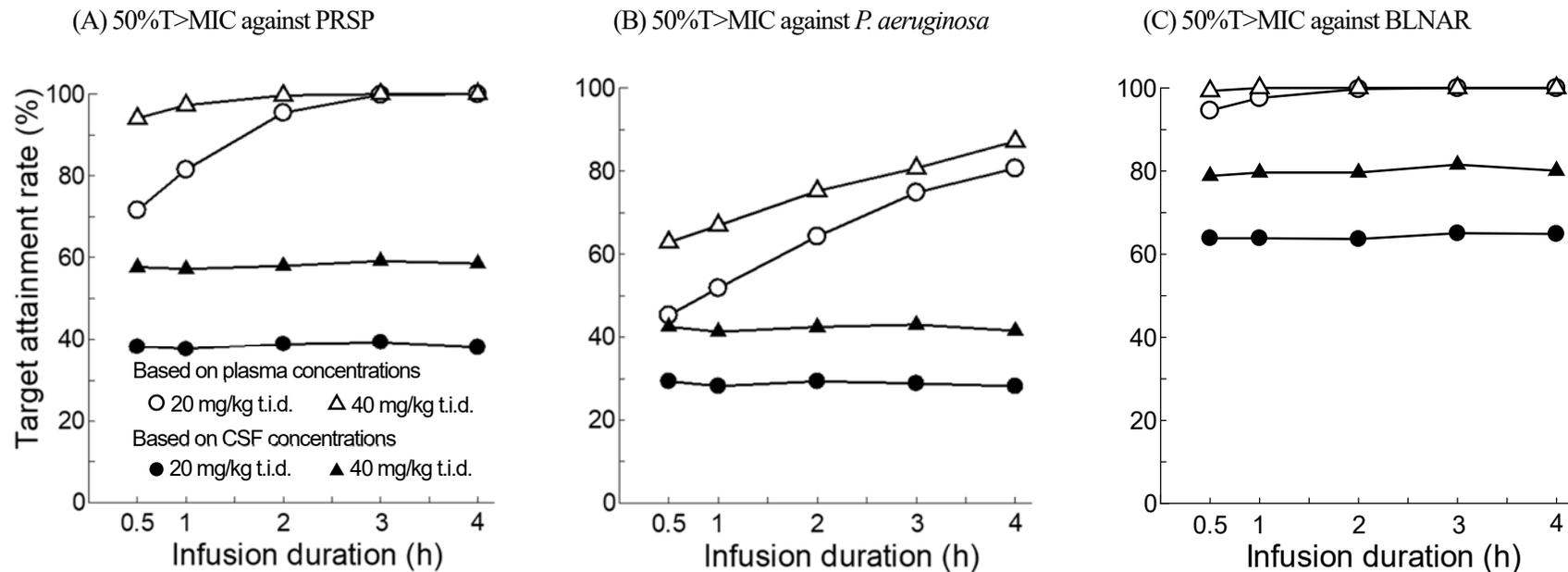


Figure 14 Probabilities of achieving the target based on paediatric plasma or cerebrospinal fluid (CSF) concentrations of meropenem with three strains.

(A) 50%T>MIC against PRSP, (B) 50%T>MIC against *P. aeruginosa*, (C) 50%T>MIC against BLNAR. The infusion durations for simulation were 0.5, 1, 2, 3, and 4 h at 20 mg/kg t.i.d. (open circles for plasma and filled circles for CSF) and 40 mg/kg t.i.d. (open triangles for plasma and filled triangles for CSF) (A) to (C). Virtual patients ($n = 2,000$) were simulated by the same method as those in Figure 13. Target attainment rates with the following pathogens were estimated using the MIC ($\mu\text{g/mL}$) distribution data for meropenem with clinically isolated strains reported in 2012 [14]: PRSP ($\text{MIC}_{50} = \text{MIC}_{90} = 0.5$), *P. aeruginosa* ($\text{MIC}_{50} = 1$; $\text{MIC}_{90} = 16$), and BLNAR ($\text{MIC}_{50} = \text{MIC}_{90} = 0.25$). PRSP and BLNAR were selected as common bacterial pathogens in patients with bacterial meningitis [5, 48, 49]. *P. aeruginosa* was selected as a representative example commonly associated with more severe infections.

Int. J. Antimicrob. Agents. 2019, 54, 292-300. Figure 3 一部改変

3.3. 個別の MIC 値が得られた患者に対する PK-PD シミュレーション

臨床試験 1 および 2 においては、臨床効果が「有効」を示した小児患者のうち 36 人から髄膜炎を引き起こす細菌の MIC 値 (0.008~0.08 µg/mL) が得られている。そこで本研究で構築した PK-PD 手法を用い CSF 中メロペネム濃度の予測推移を利用して %T>MIC(CSF) を計算したところ、75.3% (n=1)、82.6% (n=1)、および 100% (n=34) であった。

4. メロペネムの CSF への滲出

解析対象とした臨床試験では、治療の開始直前または開始直後に CSF 中の白血球 (white blood cell、WBC) 数、グルコースおよび総タンパク質の臨床検査値が得られた [27、59]。そこで CSF 中のメロペネム AUC を治療前における CSF 中総タンパク質濃度、WBC 数、およびグルコース濃度に対してプロットし、さらにメロペネム AUC の CSF/血漿比とグルコースの CSF/血漿比に対してもプロットした (Figure 15)。その結果、いずれの散布図においても細菌性髄膜炎の小児患者における CSF 中メロペネム AUC およびメロペネム AUC の CSF/血漿比は、6 か月齢未満の患者の方が他の年齢の患者より大きい値を示したが、CSF 中の総タンパク質濃度、WBC 数、またはグルコース濃度に関して年齢群間の明確な差は見られなかった。また、CSF 中メロペネム AUC と臨床検査値 (治療前における CSF 中総タンパク質濃度、WBC 数、およびグルコース濃度) (Figure 15A~C) との間に明確な関係は見られなかった。一方、メロペネム AUC の CSF/血漿比とグルコースの CSF/血漿比における対数変換後の値を各臨床検査値の域値ごとに区別して t 検定により比較したところ、細菌性髄膜炎を有すると疑われる患者の CSF/血漿中グルコース比 (比 <0.4、Figure 15D) でのメロペネムの AUC 比は有意差を示した (p=0.03)。また、6 か月齢未満の全ての患者は閾値未満であった。

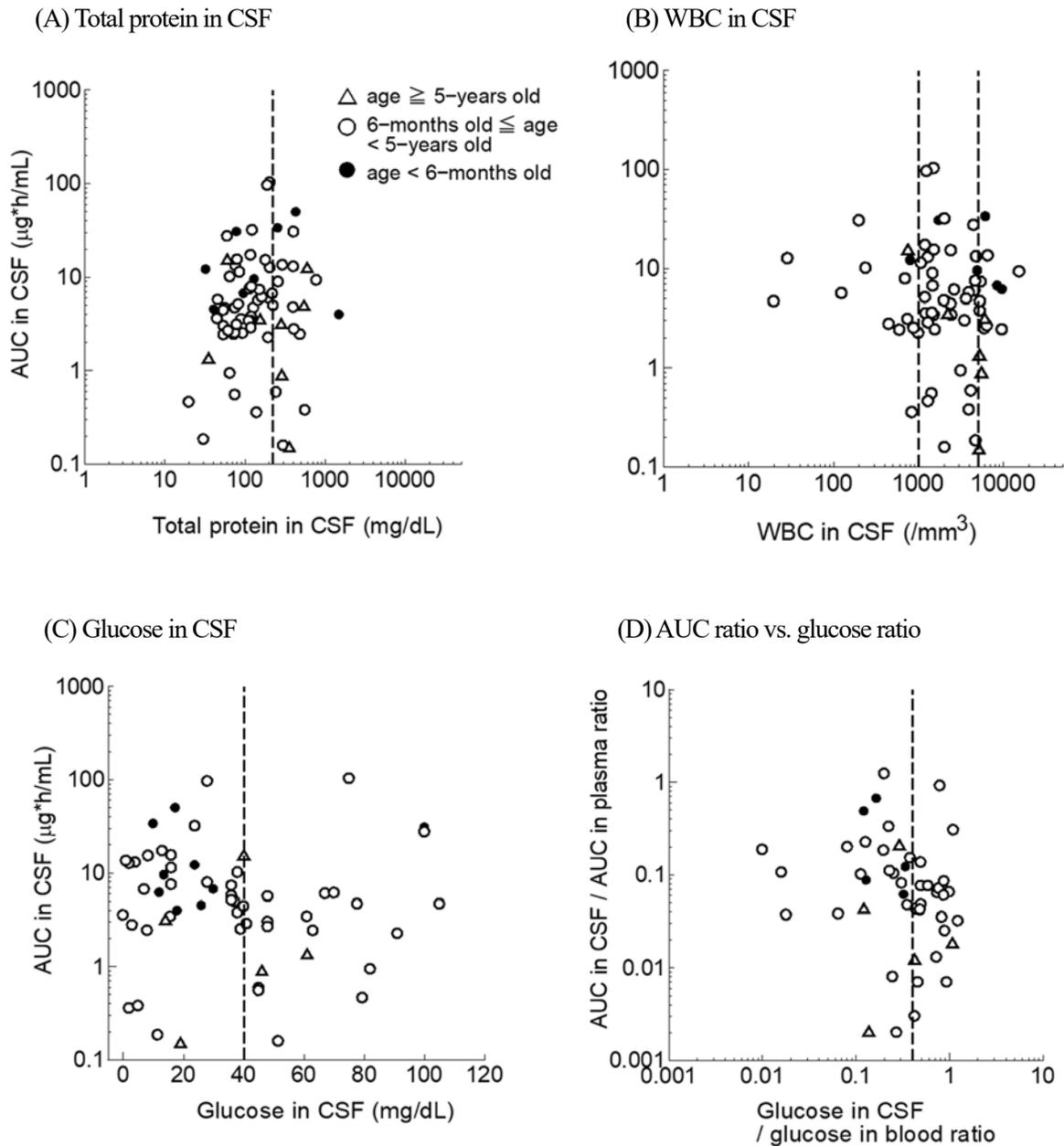


Figure 15 Scatter plots of meropenem AUC in CSF vs. clinical laboratory data in CSF in paediatric patients with bacterial meningitis.

(A) Meropenem AUC vs. total protein concentrations (n = 72), (B) Meropenem AUC vs. WBC counts (n = 68), (C) Meropenem AUC vs. glucose concentrations (n = 59), (D) Meropenem AUC ratio (CSF/plasma) vs. glucose ratio (CSF/plasma) (n = 47). Meropenem AUC values for each patient in this study were estimated as *post hoc* values based on the observed data with the final population PK model [meropenem in CSF for (A) to (D), and meropenem in plasma for (D)]. Meropenem data were obtained at steady state from paediatric patients with bacterial meningitis aged 3 to 127 months. Open triangles, open circles, and filled circles indicate the data for patients equal or older than 5-years old, the data for patients younger than 5-years old and equal or older than 6-months old, and the data for patients younger than 6-months old, respectively. Broken lines indicate the thresholds for bacterial meningitis (>220 mg/dL total protein, 1,000 to 5,000 /mm³ WBC, <40 mg/dL glucose in CSF, and <0.4 glucose ratio [49]).

Int. J. Antimicrob. Agents. **2019**, *54*, 292-300. Figure 4

第4節 考察

第3章では、血液部分以外の感染部位におけるメロペネムの薬物動態解析手法を検討し、適切なモデルを得るための手順を構築するするとともに、その検証を行った。解析対象として国内外の小児細菌性髄膜炎患者における脳脊髄液中メロペネム濃度を用い、PK-PD シミュレーションによって最適な投与方法・用量の知見を得ることができた。メロペネムには外科手術前に投与するという感染症予防の治療法が確立しているため、成人被験者に対してであるが Tsumura ら [53] および Lodise ら [54] から髄液中濃度を計画的に複数回観測したデータを用いて PK-PD 解析を実施した報告がある。しかしながら実際に罹患部位が炎症を起こしている細菌性髄膜炎小児患者を対象とし、また現実の治療現場と同様にデキサメタゾンの補助治療下のデータを用いて PK-PD 解析研究を行ったのは本研究が初めてである。

本章では、妥当な解析モデルを構築するためにまず解析対象の構成を工夫した。即ち臨床試験の試験デザイン上、ひとつの臨床試験ではメロペネム濃度データが十分に得られなかったため、合計4つの臨床試験データを併合して用いた。そのうち細菌性髄膜炎成人患者では、1回用量2gと小児患者とは異なる投与量であったが、投与後経過時間を加味しても髄液中濃度－血漿濃度比が小児と成人患者間で同等と言われていることから解析に用いることは可能と判断した。実際の解析結果もほぼ妥当なものが得られ、本研究において試験デザインを考慮した上でのデータの統合やモデルの工夫が可能なことを例として示すことができた。今回のモデル構築段階では、髄液コンパートメントに特化したPKパラメータの推定も試みたが、その過程で既存の報告の髄液コンパートメントの分布容積が解剖学的に考え大きい（いずれも成人データの解析結果で Tsumura らは 89.5 L [53]、Lodise らは 82 L [54]）ことからモデルの改良を試みた。本検討では解剖学上の髄液流量に相当する脳脊髄液クリアランスというパラメータ (0.021 L/h、**Figure 12**) を新たに導入することで髄液コンパートメントとしてイメージしやすい大きさの分布容積 (0.120 L、**Table 14**) を得ることができた。

共変量の検討では、小児の体重は年齢と相関するため体重を年齢の代わりに共変量として用いた。このモデルにより、 V_{CSF} と CL_{flow} が体重に比例することが示唆されたが、解剖生理学的に年齢に応じた k_{13} が著しく変化していく様子を記述するモデルのほうが容易に理解されやすいモデルになると考えられたため、 k_{13} の共変量に年齢を伴うモデルを選択した。

細菌性髄膜炎の78人の小児患者から得られたCSF中濃度に基づき母集団薬物動態解析を実施したところ、CSF中メロペネムの C_{max} は基本的に低く、 $t_{1/2}$ は血漿中濃度の場合よりも大きいことが明らかとなった (**Figure 13**)。CSF中メロペネム濃度滲出比 [(CSF中濃度によるAUC) / (血漿中濃度によるAUC)] の母集団平均値は0.146と推定された (**Table 14**)。

細菌性髄膜炎患者の血漿中メロペネム濃度は臨床試験1からの実測値に対する予測は良好であったが、臨床試験2および3からの実測値に対する予測は不十分であることが Visual Predictive Check (VPC) により示された (**Figure 13A**)。その原因としては、臨床試験2および3の一部の患者の病状が重篤で循環血液中の総水分量のバランスといった様々な条件が安定せず、薬物濃度が大きく変動した可能性が考えられる。母集団パラメータは本研究における血漿中メロペネム濃度の個体内(残差)変動推定値が56.1%となり、以前に報告された値(32.0%)より大きいことからこのことが推察される [35]。

メロペネムの血漿中濃度に基づくこれまでの研究では、薬理効果を最適化するため用量を増量する

方法の代わりに点滴時間を延長することの有用性が報告されている [11、12、17、18、20、21、23、35、50]。しかしながら、血漿中濃度－時間推移に比べてピーク値とトラフ値との間で差が小さく平坦な CSF 中薬物濃度－時間推移の形状は、点滴時間が増加しても顕著に変化することがなかったため、点滴時間を延長しても PK-PD 理論値 [50%T>MIC(CSF)] の目標達成率は増加しなかった。一方で投与量が増加すると目標達成率は向上した (Table 15、Figure 14) ことから、高い達成率 (>50%) となるには、点滴時間を延長することで %T>MIC(plasma) は大きくなり有効である一方、%T>MIC(CSF) へはその効果は期待されないことが明らかとなった。そのため、髄膜炎を引き起こす細菌とは無関係に、メロペネムの至適用法・用量を決定する際には、体内の感染部位 (血漿中なのか CSF 中なのか) を考慮することが必要との知見が今回の研究により得られた。

既存の報告 [53、54] では髄液コンパートメントでの PK-PD 理論値のひとつに 100%T>MIC が採用されていたが、詳細に確認したところこれらの根拠となる報告 [55] ではメロペネムではなくセフトリアキソン (セファロスポリン系) による効力しか評価されていないことがわかった。さらにメロペネムのようなカルバペネム系はセファロスポリン系より薬効が強い [11] ことと、50%T>MIC で殺菌作用を示すことが報告 [11、12] されていることを踏まえ、本研究では 100%T>MIC を理論値とした目標達成率を計算しなかった。仮に 100%T>MIC に対する目標達成率を算出すればその数値が低いことによりあたかもメロペネムの効力が乏しいという印象を与えることとなる。本検討ではこれらのことを考慮して髄液中メロペネム濃度に対する目標達成率計算のための PK-PD 理論値として 50%T>MIC のみを選択したが、このことは従来のメロペネムの解析では考慮されていなかったことであり本研究がこれまでの報告から進歩した点と考えられる。

臨床試験 1～3 において臨床効果が高い (97～100%) ことと、細菌効果 (97～100%) が高いことは今回のシミュレーション結果と一致しており、高用量治療 (40 mg/kg t.i.d.) の重要性を示唆している。最近の研究で指摘されているように、細菌性髄膜炎の小児患者において良好な治療結果を達成するためのメロペネムにおける PK-PD 指標の目標値についての臨床的エビデンスはない [51、52]。本研究での 36 人の患者が有効な臨床効果を示し、%T>MIC(CSF) は 75.3%以上となったことから、この大きさが細菌性髄膜炎を伴う PK-PD 指標の 1 つの目安となると考えられた。

PK-PD シミュレーションの結果から、40 mg/kg t.i.d. の用量を用いる場合、原因菌の高い MIC 値 (>1 µg/mL) に対しては、理論値 50%T>MIC(CSF) に対する目標達成率が 50%未満となった (Table 15)。この結果は、2019 年 1 月の欧州抗菌薬感受性試験委員会 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing、EUCAST) における *S. pneumoniae* (肺炎球菌)、*H. influenzae* (インフルエンザ菌)、および *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*、髄膜炎菌) が示すメロペネムに対する感受性が 1 µg/mL 未満 (すなわち ≤0.25 µg/mL) であることと矛盾しない [66]。原因菌が PRSP と疑われる場合 (Figure 14A)、第三世代セフェム系薬と髄液移行の良いカルバペネム系薬とを併用投与することが小児科領域では 1980 年代からの細菌性髄膜炎の Empiric Therapy の第一選択として知られている [5] ため、メロペネムをセフトリアキソンまたはセフォタキシムと組み合わせて使用する必要がある。また、緑膿菌の場合 (Figure 14B)、50%T>MIC(CSF) での目標達成率は約 40%と高くはないが、それを治療するための方法としてより有効で利用可能な選択肢が他にはないため、現状ではメロペネムが使用されている。

これまで Du ら [26] は、小児患者（平均年齢は 3.17 歳、範囲：0.08 歳 - 17.33 歳）におけるメロペネムデータで母集団薬物動態解析を実施し、解析対象の髄膜炎患者 37 人分の MIC 値（範囲：0.004 $\mu\text{g}/\text{mL}$ - 0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を用いて計算した %T>MIC の中央値が 100%（範囲：72% - 100%）と報告している。このときの髄膜炎患者への投与量は 40 mg/kg であり、治療終了後には 37 人の髄膜炎患者の原因菌は全員消滅していたことから、MIC 値が 0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の原因菌に感染した髄膜炎の小児患者は 40 mg/kg が適正な用量であると考えられ、本検討結果と相違なかった。

これまでの研究によると、6 か月齢の小児の場合、BBB は未成熟でバリア機能が緩いため、物質（生体成分以外のもの、例えば薬などの異物）が血液部分から滲出すると報告されている [56]。また 5~13 歳の小児の CSF 量は成人より少なく [64]、細菌性髄膜炎の炎症は BBB の透過性を高める [5、48、49] と報告されている。これらの解剖学および病理学的観点に基づいて、CSF に対するメロペネム滲出性を臨床検査値から調べたところ、3 つの年齢層の間で CSF 中の総タンパク質、WBC、およびグルコースに明らかな違いがない理由（Figure 15）は、おそらくこれらの成分の動態が BBB の成熟度に大きく依存しているのではなく炎症による BBB 透過性変化に起因すると考えられた。一方、細菌性髄膜炎におけるグルコース比に対するメロペネムの AUC 比（Figure 15D）において、メロペネム AUC 比が高い個体では、細菌性髄膜炎の場合メロペネムが CSF の炎症部位へ効率的に送達されていることを示唆している。小児患者の細菌性髄膜炎が CSF 検体で診断される場合 [49]、想定される原因菌の抗菌薬感受性プロファイルおよび抗菌薬耐性だけでなく、メロペネムなどの標的部位に送達される薬物による治療も初期治療のための重要なポイントとなると考えられる。

これまで Dagan ら [57] のように、多くの報告ではある観測時点における脳脊髄液中メロペネム濃度 - 血漿中メロペネム濃度比と臨床検査値との比較のみで触れている。本研究では薬物動態データが得られにくい場合でも、母集団解析の手法を用い、また解析モデルに独自のパラメータを設定するなどの工夫により、曝露量としてのメロペネムの AUC を髄液中および血漿中でシミュレートできた（Figure 15）ことに新規性があり、本研究により細菌性髄膜炎治療でのデキサメタゾン補助治療下により併用効果を受けた作用部位（炎症部位）の脳脊髄液中へのメロペネムの浸透比と臨床検査値を年齢・月齢ごとに評価できるようになった。

近年の白書 [68] によると、医薬品開発と適正使用のために次の 3 点の実施が推奨されている：1) 作用点を考慮し、2) PK-PD 指標に基づいて用法・用量を選択したうえで、3) 有効性を実質的に裏付ける臨床データと組み合わせること。こうした点に加えて、Drusano はモンテカルロシミュレーションを使用する重要性についても言及しており [69]、本解析はこれらの課題に全て対応していることから十分な取り組みと考えられる。さらに、この解析の過程で開発され検証された母集団薬物動態モデルは、将来的にはメロペネムの血漿中濃度データだけを使用して、感染部位での曝露量（AUC）および %T>MIC を予測できる可能性がある。

以上第 3 章では、血液部分以外の感染部位として脳脊髄液中薬物濃度の母集団解析の最適化を行った。デキサメタゾン併用下の炎症性中枢神経系疾患（細菌性髄膜炎）の小児患者における脳脊髄液中のメロペネム濃度データを用い、髄液コンパートメントに解剖学的に妥当な脳脊髄液クリアランスというパラメータを導入することで新しいモデルを構築し、PK-PD シミュレーションにより最適な投与方法・用量の知見を得た。さらに母集団薬物動態モデルに基づいた AUC を算出しメロペネムの滲出比と臨床検査値との比較を年齢別で評価し、従来とは異なる新しいモデル応用方法を構築した。

第4章 結論

以上、抗菌薬メロペネムの小児感染症患者および発熱性好中球減少症患者における母集団薬物動態解析の最適化に関する研究を行い、以下の結論を得た。

第1章 小児感染症患者における母集団薬物動態解析と薬物動態 - 薬力学解析手法の最適化

第Ⅲ相臨床試験で報告された様々な感染症を有する小児患者 50 人 116 時点からの血漿中濃度データを用い、日本人小児感染症患者における点滴 (0 次注入) 時の 2-コンパートメントモデルを用いたメロペネムの母集団薬物動態解析、および最小発育阻止濃度 (MIC) を超える薬物濃度-時間推移が投与間隔に占める割合 (%T>MIC) を指標とした PK-PD シミュレーションを行い、最適な投与方法・用量の知見を得ることができた。

本章の PK-PD 解析により、メロペネムは、0.5 時間点滴で 20 mg/kg t.i.d. (日本の小児患者に承認された標準用量) を投与することで、感受性を示す原因菌、例えば *E. coli* および MSSA に対して高い臨床効果が期待されることが明らかとなった。一方、緑膿菌 (MIC \geq 2 μ g/mL) のような、より高い MIC 値を有する細菌については、0.5 時間点滴で 40 mg/kg t.i.d. (日本では小児患者に承認された最高用量) を投与することで 50%T>MIC の目標達成率は 60.7%であった。緑膿菌の中でも大きい MIC 値 (MIC \geq 2 μ g/mL) を示す菌株に対しては、40 mg/kg t.i.d. (日本で小児患者に承認された最高用量) で点滴時間が長ければ長いほど良いという適切な投与指針が得られた。さらに、理論値 50%T>MIC に対する目標達成率 (97.0%) は、本章で解析した第Ⅲ相試験では細菌学的有効率 (97.0%) に対してだけでなく臨床効果の有効率 (95.9%) ともよく関連していた。

本章における母集団薬物動態モデルの開発過程では、特に小児の年齢と体重との相関性に留意しながら最終的に有用な共変量を決定し、今回のデータでは 4 つのコンパートメントモデルパラメータにすべて体重を要因として組み込むこととした。このように共変量間で相関性の高い場合には、解析データや患者背景により柔軟に対応する必要がある。得られたパラメータの母集団平均値およびそれらの個体間変動係数を利用し、平均値や代表値同士の組み合わせではなく、変動 (ばらつき) を反映させた PK-PD シミュレーションを実施し、様々な原因菌に対する PK-PD 理論値 (%T>MIC) 達成シミュレーションに基づいて至適用法・用量を検討することができた。

以上第 1 章では、母集団薬物動態解析において小児のメロペネム薬物動態に影響する共変量を探索とともに、有意な変動要因となった体重についてその分布形状を確認することでモデルへの組み込みの妥当性を検証した。またブートストラップ法や Visual Predictive Check など最新の手法を取り入れて最終モデルの信頼性を評価し、解析手法の最適化を行った。さらに薬物動態の個体間変動を反映させた PK-PD シミュレーションにおいては特に原因菌の薬剤感受性分布を考慮に入れた PD データのシミュレーションを組み入れることでより現実に近い臨床効果の推定方法を構築できた。

第2章 成人発熱性好中球減少症患者における解析手法の適用と妥当性の検証

第Ⅲ相臨床試験で報告された発熱性好中球減少症 (FN) の成人患者 98 人の血漿中濃度データを用い、日本人成人 FN 患者におけるメロペネムの母集団薬物動態解析を実施し、さらに PK-PD シミュレーションによって FN 患者への最適な投与方法・用量の知見を得た。

母集団モデル解析の結果、クレアチニンクリアランスが、CL と正の有意な相関関係が見られるという、本剤が腎機能依存型薬物であるとの知見にあった結果が得られるとともに、性別が分布容積 (Vc) に有意な影響を及ぼすことが示されたが、臨床的にはその程度は小さく薬物動態プロファイル上の性差は小さいものと判断した。

本章において得られた PK-PD モデルから 6 通りの用法・用量でメロペネムを投与した場合の 10 種類の MIC 値 (0.06~32 µg/mL) に対する %T>MIC を算出できるようになった。結果、1 日あたり 2 g の同一用量でも、6 時間毎に 1 日 4 回 0.5 g 投与するほうが、12 時間毎に 1 日 2 回 1 g 投与するよりも臨床効果が高いことが示唆された。また、*E. coli*、MSSA、BLNAR、*Acinetobacter spp.*、*Bacteroides fragilis* 群および *P. aeruginosa* に対するメロペネムの効果を予測したところ、1gt.i.d.で、かつ/または点滴時間が長いほど、比較的低感受性の緑膿菌 (MIC \geq 2 µg/mL) に対しても効果が期待されることが明らかとなった。さらに少数の患者から分離同定された原因菌の MIC 値を用いて %T>MIC を算出し、その目標値を理論値 75%T>MIC としたところ、FN 患者で臨床効果が期待されるとの知見があった理論値 75%T>MIC における目標達成率 (89%) と細菌学的反応 (89%) と整合する結果が得られた。

本章では前章までに確立した薬物動態解析手法を踏まえ、感染症ではないがメロペネムにより臨床効果が期待されることが知られる FN 患者での PK-PD 解析に応用した。本章により成人 FN 患者での母集団薬物動態モデルを構築でき、腎機能や性差といった臨床現場の患者由来の背景情報を組み込んだ PK 推移シミュレーションを実施し、また FN 患者の臨床効果が期待される値として PK-PD 理論値に 75%T>MIC を導入し、原因菌の薬剤感受性分布を考慮に入れ、また点滴時間を変化させたシミュレーションにより目標達成率の計算手順を構築することができた。これらの結果を臨床効果および細菌学的効果と統合させることができ、薬物動態の観点から FN 患者におけるメロペネムの有効性や PK-PD 解析の有用性を示すことができた。

以上第 2 章では、第 1 章において検討したメロペネムの母集団薬物動態解析および PK-PD シミュレーションを、成人患者、かつ感染症とは異なる発熱性好中球減少症 (FN) 患者のデータに適用し、腎機能の影響も考慮した適切なモデルを構築できたうえにその妥当性を確認することができ、FN 患者への最適な投与方法・用量の知見を得ることができた。さらに、FN 患者の臨床効果が期待される値として PK-PD 理論値に 75%T>MIC を設定するという新しい指標を提案することができた。

第 3 章 小児細菌性髄膜炎患者における脳脊髄液中濃度に基づいた薬物動態 - 薬力学解析への応用

日本および海外で実施の第Ⅲ相臨床試験から報告された小児細菌性髄膜炎患者の血漿中および脳脊髄液中濃度データを用いメロペネムの母集団薬物動態モデルを構築し、PK-PD シミュレーションによって最適な投与方法・用量の知見を得ることができた。本章では特に、身体解剖学的観点から CSF クリアランス (CL_{flow}) を導入し、その大きさを 0.021 L/h と仮定することにより、実測値がよく説明でき、また生理学的にも客観的理解が容易なモデルを構築した。CSF 中メロペネム濃度-時間曲線は血漿中の推移とは異なり、ピーク値とトラフ値の差が小さな形状となることが最終的な母集団薬物動態モデルからも説明できた。また、デキサメタゾン補助治療下の細菌性髄膜炎小児患者では脳脊髄液 (CSF) 中メロペネム濃度滲出比 [(CSF 中濃度による AUC) / (血漿中濃度による AUC)] の母集団平均値は 0.146 と推定され、最終モデルに基づいて種々の用法・用量の CSF における殺菌性目標達成率 [50%T>MIC(CSF)] をシミュレーションしたところ、50%T>MIC(CSF) の目標達成率は投与量を増

やすことによって上昇し、加えて CSF 中の $\%T > MIC$ を上げるには用量を増やすことが重要であり、国内承認最大用量である 40 mg/kg を 1 日 3 回投与することが適切であるとの結論を得ることができた。

以上第 3 章では、血液部分以外の感染部位として脳脊髄液中薬物濃度の母集団解析の最適化を行った。デキサメタゾン併用下の炎症性中枢神経系疾患（細菌性髄膜炎）の小児患者における脳脊髄液中のメロペネム濃度データを用い、髄液コンパートメントに解剖学的に妥当な脳脊髄液クリアランスというパラメータを導入することで新しいモデルを構築し、PK-PD シミュレーションにより最適な投与方法・用量の知見を得た。さらに母集団薬物動態モデルに基づいた AUC を算出しメロペネムの滲出比と臨床検査値との比較を年齢別で評価し、従来とは異なる新しいモデル応用方法を構築した。

以上のとおり、本研究においては抗菌薬メロペネムの臨床試験で得られた血漿中あるいは CSF 中薬物濃度データ、あるいは患者背景や臨床検査値、各種菌の MIC 分布データを活用して、モデリング&シミュレーションを基盤とするメロペネムの母集団薬物解析と PK-PD 解析手法の最適化を目指した研究を行った。これらのモデリング&シミュレーションにより得られた知見は、メロペネムの適正使用を推進するために有用な情報であり、さらに今回工夫した解析手法は同効類薬をはじめ多くの薬物の今後の母集団薬物動態解析や PK-PD 解析の手法として活用されることが期待され、本研究は医薬品開発研究における薬物動態 - 薬力学解析の発展にも役立つと考えられる。

第5章 謝辞

終わりに臨み、多くのご支援とご指導を賜った慶應義塾大学 医学部 医学研究科 谷川原 祐介教授、北里大学 医学部 砂川 慶介教授ならびに大日本住友製薬株式会社 富田 純子博士に謹んで感謝の意を表します。

本学位論文の作成にあたり、終始御懇切なる御助言と御指導をいただきました京都薬科大学 矢野 義孝教授、栄田 敏之教授、ならびに村木 優一教授に深く感謝いたします。

さらに、種々の有益な御助言をいただきました、福岡大学 医学部 総合医学研究センター 田村 和夫教授、University of Florida, Institute for Therapeutic Innovation, College of Medicine, George L. Drusano, M.D. 教授、日本メジフィジックス株式会社 馬庭 貴司氏、中山 晃延氏、慶應義塾大学 医学部 上月 庸生氏、ならびに住友製薬（蘇州）有限公司 鈴木 孝太氏に心からの感謝の意を表します。

本研究に取り組む機会を賜りました大日本住友製薬株式会社の皆様に深く感謝いたします。

また、本研究の遂行にご理解いただいたDSファーマアニマルヘルス株式会社の諸氏に感謝の意を表します。

最後に、本研究の遂行を励まし、応援してくれた家族、特に良き理解者である夫に心から感謝いたします。

第6章 引用文献

1. 医薬品開発ツールとしての母集団 PK-PD 解析—入門からモデリング&シミュレーション—, 編集: 緒方宏泰, 2010年(初版), 株式会社朝倉書店.
2. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics. DHHS FDA CDER/CBER, Rockville, MD, USA, **1999**.
3. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use, Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analysis. EMEA CHMP, London, UK, **2008**.
4. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.* **1998**;26: 1-12.
5. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, 編集: JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会, 発行: 日本感染症学会・日本化学療法学会, ライフサイエンス出版株式会社.
6. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン – 呼吸器感染症 –, 一般社団法人日本感染症学会, 公益社団法人日本化学療法学会, JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会, 呼吸器感染症 WG. 日本化学療法学会雑誌, **2014**;62(1): 1-109.
7. 二木芳人, 日本呼吸器学会 成人院内肺炎診療ガイドライン 2008年版, 日本内科学会雑誌, **2008**;(97): 2578-2583.
8. 細菌性髄膜炎 診療ガイドライン 2014, 監修: 日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本神経感染症学会, 編集: 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会, 南江堂.
9. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **2010**;50: 133-164.
10. メロペネム 6g 申請資料 (<http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300162/index.html>)
11. Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin. Infect. Dis.* **2003**;36 Suppl 1: S42-S50.
12. Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J. Clin. Pharmacol.* **2003**;43: 1116-1123.
13. Yamaguchi K, Ishii Y, Iwata M, Watanabe N, Uehara N, Yasujima M, et al. Nationwide surveillance of parenteral antibiotics containing meropenem activities against clinically isolated strains in 2006. *Jpn. J. Antibiot.* **2007**;60: 344-377.
14. Yamaguchi K, Ishii Y, Takeda K, Iwata M, Watanabe N, Shinagawa M, et al. Nationwide surveillance of parenteral antibiotics containing meropenem activities against clinically isolated strains in 2012. *Jpn. J. Antibiot.* **2014**;67: 73-107.
15. メロペン®点滴用バイアル 0.25 g, メロペン®点滴用バイアル 0.5 g, メロペン®点滴用キット 0.5 g (日本薬局方 注射用メロペネム) 添付文書, 2019年3月改訂(第21版) 大日本住友製薬株式会社.
16. Kuti JL, Ong C, Lo M, Melnick D, Soto N, Nicolau DP. Comparison of probability of target attainment

- calculated by Monte Carlo simulation with meropenem clinical and microbiological response for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Int. J. Antimicrobial Agents* **2006**;28: 62-68.
17. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Population pharmacokinetic analysis and dosing regimen optimization of meropenem in adult patients. *J. Clin. Pharmacol.* **2006**;46: 1171-1178.
 18. Filho LS, Eagye KJ, Kuti JL, Nicolau DP. Addressing resistance evolution in *Pseudomonas aeruginosa* using pharmacodynamic modeling: application to meropenem dosage and combination therapy. *Clin. Microbiol. Infect.* **2007**;13: 579-585.
 19. Watanabe A, Fujimura S, Kikuchi T, Gomi K, Fuse K, Nukiwa T. Evaluation of dosing designs of carbapenems for severe respiratory infection using Monte Carlo simulation. *J. Infect. Chemother.* **2007**;13: 332-340.
 20. Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, Nicolau DP. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin. Ther.* **2004**;26: 1187-1198.
 21. Mikamo H, Totsuka K. The comparison of optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem using Monte Carlo simulation. *Jpn. J. Antibiot.* **2005**;58: 159-167.
 22. Lee DG, Choi SM, Shin WS, Lah HO, Yim DS. Population pharmacokinetics of meropenem in febrile neutropenic patients in Korea. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2006**;28: 333-339.
 23. Wang H, Zhang B, Ni Y, Kuti JL, Chen B, Chen M, et al. Pharmacodynamic target attainment of seven antimicrobials against gram-negative bacteria collected from China in 2003-2004. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2007**;30: 452-457.
 24. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**;51: 1725-1730.
 25. Ariano RE, Nyhlén A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GKM, Zelenitsky SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *Ann. Pharmacother.* **2005**;39: 32-38.
 26. Du X, Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in pediatric patients. *J. Clin. Pharmacol.* **2006**;46: 69-75.
 27. Toyonaga K, Sunakawa K, Motohiro T, Iwai N, Tanigawara Y, Endo H, et al. Clinical study of meropenem for infections in the pediatric field. *J. Infect. Chemother.* **2003**;51: 762-781.
 28. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM), Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. DHHS FDA CDER/CVM, Rockville, MD, USA, **2001**.
 29. Beal SL, Boeckman AJ, Sheiner LB, "NONMEM Users Guides: NONMEM Project Group," University of California, San Francisco, **1992**.
 30. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A7. CLSI, Wayne, PA. **2006**.
 31. 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: 139-143.
 32. Blumer JL, Reed MD, Kearns GL, Jacobs RF, Gooch WM III, Yogev R, et al. Sequential, single-dose pharmacokinetic evaluation of meropenem in hospitalized infants and children. *Antimicrob. Agents Chemother.*

- 1995**;39(8): 1721-1725.
33. 高松 泰. 発熱性好中球減少症. 第75回日本血液学会学術集会. 臨床血液. **2013**;54(10): 468-476.
 34. Kazuo Tamura, Clinical management for Febrile Neutropenia, *J. J. A. Inf. D.* **2006**;80(4), 358-365.
 35. Ohata Y, Tomita Y, Nakayama M, Kozuki T, Sunakawa S, Tanigawara Y. Optimal dosage regimen of meropenem for pediatric patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2011**;26(5): 523-531.
 36. Ikawa K, Morikawa N, Ohgi H, Ikeda K, Sueda T, Taniwaki M, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of meropenem in Japanese adult patients. *J. Infect. Chemother.* **2010**;16: 25-32.
 37. Clinical phase 3 study of meropenem. Pharmaceuticals and medical devices agency, Japan [CTD, common technical document]. [cited 2019 Oct.]
Available from : URL : <http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000014/index.html>
 38. 腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン. 日腎会誌. **1997**;39(1): 1-37.
 39. Nakajima M, Uematsu T, Kanamaru M. Clinical phase I study of meropenem. *Chemotherapy* **1992**;40(S-I): 258-275.
 40. Christensson BA, Nilsson-Ehle I, Hutchison M, Haworth SJ, Oqvist B, Norrby SR. Pharmacokinetics of meropenem in subjects with various degrees of renal impairment. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**;36: 1532-1537.
 41. Chimata M, Nagase M, Suzuki Y, Shimomura M, Kakuta S. Pharmacokinetics of meropenem in patients with various degrees of renal function, including patients with end-stage renal disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**;37: 229-233.
 42. Hathorn WJ, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: Evolution of current therapeutic approaches. *Clin. Infect. Dis.* **1997**;24(Suppl2): S256-S265.
 43. Shibayama T, Sugiyama D, Kamiyama E, Tokui T, Hirota T, Ikeda T. Characterization of CS-023 (R04908463), a novel parenteral carbapenem antibiotic, and meropenem as substrates of human renal transporters. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2007**;22(1): 41-47.
 44. Moczygemba LR, Frei CR, Burgess DS. Pharmacodynamic modeling of carbapenems and fluoroquinolones against bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases. *Clin. Ther.* **2004**;26: 1800-1807.
 45. Nakamura T, Shimizu C, Kasahara M, et. al., Monte Carlo simulation for evaluation of the efficacy of carbapenems and new quinolones against ESBL-producing *Escherichia coli*. *J. Infect. Chemother.* **2009**;15(1): 13-17.
 46. Kiffer CR, Kuti JL, Eagye KJ, Mendes C, Nicolau DP. Pharmacodynamic profiling of imipenem, meropenem and ertapenem against clinical isolates of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. from Brazil. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2006**;28: 340-341.
 47. McCracken GH, Sande MA, Lentnek A, Whitley RJ, Scheid WM. General guidelines for the treatment of infections of the central nervous system. *Clin. Infect. Dis.* **1992**;15: Suppl 1: S182-S188.
 48. Societas Neurologica Japonica, Japanese Society of Neurological Therapeutics, Japanese Society for Neuroinfectious Diseases, 2014. Practice Guideline for Bacterial Meningitis 2014, Tokyo: Nankodo Co., Ltd., **2014**.

49. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin. Infect. Dis.* **2004**;39: 1267-1284.
50. Ohata Y, Tomita Y, Nakayama M, Tamura K, Tanigawara Y. Optimal treatment schedule of meropenem for adult patients with febrile neutropenia based on pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *J. Infect. Chemother.* **2011**;17: 831-841.
51. Lu C, Zhang Y, Chen M, Zhong P, Chen Y, Yu J, et al. Population pharmacokinetics and dosing regimen optimization of meropenem in cerebrospinal fluid and plasma in patients with meningitis after neurosurgery. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**;60: 6619-6625.
52. Blassmann U, Roehr AC, Frey OR, Vetter-Kerkhoff C, Thon N, Hope W, et al. Cerebrospinal fluid penetration of meropenem in neurocritical care patients with proven or suspected ventriculitis: a prospective observational study. *Clinical care* **2016**;20: 343-351.
53. Tsumura R, Ikawa K, Morikawa M, Ikeda K, Shibukawa M, Iida K, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients. *J. Chemother.* **2008**;20(5):615-621.
54. Lodise TP, Nau R, Kinzig M, Drusano GL, Jones RN, Sörgel F. Pharmacodynamics of ceftazidime and meropenem in cerebrospinal fluid: results of population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *J. Antimicrob. Chemother.* **2007**;60: 1038-1044.
55. Lutsar I, McCracken Jr, GH, Friedland IR. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin. Infect. Dis.* **1998**;27: 1117-1129.
56. Adinolfi M. The development of the human blood-CSF-brain barrier. *Dev. Med. Child Neurol.* **1985**;27: 532-537.
57. Dagan R, Velghe L, Rodda JL, Klugman KP. Penetration of meropenem into the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges. *J. Antimicrob. Chemother.* **1994**;34: 175-179.
58. Odio CM, Puig JR, Feris JM, Khan WM, Rodriguez WJ, McCracken GH Jr, et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **1999**;18: 581-590.
59. Morita A, Kamei S, Minami M, Yoshida K, Kawabata S, Kuroda H, et al. Open-label study to evaluate the pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety of meropenem for adult bacterial meningitis in Japan. *J. Infect. Chemother.* **2014**;20: 535-540.
60. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically – Second Edition: Tentative Standard. NCCLS, Wayne, PA, USA, **1988**.
61. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria – Second Edition: Approved Standard M11-A2. NCCLS, Wayne, PA, USA, **1990**.
62. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests – Fifth Edition: Approved Standard M2-A5. NCCLS, Wayne, PA, USA, **1993**.
63. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically – Fourth Edition: Approved Standard M7-A4. NCCLS, Wayne, PA,

USA, **1997**.

64. Cutler RWP, Page L, Galicich J, Watters GV. Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. *Brain* **1968**;91: 707-720.
65. Iba K, Yoshitake A. Pharmacokinetics of [¹⁴C] meropenem in dogs and monkeys (in Japanese). *Jpn. J. Chemother.* **1992**;40 Suppl 1: 145-153.
66. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, **2019**. <http://www.eucast.org>.
67. Guyton AC, HALL JE. Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, **2006**.
68. Boucher HW, Ambrose PG, Chambers HF, Ebright RH, Jezek A, Murray BE, et al. White paper: developing antimicrobial drugs for resistant pathogens, narrow-spectrum indications, and unmet needs. *J. Infect. Dis.* **2017**;216: 228-236.
69. Drusano GL. Stepping off the resistance treadmill. *J. Infect. Dis.* **2017**;216: 150-152.