

モンテカルロシミュレーション法を用いた
タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) の
最適投与方法の検討

河口 義隆

情報解析医学専攻

平成 29 年 2 月作成

目次

I 要旨	• • • • •	1
II 序論	• • • • •	2
III 方法	• • • • •	3
IV 結果	• • • • •	6
V 考察	• • • • •	11
VI 謝辞	• • • • •	14
VII 引用文献	• • • • •	15

I. 要旨

緑膿菌に対するタゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC) の効果を投与量、投与回数、投与時間を変化させた 12 通りの投与方法で検討した。モンテカルロシミュレーション法を用いて%Time above MIC (%T>MIC) が 50%以上得られる確率(Target Attainment%: TA%) を腎機能別に算出し、TA 80%以上を満たす投与方法を導出した。薬物動態パラメータは日本人肺炎患者における母集団薬物動態(population pharmacokinetics: PPK)解析結果より、MIC は 2011 年から 5 年間に山口大学医学部附属病院で分離された緑膿菌のアンチバイオグラムから MIC₉₀ 値を設定した。50%T>MIC が得られる確率(TA) 80%以上かつ、より患者負担の少ない(低用量、少回数、短時間投与) 投与を優先することを推奨する最適投与方法の基準とした。2015 年の結果では、クレアチニンクリアランス(CLcr) 20 mL/min 未満の患者で 2.25 g 1 日 4 回投与、CLcr 20 から 29 mL/min の患者で 4.5 g 1 日 3 回投与、CLcr 30 から 79 mL/min の患者で 4.5 g 1 日 4 回(それぞれ 1 回 1 時間点滴)、CLcr 80 mL/min 以上の患者では 4.5g 1 回 3 時間点滴を 1 日 4 回投与が推奨された。ただし、期間ごとの MIC₉₀ 値には変動性があり、値が高くなると適応用量内では最適投与方法が推奨できない結果も得られた。腎機能別に患者を層別化し、感受性が不良な菌種における直近のアンチバイオグラムから MIC を設定することで、経験的治療においても PK/PD を考慮した最適な投与方法が推奨可能であった。

II. 序論

抗菌薬は、薬物動態学 (pharmacokinetics: PK) と薬力学 (pharmacodynamics: PD) を組み合わせた PK/PD 理論に基づいた投与が原則であるとされ¹⁾、最適な投与量と投与方法を設定するための指標となる。PK パラメータは患者側の因子で、抗菌薬の用法、用量と生体内での濃度推移の関係を表す。PD パラメータは微生物側の因子で、抗菌薬濃度と効果の関係、すなわち微生物の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) が指標となる。PK/PD 理論における重要な PK/PD パラメータの 1 つに、抗菌薬濃度が MIC を超えている時間である Time above MIC (%T>MIC) が提唱されており、β-ラクタム系薬であるタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) の効果はこのパラメータと相関することが明らかになっている²⁾。

近年、より精度の高い治療効果を予測する方法として、モンテカルロシミュレーション法が高く評価されている。モンテカルロシミュレーション法とは、母集団パラメータから患者の薬物動態を推定する際に発生する確率分布を用いて乱数を算出する方法で、実際に患者に投与する前に最適な治療となる目標 PK/PD パラメータ値の達成率 (target attainment%: TA%) を求めることができる³⁻⁴⁾。しかし、実臨床においては、感受性のみならず微生物の同定さえも不明な時点で抗菌薬の経験的治療が開始されるため、PD パラメータとして必要となる MIC 値は明確に設定できず、個々の症例において初期治療で PK/PD 理論に基づいた最適な抗菌薬投与を行うことは困難である。

そこで今回、TAZ/PIPC を選択する上で原因菌としてカバーしておきたい菌種のうち、抗菌薬感受性が不良である緑膿菌のアンチバイオグラムから、同菌による感染を抑制し得る

十分な MIC 値として MIC₉₀ 値を設定することで、PK/PD 理論を経験的治療でも臨床応用できると考えた。また、TAZ/PIPC の薬物動態 (PK) には腎機能が大きく関与することが明らかであることから⁵⁾、クレアチニンクリアランス (creatinine clearance: CLcr) を指標とし、CLcr を 10 mL/min から段階的に 150 mL/min まで漸増させた患者想定を行うことで、治療開始時の薬物動態を評価することが可能となると考えた。以上の条件から PK および PD パラメータを設定し、モンテカルロシミュレーション法を行うことで、経験的治療の段階で最適な投与方法を患者個別に選択可能となるよう検討した。

III. 方法

2011 年から 2015 年までの 5 年間において山口大学医学部附属病院から検出した緑膿菌の各検体 (喀痰、血液、膿、尿) および全検体、比較対照として大腸菌の全検体の MIC 累積百分率をとり、MIC₉₀ 値を算出した。感受性結果は感染管理支援システム BACT Web (栄研化学株式会社: 東京) から抽出し、報告ベース (MIC 下限 4 μg/mL、上限 256 μg/mL) の分布とした。

日本人市中肺炎患者を対象とした臨床薬理試験の薬物動態 (population pharmacokinetics: PPK) 解析結果における PIPC の母集団パラメータ (表 1) を用い⁵⁻⁶⁾、CLcr 10 mL/min から 150 mL/min まで段階的に漸増させ、PK パラメータを設定した。

表 1 PIPC の薬物動態パラメータ⁵⁻⁶⁾

CL (L/hr)	Vd (L)	f (%)
$8.74 + 0.0472 \times (\text{CLcr} - 82.6)$	13.4 ± 0.519	83.7 ± 1.4

CLcr は 10 mL/min から 150 mL/min まで段階的に漸増させた。

TAZ/PIPC の投与方法は適応用量範囲内で、1 回投与量は TAZ/PIPC として 4.5 g および 2.25 g、1 日投与回数は 2 回、3 回および 4 回投与、また、%T>MIC を最大化するためには 1 回 3 時間点滴が最適との報告⁷⁾から、1 回の点滴時間は 1 時間と 3 時間(全 12 通り)で検討した。算出した緑膿菌の MIC₉₀ 値と、腎機能別 PK パラメータを用いて、各種投与方法における TAZ/PIPC の PK/PD パラメータ(%T>MIC₉₀)の母集団中央値を以下に示す尾田らの式⁸⁾で算出した。

$$C_{SS_{peak}} = \frac{f \times Dose \times (1 - \text{Exp}(1 - ke \times \text{infT}))}{CL \times \text{infT} \times (1 - \text{Exp}(-ke \times \tau))} \quad C_{SS_{trough}} = C_{SS_{peak}} \times \text{Exp}(-ke \times (\tau - \text{infT}))$$

$$x = \text{infT} + \frac{Vd}{CL} \times \text{LN}\left(\frac{MIC - f \times Dose / CL \times \text{infT}}{C_{SS_{trough}} - f \times Dose / CL \times \text{infT}}\right) \quad y = -\frac{Vd}{CL} \times \text{LN}\left(\frac{MIC}{C_{SS_{peak}}}\right)$$

$$\%T > MIC = \frac{x + y}{\tau} \times 100$$

C_{SS_{peak}}、C_{SS_{trough}} はそれぞれ PIPC の定常状態のピークとトラフ濃度(μg/mL)を、Dose は投与量(PIPC 換算量: mg)、ke は消失速度定数(/hr)、CL は全身クリアランス(L/hr)、Vd は分布容積(L)、infT は点滴時間(hr)、τ は投与間隔(点滴開始から次回点滴開始までの時間: hr)、f は血漿蛋白非結合型分率、MIC は最小発育阻止濃度(μg/mL)を表している。x は点滴開始から終了直後までの相(点滴静注相)において、PIPC 濃度が MIC を超えている時間、y は点滴終了直後からクリアランスに伴い血中濃度が低下する相(消失相)において、PIPC 濃度が MIC を超えている時間を表し、x と y の和が投与間隔の時間に占める割合で %T>MIC を算出する式である。

ペニシリン系薬では、血中濃度が占める最小発育阻止濃度(MIC)を超える時間の投与間

隔に対する割合(%T>MIC)が30%以上の時に増殖抑制作用、50%以上の時に最大殺菌作用を示すことが示唆されている⁹⁾。母集団中央値における50%T>MIC以上を満たす条件(C_{Lcr}、投与方法)に着目し、モンテカルロシミュレーション法により10,000例の血中濃度推移を発生させ、50%T>MIC以上が得られる達成確率(TA%)を算出した。薬物動態パラメータのうち、CLの個体間変動誤差には、以下の式に従う対数正規分布モデルを用いた。

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

Pは薬物動態パラメータの母集団平均値、P_iは個人の薬物動態パラメータを表し、 η は平均が0、分散が ω^2 の正規分布に従う個体間変動の比例誤差である。また、V_dとfの個体間変動誤差は、平均±標準偏差の正規分布に従うとした。個体間変動はCLで18.6%、V_dとfは標準偏差から3.8%と6.8%とした⁵⁻⁶⁾。Mersenne-Twister法で発生させた疑似一様乱数をBox-Muller法により変換する方法(MB法)⁸⁾を用い、各誤差モデルに応じて疑似正規乱数、疑似対数正規乱数を発生させた。これによれば、疑似対数正規乱数は得られた疑似正規乱数を自然対数に変換することで対応される。

日本化学療法学会により公表された「抗菌薬のPK/PDガイドライン」¹⁰⁾および「尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイント」¹¹⁾を参考に、MIC₉₀値をカバーすべきMIC値に、TA80%を有効の指標として検討した。有効となる投与方法をC_{Lcr}スケールによって評価し、2015年の結果について、より患者負担の少ない(低用量、少回数、短時間点滴)投与を優先し、経験的治療における最適な投与方法として決定した。

IV. 結果

表 2 に 2011 から 2015 年に検出された緑膿菌の各検体（喀痰、血液、膿、尿）および全検体と、大腸菌の全検体の MIC 累積百分率を示した。血液検体からの検出数は各年の報告数が少数であったため、5 年間でまとめた累積百分率で示した。比較対照とした大腸菌は、調査期間のどの年においても MIC₉₀ 値が $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ であった。緑膿菌の MIC₉₀ 値は、対象年や検体ごとに異なる値となったが、いずれも $16 \mu\text{g/mL} - 64 \mu\text{g/mL}$ の間で推移していた。この結果から、PD パラメータに設定する MIC₉₀ 値は、時期による変動性に対応できるよう、16、32 および $64 \mu\text{g/mL}$ の 3 通りとした。

図 1 に各種投与方法における CLcr スケール毎の TAZ/PIPC の %T > MIC₉₀ (母集団中央値) を示した。同一投与方法の比較では CLcr が小さいほど、MIC 値が低いほど %T > MIC は高くなった。また、1 回投与量は 2.25g より 4.5g の方が、1 日投与回数は頻回となるほど %T > MIC が高くなった。点滴時間を長くすることによっても %T > MIC は高くなる傾向にあったが、MIC₉₀ 値 $64 \mu\text{g/mL}$ 、1 回投与量 2.25g で示すように、MIC が高い条件で 1 回投与量を少なくすると、MIC 以上の血中濃度に到達せず無効となった。

殺菌効果の期待される各投与方法についてモンテカルロシミュレーション法を行い、実際の投与時に 50%T > MIC となる確率 (TA) を算出した結果を図 2 に示した。同一投与条件であれば、CLcr が高いほど、MIC₉₀ 値が高いほど TA は低下した。例えば、MIC₉₀ 値 $64 \mu\text{g/mL}$ 条件では 1 回 4.5g 1 日 4 回投与によっても CLcr 低下例以外では TA は 80% 以上を達成することができなかった。また、1 回 2.25g 1 日 2 回はすべての条件で TA 80% 以上とならなかった。MIC₉₀ 値 $16 \mu\text{g/mL}$ 条件における 1 回 4.5g 1 日 3 回投与、MIC₉₀ 値 32

$\mu\text{g/mL}$ 条件における 1 回 4.5g 1 日 4 回投与では、点滴時間の延長により TA 80%以上を満たす CLcr がそれぞれ 80 および 90mL/min 以下から 150mL/min 以上へ大きく変化した。

より患者負担の少ない投与を参照するため、各投与方法において有効となる CLcr の上限値を表 3 に示した。2015 年の MIC₉₀ 値の結果から CLcr に応じて表 4 の投与方法を経験的治療における最適投与方法として推奨した。3 時間点滴は患者負担の観点から、点滴時間を延長しなければ TA 80%以上が満たせない場合のみ推奨した。

表 2 緑膿菌および大腸菌の TAZ/PIPC に対する MIC の累積百分率

菌名	材料	年	株数	MIC累積百分率(%)						
				MIC ($\mu\text{g/mL}$)						
				4	8	16	32	64	128	256
大腸菌	全検体	2011	267	92.88	94.76	95.13	95.13	97	100	100
		2012	217	98.62	99.54	99.54	99.54	100	100	100
		2013	267	95.88	97.75	97.75	98.13	100	100	100
		2014	255	97.25	99.22	99.61	99.61	99.61	100	100
		2015	278	97.12	98.56	98.92	98.92	99.28	100	100
緑膿菌	喀痰	2011	149	50.34	70.47	83.22	88.59	92.62	96.64	100
		2012	146	53.42	73.29	79.45	86.3	91.1	94.52	100
		2013	114	59.65	78.07	85.96	90.35	91.23	94.74	100
		2014	103	64.08	74.76	81.55	91.26	94.17	95.15	100
		2015	117	63.25	77.78	88.03	86.03	92.31	97.44	100
	血液	2011~2015	54	59.26	70.37	81.48	92.6	96.3	100	100
	膿	2011	121	51.24	73.55	82.64	87.6	91.74	95.87	100
		2012	128	61.72	74.22	82.03	86.72	90.63	96.09	100
		2013	87	72.41	81.61	89.66	89.66	93.1	94.25	100
		2014	85	76.47	84.71	89.41	90.59	92.94	95.29	100
		2015	70	64.29	82.86	88.57	91.43	92.86	95.71	100
	尿	2011	93	49.46	67.74	82.8	89.25	92.47	94.62	100
		2012	74	72.97	86.49	93.24	97.3	98.65	100	100
		2013	74	64.86	81.08	85.14	90.54	95.95	97.3	100
		2014	81	58.02	75.31	86.42	92.59	93.83	96.3	100
		2015	70	60	70	80	87.14	90	95.71	100
	全検体	2011	381	51.71	72.18	83.73	90.03	92.91	96.06	100
		2012	358	59.22	76.26	83.8	88.83	93.02	96.93	100
		2013	302	61.92	79.8	87.09	90.07	93.05	95.36	100
		2014	292	67.47	79.79	88.36	93.84	95.21	96.58	100
		2015	296	62.84	79.39	87.84	90.2	92.91	97.3	100

血液検体は 5 年間でまとめた累積百分率で示した。大腸菌はすべて MIC₉₀ 値 $\leq 4\mu\text{g/mL}$ であった。緑膿菌の MIC₉₀ 値は対象年や検体ごとに異なり、 $16\mu\text{g/mL} - 64\mu\text{g/mL}$ の間で推移していた。

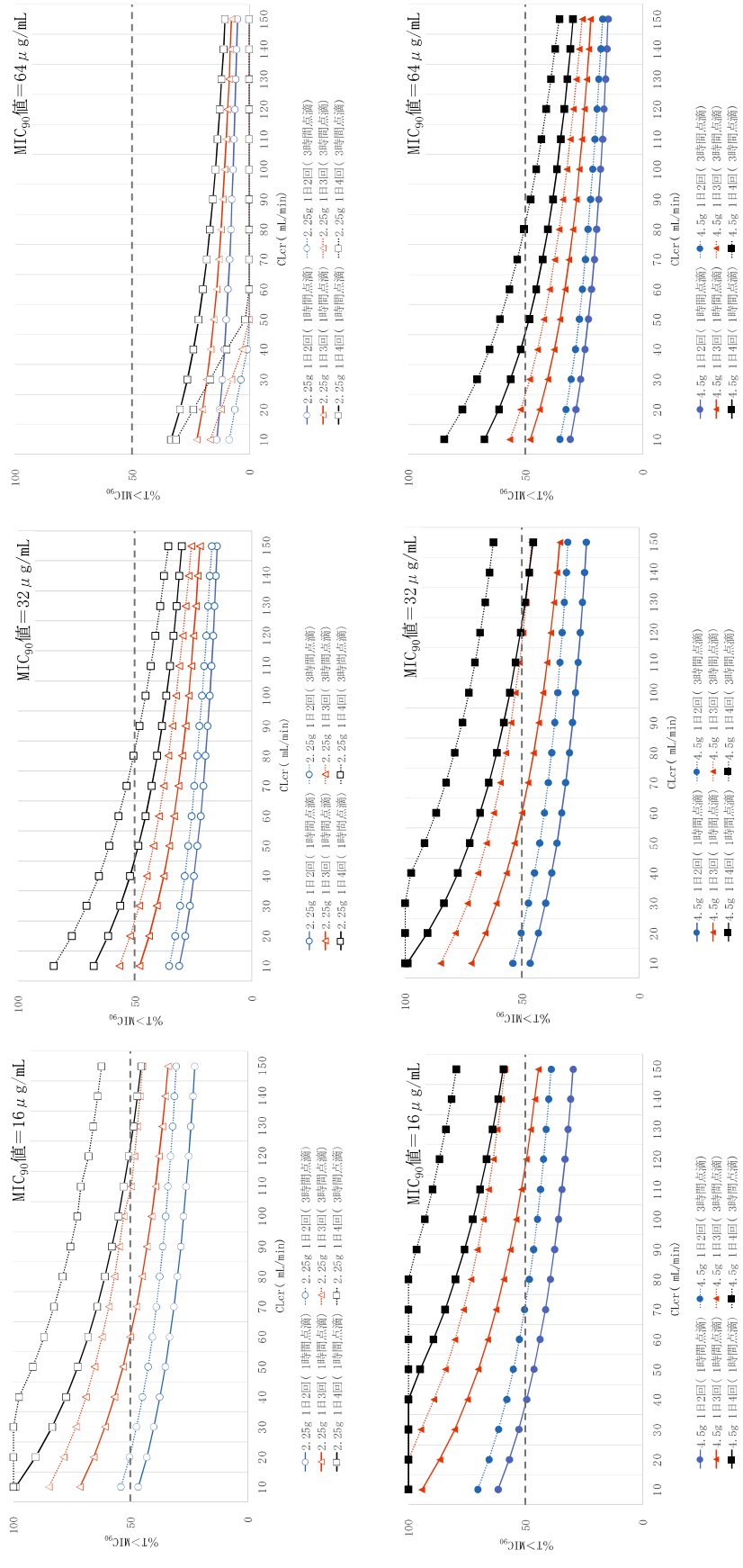


図 1 各種投与方法における TAZ/PIPC の %T > MIC₉₀

○ 2.25g 1日2回 △ 2.25g 1日3回 □ 2.25g 1日4回 ● 4.5g 1日2回 ▲ 4.5g 1日3回 ■ 4.5g 1日4回
 実線 1時間点滴 点線 3時間点滴 破線 50%T > MIC₉₀

同一投与方法の比較では CLcr が小さいほど、MIC 値が低いほど %T > MIC は高くなった。また、1回投与量は 2.25g より 4.5g の方が、1日投与回数は頻回ほど %T > MIC は高くなった。点滴時間の延長により %T > MIC は高くなったが、MIC₉₀ 値 64 μg/mL、1回投与量 2.25g では MIC 以上の血中濃度に到達せず無効となった。

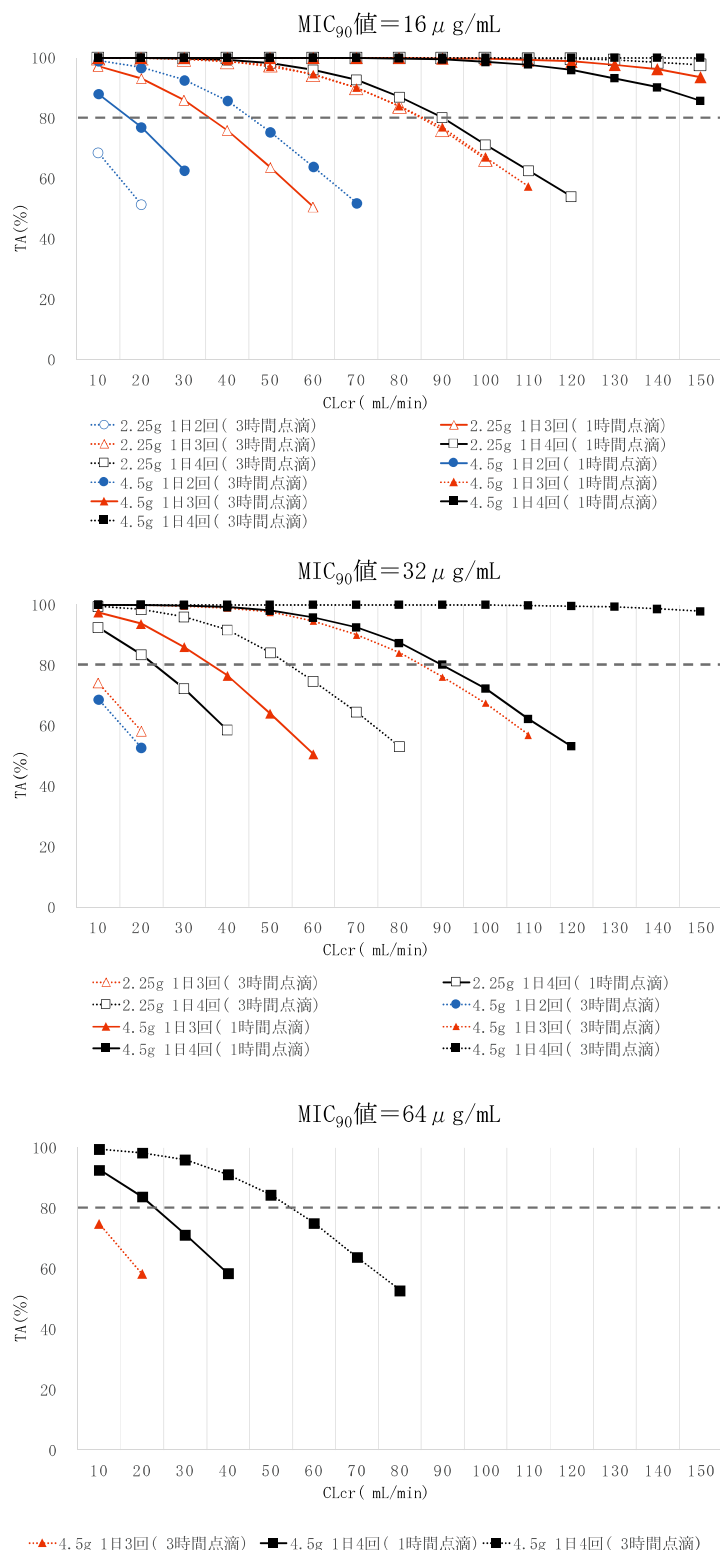


図2 各種投与方法における 50%T>MIC₉₀の達成確率(TA%)

○ 2.25g 1日2回 △ 2.25g 1日3回 □ 2.25g 1日4回 ● 4.5g 1日2回 ▲ 4.5g 1日3回 ■ 4.5g 1日4回
 実線 1時間点滴 点線 3時間点滴 破線 TA 80%

同一投与方法であれば、Clcrが高いほど、MIC₉₀値が高いほどTAは低下した。MIC₉₀値 64 μ g/mL条件では1回 4.5g 1日4回投与によっても、Clcr 低下例以外ではTA 80%以上を達成しなかった。1回 2.25g 1日2回はすべての条件でTA 80%以上とならなかった。MIC₉₀値 16 μ g/mL条件における1回 4.5g 1日3回投与、MIC₉₀値 32 μ g/mLにおける1回 4.5g 1日4回投与では点滴時間の延長によりTA 80%以上を満たすClcrはいずれも150mL/min以上へ大きく変化した。

表 3 達成確率 (TA)80%以上を満たす投与方法における CLcr の上限値

1回投与量	投与回数(点滴時間)	CLcr上限値 (mL/min)		
		MIC ₉₀		
		16 μ g/mL	32 μ g/mL	64 μ g/mL
2.25g	1日2回(1時間点滴)	-	-	-
	1日2回(3時間点滴)	-	-	-
	1日3回(1時間点滴)	30	-	-
	1日3回(3時間点滴)	80	-	-
	1日4回(1時間点滴)	90	20	-
	1日4回(3時間点滴)	150	50	-
4.5g	1日2回(1時間点滴)	10	-	-
	1日2回(3時間点滴)	40	-	-
	1日3回(1時間点滴)	80	30	-
	1日3回(3時間点滴)	150	80	-
	1日4回(1時間点滴)	150	90	20
	1日4回(3時間点滴)	150	150	50

各投与方法において有効となる CLcr の上限値を MIC₉₀ 値ごとに示した。

表 4 TAZ/PIPC の推奨投与方法(2015 年結果)

CLCr (mL/min)	推奨投与方法	点滴時間
<20	2.25 g 1日4回	1時間
20-29	4.5 g 1日3回	1時間
30-89	4.5 g 1日4回	1時間
90-150	4.5 g 1日4回	3時間

患者の CLcr が 20 mL/min 未満であれば 2.25 g 1日 4 回投与、CLcr 20 から 29 mL/min であれば 4.5 g 1日 3 回投与、CLcr 30 から 79 mL/min であれば 4.5 g 1日 4 回 (それぞれ 1 時間かけて点滴)、CLcr 80 mL/min 以上であれば、4.5 g 1日 4 回投与し、点滴時間を 3 時間に延長することを最適投与方法として推奨した。

V. 考察

TAZ/PIPC は、ブドウ球菌属等のグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌及び嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有するピペラシリン(PIPC)と、 β -ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタム(TAZ)を、TAZ:PIPC の力価比 1:8 の割合で配合した製剤である。国内では、力価比 1:4 の割合で配合した製剤が 2001 年 4 月に承認を得て供給されてきたが、用量が見直され 2008 年 7 月に現在の力価比の製剤が発売されている。承認最高用量は疾患により異なり、肺炎、発熱性好中球減少症には 18g まで、それ以外の適応では 13.5g である。

今回は、緑膿菌を対象として MIC₉₀ 値を決定し、その値は大腸菌と比較して高い結果となった。これは、細菌学的・臨床的効果の指標となる CLSI(Clinical and Laboratory Standards institute)のブレイクポイント¹²⁾が、TAZ/PIPC の適応菌種のうち、緑膿菌で最も高いことと矛盾しない。なお、CLSI における緑膿菌の MIC 32、64 μ g/mL は中等度耐性とされ、より高用量の投与が可能である TAZ/PIPC においては、投与量、投与方法によっては臨床的効果が得られることを意味する位置づけである。つまり、PK/PD 理論からすると、PIPC を高用量投与することの目的は、抗緑膿菌活性を高めるためであり、適切な投与量設定がより重要となる。よって、緑膿菌をカバーできる十分な MIC 値を指標とすることは臨床的にも意義があり、適当と考えた。また、緑膿菌は多くの耐性機序を有し、重症および難治性感染症の原因となることから、確実な効果が期待できる最大殺菌作用(50%T>MIC)を目標値とした。

今回、薬物動態パラメータには日本人肺炎患者における母集団薬物動態(PPK)解析結果

を用いた⁵⁾。これによれば、PIPCのPKパラメータは、個体間変動がCLにのみ適応され、CLcrで評価可能である。一般に、CLcrの算出にはCockcroft-Gault式¹³⁾が繁用され、年齢や体重が変動因子となる。分布容積(Vd)の算出においても体重が変動因子となるが、母集団薬物動態(PPK)解析結果においては体重に有意な寄与はないとの報告から⁵⁾¹⁴⁾、患者の薬物動態をCLcr換算のみで評価を行った。

これらの設定からPK/PDパラメータを算出し、モンテカルロシミュレーションを行った結果のうち、条件を満たしたものを有効な投与方法として選定した。選定された投与方法は、各MIC₉₀値の緑膿菌に対し、どの程度のCLcrを有する患者まで有効かを定量的に予測したものである。今回の結果から、承認最大用量18gを投与しても一部の患者では効果が十分でない場合があること、また1回投与量2.25g1日2回投与では全ての患者において有効性が確保できないことが示された。また、MIC₉₀値16μg/mLにおける2.25g1日4回および4.5g1日3回投与、MIC₉₀値32μg/mLにおける4.5g1日4回投与では、点滴時間の延長により有効となる患者の対象が格段に広がることが示された。

PK/PD理論を考慮した抗菌薬投与においては各々のパラメータが影響し合う。PDパラメータに着目すれば、MICがより高いほど、PKパラメータに着目すれば、よりCLcrの大きい患者ほど高用量、高頻度の抗菌薬投与を必要とする。

臨床の場合において、MICを予測して決定することは投与量不足による治療失敗、治療期間の延長のリスクとなる。一方で、抗菌薬開始前に患者個別に腎機能を評価することは可能である。そこで今回の検討では、MIC₉₀値を固定し、患者パラメータにのみ乱数を発生させた。これにより、患者側の指標(CLcr)からTAZ/PIPCの有効な投与方法を求めることが

でき、PK/PD理論を臨床応用することが可能であった。

2015年のMIC₉₀値の結果から、患者のCLcrが20 mL/min未満であれば2.25 g 1日4回投与、CLcr 20から29 mL/minであれば4.5 g 1日3回投与、CLcr 30から79 mL/minであれば4.5 g 1日4回（それぞれ1時間かけて点滴）、CLcr 80 mL/min以上であれば、4.5 g 1日4回投与し、点滴時間を3時間に延長することを最適投与方法として推奨した。ただし1回4.5 g 1日4回投与（3時間点滴）では、対象となるCLcrの幅がかなり広がったため、患者負担を考慮すればより短時間での投与も検討する必要がある。MIC₉₀値は変動性があったことから、できるだけ直近の傾向を反映することが望まれ、定期的な見直しが必要となる。「推奨投与なし」となる患者の場合は、他剤を推奨することも検討する。

なお、今回の投与方法をそのまま臨床応用するには、いくつか問題がある。ひとつは、本検討が肺炎患者における血液中の濃度を基にした動態パラメータから得られた結果であり、実際には肺以外の各感染臓器での有効性や、各臓器組織への移行性が考慮されていないことである。PK/PD解析により、検体ごとのMIC₉₀値を各種感染症に適応して（例えば尿検体のMIC₉₀値を尿路感染症に適応する）臨床使用するにはさらなる検討が必要である。もうひとつは、今回設定した薬物動態パラメータの背景にある解析対象患者に、特殊な薬物動態を示す患者（小児、透析患者、過大腎クリアランスなど）が含まれておらず、これらの場合においては投与量と血中濃度の関係が異なる可能性が高いことである。

ただし、少なくとも今回の検討からは、抗緑膿菌活性を有する高用量ペニシリンとして位置づけられるTAZ/PIPCが緑膿菌に対して承認最大用量内では十分な効果を示さないことが起こり得る。適応疾患によっては13.5 gが最大用量となるものもあり、最初から全ての

症例に対して一律に最高用量や点滴時間を延長した抗菌薬治療を選択すれば良いという考え方については注意が必要である。また、添付文書においては腎機能障害の程度に応じて投与量、投与間隔の調節が必要であると記載があるが、減量する際の投与量基準の詳細が明記されていない。本研究は腎機能障害時の投与量、投与方法を決定する際の参考となる。

今回施設のアンチバイオグラムから得た MIC₉₀ 値は、比較的高値であったため、適切な投与量を設定することの意義は大きい。また、MIC₉₀ 値がさらに上昇すると承認最大用量でも症例によっては効果が不十分となる可能性があることを認識すべきである。今後は他施設のデータとの比較を行う必要はあるが、今回の推奨投与方法が適正使用への一助になることが期待される。

VI. 謝辞

稿を終えるにあたり、ご指導、ご助言を戴きました古川裕之教授(臨床薬理学教授)、Bactweb データ抽出にご協力いただきました水野秀一先生(臨床検査技師長)に深謝いたします。

VII. 引用文献

- 1) Craig W A, Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters, rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.*, 1998; **26**: 1-12.
- 2) Andes A, Craig W A, Understanding pharmacokinetics and pharmacodynamics, application to the antimicrobial formulary decision process. Marcel Dekker New York, 2005; 65-88.
- 3) Kuti J L, Dandekar P, Nightingale C H, Nicolau D P, Use of monte carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; **43**: 1116-1123.
- 4) Kuti J L, Nightingale C H, Nicolau D P, Optimizing pharmacodynamic target attainment using the MYSTIC antibiogram, Data collected in North America in 2002. *Antimicrobial. Agents Chemotherapy.* 2004; **48** 7: 2464-2470.
- 5) 渡辺彰, 青木信樹, 二木芳人, 斎藤厚, 河野茂, 柴孝也, 市中肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1:8 製剤) の臨床薬理試験, *日本化学療法学会雑誌*, 2010; **58(S-1)**: 11-28.
- 6) 前田利松, 小室昌仁, 松下仁, Tazobactam/Piperacillin の各種動物における体内動態, *Chemotherapy*, 1994; **42(S-2)**: 206-216.
- 7) Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Punyo J, Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005; **49**: 1337-1339.
- 8) 尾田一貴, モンテカルロシミュレーションに対応した Microsoft® Office Excel による抗

菌薬の PK/PD シミュレーションソフトの開発, 医療薬学 2011; **37(6)**: 335-344.

9) 戸塚恭一, 宮崎修一, 三嶋廣繁, 森田邦彦, 日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD, ユニオンエース, 2006.

10) PK/PD 検討委員会, 抗菌薬の PK/PD ガイドライン, 日本化学療法学会雑誌, 2016; **64**: 139-151.

11) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会, 呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント: 新規抗菌薬の追加(2005 年), 日本化学療法学会誌, 2005; **53**: 557-9.

12) Clinical and Laboratory Standards Institute, Performance standards for anti-microbial susceptibility testing; Twenty-fifth informational supplement M100-S25. CLSI, Wayne, Pennsylvania, 2015.

13) Cockcroft D W, Gault M H, Nephron, 1976; **16**: 31-34.

14) 柴孝也, 高齢者における piperacillin の体内動態の検討, 日本化学療法学会雑誌, 2003; **51**: 73-86.