

原 著

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

山口大学医学部附属病院薬剤部 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : TAZ/PIPC, PK/PD, モンテカルロシミュレーション, 経験的治療, Time above MIC

和文抄録

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, TA80%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) 20mL/min未満の患者で2.25g 1日4回投与, CLcr20から29mL/minの患者で4.5g 1日3回投与, CLcr30から79mL/minの患者で4.5g 1日4回 (それぞれ1回1時間点滴), CLcr80mL/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.

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10mL/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。

方 法

2011年から2015年までの5年間に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)}、CLcr10mL/minから150mL/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×(CLcr-82.6)	13.4±0.519	83.7±1.4

CLcrは10mL/minから150mL/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4.5gおよび2.25g、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。

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

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

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

CSS_{peak}, CSS_{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 (CLcr, 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、Vd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%、Vd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CLcr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。

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

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(μ 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年間をまとめた累積百分率で示した。大腸菌はすべてMIC₉₀値 $\leq 4 \mu$ 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、 16μ g/mL- 64μ g/mLの間で推移していた。

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年間を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。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TA80%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TA80%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に依じて表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TA80%以上が満たせない場合のみ推奨した。

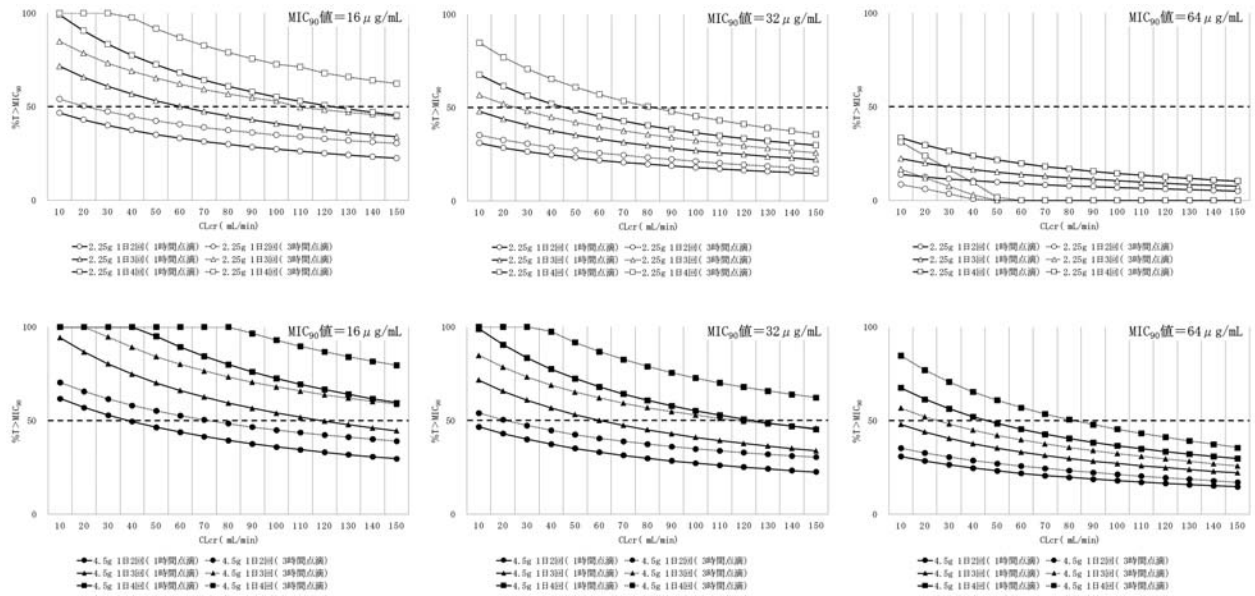


図1 各種投与方法におけるTAZ/PIPCの%T>MIC₉₀

- 2.25g 1日2回 (1時間点滴) △ 2.25g 1日3回 (1時間点滴) □ 2.25g 1日4回 (1時間点滴)
- 4.5g 1日2回 (1時間点滴) ▲ 4.5g 1日3回 (1時間点滴) ■ 4.5g 1日4回 (1時間点滴)
- 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 $64 \mu\text{g/mL}$ 、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。

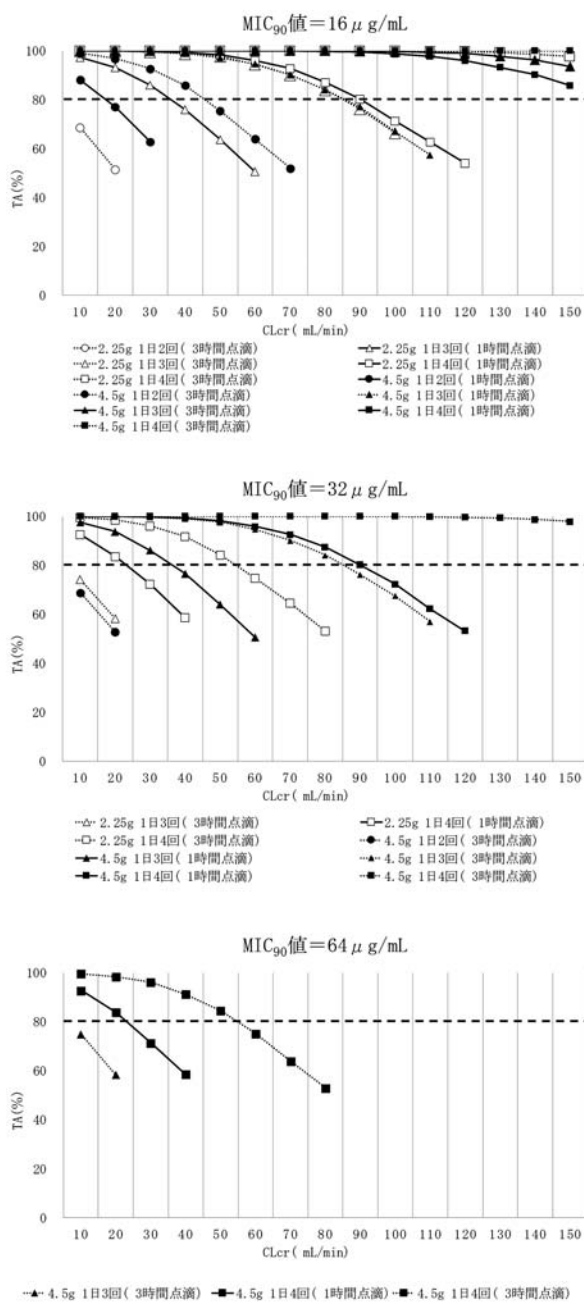


図2 各種投与方法における50% T>MIC₉₀の達成確率 (TA%)

○ 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 TA80%
 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 μg/mL条件では1回4.5g 1日4回投与方法によってもCLcr低下例以外ではTA80%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TA80%以上とならなかった。MIC₉₀値16 μg/mL条件における1回4.5g 1日3回投与方法、MIC₉₀値32 μg/mLにおける1回4.5g 1日4回投与方法では点滴時間の延長によりTA80%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の上限值

1回投与量	投与回数(点滴時間)	CLcr上限値 (mL/min)		
		MIC ₉₀		
		16 μg/mL	32 μg/mL	64 μg/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	-
4.5g	1日4回(3時間点滴)	150	50	-
	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	-
4.5g	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の上限值を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20mL/min未満であれば2.25g 1日4回投与、CLcr20から29mL/minであれば4.5g 1日3回投与、CLcr30から89mL/minであれば4.5g 1日4回(それぞれ1時間かけて点滴)、CLcr90mL/min以上であれば、4.5g 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。

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MIC₃₂, 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2.25g 1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16 μ g/mLにおける2.25g 1日4回および4.5g 1日3回投与、MIC₉₀値32 μ g/mLにおける4.5g 1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を示された。

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20mL/min未満であれば2.25g 1日4回投与、CLcr20から29mL/minであれば4.5g 1日3回投与、CLcr30から79mL/minであれば4.5g 1日4回 (それぞれ1時間かけて点滴)、CLcr80mL/min以上であれば、4.5g 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4.5g 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13.5g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。

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。

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 : 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 : 557-559.
- 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. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *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.

Study of Optimal Administration Method of Tazobactam / Piperacillin Using Monte Carlo Simulation

Yoshitaka KAWAGUCHI

Department of Pharmacy, Yamaguchi University Hospital, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

Monte Carlo simulation method was used to examine optimal administration method of Tazobactam / Piperacillin (TAZ/PIPC) against *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). The dose to obtain $\geq 50\%$ Time above MIC (%T>MIC) by renal functions and target attainment rates (TA%) $\geq 80\%$ were calculated for 12 administration methods. Pharmacokinetic parameters were established according to population pharmacokinetic analyses in Japanese patients with pneumonia,

whereas MIC was determined using the MIC₉₀ from the antibiogram of *P. aeruginosa* isolated at the Yamaguchi University Hospital in a 5-year period starting in 2011. Our recommended criteria for optimum administration was TA $\geq 80\%$ with 50%T>MIC, and prioritizing facility for the patient (low-dose, lower frequencies and shorter infusion time). The results obtained in 2015 suggest a recommendation of 2.25g \times 4doses/day for patients with creatinine clearance (CLcr) <20mL/min, 4.5g \times 3doses/day for patients with CLcr 20-29 mL/min, 4.5g \times 4doses/day in patients of CLcr 30-79 mL/min (1hour infusion), and 4.5g \times 4doses/day in patients of CLcr ≥ 80 mL/min (3hours infusion). However, there was variation in MIC₉₀ levels between periods: some cases have much higher MIC₉₀ value, in which case the optimal dosage could not be recommended within the indicated dose.