

学位論文

「母集団薬物動態解析をもとにした小児患者におけるセフェピ
ムの適切な投与設計に関する研究」

指導教授名 熊谷 雄治

申請者氏名 庄司 健介

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において研究を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

母集団薬物動態解析をもとにした小児患者におけるセフェピムの適切な投与設計に関する研究

氏名 庄司 健介

背景

母集団薬物動態解析は、集団における薬物動態又は薬力学の反応を、母集団平均（固定効果）と、そこからの変動（変量効果）をモデル化し両者を同時に解析する方法で、一患者からの採血点は少なくともよいという特徴を持つ。そのため小児患者など、一患者あたりから多数の採血を得ることが難しい患者集団において有効な研究手法である。

セフェピムは、幅広い菌に効果を有し、小児において重要な位置づけの抗菌薬であるが、その感受性の基準が最近変更となった。これは最小発育阻止濃度 (MIC) = 4, 8 µg/ml を Susceptible Dose Dependent (SDD) とするものであり、SDD は、抗菌薬の通常量では耐性、高用量、頻回投与であれば感受性と判断される。これは薬物動態・薬力学の考え方を感受性検査の解釈の取り入れた新しい基準であるが、小児患者における SDD 株に対するセフェピムの適切な投与設計は明らかになっていない。

そこで、母集団薬物動態解析の手法を用いて、小児患者におけるセフェピムの薬物動態の特徴と、SDD 株に対する適切な投与設計について検討することとした。

方法

過去に行われた小児のセフェピムの薬物動態研究 (Capparelli, AAC. 2005, Reed, AAC.1997) のデータセットを統合し、解析用の新たなデータセットを作成した。母集団薬物動態解析は NONMEM ver. 7.2 を用いて行った。薬物動態に影響を及ぼす可能性のある因子として、在胎週数 (GA)、出生後日数 (PNA)、妊娠後週数 (PMA)、体重、性別、血清クレアチニン値 (SCR) について検討した。最終モデルの妥当性の検証は、bootstrap 法を用いて行った。最適な投与方法の検討は、最終モデルを用いた Monte Carlo simulation 法 (MCS) にて行った。セフェピムの 1 回投与量として 30mg/kg または 50mg/kg、投与間隔は 6 時間、8 時間、または 12 時間毎、投与時間は 30 分または 3 時間を、それぞれ組み合わせて最適な投与設計を検証した。

結果

91 名の患者からの 664 の血中濃度データが解析対象となった。年齢の中央値は 1 か月で、

1歳未満が約75%を占めていた。セフェピムのクリアランス (CL)、分布容積 (V) に影響をあたえる因子としては、CLに対してはPMA (非線形) とSCRが、VにはGAが有意にモデルに影響する因子であることがわかり、基本モデルにこれらの因子を加えたモデルを最終モデルとした。最終モデルから得られた血中濃度の予測値 (PRED) と、実測値をプロットしたところ1対1の関係を表す線を中心として上下に均等に分布しており、この最終モデルが大きなバイアスなく、セフェピムの薬物動態を良く記述できていることが確認できた。薬物動態パラメーターと各共変量の関係では、SCRが高い程CLが低い、体重あたりのCLは2歳前後でピークとなり、その後ゆっくりと低下していく、GAが小さい早産児ほど体重あたりのVは大きい、という結果が得られた。最終モデルを使用したMCSでは、Time above MIC (TMIC) > 60%を目標に設定した場合、SDDに分類されるMIC=4, 8 µg/mLに関しては、小児では50mg/kg 8時間毎 (3時間投与) もしくは50 mg/kg 6時間毎 (30分投与) にて90%を超える十分な目標達成率が得られることが分かった。一方、新生児では50mg/kg 12時間毎 (30分投与) にて十分な目標達成率が得られていた。

考察

今回の検討では、CLにはSCRとPMAが、VにはGAに関連しているという結果が得られた。セフェピムは腎排泄型の薬剤であり、その排泄は腎機能に依存する。SCRは最も一般的に使用されている腎機能の代替マーカーである。SCRが高いほど (腎機能が悪いほど) CLが低いという結果は生理学的・薬物動態学的に考えて妥当な結果と考えられた。また、体重あたりのセフェピムのCLは、2歳前後でピークを迎えることについては、体重あたりのGFRが年齢とともに発達し、1-2歳でピークを迎え、その後緩やかに低下していくことから妥当な結果であると考えられた。GAが小さいほどVが大きいという相関については、新生児よりも、出生前の胎児の方がより体重に占める水分量が多いことが知られており、セフェピムは水溶性の抗菌薬であることから、妥当な結果であると考えられた。

今回の検討では、SDD株の感染症に対し、薬物動態・薬力学上十分な血中濃度を達成するためには、長時間投与が有効であることが明らかとなった。投与時間を延長することによってTMICが延長することは良く知られた事実であるが、成人ではそれが臨床的予後の改善にもつながることが示されつつある。今後の課題としては、小児においても長時間投与が臨床予後の改善につながるかどうかを検証すること、セフェピム以外のβラクタム系抗菌薬でも検討を行うこと、対象患者として、臓器移植後や、体外循環のある患者など、重症感染症を発症しやすく、また通常の薬物動態を示さない可能性が高い特殊患者集団でも検討を行う必要があることなどが上げられる、そこで現在、メロペネムなど、セフェピム以外のβラクタム系抗菌薬の測定系を確立と、それを用いた特殊患者集団に対する薬物動態研究を実施中であり、今後さらなる知見を積み重ねていく予定である。

目次

	頁
1. 序論	1
2. 方法	
2-1. 薬物動態解析のためのデータセットの作成	2
2-2. 血中濃度測定用の血液検体の取り扱いと血中濃度測定	2
2-3. 母集団薬物動態解析	3
2-3-1. 母集団薬物動態解析ソフト	3
2-3-2. 薬物動態モデルと subroutine の選択	3
2-3-3. スケーリング	3
2-3-4. 共変量の探索	3
2-3-5. モデルの妥当性の検証	4
2-3-6. 個々の患者の薬物動態パラメーターの算出	4
2-3-7. セフェピムの最適な投与設計の検証	4
3. 結果	
3-1. 患者背景	4
3-2. 血中濃度データの背景	5
3-3. 共変量の探索と最終モデル	5
3-4. 最終モデルの妥当性、予測性の評価	5
3-4-1. Diagnostic plot	5
3-4-2. Bootstrap validation	6
3-5. 薬物動態パラメーターと共変量の関係	6
3-6. 年齢ごとの薬物動態パラメーターの違い	6
3-7. 過去のセフェピム薬物動態に関する報告と今回の結果の比較	6
3-8. モンテカルロシミュレーションによる適切な投与設計の検討	7
3-8-1. 小児（日齢 30 日以上）に対する検討	7
3-8-2. 新生児（日齢 30 日未満）に対する検討	7
4. 考察	
4-1. 研究手法としての母集団薬物動態解析について	7
4-2. セフェピムの薬物動態に関連する因子について	7

4-2-1. SCR と CL について	8
4-2-2. PMA と CL について	8
4-2-3. GA と V について	8
4-3. β ラクタム系抗菌薬で達成すべき適切な PD ターゲットについて	9
4-4. モンテカルロシミュレーションによる適切な投与設計の検討について	9
5. 総括	9
6. 今後の課題	10
7. 謝辞	10
8. 引用文献	10
9. 業績目録	14
10. 図表	22

1. 序論

医学の世界では、小児は大人のミニチュアではないと言われるが、それは薬物動態についても当てはまる。薬物血中濃度の推移を決める重要な因子である Absorption（吸収）、Distribution（分布）、Metabolism（代謝）、Elimination（排泄）はいずれも年齢の影響を受ける¹。この4つのパラメーターをまとめて ADME と呼ぶ。薬物血中濃度の時間的推移は、既知の値である薬物投与量に加え、患者固有のクリアランス（CL）と分布容積（Vd）、さらに内服薬の場合は、それらに加えて投与された薬剤がどれだけ体内に吸収されたかを示す値である生物学的利用率（F）によって決定されるが、この CL、Vd には ADME が関わっており、それぞれが年齢に伴って複雑に変化していくため、CL、Vd の年齢に伴う変化は非線形的である。すなわち、小児の適切な投与量を考える場合に、単純に成人の投与量を体重当りに換算して減量すればよいわけではないことがわかる。

一方で、小児の薬物投与量を決定するために小児のみの治験を行うことは容易ではない。なぜならば、従来の薬物動態解析では、薬物動態パラメーターを算出するために、一人の患者から、多数の採血点が必要であるため、体格が小さく、採血が困難であることが多い小児患者に対しては実現困難であることが多いためである。

母集団薬物動態解析は、集団における薬物動態又は薬力学の反応を、母集団平均（固定効果）と、そこからの変動（変量効果）をモデル化し両者を同時に解析する方法である²。その特徴として、一患者からの採血点は少なくともよく、その分多数の患者から、時相のずれた採血点の情報を収集し、解析することが可能であるという特徴を持つ。この方法は、小児患者など、一患者あたりから多数の採血を得ることが難しい患者集団において有効な方法であると考えられている。特に医薬品開発の現場では広く用いられており、米国 FDA の Guidance for Industry Population Pharmacokinetics³、本邦の医薬品の臨床薬物動態試験に関する通知解説⁴など、各国の規制当局の文書にも記載されていることから、薬物動態研究において欠かせない手法であることがわかる。

近年の医療の高度化に伴い、移植医療、体外循環など様々な高度医療が病院内で小児に対しても提供されている。このような状況の中で、人工呼吸器関連肺炎、カテーテル関連血流感染症などのいわゆる病院関連感染症は小児患者の予後に大きな影響を与えている⁵⁻⁷。病院関連感染症の主な原因菌はグラム陰性桿菌であり^{8,9}、特に近年は Extended spectrum β lactamase（ESBL）産生菌、AmpC 産生菌などのいわゆる多剤耐性グラム陰性桿菌が世界的にも大きな問題となっている¹⁰⁻¹³。一方で、これらの耐性菌に対する新規抗菌薬の開発速度はゆるやかであり¹⁴、今ある抗菌薬を、PK-PD 解析を活用してより有効に使用していくことが重要な状況となっている。

β ラクタム系抗菌薬は、多くの感染症において第1選択薬として使用される抗菌薬であるが、その効果はある一定の濃度を超えている時間 (Time above MIC : TMIC) に相関するため、一定以上の濃度を保つことが重要である。しかしながら、商業的検査室ではその血中濃度を測定することができないことから、その PK-PD に関するデータは豊富とは言えず、特に小児患者における報告は少ない。セフェピムは、第4世代に分類されるセフェム系抗菌薬である。グラム陽性球菌のみならず、腸内細菌科細菌や緑膿菌を含むグラム陰性桿菌など幅広い菌に効果のある抗菌薬であり、成人患者のみならず小児にも広く用いられている^{15,16}。特に、AmpC 産生菌や、一部の ESBL 産生菌にも効果があり、小児において非常に重要な位置づけの抗菌薬である。

抗菌薬の耐性、感受性の基準を決定している米国の Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) は、以前は腸内細菌科細菌に対するセフェピムの感受性の基準を MIC < 8 μ g/ml としていた¹⁷。しかしながら本来感受性であるはずの MIC=8 μ g/ml の腸内細菌科細菌に対する、セフェピムの通常量投与での治療失敗例の報告があったことから、感受性の基準を MIC < 2 μ g/ml に変更し、MIC=4, 8 μ g/ml は Susceptible Dose Dependent (SDD) という新たなカテゴリーに分類した (図 1)¹⁸。これは通常量では高容量、頻回投与であればより長い TMIC を達成でき、治療可能であるとする、PKPD の考え方を感受性検査の解釈の取り入れた新しい基準である。しかしながら小児患者における SDD 株に対する適切な投与設計は明らかになっていない。

そこで、母集団薬物動態解析の手法を用いて、小児患者におけるセフェピムの薬物動態の特徴と、SDD 株に対する適切な投与設計について検討することとした。

2. 方法

2-1. 薬物動態解析のためのデータセットの作成

母集団薬物動態解析では、患者ごとの採血タイミングは一致している必要はなく、むしろ様々な時相の採血ポイントがあった方がよい。その性質から、過去に行われた別々の研究のデータセットを統合し、新たなデータセットを作成、解析することが可能である。そこで今回は過去に行われた、新生児と乳幼児、小児の PK 研究 (Capparelli E, et al., 2005. Antimicrob Agents Chemother, Reed MD et al., 1997. Antimicrob Agents Chemother)^{19,20} のデータセットを用い、解析用の新たなデータセットを作成した。これにより、新生児から小児までの幅広い年齢層に対する解析が可能となった。

2-2. 血中濃度測定用の血液検体の取り扱いと血中濃度測定

Capparelli らの研究では、採取された血液は、3000rpm で 10 分間遠心され、得られた血清はまず -25℃ 以下の冷凍庫に保管された。その後 1 週間以内に -70℃ 以下の冷凍庫に移送され

れ、採取から3ヶ月以内に冷凍のまま Hartford Hospital に輸送された¹⁹。一方で、Reed らの研究でも同様に血清が得られていたが、遠心の条件は記載がなく定かではなかった。血清は-70℃の冷凍庫に保管されたのち、Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals に採取後4週間以内に移送された²⁰。

セフェピムの血中濃度は過去の報告を基にした high-performance liquid chromatography (HPLC) にて測定された^{21,22}。

2-3. 母集団薬物動態解析

2-3-1: 母集団薬物動態解析ソフト

解析には母集団薬物動態解析ソフトとして世界で標準的に用いられている NONMEM ver. 7.2 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD) を用いた。非線形混合効果モデルの解析の計算方法には、条件付一次近似 (first order conditional estimation, FOCE) 法に、個体間変動パラメータ η と個体内変動パラメータ ε との相関を考慮した FOCE with interaction (FOCE-I) を用いた。NONMEM で得られた結果の図示化は R (version 3.2.0) にて行った。

2-3-2: 薬物動態モデルと subroutine の選択

Cefepime の薬物動態は一般的に two-compartment model に良くあてはまることが知られており、今回のデータセットでは分布相付近の血中濃度データが豊富にあったことから、two compartment model を選択した。Two compartment model かつ、CL: Clearance、V: Central Volume、Q: Intercompartmental Clearance、Vss: Volume of Steady State をパラメーターとして指定できる Subroutine である ADVAN 3 TRANS 3 を選択した。

2-3-3: スケーリング

一般的に、成長に伴う CL などの生物学的パラメーターな変化は体重^{0.75}によく相関することが知られているため、CL は $\text{weight}^{0.75}$ でスケーリングを行うこととした。一方 V、Vss に関しては $\text{weight}^{1.0}$ でスケーリングした。

2-3-4: 共変量の探索

母集団薬物動態解析では、薬物動態に影響を及ぼす因子の検討が可能である。今回、可能性のある因子として在胎週数 (Gestational age: GA)、出生後日数 (Postnatal age: PNA)、妊娠後週数 (Post menstrual age: PMA)、体重、性別、血清クレアチニン値 (Serum creatinine: SCR) に関する情報が収集された。これらの共変量を基本モデルに一つずつ組み込み、解析結果の Objective function を 3.84 以上 ($p < 0.05$) 減少させた場合に有意とした。単変量解析にて有意と考えられた共変量を用いて多変量解析を行った。多変量解析

は Backward elimination 法を用い、Objective function を 7.88 以上 ($p < 0.005$) 減少させたものをモデルに残す手法をとった。

2-3-5: モデルの妥当性の検証

モデルの妥当性の検証は、実測値 (dependent variable: DV) と、モデルから得られた予測平均血中濃度値 (Population prediction: PRED) および、DV と、PRED と DV の差 (残差) との関係を図にした診断プロット (Diagnostic plot) や、Objective function の値などを用いて総合的に判断した。

また、最終モデルの妥当性の検証としては、元のデータセットから繰り返しを許した resampling を行い、作り出された仮想データセットを用いて検証する bootstrap 法を用いて行った。Bootstrap による resampling を 1000 回行い、そこから得られたパラメーターの 95% 信頼区間を、今回の最終モデルのパラメーターと比較し、その妥当性を評価した。また、セフェピムの薬物動態に関する過去の報告と、今回の検討結果を比較することで外的妥当性の評価を行った。

2-3-6: 個々の患者の薬物動態パラメーターの算出

ベイズ推定法を用いた個人の CL、Vd などの算出は、最終モデルを使用し、POSTHOC subroutine にて行った。

2-3-7: セフェピムの最適な投与設計の検証

最終モデルを使用した Monte Carlo simulation 法にて最適な投与方法の検証を行った。複数の GA/PNA、体重、SCR を組み合わせた 59 人分の仮想データを用いて、各データあたり 2000 回の繰り返し (合計 118,000 の仮想患者を発生) を行った。セフェピムの 1 回投与量は 30mg/kg または 50mg/kg、投与間隔は 6 時間、8 時間、または 12 時間毎、投与時間は 30 分または 3 時間を、それぞれ組み合わせて最適な投与設計を検証した。セフェピムの遊離型濃度は、海外の添付文書情報を参考に総濃度の 80% として計算した²³。βラクタム系抗菌薬の目標とする TMIC については 40-60% と定まっていないが、今回は新生児など、免疫的に未熟な患者を含むデータセットであることを考慮し、過去の文献も参考に 60% TMIC を超えた場合を十分と判断することとした。

3. 結果

3-1. 患者背景

患者背景を表 1 に示す。2 つの過去の報告のデータセットを合わせた、今回の解析用デ

ータセットの患者数は合計 91 名であった。年齢の分布は生後 0-7 日が 25 人 (27.5%)、8-29 日が 19 人 (20.9%)、30 日から 1 年が 26 人 (28.6%)、1 年以上が 21 人 (23.1%) と、約半数が生後 1 か月未満の新生児であり、年齢の中央値は 0.99 か月であった。一方で最高年齢は 16 歳であり、幅広い年齢層の患者を含むデータセットであった。生後 62 日未満の患者 55 人に関しては在胎週数のデータがあり、その中央値は 29 週であり、43 人 (78%) が早産児であった。男女比は 60:31 と男児が多く、体重の中央値は 3.1kg、血清クレアチニン値の中央値は 0.60 mg/dL であった。

3-2. 血中濃度データの背景

上記患者 91 名の患者から、725 回の血漿セフェピム濃度の採血が行われていた。その中で、セフェピムが筋肉内注射で投与された後の血中濃度データ (n=48, 6.6%)、測定限界未満であったデータ (n=4, 0.6%)、データクリーニングの過程にて明らかに入力間違いやサンプリング時間の間違い等が疑われたデータ (n=9, 1.2%) を除いた 664 の血中濃度データを解析対象とした。投与から血中濃度測定採血までの時間の分布を図 2 に示す。ほとんどのサンプルは投与後 10 時間以内に採取されており、特に投与後一時間以内のサンプル採取が多いことが分かる。これにより、投与後早期の分布相の特徴をとらえることが可能となった。

3-3. 共変量の探索と最終モデル

今回、セフェピムの CL、Vd に影響をあたえる可能性のある因子として、SCR、GA、PNA、PMA、性別を検討することとした。これらの項目を単純な基本モデルに一つずつ加え、モデルの改善が得られるかどうか検証した。CL に関しては、性別を除いたすべての項目が Objective function を 3.84 以上 ($p < 0.05$) 低下させた。年齢、在胎週数に関連する項目に関しては PMA (非線形) が最も大きく Objective function を低下させたため、これを採用した。Vss に関しては、GA のみが有意にモデルを改善する因子であった。それを踏まえて、CL に PMA (非線形) と SCR を、Vss に GA を加えたモデルをフルモデルとした。

次に多変量解析として、フルモデルから上記 3 つの因子を一つずつ除いた所、いずれの因子もモデルに有意な影響を与えていることがわかり、最終的にこのフルモデルを最終モデルとした (表 3)。

3-4. 最終モデルの妥当性、予測性の評価

3-4-1. Diagnostic plot

最終モデルから得られた血中濃度の予測値 (PRED) や PRED に個体内変動を組み込んだ Individual predicted concentration (IPRED) と、実測値の関係を検討した (図 3)。

図が示すとおり、1 対 1 の関係を表す破線を中心として上下に均等に分布しており、本最終モデルが大きなバイアスなく、セフェピムの薬物動態を良く記述できていることが確認できた。

3-4-2. Bootstrap validation

モデルの安定性、再現性について Bootstrap 法を持いて評価した。元のデータセットから繰り返しを許したランダムな resampling によって新たなデータセットを作る作業を 1000 回繰り返し、それを最終モデルに当てはめることでパラメーター推定値の平均と、95%信頼区間を算出した。収束値が正常に得られた割合は 85%以上であり、Bootstrap 法により得られた 1000 の仮想データセットのパラメーターの中央値は、いずれも今回のデータセットと最終モデルから得られたパラメーター値とほぼ同様の値であり、いずれも 95%信頼区間内に収まっていた。以上より本モデルの安定性、再現性は問題ないと判断した。

3-5. 薬物動態パラメーターと共変量の関係

図 4 に薬物動態パラメーターと各共変量の関係を示す。a は SCR を横軸に、セフェピムの CL (体重あたり) を縦軸にプロットしたものであるが、SCR が高い程、CL が低いことが分かった (相関係数 0.76)。b は妊娠後週数と CL の関係であるが、体重あたりの CL は 2 歳前後でピークとなり、その後ゆっくりと低下していくことが分かった。c は GA と Vss の関係であり、GA が小さい早産児ほど体重あたりの Vss は高かった。これらのデータは発達・発育にともなうセフェピムの薬物動態の変化を表していると考えられた。

3-6. 年齢ごとの薬物動態パラメーターの違い

年齢ごとに、日齢 30 日以上を小児、日齢 30 日未満かつ在胎週数 36 週以上を新生児 (正期産)、日齢 30 日未満かつ在胎週数 36 週未満を新生児 (早産) と定義し、それぞれのグループごとのセフェピムの薬物動態パラメーター値の平均を表 5 に示した。小児は、新生児に比べると CL が大きく、半減期が短いことが分かった。また新生児の中でも早産児は CL が最も小さく、半減期が最も長かった。これは腎機能の未熟性に起因していると考えられ、適切な投与設計を考える上で重要な情報であると考えられた。

3-7. 過去のセフェピム薬物動態に関する報告と今回の結果の比較

過去の母集団解析による小児のセフェピムの薬物動態研究として、Lima-Rogel らの報告がある²⁴。この報告は日齢 6-58 の新生児、乳児 31 人からのデータを解析したものであるが、その CL、V、半減期などの薬物動態パラメーターは、今回の研究の新生児のそれと似通っていた。また母集団解析ではなく、Non-compartmental 法による成人のセフェピム薬物動態研究の結果をみると²⁵、成人と比較して小児では、体重あたりの CL が高

く、V が大きいという結果であった（表 6）。

3-8. モンテカルロシミュレーションによる適切な投与設計の検討

今回の主目的である、SDD 株に対する最適な投与設計を検討するためにモンテカルロシミュレーションを行った。

3-8-1. 小児（日齢 30 日以上）に対する検討

小児では、通常の投与法である 50mg/kg 8 または 12 時間毎（30 分投与）に加えて 50mg/kg 6 時間毎（30 分投与）と、50mg/kg 8 時間毎（3 時間投与）の 4 つの投与法で検討を行った（図 5, a）。その結果、「感受性」と判断される MIC < 2 µg/mL の株に対しては、通常投与法の中での高用量である 50mg/kg 8 時間毎（30 分投与）で 90% 以上の目標達成率が得られていることが分かった。しかしながら、SDD に分類される MIC = 4, 8 µg/mL に関しては、この投与法では目標達成率は 90% 以下（MIC 8 µg/mL では 70% 以下）であり、SDD 株の重症感染症に対しては不十分である可能性が高いことが示唆された。一方で、投与時間を 3 時間に延長すると、いずれも目標達成率が 90% を越えることが分かった。投与回数を増やす 50mg/kg 6 時間毎投与の目標達成率は 50mg/kg 8 時間毎（3 時間投与）とほぼ同等の目標達成率であった、

3-8-2. 新生児（日齢 30 日未満）に対する検討

新生児は正期産（GA ≥ 36 週）と早産（GA < 36 週）に分類し、新生児の標準的な投与量である 30 または 50mg/kg 12 時間毎で検討した。早産児に関してはどちらの投与法でも 90% を越える目標達成率であった。正期産児においても 30mg/kg 12 時間毎では、MIC = 8 µg/mL の場合のみ目標達成率 86.4% と、90% を下回っていたが、50mg/kg 12 時間毎ではいずれの MIC 値でも目標達成率は 90% を上回っており、小児に比べて新生児では少ない投与量、間隔でも高い TMIC が達成されやすいことが示された。

4. 考察

4-1. 研究手法としての母集団薬物動態解析について

今回、小児におけるセフェピムの薬物動態を検討するために、母集団薬物動態解析を行った。母集団解析は、混合効果モデル（mixed effect model）を用いて、ある患者集団の代表的な薬物動態パラメーターと、その変動を同時に推定する方法である。カリフォルニア大学で開発された NONMEM（ICON 社）が世界標準として使用されており、今回の検討も本ソフトウェアにて行った。Non-compartmental のように、一人の患者から多数の採血点が必要な解析法と異なり、母集団薬物動態解析では一人あたりの採血点は 1 点から解析が可能となるため、小児のように研究のために多数の採血点を得ることが困難な患者集団に対する検

討に適した方法であると考えられる。また、すべての患者の投与後の採血時間が等しい必要がない（むしろ、採血時間が特定の時間に偏らずに分布していることが望ましい）ため、今回の検討のように、過去の複数の研究のデータセットを統合し、新たな目的のために解析をし直すことが可能である。これは、小児から得られた貴重なデータを無駄にすることなく、新たな知見を作り出すことができるという点で非常に重要である。しかしながら NONMEM による解析を行うためには、コントロールファイルと呼ばれるファイルに、解析のためのコマンドを直接打ち込まなければならない、その運用には専門的な知識とトレーニングを要する。一方で、臨床的に必要とされているデータを作り出すためには、現場のニーズの十分な把握が不可欠であり、ただ解析ができれば良いというものではない。その点で、本邦では、薬物動態解析を行える臨床家、臨床の知識や経験がある薬物動態解析者が不足しており、両者の連携をいかに深めていくかが今後の課題である。

4-2. セフェピムの薬物動態に関連する因子について

今回の検討では、CL や V に関連する可能性がある因子として GA、PNA、PMA、体重、性別、SCR を検討し、最終的に CL には SCR と PMA が、V には GA が関連しているという結果が得られた。

4-2-1. SCR と CL について

セフェピムは腎排泄型の薬剤であり²³、その排泄は GFR に依存する。GFR を正確に算出するためにはイヌリンクリアランスを測定するのが最も正確であるが、点滴や蓄尿が必要など、手間、侵襲が大きく、臨床現場で気軽に行える方法ではない。SCR はどの医療施設でも容易に測定でき、最も一般的に使用されている腎機能の代替マーカーである。今回、SCR が高いほど（腎機能が悪いほど）CL が低いという結果が得られたが、これは生理学的・薬物動態学的に考えて妥当な結果であり、また SCR という臨床現場で汎用されている指標との関連を示したことは臨床応用を考える点で意義深いと考えられる。

4-2-2. PMA と CL について

本検討では、図 4 に示したようにセフェピムの体重あたりの CL は、2 歳前後でピークを迎えることが示された。同様の減少は他の腎排泄型薬剤でも報告されている。Madigan らは小児のバンコマイシンの検討で、2-5 歳児では、6 歳を越えた児に比べて同投与量でのトラフ値が低くなることを報告している²⁶。これは GFR が年齢とともに発達し、1-2 歳でピークを迎え、その後緩やかに低下していくことから説明が可能である。この事実は臨床的に非常に重要である。なぜなら、腎排泄型の薬剤は 1-2 歳では、他の年齢層に比べ血中濃度が低くなりやすく、通常の投与量では十分な治療域に達しない可能性があることを示唆しているからである。

4-2-3. GA と V について

本検討では、GA が少ないほど V が大きいという相関が確認された。小児は、成人に比べて体重当たりの水分量が多く、新生児よりも出生前の胎児の方がより水分量が多い²⁷。セフェピムは水溶性の抗菌薬であり、体組成に占める水分量が多いほど分布容積が多くなるというのは理論的にも説明可能である。V は薬剤を 1 回投与した際のピーク血中濃度や、その半減期に影響を与える薬物動態パラメーターであり、十分な抗菌薬血中濃度を保つための適切な投与設計を考える上で重要である。

4-3. β ラクタム系抗菌薬で達成すべき適切な PD ターゲットについて

セフェピムを含む β ラクタム系抗菌薬は時間依存性の抗菌薬であり、その効果は細菌の、その抗菌薬に対する MIC を越えている時間 (TMIC) が、その効果と相関する。一般的には、TMIC > 40% 程度で十分とされることが多いが、一方で、動物モデルの検討では TMIC > 60-70% で最大の殺菌効果得られたという報告があり^{28,29}、十分な臨床的効果を得るためには TMIC > 45-100% が望ましいとする報告もある³⁰。実際に、過去の報告でも TMIC > 60% を目標値として行われた研究が多くあり³¹⁻³³、今回我々もこの基準を採用した。小児、特に新生児は免疫学的に未熟であり、一般的な成人と比較して細菌感染症が重症化しやすいため、通常より高めの目標設定にすることは妥当と考えられた。

4-4. モンテカルロシミュレーションによる適切な投与設計の検討について

研究のために数多くの患者を集めたり、一人の患者から多数の採血データを得たりすることが困難なことが多い小児患者においては、様々な条件下での検討ができるシミュレーション解析は有効な手段である。今回の検討では、腎機能が未熟な新生児では、現時点で一般的に使用されている投与設計にて十分な目標達成率が得られたが、小児患者では、SDD 株の腸内細菌科細菌感染症に対しては従来の投与法では不十分な可能性が高いことを示すことができた。本検討では、50mg/kg 8 時間毎の 3 時間投与によって、十分な目標達成率を得ることができると示された。投与時間を延長することによって TMIC が延長することは良く知られた事実である。しかしながら近年まで、それが予後に良い臨床効果を与えるかどうかについては十分な結論が得られていなかった。しかしながら、最近の重症患者を対象とした RCT³⁴ や、メタ解析³⁵ では β ラクタム系抗菌薬の長時間投与が、副作用を増やすことなく予後を改善することが示されつつあり、今後その臨床的重要性は増してくると考えられる。

5. 総括

早産、低出生体重児、新生児を含む小児におけるセフェピムの薬物動態に関する検討を行った。その結果、腎機能や、年齢等の変化に伴うセフェピムの薬物動態の変化を記述することができた。また、シミュレーション解析を用いて、SDD 株に対する適切と考え

られる投与設計の検討を行うことができ、長時間投与が有効である可能性を示すことが出来た。

6. 今後の課題

今回の検討では、あくまで臨床効果の代替指標として TMIC を十分達成するための投与設計を検討したにすぎず、実際の臨床効果との関連については検討できていない。また、数ある β ラクタム系抗菌薬の中のセフェピムという一抗菌薬のみの検討である。さらには、対象患者として、未熟児、新生児は含まれていたものの、臓器移植後や、体外循環のある患者など、重症感染症を発症しやすく、また通常の薬物動態を示さない可能性が高い特殊患者集団に関する検討はできていないということが、今後の課題として考えられた。

今回研究に使用した手法、考え方は他の β ラクタム系抗菌薬にも応用が可能である。そこで、現在、所属先の小児病院の中でメロペネムなど、セフェピム以外の β ラクタム系抗菌薬の測定系を確立し、それをを用いて先述したような特殊患者集団に対する薬物動態研究を実施中であり、今後さらなる知見を積み重ねていく予定である。

7. 謝辞

小児感染症の基礎を指導して下さい、留学先を紹介して下さい新潟大学小児科教授の齋藤昭彦先生、成育医療研究センター感染症科診療部長の宮入烈先生、普段より小児薬物動態に関する指導を頂いている成育医療研究センター臨床研究センター開発企画主幹中村秀文先生、 β ラクタム系抗菌薬の測定系の開発と実際の測定を行っていただいている成育医療研究センター薬剤部齋藤順平先生、留学中の指導教官であった University of California, San Diego の Edmund Capparelli 教授を始め、主論文の共著者であった、John S. Bradley 先生、Michal D. Reed 先生、John N. van den Anker 先生、Christine Domonoske 先生、そして本学位論文の指導教官である北里大学病院臨床試験センター長熊谷雄治先生 に深謝致します。

8. 引用文献

1. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and

- children. N Engl J Med 2003;349:1157-67.
2. 母集団薬物動態・薬力学解析ガイドライン(案) 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課.
<http://search.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000136718>
 3. Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics, FDA, February 1999.
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/UCM072137.pdf>
 4. 医薬品の臨床薬物動態試験について. 医薬審発第七九六号. 各都道府県衛生主管部(局長)あて厚生労働省医薬局審査管理課長通知.
<https://www.pmda.go.jp/files/000206738.pdf>
 5. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:490-4.
 6. Cavalcante SS, Mota E, Silva LR, Teixeira LF, Cavalcante LB. Risk factors for developing nosocomial infections among pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:438-45.
 7. Urrea M, Iriondo M, Thio M, Krauel X, Serra M, LaTorre C, et al. A prospective incidence study of nosocomial infections in a neonatal care unit. *Am J Infect Control* 2003;31:505-507.
 8. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram negative bacteria. *N Engl J Med* 2010;362:1804-13.
 9. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1999;103:e39.
 10. Denisuik AJ, Lagace-Wiens PR, Pitout JD, Mulvey MR, Simner PJ, Tailor F, et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-, AmpC beta-lactamase- and carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Canadian hospitals over a 5 year period: CANWARD 2007-11. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(Suppl 1):i57-65.

11. Shu JC, Chia JH, Kuo AJ, Su LH, Wu TL. A 7-year surveillance for ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a university hospital in Taiwan: the increase of CTX-M-15 in the ICU. *Epidemiol Infect* 2010;138:253-63.
12. Ding H, Yang Y, Lu Q, Wang Y, Chen Y, Deng L, et al. The prevalence of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases among clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from five children's hospitals in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:915-21.
13. Park MJ, Kim TK, Song W, Kim JS, Kim HS, Lee J. An increase in the clinical isolation of acquired AmpC beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Korea from 2007 to 2010. *Ann Lab Med* 2013;33:353-55.
14. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1-12.
15. Adderson EE, Flynn PM, Hoffman JM. Efficacy and safety of cefepime in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2010;157:490-495, 495 e491.
16. Endimiani A, Perez F, Bonomo RA. Cefepime: a reappraisal in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:805-24.
17. CLSI. 2012. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement. Document M100-S22. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
18. CLSI. 2014. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement. Document M100-S24. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
19. Capparelli E, Hochwald C, Rasmussen M, Parham A, Bradley J, Moya F. Population pharmacokinetics of cefepime in the neonate. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2760-66.
20. Reed MD, Yamashita TS, Knupp CK, Veazey JM, Jr, Blumer JL. Pharmacokinetics of

intravenously and intramuscularly administered cefepime in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1783–1787.

21. Burgess DS, Hastings RW, Hardin TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin. Ther.* 2000;22:66-75.
22. Barbhaiya RH, Forgue ST, Shyu WC, Papp EA, Pittman KA. High-pressure liquid chromatographic analysis of BMY-28142 in plasma and urine. *Antimicrob. Agents Chemother* 1987;31:55-9.
23. Bristol-Myers Squibb. 2009. Maxipine prescribing information. Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ
24. Lima-Rogel V, Medina-Rojas EL, Del Carmen Milan-Segovia R, Noyola DE, Nieto-Aguirre K, Lopez-Delarosa A, et al. Population pharmacokinetics of cefepime in neonates with severe nosocomial infections. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:295-306.
25. Barbhaiya RH, Knupp CA, Pittman KA. Effects of age and gender on pharmacokinetics of cefepime. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1181-5.
26. Madigan T, Sieve RM, Graner KK, Banerjee R. The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients. *Pharmacotherapy* 2016;33:1264-72.
27. Greenbaum LA. Electrolyte and Acid-Base Disorders. *Nelson Text book of Pediatrics* 20th ed.: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, editors. Elsevier. Chapter 55, 346-384.e1
28. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of “bug and drug.” *Nat Rev Microbiol* 2004;2:289-300.
29. Craig, W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10.

30. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clin Ther* 2016;38:1930-47
31. Bradley JS, Saubaran JB, Ambrose PG, Bhavnani SM, Rasmussen MR, Capparelli EV. Meropenem pharmacokinetics, pharmacodynamics, and Monte Carlo simulation in the neonate. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 794-99.
32. Zasowski E, Bland CM, Tam VH, Lodise TP. Identification of optimal renal dosage adjustments for high-dose extended-infusion cefepime dosing regimens in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:877-881.
33. Rich BS, Keel R, Ho VP, Turbendian H, Afaneh CI, Dakin GF, et al. Cefepime dosing in the morbidly obese patient population. *Obes Surg* 2012;22:465-471.
34. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2016;42:1535-45.
35. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME.. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 2018;18:108-20

9. 業績目録

受賞歴/研究費獲得歴

2005 年: 勝木賞 (宮崎大学医学部 首席卒業)

2010-2012 年: 最優秀教育者賞 (フェロー部門) 国立成育医療研究センター

2016 年: 第 43 回日本小児臨床薬理学会学術集会 最優秀演題賞

受賞演題: 小児生体肝移植後患者におけるタクロリムス血中濃度/投与量比の推移と、それに影響を与える因子についての検討

2016 年: 小児感染症学会研究プロジェクト助成金 (第 11 回研究奨励賞)

受賞課題: 小児重症患者におけるメロペネムの薬物動態に関する検討

2016 年: 小児科学会雑誌和文誌 優秀査読者賞

2017 年: 平成 28 年度日本感染症学会北里柴三郎記念学術奨励賞

受賞研究: Population Pharmacokinetic Assessment and Pharmacodynamic Implications of Pediatric Cefepime Dosing for Susceptible-Dose-Dependent Organisms. *Antimicrob Agent Chemother.* 2016; 25; 60: 2150-6.

2017 年: 最優秀教育者賞 (スタッフ部門) 国立成育医療研究センター

2017 年: ベストスタッフ賞 国立成育医療研究センター

2017 年: 小児科学会雑誌和文誌 優秀査読者賞

2018 年: 成育医療研究開発費 (課題番号: 30-31)

受賞課題名: 小児患者における β ラクタム系抗菌薬の院内血中濃度測定系の確立と、その薬物動態に関する検討

論文執筆歴

英文査読付雑誌

1. Yamashita A, Shoji K, Tsuruda T, Furukoji E, Takahashi M, Nishihira K, Tamura S, Asada Y. Medial and adventitial macrophages are associated with expansive atherosclerotic remodeling in rabbit femoral artery. *Histol Histopathol* 2008;23:127-36.
2. Shoji K, Ito N, Ito Y, Inoue N, Adachi S, Fujimaru T, Nakamura T, Nishina S, Azuma N, Saitoh A., et al., Is a 6-week Course of Ganciclovir Therapy Effective for Chorioretinitis in Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection? *J Pediatr* 2010;157:331-33.
3. Katsuta T, Kato H, Kaneko Y, Kaneko M, Misaki Y, Kimura M, Shoji K, Nakao H, Saitoh A. Complete atrioventricular block as a complication of varicella in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:445-6
4. Shoji K, Saitoh A., Bacteraemia associated with intravascular catheter colonisation with *Staphylococcus aureus* in children *Journal of Hospital Infection* 2011;78:65-66

5. Saitoh A, Sakamoto S, Fukuda A, Shigeta T, Kakiuchi T, Kamiyama S, Katsuta T, Shoji K, Ogimi C, Kasahara M. Universal Preemptive Therapy for Cytomegalovirus Infections in Children after Live-Donor Liver Transplantation. *Transplantation* 2011;92:930-5
6. Horiguchi S, Ishiguro A, Nakagawa T, Shoji K, Nagai A, Arai K, Horikawa R, Kawai T, Watanabe N, Onodera M. A Girl of IPEX Syndrome with Low Expression of Foxp3 *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2012;35:526-32
7. Shoji K, Komuro H, Kobayashi Y, Shike T, Funaki T, Katsuta T, Miyata I and Saitoh A. An Infant with Human Parechovirus Infection with Distinctive Rash on the Extremities *Pediatr Dermatol* 2014;31:258-9
8. Ogimi C, Shoji K, Katsuta T, Watanabe Y, Saitoh A. Utility of Gram stain of Endotracheal Aspirates on Empiric Therapy in Children with Hospital-Acquired Pneumonia *J Infect* 2012;65:368-70
9. Katsuta T, Shoji K, Watanabe Y, Saitoh A. Treatment of Pyelonephritis Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Children *Pediatr Infect Dis J* 2013;4:417-9
10. Shoji K, Komuro H, Miyata I, Miyairi I, and Saitoh A. Dermatologic Manifestations of Human Parechovirus Type 3 Infection in Neonates and Infants *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:233-6
11. Shoji K, Komuro H, Watanabe Y, and Miyairi I. The Utility of Anaerobic Blood Culture in Detecting Facultative Anaerobic Bacteremia in Children *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76:409-12
12. Kasai M, Shime N, Saitoh A, Funaki T, Shoji K, Miyairi I. Investigating Blood Culture Collection in a Japanese Pediatric Clinical Setting *J.J.A. Inf. D* 2013;87:620-3
13. Funaki T, Shoji K, Yotani N, Katsuta T, Miyazaki O, Nosaka N, Masaki H, Saitoh A. The Value of Radiographic Findings for the Progression of Pandemic 2009

14. Takeda K, Kawai T, Nakazawa Y, Komuro H, Shoji K, Morita K, Katsuta T, Yamamoto M, Miyairi I, Ohya Y, Ishiguro A, Onodera M. Augmentation of antitubercular therapy with IFN γ in a patient with dominant partial IFN γ receptor 1 deficiency
Clin immunol 2014;151:25-8
15. WatanabeT, Takahashi M, Shoji K, Yamada K, Yamada W, Fujino A, Takeda N, Tanaka H, Ishihama H, Miyata I, Saitoh A, Kanamori Y. Human parechovirus-3 infection Mimicking Hirschsprung-Associated Enterocolitis
Journal of Pediatric Surgery Case Reports 2014;2:58-60
16. Shoji K, Shinjoh M, Horikoshi Y, Tang J, Watanabe Y, Sugita K, Tame T, Iwata S, Miyairi I, Saitoh A. High Rate of Inducible Clindamycin Resistance in Staphylococcus aureus Isolates - A Multicenter Study in Tokyo, Japan
J Infect Chemother 2015;21:81-3
17. Funaki T, Shoji K, Miyata I, Sakamoto S, Kasahara M, Yoshii H, Miyairi I, Saitoh A. Serostatus following live attenuated vaccination administered before pediatric liver transplantation.
Liver Transpl 2015;21:774-83
18. Funaki, T, Miyata I, Shoji K, Enomoto Y, Sakamoto S, Kasahara M, and Miyairi I. Therapeutic Drug Monitoring in Neonatal HSV Infection on Continuous Renal Replacement Therapy.
Pediatrics 2015;136:e270-4
19. Shoji K, Funaki T, Kasahara M, Sakamoto S, Fukuda A, Vaida F, Ito K, Miyairi I, Saitoh A.
Risk Factors for Bloodstream Infection after Living-Donor Liver Transplantation in Children.
Pediatr Infect Dis J 2015;34:1063-8
20. Shoji K, Bradley JS, Reed MD, van den Anker JN, Domonoske C, Capparelli EV.
Population Pharmacokinetic Assessment and Pharmacodynamic Implications of Pediatric Cefepime Dosing for Susceptible-Dose-Dependent Organisms.

Antimicrob Agent Chemother 2016;25:60:2150-6.

21. Nozawa H, Shoji K, Uda K, Nakamura T, Kubota M, Ishiguro A, Miyairi I.
Pertussis without apparent cough in a disabled girl with a tracheostomy.
J Infect Chemother 2017;23:782-84
22. Kamidani S, Shoji K, Ogawa E, Funaki T, Mishina H, Miyairi I.
High Rate of Febrile Seizures in Japanese Children With Occult Bacteremia.
Pediatr Emerg Care. 2017 Sep 25. doi: 10.1097/PEC.0000000000001274. [Epub ahead of print]
23. Uda K, Sasaki Y, Shoji K, Miyairi I.
Pulmonary Calcification in a Congenital Cytomegalovirus Infection.
J Pediatr. 2017;190:286-286:e1
24. Murofushi Y, Furuichi M, Shoji K, Kubota M, Ishiguro A, Uematsu S, Gai R, Miyairi I.
Adverse economic impact associated with blood culture contamination in a pediatric emergency department.
Pediatr Infect Dis J 2018;37:755-8
25. Kinoshita N, Shoji K, Funaki T, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Miyairi I.
Safety of BCG Vaccination in Pediatric Liver Transplant Recipients.
Transplantation 2018;102:e125
26. Shoji K, Saitoh A
Herpetic Whitlow
N Engl J Med. 2018;378:563.
27. Uda K, Shoji K, Koyama-Wakai C, Furuichi M, Iwase N, Fujisaki S, Watanabe S, Miyairi I.
Clinical characteristics of influenza virus-induced lower respiratory infection during the 2015 to 2016 season.
J Infect Chemother 2018;24:407-13
28. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, Ito R, Arai K, Abe J, Kawai T, Onodera M, Ito S.

Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents.
J Pediatr 2018;196:217-22

29. Asakura M, Tanaka T, Shoji K, Karakawa S, Ishiguro A, Miyairi I.
Chronic Neutropenia in Children with Abscess Forming Cervical Lymphadenitis Caused by Staphylococcus aureus.
Pediatr Infect Dis J. 2018 Apr 2. doi: 10.1097/INF.0000000000002059. [Epub ahead of print]
30. Uda K, Okubo Y, Shoji K, Miyairi I, Morisaki N, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H.
Trends of neuraminidase inhibitors use in children with influenza related respiratory infections.
Pediatr Pulmonol 2018;53:802-8
31. Shoji K, Tsuboi N, Arakawa R, Ide K, Mikami M, Kato A, Miyairi I.
Continuous Monitoring and Feedback Optimizes Blood Volume Inoculated Into Culture Bottles in the Pediatric Intensive Care Unit.
J Pediatric Infect Dis Soc. 2018 Jul 16. doi: 10.1093/jpids/piy061. [Epub ahead of print]
32. Uda K, Uda K, Koyama-Wakai C, Shoji K, Iwase N, Motooka D, Nakamura S, Miyairi I
WU Polyomavirus Detected in Children with Severe Respiratory Failure
J Clin Virol. 2018;107:25-8.

日本語査読付雑誌

1. 堀内清華、石黒精、中川智子、庄司健介、永井章、新井勝大、堀川玲子、河合利尚、小野寺雅史
甲状腺機能低下症と1型糖尿病に難治性下痢症を合併し FOXP3 低下を認めた IPEX 症候群の女兒例
日本臨床免疫学会会誌 2012;35:526-32
2. 柳本嘉時、道之前八重、井崎和史、柴田真理、大村真曜子、大坪麻、内田賀子、高瀬俊夫、宮川広実、庄司健介.

角膜内皮炎を合併した先天性サイトメガロウイルス感染症の極低出生体重児例
未熟児新生児学会雑誌 2012;24:297-303

3. 齋藤昭彦、勝田友博、菅原美絵、庄司健介、船木孝則 基礎疾患のある児に対する同時接種の安全性
日本小児科学会雑誌 2012;116:823-26
4. 笠井正志、志馬伸朗、齋藤昭彦、船木孝則、庄司健介、宮入烈 本邦複数の小児医療施設における血液培養採取量と検出率に関する観察研究.
感染症学会雑誌 2013;87:620-23
5. 出来沙織、庄司健介、船木孝則、阪井裕一、宮入烈.
発症時期からみた小児期の侵襲性 B 群溶血性レンサ球菌感染症の検討
小児科学会雑誌 2015;119:38-43
6. 小野山陽祐、庄司健介、阪井裕一、宮入烈.
小児急性骨髄炎における治療経過と抗菌薬の内服移行
小児科学会雑誌 2015;119: 581-88
7. 堀越裕歩、伊藤健太、船木孝則、庄司健介、宮入烈、莊司貴代、齋藤昭彦.
コンサルテーションによる小児感染症フェローシッププログラム教育の有効性の評価
小児感染免疫 2016;28:159-165
8. 小川英輝、庄司健介、宇田和宏、木下典子、小山(若井)ちとせ、岩瀬徳康、宮入 烈、金子雅紀、川村典子、安藤 寿、石井正浩、豊田祥子、小穴慎二.
ヒトパレコウイルス3型が検出された新生児・早期乳児の10例—関東
IASR Vol. 37 p.181-182: 2016年9月号
9. 川上沙織、庄司健介、石黒精、宮入烈.
小児専門医療施設に入院した早発型・遅発型大腸菌菌血症の特徴. 小児科学会雑誌
2018;122:748-53
10. 小川英輝、庄司健介、水口浩一、窪田 満、宮入 烈
緑膿菌が検出された小児気管切開患者の肺炎における抗緑膿菌薬の使用実態
小児科学会雑誌 2017;121:1969-74
11. 鈴木大地、庄司健介、小山(若井)ちとせ、宮田一平、岩瀬徳康、宮入烈

日齢90未満のヘルペス脳炎疑い症例に対する院内real-time PCR測定の有用性
小児感染免疫 2018;30:3-9

12. 小谷晋平、庄司健介、福田晃也、阪本靖介、笠原群生、宮入烈
肝移植前後の小児Campylobacter感染症の特徴
移植 2018;53巻4・5号

10. 図表

図 1：腸内細菌科細菌のセフェピムに対するブレイクポイントの変更

2013

	Susceptible (感受性)	Intermediate	Resistant (耐性)
MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 8	16	≥ 32



2014

	Susceptible (感受性)	Susceptible Dose Dependent (SDD)	Resistant (耐性)
MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 2	4-8	≥ 16

Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. . M100-S24 Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute **2014**.

表 1: 患者背景

項目 (n=91)	中央値 (IQR)	範囲
月齢	0.99 (0.23-11.19)	0.03-197.30
年齢分布 (患者数[%])		NA
0-7 日/8-29 日	25 (27.5%)/19(20.9%)	
30日-1才/1才-	26(28.6%)/21 (23.1%)	
早産児/正期産児 (NA=36) ^a	43 (78.2%)/ 12 (21.8%)	NA
在胎週数 (週) (NA=36) ^a	29.00 (26.05-33.00)	22.10-42.29
性別 女児/男児	31 (34.1%)/60 (65.9%)	NA
体重 (kg)	3.10 (1.44-8.28)	0.58-75.00
血清クレアチニン値 (mg/dl)	0.6 (0.4-0.825)	0.1-1.5
人種 (no. of patients [%])		NA
白人/黒人	37 (40.7%)/31 (34.1%)	
アジア人 / ラテン系	3 (3.3%)/20 (22.0%)	

図 2：セフェピム投与から血中濃度採血までの時間の分布

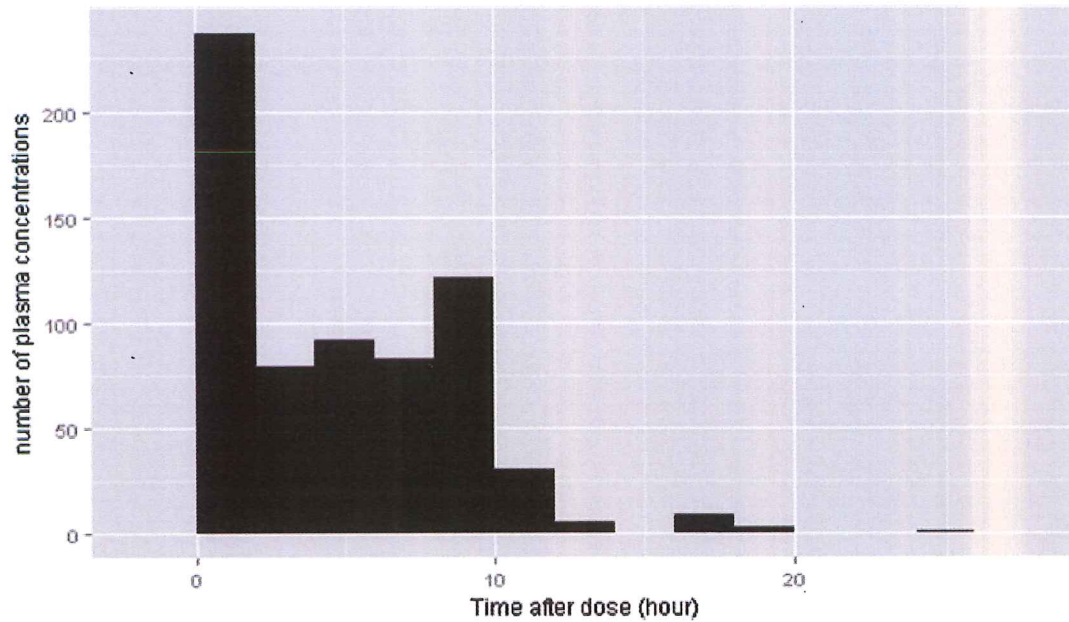


表 2. 共変量の探索

a. 単変量解析

	Covariates added	Δ Objective function
CL	SCR	-50.49
	GA	-69.07
	PNA	-111.31
	PMA	-93.51
	PNA-NL	-122.87
	PMA-NL	-146.78
	Gender	-3.10
Vss	SCR	-2.62
	GA	-11.56
	PNA	-0.14
	PMA	-0.72
	Sex	-0.00

b. 多変量解析

	Covariates removed from full model	Δ Objective function
Covariates for CL	SCR	+17.06
	PMA-NL	+110.90
Covariates for Vss	GA	+9.43

CL; Clearance, Vss; Volume of steady state, SCR; Serum creatinine, GA; Gestational age, PNA; Post natal age, PMA; Post menstrual age, NL; Non linear

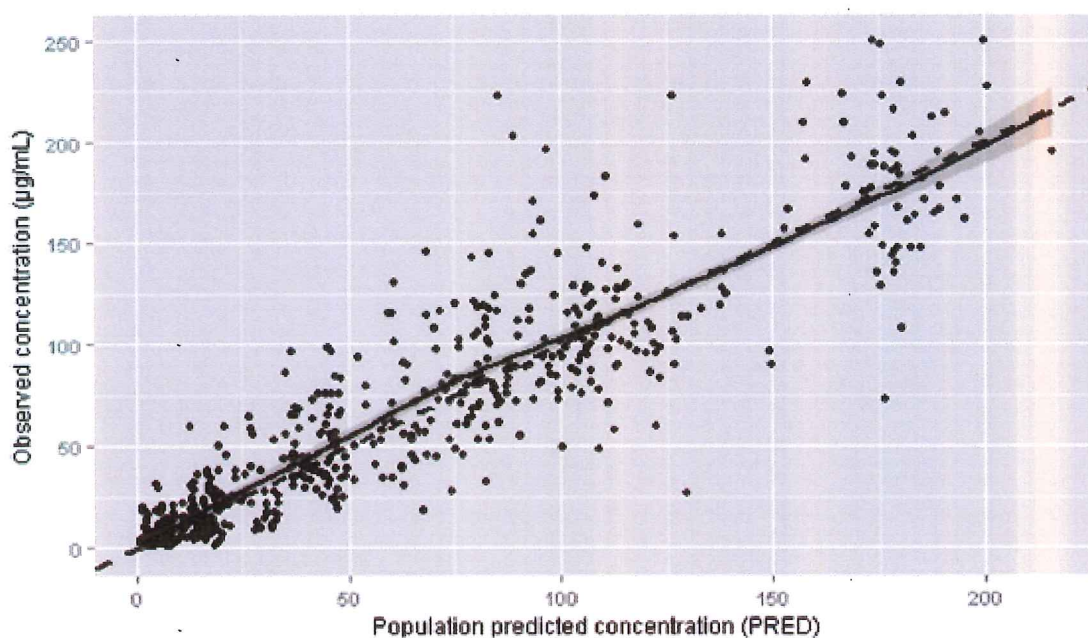
表 3. 最終モデル

Model	Estimated level
CL(L/h)	$0.395 * [-0.09 + 1.09 * \{1 - \exp(-0.00958 * PMA)\}]$ $* wt^{0.75} * (SCR/0.6)^{-0.392}$
Vss (L)	$0.406 * wt * (GA/30)^{-0.548}$
Intersubject variability	
CL	31.8%
Vss	22.2%
Residual variability	66.3%

CL; Clearance, Vss; Volume of steady state, PNA; Post natal age (days), WT; weight (kg),
GA; Gestational age , SCR; Serum creatinine

図 3. 最終モデルによる予測値と実測値の関係

a. PRED vs 実測値



b. IPRED vs 実測値

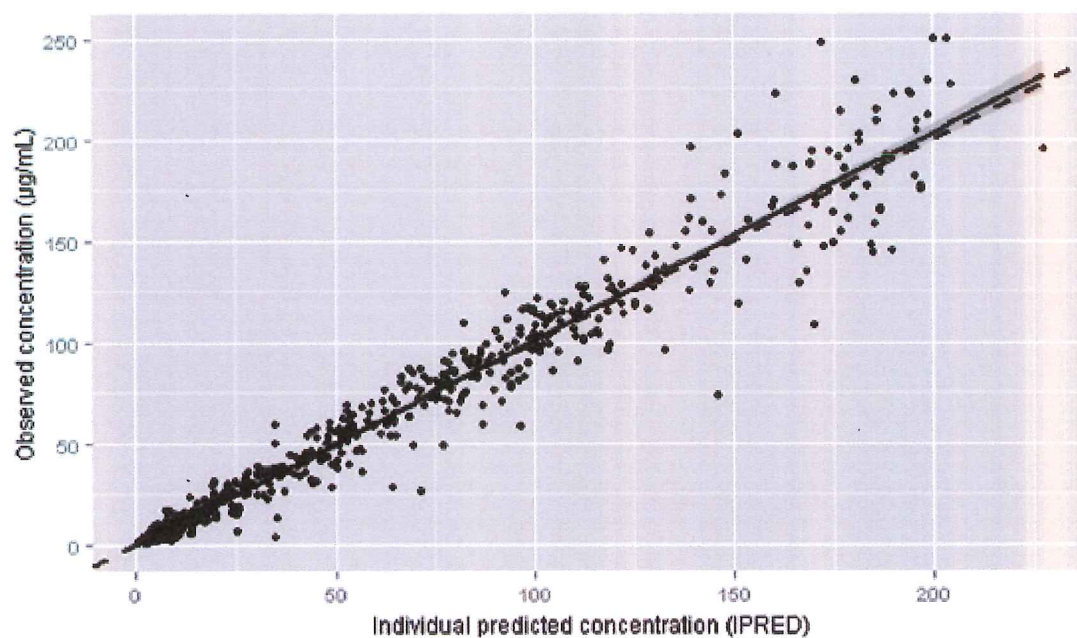


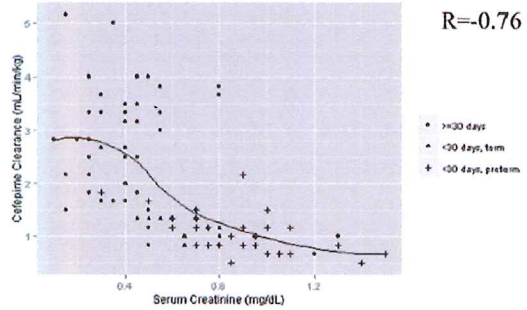
表 4. Bootstrap 法による最終モデルの評価

	Final estimate±SE	Bootstrap validation (n=1000)
		Median (95% CI)
θ1 (L/h/kg ^{0.75})	0.395±0.049	0.396 (0.315 to 0.550)
θ2 (L/kg)	0.406±0.023	0.404 (0.361 to 0.451)
θ3	0.460±0.020	0.452 (0.002 to 0.487)
θ4 (L/h/kg ^{0.75})	0.575±0.049	0.580 (0.488 to 2.570)
θ5	0.705±0.039	0.705 (0.598 to 0.785)
θ6	1.09±0.087	1.09 (0.945 to 1.320)
θ7	0.010±0.003	0.010 (0.004 to 0.016)
θ8	-0.392±0.101	-0.396 (-0.409 to -0.191)
θ9	-0.548±0.221	-0.555 (-1.01 to -0.106)
%ωCL	31.80±12.90	30.4 (25.1 to 35.8)
%ωVss	22.20±12.60	21.1 (14.1 to 28.7)
%σ	66.30±37.30	66.1 (48.6 to 98.8)

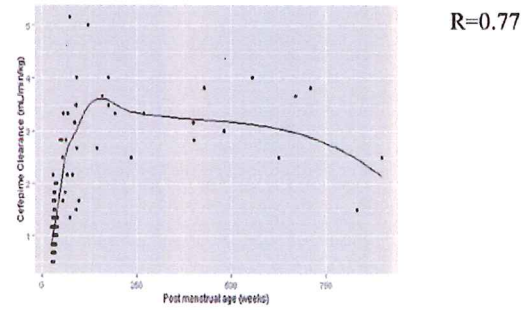
Success rate=86.9%

図 4. 薬物動態パラメーターと共変量の関係

a. Serum creatinine vs cefepime clearance



b. Post menstrual age vs cefepime clearance



c. Gestational age vs cefepime volume of distribution

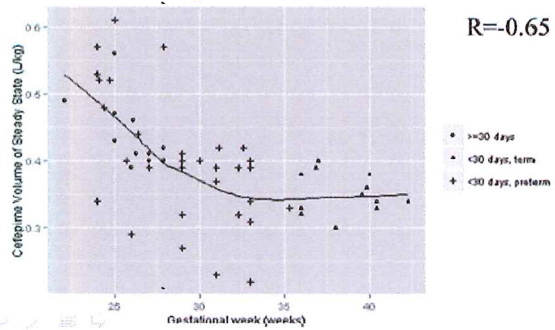


表 5. 年齢ごとの薬物動態パラメーター

	年齢グループごとの平均値(±SD) ^a			
	全年齢	小児	新生児(正期産)	新生児(早産)
患者数	91	47	12	32
CL (ml/min/kg)	1.86±1.12	2.59±1.10	1.24±0.30	1.03±0.40
Vss (L/kg)	0.38±0.08	0.37±0.07	0.35±0.03	0.40±0.10
T1/2 (β) (h)	3.53±2.06	2.45±1.77	3.59±0.61	5.09±1.80
Css min ^b (μg/ml)	16.07±18.77	6.38±13.40	15.42±6.72	30.56±19.52
Css max ^b (μg/ml)	181.04±27.50	171.89±23.47	192.92±19.64	190.02±31.25

- a. 小児: ≥ 日齢30日、新生児(正期産): < 日齢30日、在胎週数 ≥ 36週、新生児(早産): < 日齢30日、在胎週数 < 36週
b. 実際の投与量を使用して算出した。全年齢: 48.8±4.7mg/kg/dose, 小児: 48.2±5.9mg/kg/dose, 新生児(正期産): 49.9±0.2mg/kg/dose, 新生児(早産): 49.2±3.3mg/kg/dose

表 6. 過去の報告との比較

Parameter	Mean value (±SD) by method and patient age and gender						
	Population PK			Noncompartmental method (Barbhaiya et al.)			
	Current study (n=95)		Lima-Rogel et al (n=31)	Young adult ^d (n=24)		Elderly adult ^e (n=24)	
	≥ 30 days (n=47)	<30days (n=44)	6-58 days	Male	Female	Male	Female
CL (ml/min/kg)	2.59 ± 1.10	1.08 ± 0.38	1.20 ± 0.49	1.54 ± 0.22	1.56 ± 0.22	1.11 ± 0.12	1.22 ± 0.19
V or Vss (L/kg)	0.37 ± 0.07	0.39 ± 0.09	0.41 ± 0.12	0.21 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.23 ± 0.03	0.24 ± 0.06
t1/2 (h)	2.45 ± 1.77 ^b	4.68 ± 1.69 ^b	4.32 ± 1.8	2.26 ± 0.51	2.15 ± 0.33	3.05 ± 0.50	2.92 ± 0.38
Css min (μg/ml) ^b	6.38 ± 13.40	26.43 ± 18.24	18.39 ± 13.3 ^c	N/A	N/A	N/A	N/A
Css max (μg/ml) ^b	171.89 ± 23.47	190.81 ± 28.36	120.9 ± 38.5 ^c	N/A	N/A	N/A	N/A

CL, clearance; V, volume of distribution; Vss, steady-state volume of distribution; Css min, minimum concentration at steady state; Css max, maximum concentration at steady state; t1/2, half life

a. Actual milligram doses that patients received were used for estimation. Dosing intervals were set as q12h for estimation. Actual milligram doses that patients received were 48.2±5.9 mg/kg/dose (pediatric; age ≥ 30 days) and 49.4±2.8mg/kg/dose (neonates; age < 30 days)

b. Elimination half life, c. Dose of 50mg/kg q12, d. Mean age, 31.5 years. e. Mean age, 68 years

図 5. モンテカルロシミュレーションによる Time above MIC の目標達成率

