

Personalized Dosage Regimen of Ceftazidime-Tazobactam (Cef-Taz)

Nanfang Hong¹ Zijia Chen¹

¹Honz Research Institute of Pharmacometrics and Industrial Engineering, Guangzhou, China

Result

We derived maximal single dose and minimal dosing interval of Cef-Taz for patients with different physiological parameters and for caregivers with various intended infusion duration time. In caregivers' convenience to look up personalized dosage regimen for patients, a **WebApp** was therefore developed. Scan the QR code and use our App with ease!



Figure 1: Cef-Taz Dosing App

Introduction

康芝药业产品“他他®”是头孢他啶（Ceftazidime）他唑巴坦钠（Tazobactam Sodium）按质量比3:1制成的注射用复方制剂。其中头孢他啶是抗生素，他唑巴坦钠是β-内酰胺酶抑制剂，两者组合用于治疗耐药细菌感染。

此前，已知他他®的成人用量为每次2.4g、每日两次，现拟推出儿童用法用量。根据CDE指南《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》，对于抗生素治疗细菌感染来说，成人与儿童：

- 疾病进程相似；
- 对于干预的反应相似；
- 浓度-反应关系相似（本品为注射给药，没有成人和儿童之间的生物利用度差异）

因此本工作的核心是依据他他®的生物转化过程，计算他他®的儿童剂量，使其在儿童人群达到与成人相似的PK水平（相似的暴露量，即相似的C_{max}和AUC值）。

Method

Cef和Taz在药用剂量范围内PK均呈线性[1, 9]。Cef完全从肾以原形排泄[1]。Taz有80%从肾以原形排泄[2]，另有20%被代谢为无药物活性的水解代谢物M1[4]。在肾排泄过程中，OAT1转运体被Cef与Taz所共用[6, 2]，因此Cef与Taz的复方清除率可能会因为竞争作用低于单方清除率。

我们采集了12名中国受试者（平均体重61.58kg，平均年龄22.42岁，平均身高172.5厘米）单方Cef 1800mg、单方Taz 600mg、复方Cef 1800mg + Taz 600mg的PK数据。为了探究Cef和Taz的药物相互作用，二房室模型的V₁、V₂、Q由单、复方PK数据同时拟合，而CL由单、复方PK数据各自拟合，结果如表1所示

参数	单位	单Cef	复Cef	单Taz	复Taz
V1	L	9.45		14.8	
V2	L	4.79		24.7	
Q	L/hr	7.07		13.1	
CL	L/hr	6.73	6.44	20.8	19.3

Table 1: 他他®群体PK分析结果

假设Cef和Taz的表观分布容积并不因为单复方而有差异，其单复方的PK差异仅仅是因为共用排泄转运体所致，则我们群体PK结果显示，Cef与Taz的复方清除率确实略微低于单方清除率。从数值来看，可以认为排泄转运体对排泄的贡献很小，我们可以进一步假设Cef和Taz全部由肾小球滤过排泄，因此其总体清除率CL等同于肾清除率CL_R，并且如公式1所示：

$$CL = CL_R = (GFR \cdot f_{u,p} + CL_{Active\ Secretion})(1 - F_R) \quad (1)$$

其中GFR为肾小球滤过速率， $f_{u,p}$ 为血浆中药物游离百分比，CL_{Active Secretion}为肾主动分泌速率， F_R 为重吸收回收率， $(1 - F_R)$ 为考虑了重吸收后的排泄率。由于Cef和Taz没有参与肾主动分泌过程（见FDA批准的Ceptaz®说明书），因此CL_{Active Secretion} = 0，得到 $CL = GFR \cdot f_{u,p} \cdot (1 - F_R)$ 。而Cef和Taz的血浆蛋白结合率都不高（分别为5-23%和20-23%），因此虽然新生儿和婴幼儿的血浆总蛋白较成年人为低，但该因素对本品的PK影响不大。Cef的重吸收在药用剂量范围内可以忽略[10]，Taz未见报道有重吸收。因此，可以假设成人与儿童的 $f_{u,p}$ 和 $(1 - F_R)$ 不变。综上，本房室模型的跨年龄推断可以简化为：

- $V \propto BW$
- $Q \propto BW^{0.75}$
- $CL \propto GFR$

如果知道儿童的体重BW和肾小球滤过率GFR，就可以直接代入。如果其中任何一个无法知道，可以使用其年龄的平均值代入。

[3]整理了中国儿童（0-18岁）各性别、各年龄的体重分布。假定18岁以后体重为恒定值，由于12例受试皆为男性，因此取18岁男性体重中位数61.4kg为参照点。给定性别和年龄可以在表中找到中位值，那么V和Q的转换如公式2、3：

$$V_{儿童} = V \cdot \frac{BW}{61.4} \quad (2)$$

$$Q_{儿童} = Q \cdot \left(\frac{BW}{61.4}\right)^{0.75} \quad (3)$$



Personalized Dosage Regimen of Ceftazidime-Tazobactam (Cef-Taz)

Nanfang Hong¹ Zijia Chen¹

¹Honz Research Institute of Pharmacometrics and Industrial Engineering, Guangzhou, China

Method

[8]拟合了比利时儿童（中国儿童的数据未见报道）的各年龄GFR中位数（0-14岁），得出：

$$GFR_{\text{儿童}} = 1.45 \cdot \text{Month} + 5.54 \quad (0-11 \text{ months})$$

$$GFR_{\text{儿童}} = 5.33 \cdot \text{Age} + 18.9 \quad (1-14 \text{ years})$$

我们假设正常成年人的GFR为125 mL/min，则对应上述公式的20岁（假定可以外推至20岁，且20岁以后恒定不变，男女之间的差异可忽略不计([5])）。同时我们假定不同人种即便GFR的绝对值不同，但是发育速率相同，那么我们可以得出中国儿童（0-20岁）的肾排泄药物的清除率转换公式4：

$$CL_{\text{儿童}} = CL \cdot \frac{GFR_{\text{儿童}}}{125} \quad (4)$$

经模拟得知2.4g BID的给药方案不会导致积蓄，因此 C_{max} 取首次给药后的瞬时浓度：

$$C_{\text{max,Cef}} = 141 \text{ mg/L}$$

$$C_{\text{max,Taz}} = 25.1 \text{ mg/L}$$

由于本房室模型属于线性系统，因此AUC值为公式5：

$$AUC = \frac{Dose_{iv}}{CL} \quad (5)$$

此 $Dose_{iv}$ 若为累计总剂量，则AUC值为累计总AUC值。如上一章所述，我们假定Cef和Taz都满足 $CL \propto GFR$ ，因此为保证儿童AUC值与成人AUC值相等，只需保证 $Dose_{iv} \propto GFR$ 。同时，为保证儿童的 $C_{\text{max,儿童}}$ 不会高于成人的 C_{max} ，我们在总剂量确定的情况下再调整单次给药剂量、给药间隔时间以及给药次数。

基于以上，计算他他®的儿童给药方法如下：

- 通过公式2-4，计算 $CL_{\text{儿童}}$ 、 $V_{\text{儿童}}$ 、 $Q_{\text{儿童}}$ ；
- 给定静脉滴注时长 T_{inf} ，计算单次给药最大剂量 $Dose_{iv,\text{max,单次,儿童}}$ 和最短给药间隔 $\tau_{\text{min,儿童}}$ ，使得再次给药前Cef和Taz的血药浓度同时满足：

$$1\% \leq \frac{C_{\text{Cef}}}{C_{\text{max,Cef}}} \leq 100\% \quad (6)$$

$$1\% \leq \frac{C_{\text{Taz}}}{C_{\text{max,Taz}}} \leq 100\% \quad (7)$$

- 我们假设该儿童在同样病程的成人身上所需的累计总剂量为 $Dose_{iv}$ ，则该儿童所需的累计总剂量占成人总剂量百分比为：

Kidney Damage

[7]提到针对中国人MDRD公式，可根据血清肌酐浓度Scr (mg/dL)、年龄Age (yrs)，计算肾小球滤过率GFR (mL/min)：

$$GFR = \begin{cases} 175 \cdot Scr^{-1.234} \cdot Age^{-0.179} \cdot 0.79 & \text{if male} \\ 206 \cdot Scr^{-1.234} \cdot Age^{-0.227} \cdot 0.803 & \text{if female} \end{cases} \quad (10)$$

[3]提出通过血清肌酐浓度Scr (mg/dL)、年龄Age (yrs)、体重BW (kg)，计算肌酐清除率Ccr (mL/min)的公式：

$$Ccr = \begin{cases} \frac{(140 - Age) \cdot BW}{72 \cdot Scr} & \text{if male} \\ \frac{(140 - Age) \cdot BW}{72 \cdot Scr} \cdot 0.85 & \text{if female} \end{cases} \quad (11)$$

两式联立，可通过年龄Age (yrs)、体重BW (kg)、GFR (mL/min)，计算Ccr (mL/min)，取两位有效数字：

$$Ccr = \begin{cases} \frac{GFR^{0.81} \cdot (140 - Age) \cdot BW}{3909} \cdot Age^{0.145} & \text{if male} \\ \frac{GFR^{0.81} \cdot (140 - Age) \cdot BW}{3909} \cdot Age^{0.184} \cdot 0.735 & \text{if female} \end{cases} \quad (12)$$

当病患需要获得更精确的GFR值，尤其是对于肾功能受损人群时，可通过此公式转换。

Conclusion & References

The personalized dosage regimen of Cef-Taz was provided. The validation and refinement of our algorithm is in process. Scan QR code and see references



Figure 2: References

