

【総 説】

薬理学的観点からみた PK-PD 理論とブレイクポイント

猪 川 和 朗

広島大学大学院医歯薬学総合研究科臨床薬物治療学*

(平成 23 年 11 月 11 日受付・平成 23 年 11 月 29 日受理)

抗菌薬の薬物動態 (pharmacokinetics : PK) と薬力学 (pharmacodynamics : PD) に関する理論をふまえたブレイクポイントとは、PK の変動を考慮した確率論的シミュレーションにより治療効果を予測したうえで設定された MIC 値のことである。設定時に PK-PD パラメータの目標値を達成する確率を有効率と読み替える点が特徴的である。抗菌薬ごとに 1 つの値 (1 回用量・単一投与法での値) として決まっているのではなく、同一抗菌薬でも投与法、さらには患者特性や感染巣 (移行部位) によって変化させる。このため、原因菌 MIC (測定値または推定値) 以上の PK-PD ブレイクポイント値を有する抗菌薬とその投与法を選択することで、最適な抗菌薬治療を実現しうる。PK-PD ブレイクポイントは発展途上であるものの、抗菌薬治療を個別最適化する新しい意思決定基準としての役割が期待され、国内外の学術団体・機関レベルで検討されつつある。今後は、その臨床的有用性や限界を検証していくことが重要である。

Key words: PK-PD, breakpoint

抗菌薬の基礎的・臨床的研究により、その薬物動態 (pharmacokinetics : PK) と薬力学 (pharmacodynamics : PD) に関する理論が体系化されてきた。薬物濃度依存作用を示すアミノグリコシド系薬などでは最高薬物濃度の MIC に対する比 (C_{max}/MIC) が、薬物暴露時間依存作用を示す β -ラクタム系薬などでは薬物濃度の MIC を上回る時間 ($T > MIC$ [% of 24 h]) が、またキノロン系薬などでは薬物濃度-時間曲線下面積の MIC に対する比 (AUC/MIC) が、それぞれ PK-PD パラメータとして、抗菌効果と相関する^{1,2)}。このような抗菌薬の PK-PD 理論にもとづき、効果判定の域値として設定された最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) が、PK-PD 理論をふまえたブレイクポイント (PK-PD ブレイクポイント) である。

ブレイクポイントとしては、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の定めるもの³⁾が、国際的に最も有名で最も利用されている。しかし、海外での用法用量にもとづいているため、日本国内への適用性という点で問題が残る。この点で、国内独自に定められた日本化学療法学会の臨床ブレイクポイント^{4,5)}は有用である。しかし、呼吸器感染症、敗血症、尿路感染症のみに限定されており、1 回用量・単一投与法のみでの値しか設定されていないという限界があった。一方、抗菌薬の PK-PD 理論の発展に伴って、さまざまな用法用量 (投与法) ごとで設定可能な PK-PD ブレイクポイントが注目されてきた。

ブレイクポイント設定上の特徴としては、患者個体間での

PK の変動を考慮した確率論的アプローチにより「PK-PD パラメータの目標値を達成する確率」を算出し、それを「有効率」と読み替える点にある。この効果予測には、モンテカルロ法によるランダムサンプリングを利用した分布推定 (「モンテカルロシミュレーション」と呼称されている) が用いられる。PK-PD ブレイクポイントの種類については、学術論文⁶⁻⁸⁾や書籍⁹⁻¹¹⁾で発表され、現在の標準となっている「標準的 PK-PD ブレイクポイント」のほかに、筆者らが報告している、患者の特性を考慮した「個別化 PK-PD ブレイクポイント」^{12,13)}や作用標的部位を考慮した「感染部位別 PK-PD ブレイクポイント」¹⁴⁻¹⁷⁾がある。

1. 標準的 PK-PD ブレイクポイント

カルバペネム系薬である meropenem を例として、一般的な算出方法を Fig. 1 に示す。まず、meropenem の母集団 PK パラメータ (薬物クリアランスや分布容積など) の平均と分散を設定する。続いて、投与法すなわち 1 回用量、1 日あたりの投与回数、点滴時間を設定する。これらの条件設定にもとづいて、モンテカルロ法ランダムサンプリングにより、10,000 例の母集団 PK パラメータセットを生成させて、10,000 例の薬物血中濃度 (遊離形濃度) 推移を発生させる。この濃度推移に対して、MIC を $0.063 \mu\text{g/mL}$ から $128 \mu\text{g/mL}$ まで順次増加させていく。その結果、例えば 0.5 g の 1 日 3 回投与に対して MIC が $1 \mu\text{g/mL}$ の時、Fig. 1 に示すような $T > MIC$ の度数分布図 (10,000 例) が発生したとする。Meropenem の最

*広島県広島市南区霞 1-2-3

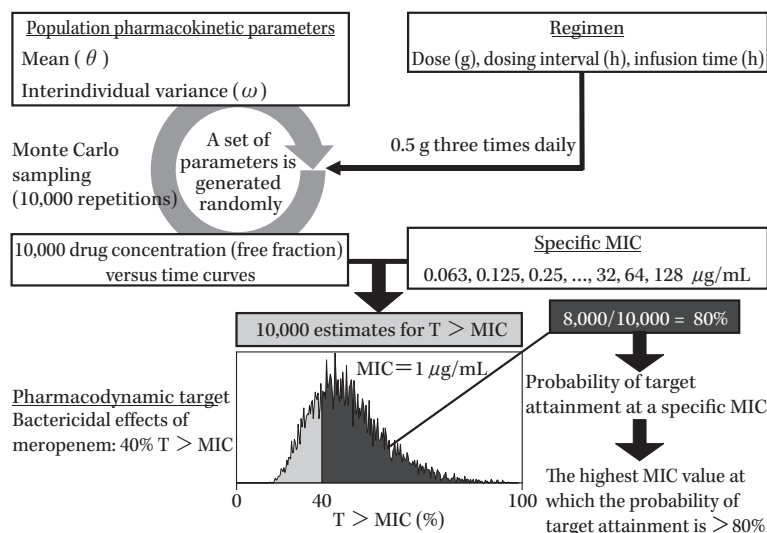


Fig. 1. Schematic diagram of PK-PD breakpoint determination with “Monte Carlo simulation” to predict the probability of attaining a pharmacodynamic target at a specific MIC.

Table 1. “Conventional” PK-PD breakpoints for meropenem regimens

Meropenem regimen (0.5-h infusion)	PK-PD breakpoint ($\mu\text{g/mL}$)
0.5 g twice daily	0.5
0.5 g three times daily	1
1 g twice daily	1
1 g three times daily	2

大殺菌効果発現に必要な 40% $T > \text{MIC}$ をパラメータ目標値とすれば、40% 以上の例数が 8,000 例であった場合には 80% と算出される。このようにして、特定の MIC における PK-PD パラメータ目標達成確率が算出されていく。この確率を有効率と読み替え、80% の有効性を達成できる最大の MIC を、PK-PD ブレイクポイントとして最終的に決定する。なお、PK-PD パラメータ目標達成確率の基準については、日本化学療法学会臨床ブレイクポイントで採用されている 80% が一般的と考えられるが、国外では 90% が採用されていることが多い^{18,19)}。

このようにして設定された「標準的 PK-PD ブレイクポイント」(Table 1)は、meropenem 以外にも多くの抗菌薬で、書籍^{9,10)}に一覧表として示されている。

II. 個別化 PK-PD ブレイクポイント

「標準的 PK-PD ブレイクポイント」では、薬物動態に及ぼす患者の因子が考慮されていないという点で問題が残る。ここに、患者の特性を考慮し個別化された PK-PD ブレイクポイントの意義がある。

Meropenem の薬物クリアランスは腎機能 (クレアチニンクリアランス: Ccr) に、中心コンパートメント分布

容積は体重に大きく影響を受ける¹²⁾。例えば、Ccr が高い・低い、体重が大きい・小さいの組み合わせで、4つの典型患者を想定すると (Fig. 2), meropenem 0.5 g を 0.5 時間で点滴静注した後の血中濃度推移は、典型患者 A, B, C, D の間で大きく異なる。その結果、MIC を $4 \mu\text{g/mL}$ とした場合の $T > \text{MIC}$ も、患者間で 30.7% から 70.5% と大きく異なる。

これら 4つの典型患者における目標達成確率-MIC グラフ (Fig. 3) にもとづいて、80% を達成できる最大の MIC を投与方法ごとに定めたのが「個別化 PK-PD ブレイクポイント」(Table 2)である。同じ 0.25 g の 1日 2回投与であっても、患者の特性によって $0.125 \mu\text{g/mL}$ から $1 \mu\text{g/mL}$ と大きく異なることがわかる。

III. 感染部位別 PK-PD ブレイクポイント

薬物血中濃度を用いた PK-PD 解析では、定常・平衡状態において体液中・組織中濃度 (遊離形) が、血中濃度 (遊離形) と等しくなる仮定で解釈されており、一定の合理性はあると考えられる。しかし、抗菌効果とより相関するのは、菌に作用する感染部位での薬物濃度である。したがって可能ならば、体液中・組織中薬物濃度にもとづくことが、より直接的かつ正確であり、抗菌薬の作用標的となる感染部位での PK-PD にもとづいたブレイクポイントが、より重要となる。

Meropenem 0.5 g を 0.5 時間で点滴静注した後の腹水中濃度推移²⁰⁾および脳脊髄液中濃度推移²¹⁾を Fig. 4 に示す。Meropenem の腹水への移行は急速かつ良好であったのに対し、脳脊髄液への移行および消失は緩やかであり、移行量も AUC (血漿/脳脊髄液) 比で 0.1 以下であった。これらの濃度データを解析して得られた母集団 PK パラメータを用い、腹水中濃度または脳脊髄液中濃度に

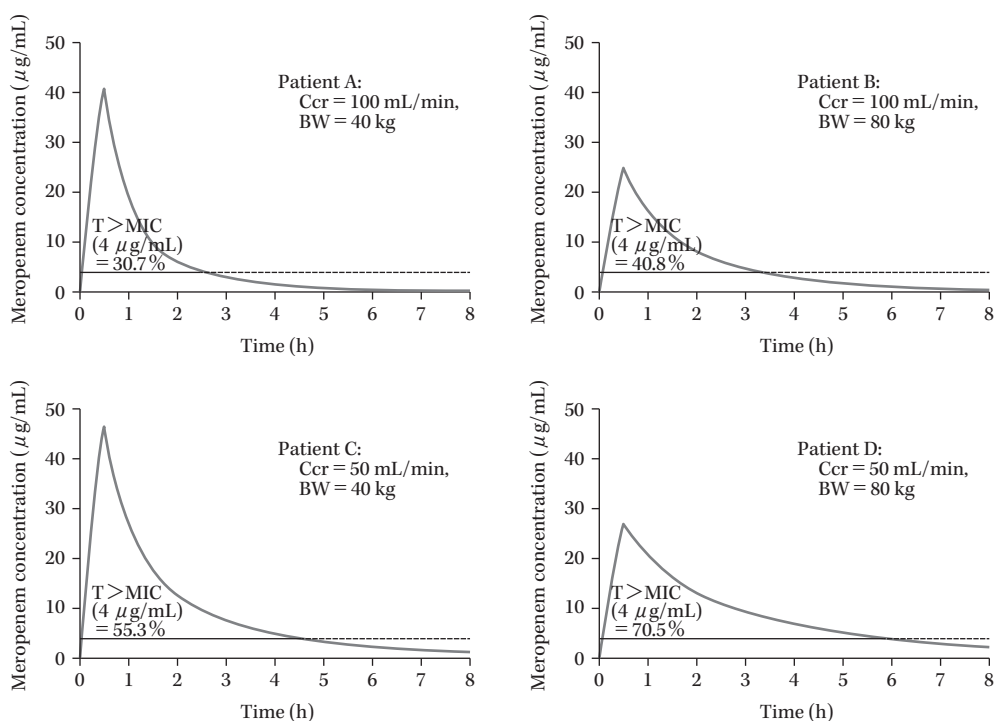


Fig. 2. Simulated plasma drug concentrations in four typical patients (A, B, C and D) after a 0.5-h infusion of 0.5 g meropenem. The dotted line represents a MIC of 4 $\mu\text{g/mL}$. Ccr, creatinine clearance; BW, body weight.

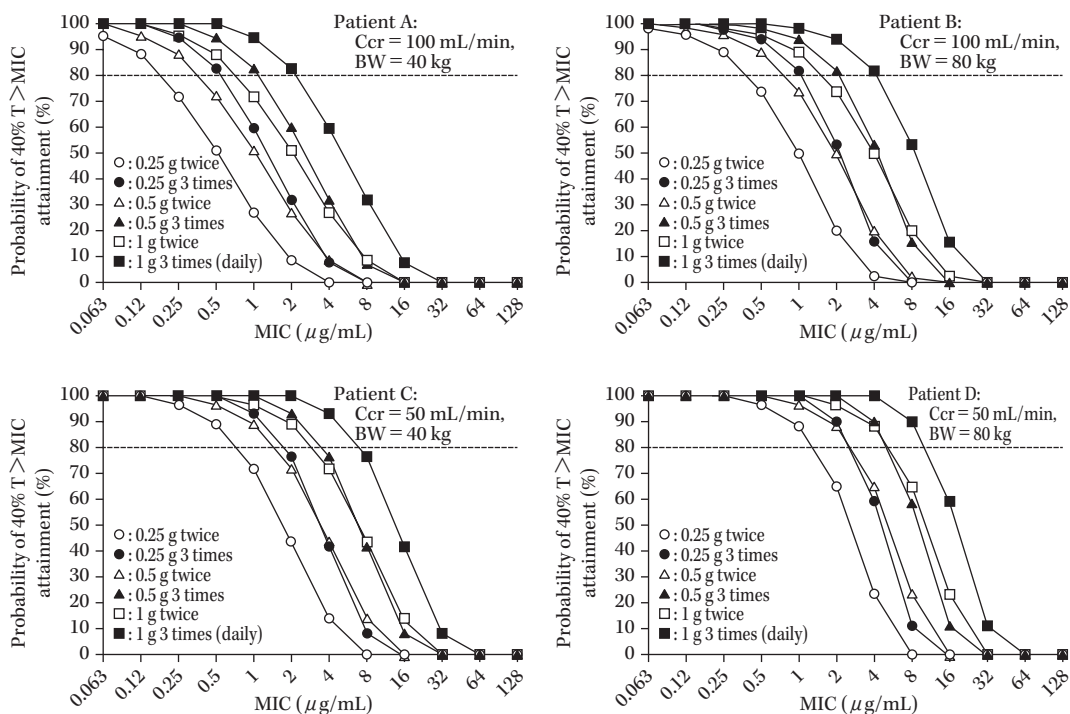


Fig. 3. Probabilities of 40% $T > \text{MIC}$ attainment in four typical patients using twice and three times daily regimens of meropenem (0.5-h infusions). Ccr, creatinine clearance; BW, body weight.

もとづいた部位特異的なシミュレーションを行うことで設定されたのが「感染部位別 PK-PD ブレイクポイント」

(Table 3) である。

患者特性の条件を揃えるため、血中濃度ベースでの「個

Table 2. "Personalized" PK-PD breakpoints for meropenem regimens in four typical patients

Meropenem regimen (0.5-h infusion)	PK-PD breakpoint ($\mu\text{g/mL}$)			
	Patient A (Ccr = 100 mL/min, BW = 40 kg)	Patient B (Ccr = 100 mL/min, BW = 80 kg)	Patient C (Ccr = 50 mL/min, BW = 40 kg)	Patient D (Ccr = 50 mL/min, BW = 80 kg)
0.25 g twice daily	0.125	0.25	0.5	1
0.25 g three times daily	0.5	1	1	2
0.5 g twice daily	0.25	0.5	1	2
0.5 g three times daily	1	2	2	4
1 g twice daily	0.5	1	2	4
1 g three times daily	2	4	4	8

Ccr, creatinine clearance; BW, body weight.

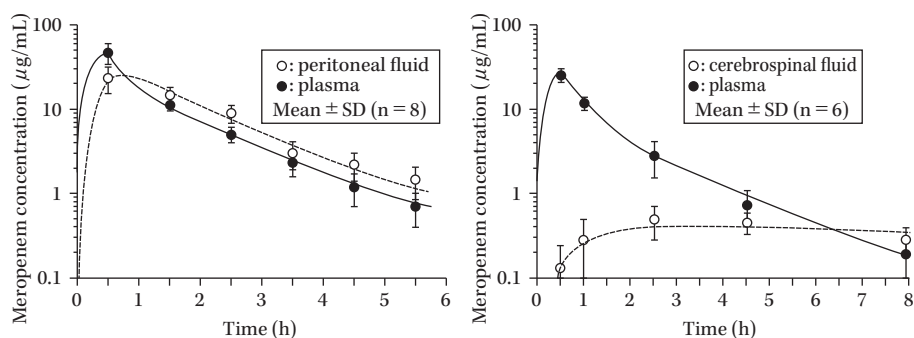


Fig. 4. Observed drug concentrations in plasma, peritoneal fluid and cerebrospinal fluid after a 0.5-h infusion of 0.5 g meropenem. The simulation curves were illustrated using the mean population pharmacokinetic parameters.

Table 3. "Infection-site-specific" PK-PD breakpoints for meropenem regimens

Meropenem regimen (0.5-h infusion)	PK-PD breakpoint ($\mu\text{g/mL}$)	
	Peritoneal fluid*	Cerebrospinal fluid**
0.25 g twice daily	0.5	0.031
0.25 g three times daily	1	0.063
0.5 g twice daily	1	0.063
0.5 g three times daily	2	0.125
1 g twice daily	2	0.125
1 g three times daily	4	0.25

*: Study patient characteristics: creatinine clearance = 101.4 mL/min and body weight = 56.2 kg (mean values).

** : Study patient characteristics: creatinine clearance = 92.6 mL/min and body weight = 56.8 kg (mean values).

別化 PK-PD ブレイクポイント」(Table 2) における典型患者 B での値と比較すると、腹水中濃度ベースの PK-PD ブレイクポイントは、血中濃度ベースの値よりも同等またはそれ以上である。これに対し、脳脊髄液中濃度ベースの PK-PD ブレイクポイントは、血中濃度ベースの値に比べて、非常に低い値となっている。これらの違いは、各部位への薬物移行性を反映したものである。したがって、感染部位への移行性が低い抗菌薬においては、血中濃度ではなく感染部位濃度にもとづいた PK-PD ブレイクポイントを設定していくことが重要である。

IV. PK-PD ブレイクポイントの意義・役割

PK-PD ブレイクポイントの意義や役割は何であろうか。CLSI ブレイクポイントは、主に細菌側に視点を置いたものであり、薬剤感受性試験の結果判定として、被検菌がその抗菌薬に対して感性的か耐性的かを区別する基準として働く。これに対し、PK-PD ブレイクポイントは、抗菌薬側に視点を置いたものである。PK-PD ブレイクポイント \geq 原因菌 MIC 値の関係であれば、その投与法は有効と判断し、PK-PD ブレイクポイント $<$ 原因菌 MIC 値の関係であれば、その投与法は無効と判断する基準として

働く。日本化学療法学会臨床ブレイクポイントと比較した場合、抗菌薬ごとに1つの値(1回用量・単一投与法での値)として決まっているのではなく、同一抗菌薬でも投与法によって変化する点の特徴である。このため、原因菌 MIC (測定値または推定値) 以上の PK-PD ブレイクポイント値を有する抗菌薬とその投与法を選択することで、患者に個別の至適な抗菌薬治療の実現が可能になると期待される。今後は、患者の特性を考慮した「個別化 PK-PD ブレイクポイント」や作用標的部位を考慮した「感染部位別 PK-PD ブレイクポイント」を整備し、より適切な PK-PD ブレイクポイントを示していくことが重要な方向性である。

V. PK-PD ブレイクポイントに関する動向

すでに独自のブレイクポイントを設定している国内外の学術団体・機関は、PK-PD ブレイクポイントをどのように捉え、位置づけているのであろうか。日本化学療法学会は2010年4月にあらためて臨床ブレイクポイントを公開した際、抗菌薬の投与法がPK-PD理論により大きく変化したこと、今後PK-PDブレイクポイントを検討していくことを示した。

http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/breakpoint_data.html

欧州臨床微生物感染症学会の European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) は、PK-PD理論をふまえたブレイクポイントを設定し始め、“non-species-related breakpoint” との名称で2010年4月から公開している (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)。その位置づけについては、各抗菌薬で菌種ごとに設定された“clinical breakpoint”がない場合のみ補足的に使用すると明記している。一方、国際機関の CLSI では、各抗菌薬で菌種ごとに1つずつ合議制で決めてきたブレイクポイント値を計算で求めた PK-PD ブレイクポイント値と比較検討するという作業を行っている。特に重要な論点となっているのは、ブレイクポイントが投与法によって変化する、すなわち各抗菌薬に複数のブレイクポイントを設定するかという点である。

http://www.clsi.org/Content/NavigationMenu/Committees/Microbiology/AST/January2011PKPDWorkshop/January_2011_PK_PD_W.htm

このように PK-PD ブレイクポイントまたはその土台となっている PK-PD 理論の導入が、学術団体・機関で本格的に検討されている段階にある。

VI. PK-PD ブレイクポイントの課題と展望

最後に、PK-PD ブレイクポイントの検討課題をいくつか示したい。

まず薬物動態の観点からは、健康成人での PK パラメータを用いている場合が多いが、感染症患者での薬物動態と異なる可能性がある。また、遊離形薬物濃度を基準とすべきだが、遊離形薬物濃度と総薬物濃度が混在し

たままシミュレーションが行われている現状がある。

次に抗菌効果の観点からは、PK-PD ブレイクポイントの設定根拠となる PK-PD パラメータの目標値が、菌種(グラム陽性/陰性、好気性/嫌気性など)によって異なる可能性がある。また、菌の生態(バイオフィーム形成時や深在性など)、宿主(患者の免疫状態など)によっても異なる可能性がある。

そして、細菌の耐性化は有効な抗菌薬治療を妨げることから、抗菌薬治療を最適化するには、耐性菌の出現を防止することが重要となる。このため、mutation prevention concentration (MPC) や mutant selection window (MSW) などの概念²²⁾が提唱されてきているが、未だ耐性菌出現防止に関する PK-PD パラメータや目標値は未確定である。

PK-PD ブレイクポイントは発展途上であるものの、抗菌薬治療を個別至適化する新しい意思決定基準としての役割が期待され、国内外の学術団体・機関レベルで検討されつつある。今後は、その臨床的な有用性や限界を検証していくことが重要である。

文 献

- 1) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-10
- 2) Ambrose P G, Bhavnani S M, Rubino C M, Louie A, Gumbo T, Forrest A, et al: Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 79-86
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. Vol. 31. M100-S21. CLSI, Wayne, Pennsylvania, 2011
- 4) 斎藤 厚, 稲松孝思, 岡田 淳, 小栗豊子, 菅野治重, 草野展周, 他: 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告—呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント—。日化療会誌 1994; 42: 905-14
- 5) 守殿貞夫, 河田幸道, 公文裕巳, 平井敬二, 広瀬崇興, 松本哲朗, 他: 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1997年)。日化療会誌 1997; 45: 711-26
- 6) 小松 方, 中村彰宏, 相原雅典, 島川宏一, 岩崎瑞穂, 長坂陽子, 他: Pharmacokinetics/pharmacodynamics parameter 算出プログラムの開発と MIC 値を活用した新しい感染症治療ガイドライン作成の試み—特に time above the MIC によって評価される抗菌薬を対象に—。Jpn J Antibiot 2003; 56: 697-704
- 7) 笹野正明, 堀 光広, 永田孝久: Pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) 理論を用いた薬剤感受性試験成績の報告について。医学検査 2008; 57: 190-4
- 8) 二木芳人, 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹: 第2回日本化学療法学会分離菌感受性調査 (2007年度) における呼吸器感染症分離菌の β -ラクタム系抗菌薬感受性に関する解析—PK/PD ブレイクポイントの観点から—。Jpn J Antibiot 2009; 62: 203-13
- 9) 三嶋廣繁, 戸塚恭一, 山口恵三: 抗菌薬の PK/PD データブック—投与レジメン選択の手引き—注射薬

- 編, ユニオンエース, 2007
- 10) 戸塚恭一, 三嶋廣繁, 宮崎修一, 森田邦彦, 山岸由佳: 日常診療に役立つ抗感染症薬の PK-PD, ユニオンエース, 2010
 - 11) 呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 成人院内肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 2008
 - 12) Ikawa K, Morikawa N, Uehara S, Monden K, Yamada Y, Honda N, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of doripenem in infected patients. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 276-9
 - 13) Ikawa K, Morikawa N, Ohge 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
 - 14) Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T: Development of breakpoints of carbapenems for intraabdominal infections based on pharmacokinetics and pharmacodynamics in peritoneal fluid. *J Infect Chemother* 2008; 14: 330-2
 - 15) Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T: Development of breakpoints of cepheims for intraabdominal infections based on pharmacokinetics and pharmacodynamics in the peritoneal fluid of patients. *J Infect Chemother* 2008; 14: 141-6
 - 16) Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Tsumura R, Shibukawa M, Iida K, et al: Considerations of meropenem dosage for bacterial meningitis based on pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 96-8
 - 17) Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Katagiri M, Kiya K, Isobe N, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in human cerebrospinal fluid. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 184-5
 - 18) DeRyke C A, Kuti J L, Nicolau D P: Reevaluation of current susceptibility breakpoints for Gram-negative rods based on pharmacodynamic assessment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 337-44
 - 19) Frei C R, Wiederhold N P, Burgess D S: Antimicrobial breakpoints for gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 621-8
 - 20) Soga Y, Ohge H, Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Sueda T: Peritoneal pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of meropenem in patients undergoing abdominal surgery. *J Chemother* 2010; 22: 98-102
 - 21) Tsumura R, Ikawa K, Morikawa N, 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: 615-21
 - 22) Drlica K, Zhao X: Mutant selection window hypothesis updated. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 681-8

Breakpoints and pharmacokinetics-pharmacodynamics in pharmacological aspects

Kazuro Ikawa

Department of Clinical Pharmacotherapy, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, Japan

The breakpoint, a criteria value of the minimum inhibitory concentration(MIC), has been developed based on pharmacokinetic(PK) and pharmacodynamic(PD) theory for antibacterial agents. To establish an agent's regimen, researchers have predicted the probability of attaining a target value for a PK-PD parameter which correlates with the agent's effects. The PK-PD breakpoint values are determined according to the dosing interval and infusion time as well as the single dose, and any variability in individual pharmacokinetics was accounted for by the use of a statistical simulation. When the MIC of a patient's causative pathogen is determined before or after therapy, PK-PD breakpoints can help in the selection of appropriate agents and in the design of their dosing regimens, based on the MIC value. The clinical implications of the PK-PD breakpoint values should be validated.