

## 【総説】

## 呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイントとPK-PD理論

平松和史<sup>1)</sup>・門田淳一<sup>2)</sup><sup>1)</sup>大分大学医学部附属病院感染制御部\*<sup>2)</sup>大分大学医学部総合内科学第二

(平成23年11月20日受付・平成23年12月12日受理)

近年の各種病原体の薬剤耐性化は、適切な抗菌薬選択を困難なものとしている。こうした医療環境においては原因菌の薬剤感受性試験の実施とその結果となる minimum inhibitory concentration (MIC) の解釈が临床上非常に重要となる。日本化学療法学会では海外とわが国における抗菌薬の使用状況や投与法の違いから独自のブレイクポイント作成の意義を重要視し、日本での臨床に則したブレイクポイントを設定した。一方で最近では pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) 理論が広く臨床の場にも浸透し、実際の投与に応用されている。本学会のブレイクポイントは、ある程度 PK-PD 理論を反映したブレイクポイントとなっているが、一部では相違が生じている。抗菌薬の治療効果をできる限り正確に推定可能で、さらに使いやすいブレイクポイントの必要性が高まっている今日、学会全体で今後のブレイクポイントのあり方について議論が必要である。

**Key words:** respiratory infection, sepsis, breakpoint, PK-PD

感染症治療において原因菌を特定し、その薬剤感受性を評価することは非常に重要である。最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) として薬剤感受性結果が得られてもその数値を感性和評価するのか、耐性と考えるのが問題となり、その基準がブレイクポイントである。日本化学療法学会では1994年にわが国独自の呼吸器感染症と敗血症のブレイクポイントを公表し、その後新規薬剤についても設定を行ってきた<sup>1-4)</sup>。本学会のブレイクポイントはわが国で通常用いられる投与量、投与方法によって臨床上有効性が担保される基準を目指して作成されている。

一方で近年の抗菌薬療法は耐性菌に対して次々と新しい薬剤を開発し臨床応用していくという時代ではなく、pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) に基づき、これまで用いられている薬剤の投与量や投与回数を変更することによって、より高い抗菌薬の効力を発揮させるという考えに変化せざるをえない状況にある。こうした投与方法の変化は、現在設定されている本学会のブレイクポイントと実際の臨床効果との間に相違を生じさせている可能性がある。

本稿においては本学会の呼吸器感染症と敗血症ブレイクポイント設定方法について概説し、その設定方法とPK-PD理論との違いや問題点を中心に記述し、今後の本学会のブレイクポイントのあり方について考察する。

### I. 呼吸器感染症・敗血症のブレイクポイントの概念と設定法

わが国の臨床現場では従来より CLSI (Clinical and

Laboratory Standards Institute : 旧 NCCLS ; National Committee for Clinical Laboratory Standards) の基準<sup>5)</sup>がブレイクポイントとして用いられてきたが、この基準は米国で使用されている薬剤や投与量、投与方法をもとに作成され、日本での抗菌薬使用状況に合致しないことが問題視されていた。こうした経緯から、わが国独自のブレイクポイントが1994年に設定された。このブレイクポイントは80%以上の臨床的有効性が期待されるMIC値を設定することとし、臨床効果を重視したブレイクポイントとなっている<sup>1)</sup>。このため感染症病態別に呼吸器感染症(肺炎、慢性気道感染症)、敗血症、尿路感染症(複雑性膀胱炎、複雑性腎盂腎炎)に分類し、おのおののブレイクポイントが決められている。

ブレイクポイント設定にあたってTable 1に示すような薬剤の動態、薬剤特性、患者病態がその抗菌力発現に関連することから、これらのなかから選択された因子をブレイクポイント設定に組み入れている。またもう一つの本学会呼吸器感染症・敗血症ブレイクポイントの特徴は、臨床成績によって各薬剤のブレイクポイント理論値が適切な数値となっているかを評価する過程がある点にある。このような検証を行うことによって可能な限り実際の臨床効果に則したブレイクポイントとなることを目指している。

#### 1. 呼吸器感染症ブレイクポイントの設定

呼吸器感染症のブレイクポイントは病態の違いから肺

\*大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

Table 1. Factors influencing the clinical response to antimicrobial agents<sup>6)</sup>

Human pharmacokinetics
Blood concentration: $C_{max}$ , $T_{1/2}$ , AUC, time above the MIC, etc.
Concentration at the site (or concentration in the specimen) in the healthy person, infected patient, pediatric patient, elderly patient, patient with hepatic and/or renal impairment
Protein binding
Methods of measurement of drug concentration
<i>In vitro</i> drug characteristics
Stability of drugs (dependence on culture medium or temperature)
Factors affecting MIC: testing methods, component and pH of medium
Antimicrobial characteristics (bactericidal or bacteriostatic, PAE)
Mechanisms of resistance
Patient factors
Compromised hosts
Severity of infection
Underlying diseases
Invasive medical devices

Table 2. Calculation formula for breakpoints<sup>6)</sup>

Breakpoint MIC for respiratory infection	$= C_m \times t \times R_{tr} \times A$
Breakpoint MIC for sepsis	$= C_m \times t \times 0.5 \times A$
Where $C_m$ is a factor determined by $C_{max}$ ;	
32:	$C_{max} > 400 \mu\text{g/mL}$
16:	$200 < C_{max} \leq 400$
8:	$50 < C_{max} \leq 200$
4:	$10 < C_{max} \leq 50$
2:	$1 < C_{max} \leq 10$
1:	$C_{max} \leq 1$
$t$ is a factor allowing for half-life differences;	
1:	$T_{1/2} > 3 \text{ hr}$
0.5:	$1 < T_{1/2} \leq 3$
0.25:	$T_{1/2} \leq 1$
$R_{tr}$ is a factor dependent on the ratio $R$ (= maximum concentration at the site/ $C_{max}$ ratio);	
4:	$R > 10$
2:	$1.2 < R \leq 10$
1:	$0.12 < R \leq 1.2$
0.5:	$0.012 < R \leq 0.12$
0.025:	$R \leq 0.012$
$A$ is a factor which takes into account the antimicrobial characteristics;	
2:	aminoglycosides
1:	$\beta$ -lactams (penicillins, cepheims, monobactams, carbapenems) and fluoroquinolones
0.5:	tetracyclines, macrolides, clindamycin

炎と慢性気道感染症に分類し、設定されている。薬物動態因子として半減期、最高血中濃度、臓器移行性を Table 2 に示す分類で定数化し、計算式に代入する。肺炎では最高肺組織内濃度/最高血中濃度比を、慢性気道感染症では最高喀痰中濃度/最高血中濃度比によりおのおのの定数を求め、臓器移行性定数として式に代入する。さらに薬剤特性として殺菌・静菌作用や post-antibiotic effect (PAE)の有無などから薬剤系統別に Table 2 に示すような設定値を計算式に代入し、ブレイクポイント理論値を算出する。こうした計算式で理論上のブレイクポイント

を算出することにより、PK-PD 理論にある程度沿った形でブレイクポイントは計算されるようになっている。また本学会ブレイクポイントの最大の特徴の一つである臓器移行性が考慮されることとなる。肺への移行性は薬剤によって大きく異なり、臓器移行性をブレイクポイント計算式に組み入れることは臨床効果を正確に推定するうえで重要である。

これまでに  $\beta$  ラクタム系薬 43 薬剤、ニューキノロン系薬 13 薬剤、マクロライド系薬 8 薬剤、アミノグリコシド系薬 10 薬剤、その他 9 薬剤の計 83 薬剤のブレイクポ

Table 3. Comparison between breakpoint of Japanese Society of Chemotherapy (JSC) and PK-PD breakpoint

Group	Drug	route	Dose (single)	JSC breakpoints for			PK-PD breakpoint*
				sepsis	pneumonia	chronic respiratory tract infection	
Penicillins	Ampicillin	IV	1.0 g	1	2	1	2
	Piperacillin-tazobactam	IV	2.5 g	1	2	1	2
Cephems	Cefotiam	IV	1.0 g	2	4	1	2
	Ceftazidime	IV	1.0 g	2	4	2	4
	Cefepime	IV	1.0 g	2	4	2	8
	Cefpodoxime proxetil	PO	200 mg	ND	1	0.5	1
	Cefditoren pivoxil	PO	200 mg	ND	1	0.5	1
	Cefcapene pivoxil	PO	100 mg	ND	0.5	0.25	0.25
Carbapenems	Meropenem	IV	500 mg	1	2	1	1
	Imipenem-cilastatin	IV	500 mg	1	2	1	2
Aminoglycosides	Gentamicin	IV	60 mg	ND	2	2	0.5
	Amikacin	IM	200 mg	ND	4	4	2**
	Arbekacin	IM	75 mg	ND	2	2	0.5**
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	IV	300 mg	1	4	2	0.25
	Ciprofloxacin	PO	200 mg	ND	2	2	0.25
	Moxifloxacin	PO	400 mg	ND	4	4	0.5

(μg/mL)

\* Referred from reference 9, PK-PD breakpoints showed a static end point of twice per day in  $\beta$ -lactams and AUC/MIC  $\geq 30$  in fluoroquinolones.

\*\* IV route

イントが設定されている。ただし対象菌は一般細菌であり、特殊な病態となることの多い、嫌気性菌などは検討課題とされている。

## 2. 敗血症ブレイクポイントの設定

敗血症のブレイクポイントの計算式では半減期、最高血中濃度、薬剤特性では呼吸器感染症ブレイクポイントと同様に各薬剤から規定された定数を式に代入する。敗血症では臓器移行性定数をすべての薬剤で0.5として算出する<sup>1)</sup>。敗血症に対して適応のない薬剤やアミノグリコシド系薬では敗血症ブレイクポイントは設定されていない。

## II. 各種ブレイクポイントと本学会ブレイクポイント

日本化学療法学会のブレイクポイント以外には CLSI<sup>6)</sup>と European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)<sup>7)</sup>のブレイクポイントが知られている。CLSI, EUCAST とともに基本的には菌種別にブレイクポイントが決められ、臓器や感染症別には設定されていない。例えば同じ *Klebsiella pneumoniae* でも尿から検出された場合も痰から検出された場合も同じブレイクポイントが表示される。薬剤の尿への移行性、痰や肺組織への移行性は異なっており、菌種でブレイクポイント进行分类すると臨床効果との相違が生じる可能性がある。CLSI では肺炎球菌のブレイクポイントで髄膜炎由来と非髄膜炎由来に分けペニシリンやセフェム系薬のブレイクポイントが設定されるようになった。こうした動向からも病態別のブレイクポイントは一つの重要な考え方である。

## III. 本学会ブレイクポイントの問題と課題

### 1. PK-PD 理論との整合性

近年特に本学会ブレイクポイントについて重大な問題となっているのが、PK-PD 理論との整合性である。PK-PD 理論の臨床現場への浸透によりニューキノロン系薬やアミノグリコシド系薬では AUC/MIC や Cmax/MIC がその効果発現には重要であり、その増大には1回投与量を多くし、投与回数を減少させるという投与法に変更されてきている。また  $\beta$  ラクタム系薬では投与回数を多くし time above MIC を上昇させる投与法が推奨されている<sup>8)</sup>。前項で記載したようにブレイクポイント計算式には最高血中濃度や半減期が定数化され代入されるため、ある程度 PK-PD 理論に沿った数値となっている。代表的な薬剤について日本化学療法学会ブレイクポイントと PK-PD 理論から導かれたブレイクポイントを比較してみると  $\beta$  ラクタム系薬やアミノグリコシド系薬では大きな差は認めない (Table 3)。一方で呼吸器感染症におけるニューキノロン系薬ではやや乖離が認められる。これはニューキノロン系薬の肺への臓器移行が良好であるため、薬物動態の指標を血中濃度から算出する PK-PD ブレイクポイントに比べ本学会でのブレイクポイント値は高く算出され、設定されている。

本学会のブレイクポイントの重要な問題点としては、投与回数が考慮されていないことが挙げられる。 $\beta$  ラクタム系薬では投与回数を多くすることで time above MIC は増加する。例えば1gを1日に2回投与する場合と1日3回投与する場合では治療可能な菌の MIC 値は上昇するが、現在の本学会ブレイクポイントでは通常投

Table 4. PK-PD breakpoint of meropenem<sup>9)</sup>

dose (g)	Infusion frequency per day	infusion time (h)	static end point: %time above MIC $\geq 30\%$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	maximum bactericidal end point: %time above MIC $\geq 50\%$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
0.5	2	0.5	1	0.25
0.5	2	3	2	0.5
0.5	3	0.5	2	1
0.5	3	3	4	2
0.5	4	0.5	4	2
0.5	4	1	4	2
1	2	0.5	2	0.5
1	2	3	4	1
1	3	0.5	4	2
1	3	1	4	2
1	3	3	8	4

Table 5. Evaluation of the calculated breakpoint of doripenem using clinical data<sup>11-13)</sup>

MIC of caused pathogens ( $\mu\text{g/mL}$ )	efficacy for pneumonia effective no./total no. (%)	efficacy for chronic respiratory tract infection effective no./total no. (%)
$\leq 0.025$	8/8 (100)	17/17 (100)
0.05	4/5 (80)	1/1 (100)
0.1	2/2 (100)	6/6 (100)
0.2	4/4 (100)	10/10 (100)
0.39	4/5 (80)	6/6 (100)
0.78	2/2 (100)	2/3 (67) calculated breakpoint
1.56	calculated breakpoint	2/2 (100)
3.13		
6.25		1/1 (100)

与回数でのみ設定され、PK-PD 理論が十分に反映されていない。メロペネムを例に見てみるとメロペネムの PK-PD ブレイクポイントでは投与量や投与方法によってブレイクポイントが異なる (Table 4)。本学会のブレイクポイントでは 1 回 0.5 g, 1 日 2 回の投与のみの設定で肺炎に対しては  $2 \mu\text{g/mL}$ , 慢性気道感染症や敗血症に対しては  $1 \mu\text{g/mL}$  となっている。実際の臨床の場では 1 回 0.5 g, 1 日 3 回投与などが行われているため、こうした投与回数の差も考慮したブレイクポイントを作成する必要があるかもしれない。

また PK-PD 理論では蛋白結合率が重視され、非結合体の薬剤濃度推移を計算上用いるが、本学会のブレイクポイントでは蛋白結合率は考慮されていない。British Society for Antimicrobial Chemotherapy のブレイクポイント計算式では蛋白結合率が考慮されており<sup>10)</sup>、本学会のブレイクポイント計算式でもこうした算出法を取り入れる必要性について検討を要する。

## 2. 臨床効果の検証

前述したようにブレイクポイント計算式で理論値を算出後、薬剤開発時の臨床試験の情報を各製薬会社からの協力も得て収集し、ブレイクポイント理論値の妥当性を検証している。しかしながら最近の臨床試験では理論値近辺の MIC 値を示す株が少ないことが問題である。Table 5 に DRPM のブレイクポイント検証時の臨床成績

(DRPM 0.25 g, 1 日 2 回投与時) を示す。臨床試験時に原因菌が分離され、その MIC が解析される症例は DRPM に限らず少ない。こうした状況は理論値が正確なブレイクポイントになっているかどうかを検証することが困難となることを示唆し、本学会ブレイクポイント策定における重要な特徴の一つの臨床効果推定の信頼性を低下させている可能性がある。この問題点を解決していくためには市販後の使用抗菌薬と感染症症例および原因菌 MIC, 有効率などの臨床情報収集を製薬会社と協力し学会として行っていくなどの方策を考える必要がある。

## 3. 本学会ブレイクポイントの利便性

ブレイクポイントは専門外の人に対してもわかりやすいものであり、表示が容易であることが求められる。わかりやすいブレイクポイントでないと一般の臨床医には使えない。現在の本学会のブレイクポイントは呼吸器感染症領域では肺炎と慢性気道感染症に分類されるため同じ痰から菌が検出されても検査室では患者が肺炎なのか、慢性気道感染症の急性増悪なのかの判断はできず、本学会ブレイクポイントを用いた感性か耐性かの表示は困難である。検査室から報告される MIC 結果、特に S, I, R の表示で臨床医は感性か、耐性かの評価を行っている場合が多く、検査結果への直接の表示が困難であることは一般に普及しにくいという問題となる。こうした問題に対して少しでも利便性を向上すべく、現在日本化学

Table 6. Selected PK-PD breakpoints established by EUCAST<sup>7)</sup>

Drug	MIC breakpoint ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		Non-species related breakpoints are based on the following dosages
	S	R	
Doripenem	$\leq 1$	$4 <$	EUCAST breakpoints apply to doripenem $0.5 \text{ g} \times 3$ daily administered intravenously over 1 hour as the lowest dose. $0.5 \text{ g} \times 3$ daily administered over 4 hours was taken into consideration for severe infections and in setting the I/R breakpoint.
Imipenem	$\leq 2$	$8 <$	EUCAST breakpoints apply to imipenem $0.5 \text{ g} \times 4$ daily administered intravenously over 30 min as the lowest dose. $1 \text{ g} \times 4$ daily was taken into consideration for severe infections and in setting the I/R breakpoint.
Meropenem	$\leq 2$	$8 <$	EUCAST breakpoints apply to meropenem $1 \text{ g} \times 3$ daily administered intravenously over 30 min as the lowest dose. $2 \text{ g} \times 3$ daily was taken into consideration for severe infections and in setting the I/R breakpoint.

療学会ホームページに一覧表としてブレイクポイントを表示し臨床現場で使用しやすいようにしている<sup>14)</sup>。

病態別にブレイクポイントが設定されていると多剤耐性菌のような疫学情報の定義には用いにくいという問題もある。CLSIのように菌種別にブレイクポイントを設定すると臨床効果と必ずしも一致しないブレイクポイントとなってしまう可能性があるが、菌種別のブレイクポイントの必要性も検討する必要がある。またPK-PD理論を優先してブレイクポイントを設定すると投与方法や投与量によってブレイクポイントは異なるため複雑なブレイクポイントとなる可能性がある。EUCASTでは一部の菌へのブレイクポイントとしてPK-PDブレイクポイントを用いている (Table 6)。そのなかでは一部の投与方法のみ記載しているため、さまざまな投与方法や投与量によるブレイクポイントの違いが十分に明示されず、PK-PD理論の利点を生かした臨床的ブレイクポイントとなっていない。

#### IV. 本学会のブレイクポイントの今後

本学会におけるブレイクポイントを考えるうえで“ブレイクポイントとは何か”ということ熟慮する必要がある。院内での耐性菌の検出率などを検討する場合のブレイクポイントは菌種別のブレイクポイントが望まれるが、臨床効果を推定するブレイクポイントであれば臓器別のブレイクポイントは有用である。一方で肺炎のなかにも市中肺炎、院内肺炎さらには医療・介護関連肺炎などではそれぞれ患者病態が大きく異なっている。こうした細分化した患者病態に合わせたブレイクポイントを、PK-PD理論では増殖抑制作用や最大殺菌作用などに分け設定することができる。一方であまりに細かく投与量や投与方法を設定し、ブレイクポイントを作成すると複雑でわかりにくいものになってしまう。菌種別、臓器別、患者病態別、投与方法別の項目をどのようにブレイクポイントに取り入れ、作成していくかということを学会全体で議論していく必要がある。

#### V. おわりに

薬剤耐性菌の増加は抗菌薬治療を困難にしているが、一方でブレイクポイントも複雑にしている。すなわちブ

レイクポイントは耐性の基準となるが、その利用は臨床効果の推定因子となる場合と疫学的情報データとして用いられる場合がある。疫学情報データとして用いる場合、細菌側からの分類が必要で現在の本学会のブレイクポイントは使用できない。また臨床効果の推定因子としてのブレイクポイントの役割では、近年のPK-PD理論の臨床現場での応用の拡がりにより現在の日本化学療法学会ブレイクポイントとの相違が生じている。さらに薬物動態解析研究の進捗により患者個人の薬物動態を推定することが可能となり、原因菌のMICが判明すれば各個人のPK-PDパラメータシミュレーションから、より確実な投与方法や投与量を設定できるようになるかもしれない。こうした投与が可能になると臨床的ブレイクポイントの意義は低下し、いわゆる“オーダーメイド抗菌薬投与”となる。

ブレイクポイントを考えるうえでPK-PD理論は必要であるが、どのように本学会ブレイクポイントに反映させていくか、さらには今後のブレイクポイントのあり方について学会全体で議論していく必要がある。

#### 文 献

- 1) 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。Chemotherapy 1994; 42: 905-14
- 2) 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：新規抗菌薬および既存抗菌薬の追加(案)。日治療会誌 1997; 45: 757-61
- 3) 抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会報告：呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント：新規抗菌薬の追加 (2005年)。日治療会誌 2005; 53: 557-9
- 4) 抗菌薬ブレイクポイント委員会報告：呼吸器感染症、敗血症および尿路感染症におけるブレイクポイント：新規抗菌薬の追加 (2009年)。日治療会誌 2009; 57: 343-5
- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-first informational supplement. M100-S21, CLSI, Wayne, PA, 2011
- 6) Saito A: Clinical breakpoints for antimicrobial agents in pulmonary infections and sepsis: report of the committee for Japanese standards for antimicro-

- bial susceptibility testing for bacteria. *J Infect Chemother* 1995; 1: 83-8
- 7) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver 1.3, EUCAST, 2011
  - 8) Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-10
  - 9) 戸塚恭一 監修：日常診療に役立つ抗感染薬の PK-PD, ユニオンエース, 東京, 2010
  - 10) Breakpoints in in-vitro antibiotic sensitivity testing. Report by a working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 701-10
  - 11) 斎藤 厚, 嶋田甚五郎, 柴 孝也, 稲松孝思：内科領域における doripenem の有効性および安全性。日化療会誌 2005; 53 (S-1): 157-68
  - 12) 斎藤 厚, 渡辺 彰, 小田切繁樹, 青木信樹, 松島敏春, 那須 勝, 他：慢性呼吸器疾患の二次感染に対する doripenem の用量検討試験。日化療会誌 2005; 53 (S-1): 169-84
  - 13) 斎藤 厚, 渡辺 彰, 中田紘一郎, 小田切繁樹, 青木信樹, 松島敏春, 他：呼吸器感染症に対する meropenem を対照とした doripenem の第 III 相二重盲検比較試験。日化療会誌 2005; 53 (S-1): 185-204
  - 14) 日本化学療法学会ホームページ：  
[http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/breakpoint\\_data.html](http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/breakpoint_data.html)

## Breakpoints and pharmacokinetic-pharmacodynamic theory for respiratory infections and sepsis

Kazufumi Hiramatsu<sup>1)</sup> and Jun-ichi Kadota<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Infection Control Center, Oita University Hospital, 1-1 Hasamamachiidaigaoka, Yufu, Oita, Japan

<sup>2)</sup> Internal Medicine II, Oita University Faculty of Medicine

It is difficult to select an adequate antimicrobial agent for the treatment of infectious diseases because the spread of drug-resistant pathogens. Antimicrobial susceptibility testing and the evaluation of the derived minimum inhibitory concentration (MIC) have been important to decide on the appropriate therapy. Since 1994, the Japanese Society of Chemotherapy has determined the clinical breakpoints of various antimicrobial agents. On the other hand, it has been revealed in the last decade that pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) parameters were well correlated to bacteriological and clinical outcomes of agents. Although the breakpoints of the Japanese Society of Chemotherapy are associated with a part of the PK-PD principles, a discrepancy also exists between the calculation formula for those breakpoints and the PK-PD principles. Because useful and scientific breakpoints are needed in Japan, ongoing discussions for the breakpoints in the near future should be held among all of the members of the Japanese Society of Chemotherapy.