

三学会合同ブレイクポイント 臨床応用検討委員会報告 —呼吸器及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(2023)—

三学会合同ブレイクポイント臨床応用検討委員会

委員長 平松 和史 (大分大学医学部医療安全管理医学講座)

担当理事 松元 一明 (慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座)

委員 青木弘太郎 (東邦大学医学部微生物・感染症学講座)

荒岡 秀樹 (虎の門病院臨床感染症科)

猪川 和朗 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院臨床薬物治療学)

石井 良和 (東邦大学医学部微生物・感染症学講座)

大塚 喜人 (亀田総合病院臨床検査部)

大谷真理子 (東邦大学医療センター大森病院薬剤部)

柴山 恵吾 (名古屋大学大学院医学系研究科基礎医学領域微生物・免疫学講座)

館田 一博 (東邦大学医学部微生物・感染症学講座)

松永 直久 (帝京大学医学部附属病院感染制御部)

協力委員 富山 直樹 (株式会社ミルキーファーマシー)

はじめに

日本化学療法学会ではこれまでに呼吸器感染症、尿路感染症、敗血症における臨床的なブレイクポイントを設定してきた (Chemotherapy 42: 906-914, 1994, 日本化学療法学会雑誌 45: 712-726, 1997, 日本化学療法学会雑誌 45: 757-761, 1997, 日本化学療法学会雑誌 53: 557-559, 2005, 日本化学療法学会雑誌 57: 343-345, 2009)。これまで日本化学療法学会の抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会や抗菌薬ブレイクポイント委員会においてブレイクポイントの検討を行ってきたが、2012年より日本化学療法学会ブレイクポイント臨床応用検討委員会と名称を変更し、本学会のブレイクポイントが一層使用されやすいようにする方策を含めて議論を行ってきた。さらに2013年からは日本化学療法学会だけでなく、日本感染症学会と日本臨床微生物学会も加わり、三学会合同の委員会として検討を行ってきた。

前回の委員会報告以降10年以上が経過し、新規抗菌薬や投与量、投与方法が見直された薬剤が多く上市されている。今回フルオロキノロン系薬について検討を行い、5薬剤の臨床的ブレイクポイントを設定した。呼吸器感染症については臨床試験での体内動態成績等から臨床的ブレイクポイントの理論値を算出した (Chemotherapy 42: 906-914, 1994)。さらに臨床試験時の原因菌の感受性結果と臨床効果のデータから計算式で得られたブレイクポイント理論値の妥当性を検証した。さらにPK/PD データから得られた有効性が期待できるMIC値を算出し、理論値との整合性についても検討を行った。尿路感染症についてもこれまで用いられてきた計算式 (日本化学療法学会雑誌 45: 712-726, 1997) を用いて理論値を算出し、その妥当性について検証した。

本ブレイクポイントは2023年4月に暫定案としてホームページ上に公表し、会員より寄せられたパブリックコメントを反映して報告するものである。

1. 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床的ブレイクポイント

1) Levofloxacin (LVFX) 500 mg 1日1回点滴静注投与または経口投与

理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出したところ、注射薬、経口薬ともに肺炎では4、慢性気道感染症では2であった。さらにPK/PDパラメータを元に計算した数値や各種臨床試験における臨床効果と分離菌のMICとの関係から検討した結果、注射薬、経口薬ともに肺炎でのブレイクポイントを4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、慢性気道感染症のブレイクポイントを2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした(表1)。

2) Garenoxacin (GRNX) 400 mg 1日1回経口投与

理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出したところ肺炎では4、慢性気道感染症では2であった。さらにPK/PDパラメータを元に計算した数値や各種臨床試験における臨床効果と分離菌のMICとの関係から検討した結果、肺炎でのブレイクポイントを4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、慢性気道感染症のブレイクポイントを2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした(表1)。

3) Lascufloxacin (LSFX) 150 mg 1日1回点滴静注投与または75 mg 1日1回経口投与

理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出した。LSFXでは肺胞上皮被覆液/血漿濃度比が22.4と高く、この数値を用いて計算すると肺炎のブレイクポイントは150 mg 点滴静注投与では8、75 mg 経口投与では4となった。一方、PK/PDパラメータを元に計算した数値は注射薬で1、経口薬で0.5であり乖離を認めた。さらに臨床効果と分離菌のMICとの関係から検討した結果、肺炎における注射薬のブレイクポイントを理論値より1管下げて4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、経口薬のブレイクポイントは理論値通り4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした。また慢性気道感染症については理論値計算式通り、注射薬 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、経口薬 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした(表1)。

2. 尿路感染症における新規抗菌薬の臨床的ブレイクポイント

1) Levofloxacin (LVFX) 500 mg 1日1回経口または点滴静注投与

理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出したところ、経口薬、注射薬ともに4.5であった。さらに各種臨床試験における臨床効果と分離菌のMICとの関係から検討した結果、経口薬、点滴静注ともに複雑性膀胱炎のブレイクポイントを4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、複雑性腎盂腎炎のブレイクポイントを2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした(表2)。

2) Sitafloxacin (STFX) 100 mgまたは50 mg 1日2回経口投与

理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出した。50 mg投与、100 mg投与ともにU_{max}で規定される値は0.5であり、計算式上は同じ4.5となった。さらに各種臨床試験における臨床効果と分離菌のMICとの関係から検討した結果、50 mg、100 mg投与ともに複雑性膀胱炎のブレイクポイントを4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、複雑性腎盂腎炎のブレイクポイントを2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした(表2)。

表1 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床的ブレイクポイント

	投与量	投与法	肺炎 ブレイクポイント	慢性気道感染症 ブレイクポイント
LVFX	500 mg	×1 div or po	4	2
GRNX	400 mg	×1 po	4	2
LSFX	150 mg	×1 div	4	2
	75 mg	×1 po	4	1

($\mu\text{g}/\text{mL}$)

表2 尿路感染症における新規抗菌薬の臨床的ブレイクポイント

	投与量	投与法	複雑性膀胱炎 ブレイクポイント	複雑性腎盂腎炎 ブレイクポイント
LVFX	500 mg	×1 po or div	4	2
STFX	100 mg	×2 po	4	2
	50 mg	×2 po	4	2
PUFX	300 mg	×2 po	4	2

(μg/mL)

3) Prulifloxacin (PUFX) 300 mg 1日2回経口投与

すでに公表されている200 mg投与と今回検討した300 mg投与ではU_{max}で規定される数値は0.5であり、理論値計算式に基づく値は4.5であった。さらに各種臨床試験における臨床効果と分離菌のMICとの関係から検討した結果、200 mg経口投与と同様に300 mg経口投与における複雑性膀胱炎のブレイクポイントを4 μg/mL、複雑性腎盂腎炎のブレイクポイントを2 μg/mLとした(表2)。

おわりに

今回STFXの呼吸器感染症に対するブレイクポイントも検討したが、計算式とPK/PDパラメータから得られた値との間の乖離が大きく、継続審議することとした。また今回用いた各薬剤の臨床データは主として臨床試験時のデータであり、高いMICを示す菌株が少なかった。今後さらにデータの集積を行い、ブレイクポイントの信頼性を高める必要がある。

利益相反自己申告：

館田一博は、ファイザー(株)、MSD(株)、大日本住友製薬(株)、Meiji Seika ファルマ(株)、大正富山医薬品(株)、ギリアド・サイエンシズ(株)、グラクソ・スミスクライン(株)、モデルナ・ジャパン(株)より講演料を受けている。

館田一博は、(株)日立製作所、富士レビオ(株)、ロシュ・ダイアグノスティックス(株)、Meiji Seika ファルマ(株)、(株)島津製作所、興研(株)、デンカ(株)、ファイザー(株)、パレクセル・インターナショナル(株)、日本ベクトン・ディッキンソン(株)、旭化成(株)、杏林製薬(株)、(株)コスモ技研、アボットダイアグノスティクスメディカル(株)、Seegene Inc, International Health Management Associatesより研究費を受けている。

館田一博は、旭化成ファーマ(株)、Meiji Seika ファルマ(株)、第一三共(株)、日本ベクトン・ディッキンソン(株)、住友ファーマ(株)、アボットジャパン(同)、ロシュ・ダイアグノスティックス(株)、(株)日立ハイテク、(株)コスモ技研より奨学(奨励)寄付金を受けている。

松元一明は、Meiji Seika ファルマ(株)より講演料を受けている。

松元一明は、Meiji Seika ファルマ(株)、住友ファーマ(株)より研究費を受けている。

松元一明は、塩野義製薬(株)より奨学(奨励)寄附金を受けている。

青木弘太郎、荒岡秀樹、猪川和朗、石井良和、大谷真理子、大塚喜人、柴山恵吾、富山直樹、平松和史、松永直久は申告すべきものなし。