

## 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）

日本化学療法学会抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会

委員長：渡辺 彰（東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野）

委員：稲松 孝思（東京老人医療センター感染症科）

小栗 豊子（順天堂大学医学部附属病院中央臨床検査科）

草野 展周（岡山大学医学部附属病院中央検査部）

公文 裕巳（岡山大学医歯薬学総合研究科病態機構学講座泌尿器病態学分野）

竹末 芳生（広島大学医歯薬学総合研究科病態制御医科学講座外科学）

二木 芳人（川崎医科大学呼吸器内科）

比嘉 太（琉球大学感染病態制御学講座分子病態感染症学分野）

堀 誠治（東京慈恵会医科大学薬理学第1講座）

森田 邦彦（同志社女子大学薬学部臨床薬剤学講座）

#### はじめに

日本化学療法学会では、抗菌薬感受性測定検討委員会にて、抗菌薬のブレイクポイントについて検討を行い、呼吸器感染症と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: 757-761, 1997）。

その後現在までに開発・製造承認された新規抗菌薬8薬剤（9剤型）について、本委員会において臨床的ブレイクポイントを設定したので報告する。これらの薬剤について臨床試験での体内動態成績等から、呼吸器感染症および敗血症に対する臨床的ブレイクポイント理論値を算出した。さらに、主に二重盲検比較試験成績における臨床効果との比較によって計算式で得られたブレイクポイント理論値の妥当性について検証し、ブレイクポイントを以下のように設定した。なお、一部の新規薬剤については海外での臨床試験成績を加味してブレイクポイントを設定した。

本ブレイクポイントは平成16年5月に本学会総会にて暫定案として公表し、その後1年間の検討を経て、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

##### a) フルオロキノロン系

Ciprofloxacin (CPFX: 静注) および pazufloxacin (PZFX: 静注), gatifloxacin (GFLX: 経口) の3薬剤について検討を行った。静注2薬剤の体内動態はほぼ同等であり、理論値計算式(表1)に基づいて算出し、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、両薬剤間に大きな差はなく、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2)。

GFLXについては体内動態から、理論値計算式に基づいて算出し、臨床試験成績との比較検討に基づいて、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2)。

##### b) ペニシリン系

Tazobactam・piperacillin (TAZ/PIPC) について検討を行った。本薬剤の体内動態から理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出し、臨床試験成績との比較検討から、肺炎におけるブレイクポイントを2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、慢性気道感染症におけるブレイクポイントを1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と設定した(表2)。ただし、本薬剤は肺炎、慢性気道感染症は保険適応疾患外であるので、参考値とすることとした。NCCLSの緑膿菌に対するブレイクポイントとの乖離については、日米での投与量の違いに基づくものと考えられ、やむなしとした。

##### c) グリコペプチド系

Teicoplanin (TEIC) について検討を行った。200 mg  $\times$  2 (初日投与量) における理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出し、臨床試験成績との比較検討を行った結果、肺炎、慢性気道感染症におけるブレイクポイントは2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に設定した。

##### d) ケトライド系

Telithromycin (TEL) について検討を行った。ケトライド系薬の抗菌作用特性をマクロライド系薬に準じて「0.5」と

表 1. ブレイクポイント理論値の計算方法

計算式: Breakpoint MIC = $C_m \times T \times R_{tr} \times A$	
$C_m$ : 最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) より規定される定数	
32:	$C_{max} > 400$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
16:	$200 < C_{max} < 400$
8:	$50 < C_{max} < 200$
4:	$10 < C_{max} < 50$
2:	$1 < C_{max} < 10$
1:	$C_{max} < 1$
$T$ : 作用時間 (半減期) より規定される定数	
1.0:	$3 < T_{1/2} < 18$
0.5:	$1 < T_{1/2} < 3$
0.25:	$T_{1/2} < 1$
$R_{tr}$ : 組織移行性 (最高組織濃度 / 最高血中濃度比 ( $R$ )) より規定)	
4:	$R > 10$
2:	$1.2 < R < 10$
1:	$0.12 < R < 1.2$
0.5:	$0.012 < R < 0.12$
0.25:	$R < 0.012$
$A$ : 抗菌作用特性 (PAE, 殺菌および静菌作用等の特性を勘案して決定)	
2:	アミノ配糖体
1:	ラクタム系 (ペニシリン, セフェム, モノバクタム, カルバペネム), ニューキノロン系
0.5:	テトラサイクリン系, マクロライド系, クリンダマイシン系

表 2. 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

薬剤	投与方法	1回投与量	BP (肺炎)	BP (慢気)
CPF	i.v.	300 mg	4	2
PZF	i.v.	500 mg	4	2
TAZ/PIPC	i.v.	2.5 g	2 *	1 *
TEIC	i.v.	200 mg	2	1
QPR/DPR	i.v.	500 mg	2	
TEL	p.o.	600 mg	2	2
GFLX	p.o.	200 mg	4	2

\*: 適応疾患外

表 3. 敗血症における新規抗菌薬の臨床ブレイクポイント

薬剤	投与方法	1回投与量	BP (敗血症)
CPF	i.v.	300 mg	1
PZF	i.v.	500 mg	1
TAZ/PIPC	i.v.	2.5 g	1
TEIC	i.v.	400 mg	2
LZD	i.v.	600 mg	2
QPR/DPR	i.v.	500 mg	1
LZD	p.o.	600 mg	2 *

\*: 菌血症に対する

設定した。理論値計算式に基づいて、ブレイクポイントを算出し、臨床試験成績との比較を行った結果、肺炎、慢性気道感染症におけるブレイクポイントはそれぞれ、 $2 \mu\text{g/mL}$  に設定した。

## e) その他

Quinupristin・dalfopristin (QPR/DPR) について検討を行った。ストレプトグラミン系である本薬剤は ribosome に作用し、感受性菌の蛋白合成を阻害し、PAE が 5 時間あること、細胞内殺菌能、等を考慮し、抗菌作用特性を「1」とした。これによって、理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出し、主に海外臨床成績との比較検討から肺炎のブレイクポイントは  $2 \mu\text{g/mL}$  とした。

Linezolid (LZD) については今回、臨床試験成績が十分ではなく、呼吸器感染症のブレイクポイントは設定しないこととした。

## 2. 敗血症における新規抗菌薬の臨床的ブレイクポイント

## a) フルオロキノロン系

CPF (静注) および PZF (静注) の 2 薬剤について検討を行った。両薬剤の体内動態はほぼ同等であり、理論値計算式 (表 1) に基づいて算出し、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、両薬剤間に大きな差はなく、敗血症でのブレイクポイントを  $1 \mu\text{g/mL}$  とした (表 3)。

GFLX については経口薬であり、敗血症におけるブレイクポイントは設定しなかった。

b) ペニシリン系

TAZ/PIPC について検討を行った。本薬剤の体内動態から理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出し、臨床試験成績との比較検討から、敗血症におけるブレイクポイントは  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  に設定した (表 3)。

c) グリコペプチド系

TEIC について検討を行った。本薬剤の敗血症に対する承認用量は  $400 \text{ mg} \times 2$  (初日) である。本投与量における理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出し、臨床試験成績との比較検討を行った結果、敗血症におけるブレイクポイントは  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  に設定した (表 3)。

d) その他

QPR/DPR, LZD (静注, 経口) について検討を行った。QPR/DPR については、理論値計算式に基づいてブレイクポイントを算出し、主に海外臨床成績との比較検討から敗血症のブレイクポイントは  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  とした。

オキサゾリジノン系薬は ribosome に作用し、感受性菌の蛋白合成を阻害するが、殺菌的に作用するとの報告に基づいて、抗菌作用特性を「1」とした。これによって、LZD (静注) の理論値を算出した。MRSA に対する国内での臨床試験は現在進行中であるため、未だ得られていないが、海外における臨床試験成績を検討して、敗血症におけるブレイクポイントは  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  とした。LZD (経口) は静注薬からのスイッチ療法として使用される。体内動態は静注薬にほぼ匹敵することから、ブレイクポイントを  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  とした。ただし、対象疾患を「菌血症」とし、事実上スイッチ療法に限定して適応するものである。

おわりに

新規系統の抗菌薬の開発および上市を反映して、本報告では 3 種類の新規系統の薬剤におけるブレイクポイントの設定が含まれている。これらの薬剤の抗菌薬特性については、今後も継続して評価していく必要がある。