

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（1997年：案）—

日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会は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、学会におけるブレイクポイント（案）として第41回日本化学療法学会総会（1993年、東京）において提案し、学会員から意見を広く求めた。その後、原案に若干の修正を加え、日本化学療法学会規定の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して本学会誌上に報告した（Chemotherapy 42: 906~914, 1994）。

その後現在まで多くの抗菌薬が開発され、臨床の場で利用可能となっているものも数多く存在する。そこで、前回の報告後に開発された抗菌薬のブレイクポイントについて検討したので、ここに暫定案として報告する。

平成9年6月12日

委員長	齋藤 厚	琉球大学医学部第一内科学
委員	稲松孝思	東京老人医療センター感染症科
	岡田 淳	関東通信病院臨床検査科
	小栗豊子	順天堂大学医学部附属病院中央臨床検査科
	菅野治重	千葉大学医学部附属病院検査部
	草野展周	琉球大学医学部附属病院検査部
	公文裕巳	岡山大学医学部泌尿器科
	山口恵三	東邦大学医学部微生物学教室
	渡辺 彰	東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野
	渡辺邦友	岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

*本ブレイクポイントに関してご意見がおありの方は、日本化学療法学会事務局・抗菌薬感受性測定法検討委員会まで文章にてご連絡下さい。本案は一年の検討期間を経て、本学会規定のブレイクポイントになる予定である

はじめに

前回の委員会報告以降新たに検討した抗菌薬 15 薬剤（セフェム系 6 薬剤、カルバペネム系 3 薬剤、ベネム系 2 薬剤、ニューキノロン系 3 薬剤、マクロライド系 1 薬剤）について、臨床的ブレイクポイントを設定したので暫定案として報告する。二重盲検比較試験の成績が判明した薬剤ではその臨床効果と計算式で得られたブレイクポイントと比較検討し、矛盾がないように若干の修正を加えた。また、既存抗菌薬の中で基礎資料の不足からブレイクポイントが設定されていなかった 3 系統 3 薬剤を今回新たに追加した。

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) セフェム系

Cefpirome (CPR: HR-810), cefepime (CFPM: BMY-28142), cefclidin (CFCL: E-1040), cefozopran (CZOP: SCE-2787), ceftuprenam (CFLP: E-1077), cefoselis (CFSL: FK-037) の 6 薬剤について検討を行った。各薬剤の呼吸器感染症における臨床的ブレイクポイントを表 1 の理論値計算式に基づいて算出し、各種臨床試験における臨床効果と分離菌の最小発育阻止濃度 (MIC) との関係から検討した結果、各薬剤間に大きな差はなく、表 2 に示したように肺炎でのブレイクポイントは $4.0 \mu\text{g/ml}$ 、慢性気道感染症では $2.0 \mu\text{g/ml}$ と設定した。

なお、1997年に新しく発売された cefcapene pivoxil (CFPN-PI: S-1108) はすでに cefcamate pivoxil (CCMT-PI) として、1994年に報告したが、一般名および略号が変更されたため、今回も再掲した。また、通常一回投与量が 200 mg から 100 mg に変更になったため、100 mg 投与時のブレイクポイントを示した。

2) カルバペネム系

Panipenem/betamipron (PAPM/BP: CS-976), meropenem (MEPM: SM-7338), biapenem (BIPM: L-627) の 3 薬剤においては、3 薬剤間でほぼ同じ体内動態であり、理論値計算式および臨床試験データから肺炎でのブレイクポイントは $2.0 \mu\text{g/ml}$ 、慢性気道感染症では $1.0 \mu\text{g/ml}$ と設定した。一方、既存の imipenem/cilastatin (IPM/CS) は $T_{1/2}$ が 1 時間に僅かに満たないため、前回の報告では肺炎では $1.0 \mu\text{g/ml}$ 、慢性気道感染症では $0.5 \mu\text{g/ml}$ としたが、同系統の他の 3 薬剤と比較して、体内動態および検討した臨床効果は同等であることから同じブレイクポイントに変更した。

表1. ブレイクポイント理論値の計算方法

計算式: Breakpoint MIC = $C_m \times t \times R_{tr} \times A$

Cm: 最高血中濃度 (Cmax) より規定される定数

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: 作用時間 (半減期) より規定される定数

1:	$T_{1/2} > 3 \text{ hrs}$
0.5:	$1 < T_{1/2} \leq 3$
0.25:	$T_{1/2} \leq 1$

Rtr: 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:	$1.2 < R \leq 10$
1:	$0.12 < R \leq 1.2$
0.5:	$0.012 < R \leq 0.12$
0.25:	$R \leq 0.012$

A: 抗菌作用特性
(PAE, 殺菌及び静菌作用等の特性を勘案して決定)

2:	アミノグリコシド系
1:	β -ラクタム系 (ペニシリン, セフェム, モノバクタム, カルバベネム), 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, リンコマイシン系, ポリペプチド系

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

グループ	薬剤	投与経路	一回 投与量	Breakpoint MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
				肺炎	慢性気道感染症
セフェム系					
CPR	(HR-810)	IV	1 g	4	2
CFPM	(BMY-28142)	IV	1 g	4	2
CFCL	(E-1040)	IV	1 g	4	2
CZOP	(SCE-2787)	IV	1 g	4	2
CFLP	(E-1077)	IV	1 g	4	2
CFSL	(FK-037)	IV	1 g	4	2
CFPN-PI*	(S-1108)	PO	100 mg	0.5†	0.25†
カルバベネム系					
PAPM/BP	(CS-976)	IV	500 mg	2	1
MEPM	(SM-7338)	IV	500 mg	2	1
BIPM	(L-627)	IV	300 mg	2	1
IPM/CS		IV	500 mg	2†	1†
ベネム系					
FRPM	(SY-555)	PO	300 mg	0.5	0.25**
RIPM-AC	(FC/TA-891)	PO	200 mg	0.5	0.125
ニューキノロン系					
GPFX	(OPC-17116)	PO	200 mg	1	2
PZFX	(T-3761)	PO	200 mg	1	1
PUFX***	(NM-441)	PO	300 mg	2	2
マクロライド系					
AZM	(CP-62, 993)	PO	500 mg	1	2

*一般名および略号の変更, **保険適応なし

***薬剤体内動態資料の不足のため暫定値

†再検討後にブレイクポイントを設定

3) ペネム系

Faropenem (FRPM: SY-5555) は理論値に比べ、検討した臨床効果や細菌学的効果がやや低いことから、検討した結果、肺炎では 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、慢性気道感染症では 0.25 $\mu\text{g/ml}$ とした。ただし、慢性気道感染症においては保険適応がないため、参考値として示した。

ritipenem (RIPM-AC: FC/TA-891) は理論値と臨床効果との間に乖離がみられなかったので、理論値通り肺炎では 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、慢性気道感染症では 0.125 $\mu\text{g/ml}$ とした。

4) ニューキノロン系

Grepafloxacin (GPFX: OPC-17116) と pazufloxacin (PZFX: T-3761) は理論値と臨床効果のデータが相関したため、理論値をそのまま採用した。ただし、prulifloxacin (PUFX: NM-441) は呼吸器感染症の常用投与量である 300 mg 投与時の基礎資料や臨床検討症例数が不足しており、200 mg と 500 mg 投与時の資料を参考にして理論値を算出し、暫定値として設定したが、今後、詳細な検討による体内動態のデータなどによる裏付けが必要である。

5) マクロライド系

Azithromycin (AZM: CP-62, 993) は半減期が 24 時間を越え、これまでの薬剤と大きく異なった体内動態を呈する薬剤であるため、臨床効果等を勘案して、暫定的にブレイクポイントを設定した。今後、さらに検討が必要である。

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

今回の新規抗菌薬 15 薬剤のうち静注薬であるセフェム系 6 薬剤およびカルバペネム系 3 薬剤について、敗血症におけるブレイクポイントを決定した。各薬剤のブレイクポイントは理論式に従って決定した (表 3)。なお、IPM/CS は呼吸器感染症におけるブレイクポイントと同様に、今回他のカルバペネム系薬剤を同じ値に変更した。

表 3. 敗血症における新規抗菌薬の臨床的ブレイクポイント

グループ	薬剤	投与経路	一回 投与量	Breakpoint MIC ($\mu\text{g/ml}$)
セフェム系				
	CFCL (E-1040)	IV	1 g	2
	CFSL (FK-037)	IV	1 g	2
	CFPM (BMY-28142)	IV	1 g	2
	CFLP (E-1077)	IV	1 g	2
	CPR (HR-810)	IV	1 g	2
	CZOP (SCE-2787)	IV	1 g	2
カルバペネム系				
	PAPM/BP (CS-976)	IV	500 mg	1
	MEPM (SM-7338)	IV	500 mg	1
	BIPM (L-627)	IV	300 mg	1
	IPM/CS	IV	500 mg	1†

†再検討後にブレイクポイントを設定

表 4. 既存抗菌薬の臨床的ブレイクポイント (暫定追加案)

グループ	薬剤	投与経路	一回 投与量	Breakpoint MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
				肺炎	慢性気道 感染症	敗血症
マクロライド系						
	EM	IV	500 mg	1	1	-
	EM	PO	200 mg	0.5	0.5	-
リンコマイシン系						
	CLDM	IV	600 mg	0.5	0.5	-
ポリペプチド系						
	VCM	IV	500 mg	2	1*	1

*保険適応なし

3. 既存抗菌薬の臨床的ブレイクポイント（追加）

既存抗菌薬の中で現在普遍的に用いられているが、基礎的資料の不足からブレイクポイントが設定されていなかった erythromycin (EM), clindamycin (CLDM), vancomycin (VCM) の3系統3薬剤についても検討を行い、ブレイクポイントを設定した（表4）。

おわりに

開発時に臨床的に検討された主たる常用量が、やや変更されて発売されている薬剤がかなり存在した。したがって、体内動態の資料や臨床効果検討症例が不十分な薬剤があり、今後の検討が必要である。