ICTに必要なPK/PD理論と実践

関西医科大学附属枚方病院　臨床検査部
中村　竜也

～　感染症治療にPK/PD理論を導入する為に･･･　～

1）正確かつ迅速な起炎菌の決定
　　→種々の検査法の導入と精度の向上
2）MIC測定法導入と詳細なMICの測定
　　→PK/PD理論に対応できる薬剤感受性試験の導入
　　日本化学療法学会ブレイクポイント(BP)への適応
3）Therapeutic Drug Monitoring (TDM)
　　→アミノグリコシド系薬やグリコペプチド系薬の血中濃度
　　測定と解析(副作用およびPK/PD理論)
4）臨床治療に役立つ疫学情報
　　→モンテカルロシミュレーションなどを使用した、より臨床
　　治療に活用できる薬剤感受性疫学情報の作成

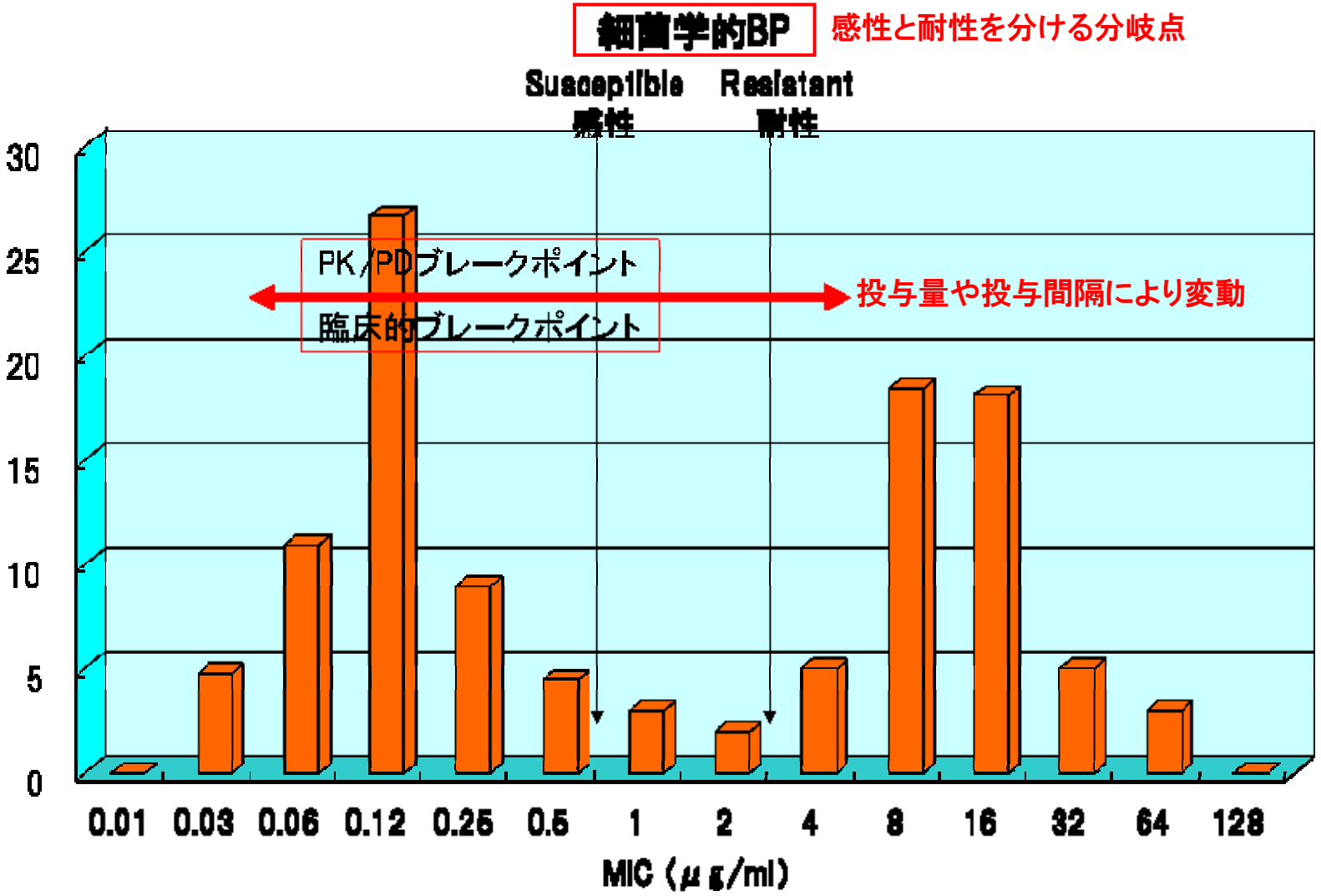
抗菌薬に対する有効・無効は

どのようにして決定している？

↓

ブレイクポイント

ブレイクポイントについて



薬剤感受性の表記について

S （Sensitive） 感受性・・・・・通常投与量で有効

I （Intermediate） 中間・・・・・
抗菌薬が生理的に濃縮される部位（尿中のキノロン系抗菌薬など）や、多量の抗菌薬が使用可能である場合（β-ラクタム系抗菌薬など）に有効である場合がある。

R （Resistant） 耐性・・・・・臨床効果が期待できない

ただし、この判定は現在米国（CLSI）の基準を使用している。
日本では投与量が違うために現在問題視されている。

薬剤感受性の判定について

CLSI ・・・

米国で作成された基準。細菌学的なブレイクポイントに近い。
日本の検査室で繁用されている。

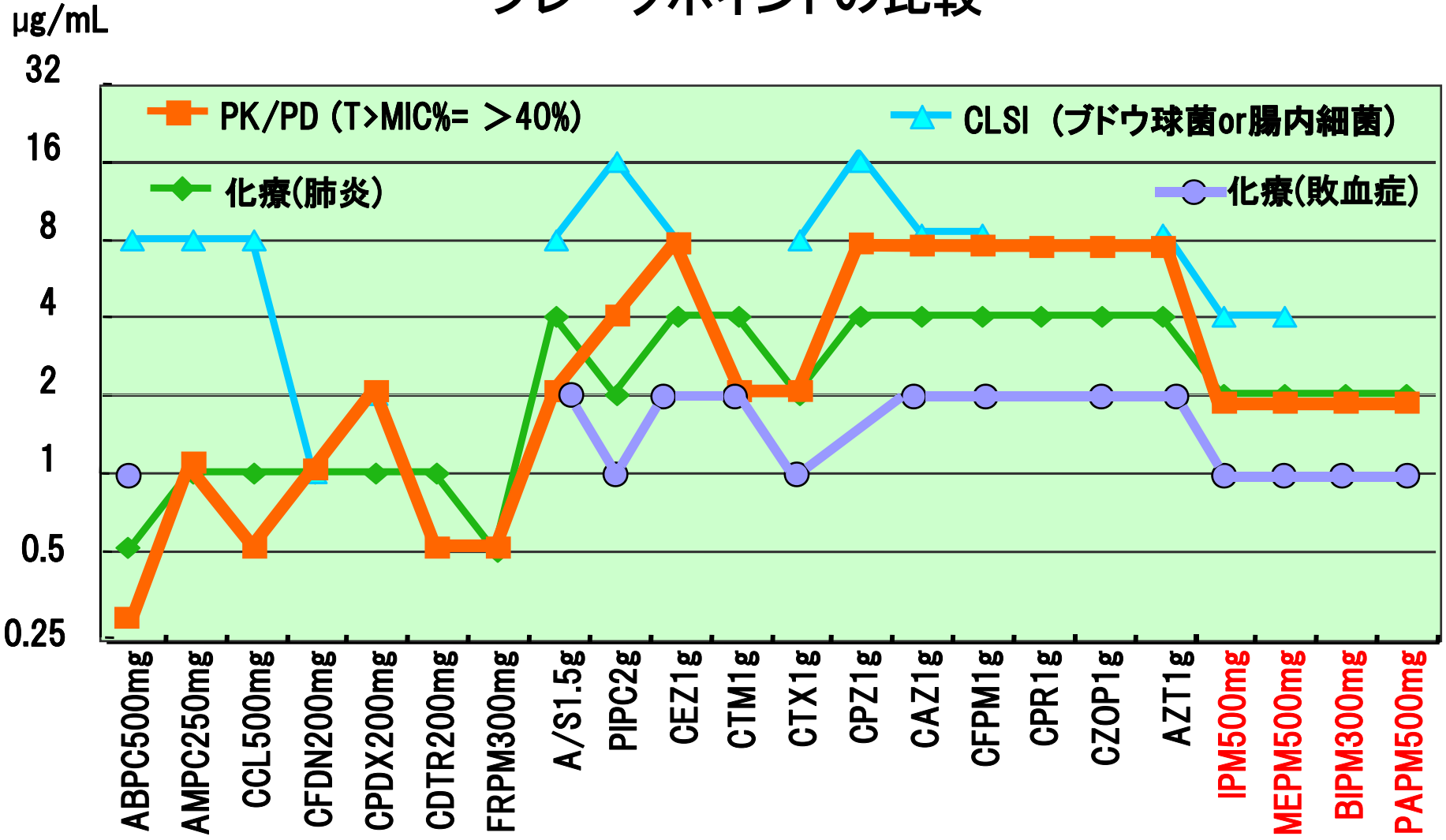
日本化学療法学会・・・・・

日本の投与量にある程度合わせた形でブレイクポイントが設定されている。しかし、敗血症、肺炎、尿路感染症にしか基準がない。

PK/PD・・・・・

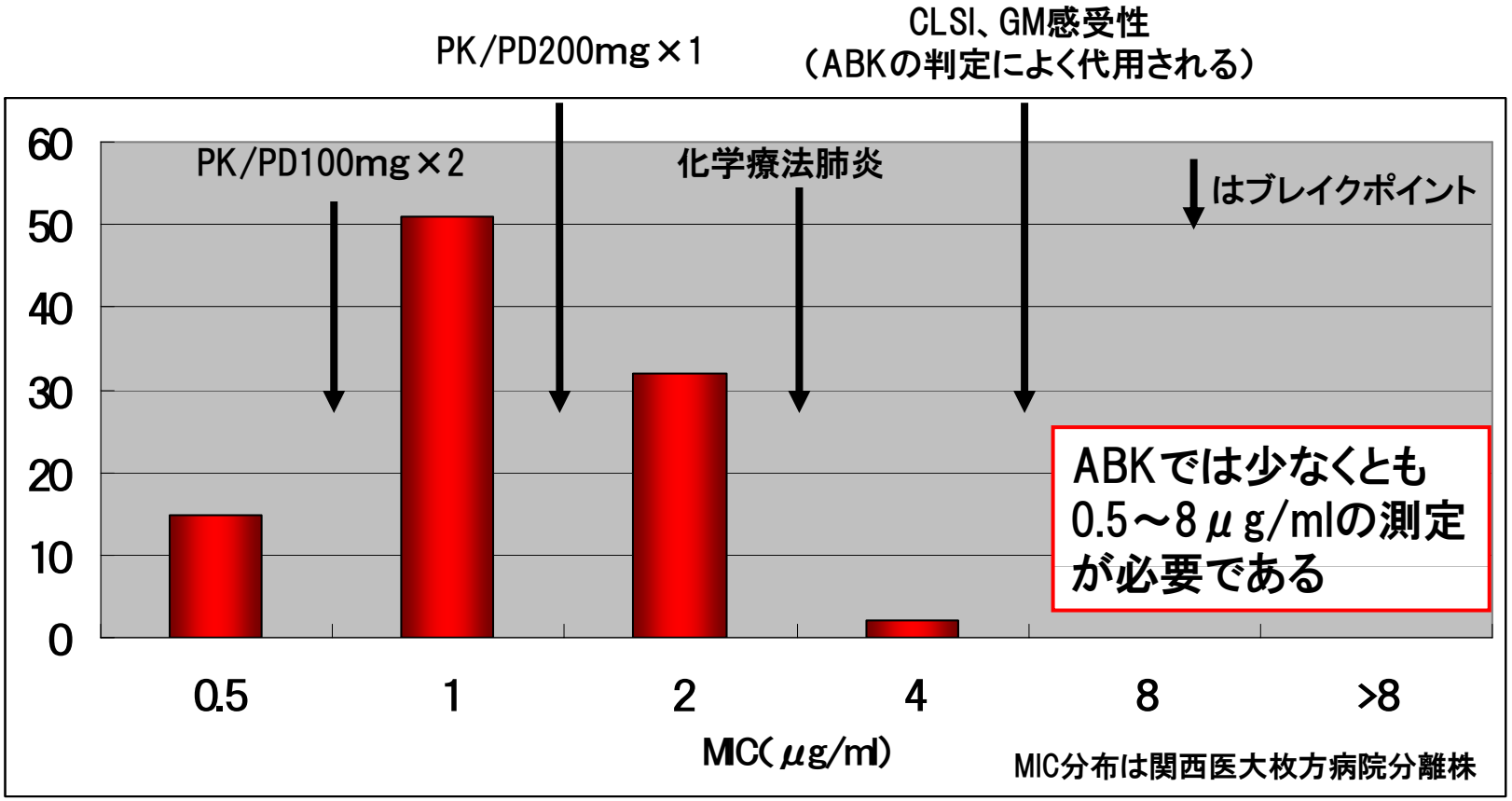
現在、PK/PD理論をもとに抗菌薬療法の有効性を判断するようになりつつある。しかし、明確な基準はないため繁用的ではない。
個々で設定し、使用している。

Time above MIC 40%以上としたときのβラクタム剤における ブレークポイントの比較



PK/PDブレークポイントは全抗菌薬8時間間隔投与で計算

各種ブレイクポイントに対応したMIC測定



MRSAに対するABKのMIC分布とブレイクポイント

血液培養由来MRSAのCLSIおよび日本化学療法学会(敗血症)のブレイクポイントを用いた有効率比較

薬剤	MIC(μg/ml)		感受性率／有効率(%)	
	MIC_{50}	MIC_{90}	CLSI	化療 敗血症
ABK	1	2	100	-
VCM	1	1.25	100	80.5
TEIC	1	2	100	97.2
LZD	2	2	100	94.5
Q/D	<=0.5	<=0.5	100	100

血液培養由来緑膿菌のCLSIおよび日本化学療法学会(敗血症)のブレイクポイントを用いた有効率比較

Antibiotics	Breakpoint of CLSI (%S)	Break Point (sepsis) of Japan Society of Chemotherapy(%S)
pazufloxacin	69.3	69.3
ciprofloxacin	77.1	77.1
meropemem	73.7	55.3
panipenem	22.3	3.4
imipenem	69.8	45.8
biapenem	77.1	67.0
dripenem	82.1	59.1
aztreonam	57.5	0.5
ceftazidime	68.7	48.0
cefepime	66.5	43.0
cefozopram	73.2	52.5
cefoperazone/sulbactam	66.5	1.6
piperacillin/tazobactam	72.1	0.0

βラクタム薬で乖離が多い

biapenemおよびdripenemのブレイクポイントはmeropenemのものを代用

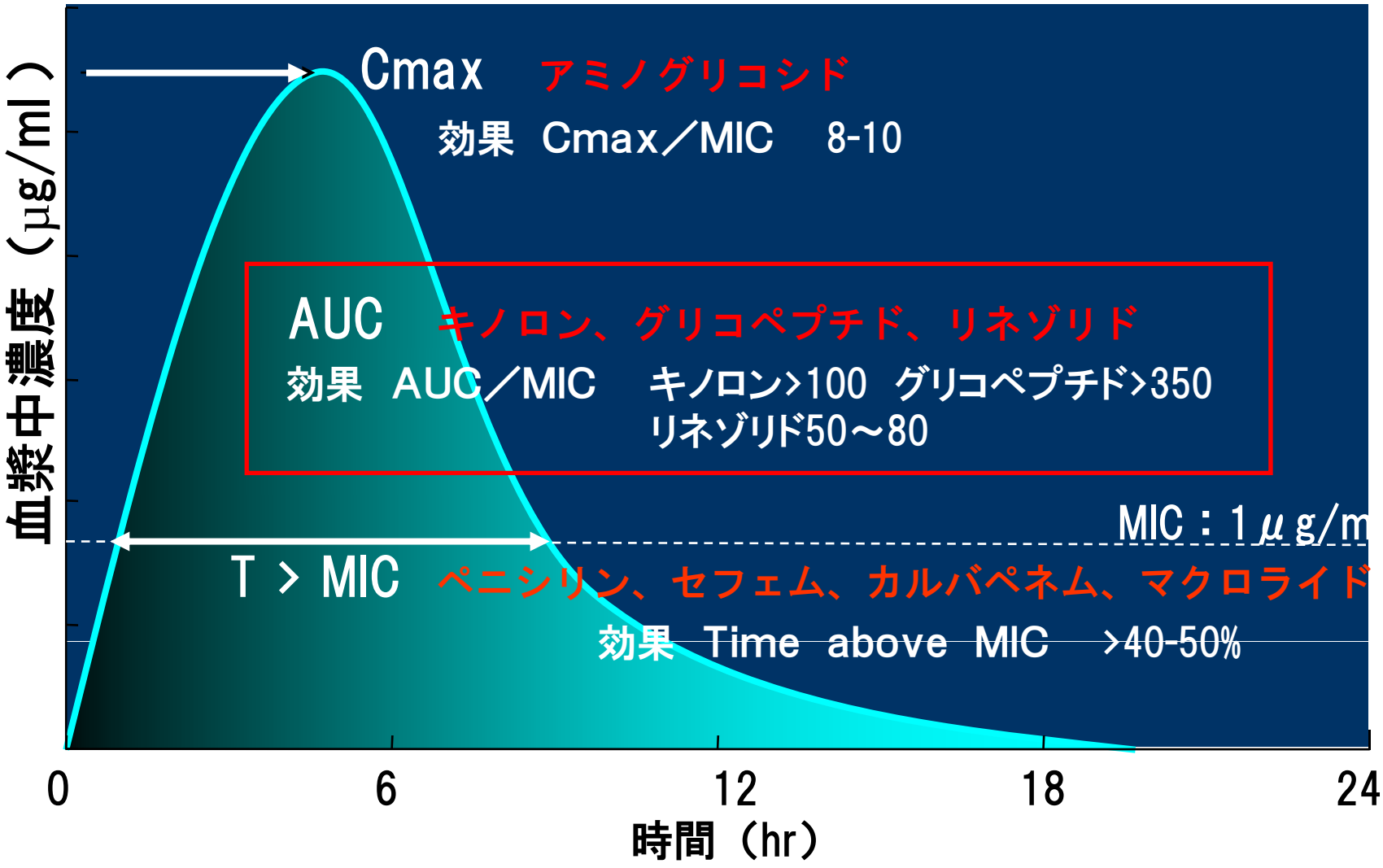
耐性率や感受性率は、使用する基準により

違うことを認識すること。

PK/PD理論を用いた

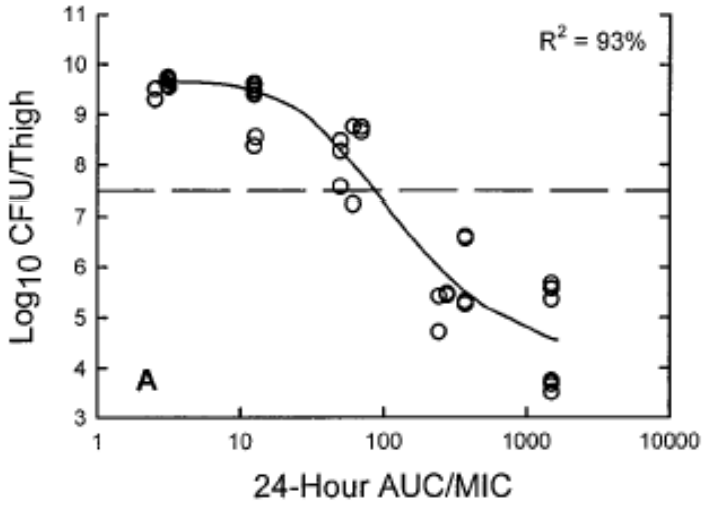
ブレイクポイントの設計について

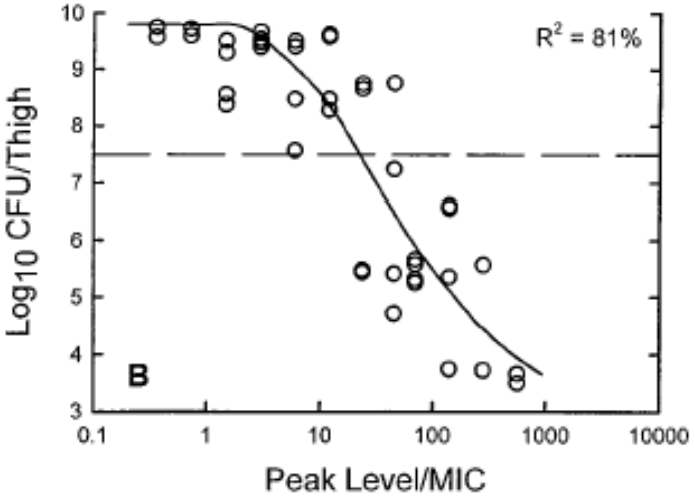
抗菌薬の効果に影響を及ぼす主なPK/PDパラメーター



Pharmacodynamics of the New Fluoroquinolone Gatifloxacin in Murine Thigh and Lung Infection Models

D. Andes[1]* and W. A. Craig[1,2]





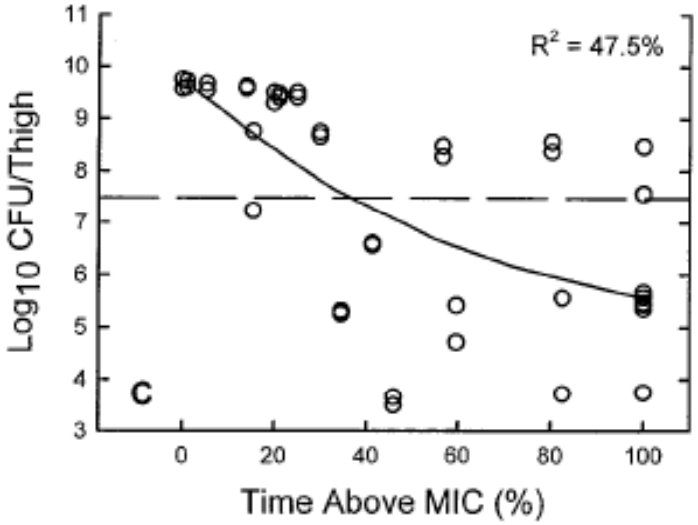


FIG. 3. Relationships of the gatifloxacin 24-h AUC/MIC (A), peak level/MIC (B), and $T>$MIC (C) for *S. pneumoniae* ATCC 10813 with the $\log_{10}$ numbers of CFU per thigh after 24 h of therapy. Each symbol represents the mean for two thighs per mouse. The horizontal dashed lines represent the organism burden at the start of therapy.

どのようなパラメータと相関するか？

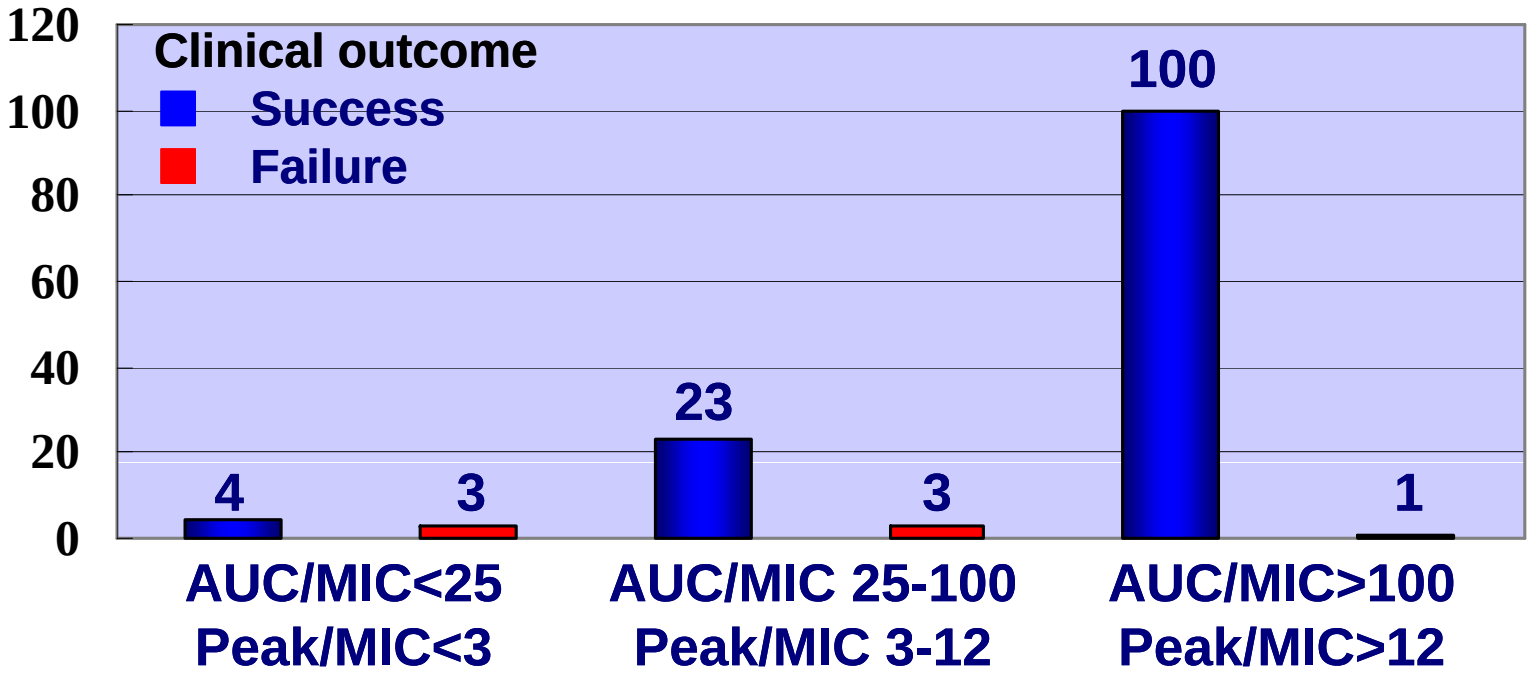
Antimicrob Agents Chemother. 46:1665-70. 2002.

キノロン系薬のPK/PD パラメーター

グラム陽性菌のPK/PDパラメーターと臨床効果の関係

No. of patients

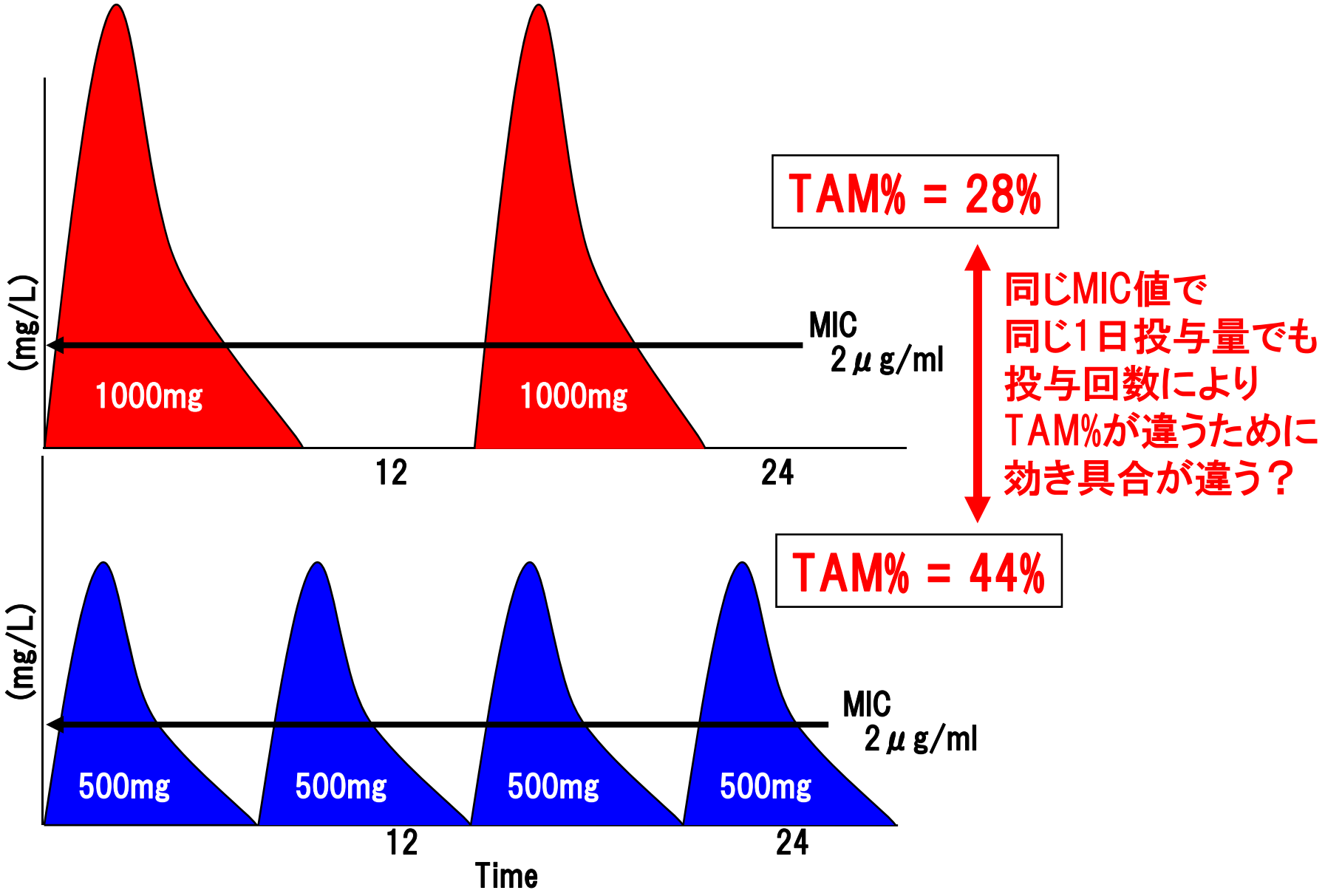
数値の決定は？



Clinical Failure rate	43%	11.5%	1%

Preston SL, et al. Antimicrob Agents Chemother 42: 1098-1104, 1998

MEPMの投与量、回数の違いによるTAM%の変化



当院における血中濃度シュミレーションを使用したPK/PD-BPの算出方法

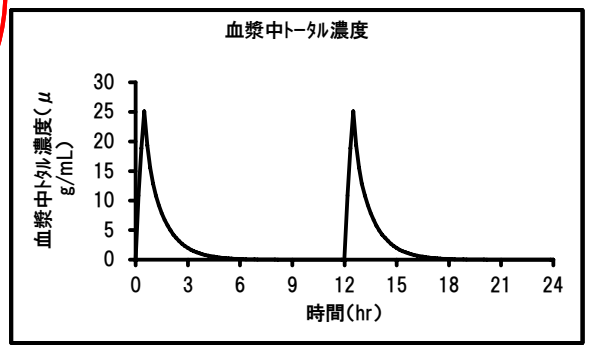
点滴静注(2-コンパートメントモデル)

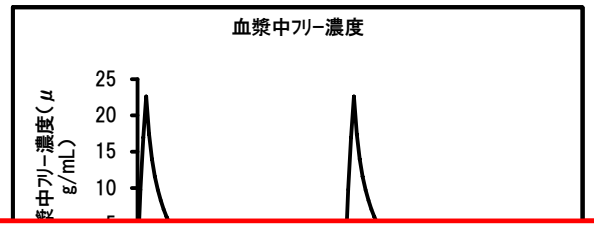
血清蛋白結合率 =	10	(%)
血清蛋白非結合率 =	90	(%)
V1 =	12.9	(L)
k10 =	1.30	(hr^{-1})
k12 =	1.00	(hr^{-1})
k21 =	3.20	(hr^{-1})
Dose =	500	(mg)
TF(点滴時間)=	0.5	(hr)
τ(投与間隔) =	12	
A =	-6.38	(μg/mL)
B =	-53.01	(μg/mL)
α =	4.59	(hr^{-1})
β =	0.91	(hr^{-1})

ここにPKデータを入力

入力セル

Cmax	25.11541 (μg/mL)
Trough	0.000553 (μg/mL)
Cmax･f	22.60387 (μg/mL)
Trough･f	0.000497 (μg/mL)





10分きざみ

時間 (hr)	血漿中トータル濃度 (μg/mL)	血漿中フリー濃度 (μg/mL)
0	0.00	0.00
0.167	10.87	9.78
0.333	18.87	16.98
0.500	25.12	22.60
0.667	19.32	17.39
0.833	15.55	14.00
1.000	12.87	11.59
2.000	4.95	4.46
3.000	1.99	1.79
4.000	0.80	0.72
4.167	0.69	0.62
4.333	0.59	0.53
4.500	0.51	0.46
4.667	0.44	0.39
4.833	0.38	0.34
5.000	0.32	0.29
5.167	0.28	0.25

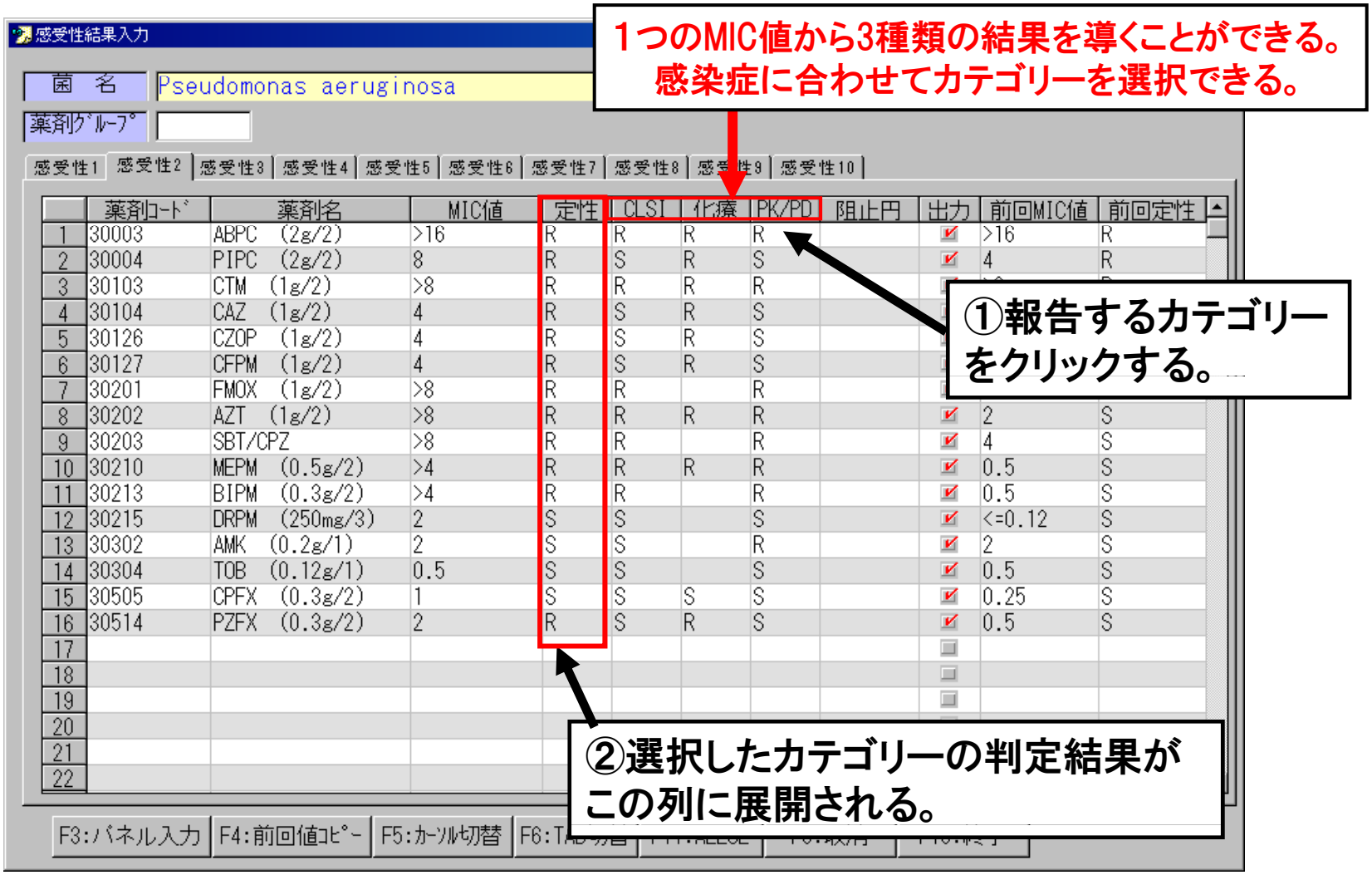
βラクタム薬でTAM40%を有効とすると1日2回投与のケースでは、約4.8時間のときの血中濃度がBPになる

関西医科大学枚方病院にて使用しているブレイクポイント換算表

略号	国内標準投与量	ブレークポイント（感受性または有効）									
		PKPD-BP	PKPD高齢	化学療法学会		CLSI					
				敗血症	肺炎	腸内細菌（緑膿菌）	ブドウ球菌	S.pneu	α連鎖	β連鎖	H.inf
PCG	0.4mU tid	0.125	0.125	-	-	-	0.12	0.06	0.12	0.12-4	-
ABPC	2g bid	2	8	1	2	8	0.25	0.06	0.25	0.25-8	1
ABPC/SBT	3g bid	2	8	2	4	8	8	0.25	0.25	0.25	2
CEZ	1g tid	4	8	2	4	8	8	-	-	-	-
CTX	1g bid	0.5	0.5	1	2	8	8	0.5	1	0.5	2
CAZ	1g bid	4	8	2	4	8	8	-	-	-	2
MEPM	0.5g bid	0.5	2	1	2	4	4	0.25	0.5	0.5	0.5
CPFX	300mg bid	1	1	1	4	1	1	1	1	1	1
VCM	1g bid	1	2	1	2	-	2	1	1	1	-
MINO	100mg bid	0.5	0.5	-	1	4	4	2	2	2	2

（薬剤は一部のみ掲載）

関西医科大学枚方病院にて使用している検査結果入力画面



薬剤別判定表

薬剤毎にdoseによるブレイクポイントを設定しMIC値から最適な投与レジメンを提供する。
また、累積%を提示することでエンピリックテラピーの一助となる

■:*E. coli* ■:*K. pneumoniae* ■:*E. cloacae* ■:*P. aeruginosa* □:*A. baumannii*

PIPC	μg/ml	16					8					4					2					1					0.5							
	累積%	78	100	77	89	88	78	97	77	82	56	56	83	77	62	6	42	28	77	16	0	34	0	27	11	0	7	0	5	8	0		
	BP																肺炎					敗血症											
ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾘﾝ	Dose/価格	4g×2(1)					2g×3(1)					1g×4(0.5)					2g×2(0.5)					1g×2(0.5)											
ﾍﾟﾝﾄｼﾘﾝ		2g×4(1)					2g×4(0.5)					2g×3(0.5)					2g×2(1)																

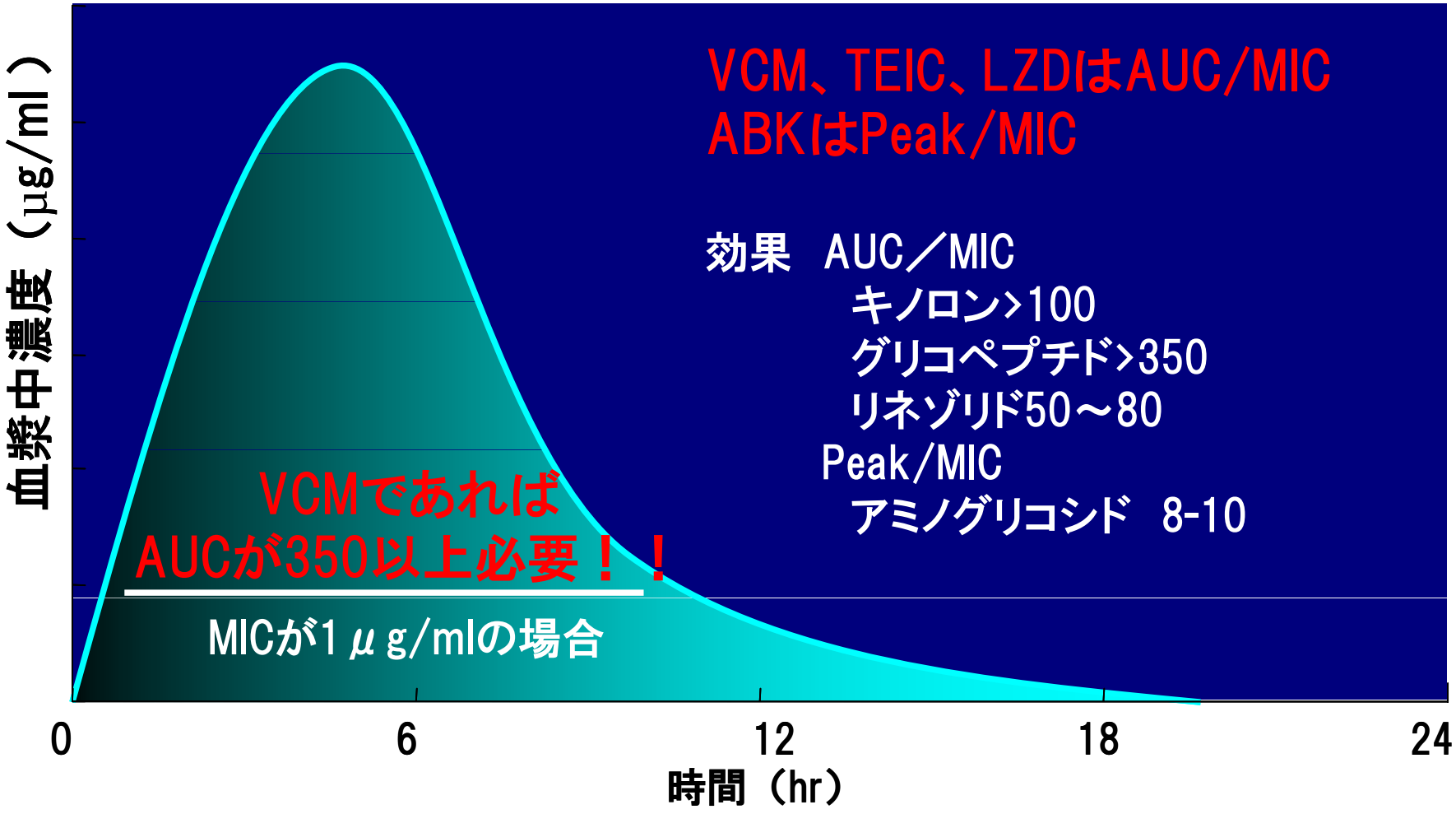
CTM	μg/ml	8					4					2					1					0.5					0.25							
	累積%	100	100	64	0	100	93	100	64	0	6	85	100	59	0	0	78	100	55	0	0	78	100	45	0	0	63	100	23	0	0		
	BP						肺炎					敗血症																						
ｾﾌｫﾁｱﾑ	Dose/価格	1g×4(0.5)					0.5g×4(1)					0.25g×4(1)					0.5g×2(1)					0.25g×2(1)											
ﾊﾟﾝｽﾎﾟﾘﾝ		1g×4(1)					1g×3(0.5)					1g×2(1)					1g×2(0.5)																

PK/PD理論を用いて

MRSA感染症を治療するには？

～バンコマイシンを中心に～

抗菌薬の効果に影響を及ぼす主なPK/PDパラメーター



現在、TDMの対象となる薬剤

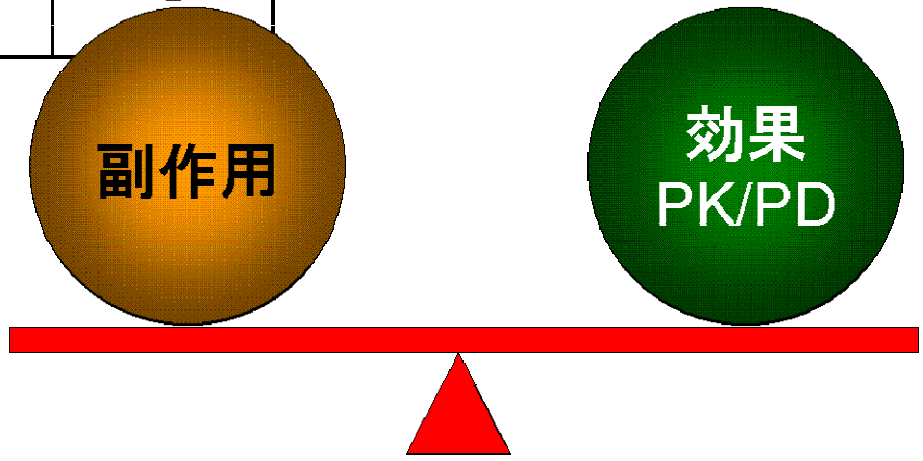
抗てんかん薬	・・・	フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、フェノバルビタール、プリミドン、ゾニサミド、クロナゼパム
アミノ酸配糖体抗生物質	・・・	ゲンタマイシン、トブラマイシン、アルベカシン等
グリコペプチド抗生物質	・・・	バンコマイシン、テイコプラニン
免役抑制剤	・・・	シクロスポリン、タクロリムス
喘息治療薬	・・・	テオフィリン
不整脈治療剤	・・・	キニジン、リドカイン、プロカインアミド、ジソピラミド等
ジキタリス製剤	・・・	ジゴキシン、ジキトキシン
抗悪性腫瘍剤	・・・	メトトレキサート
鎮痛消炎剤	・・・	サリチル酸
精神神経用剤	・・・	ハロペリドール、ブロモペリドール、リチウム

これからのTDMは・・

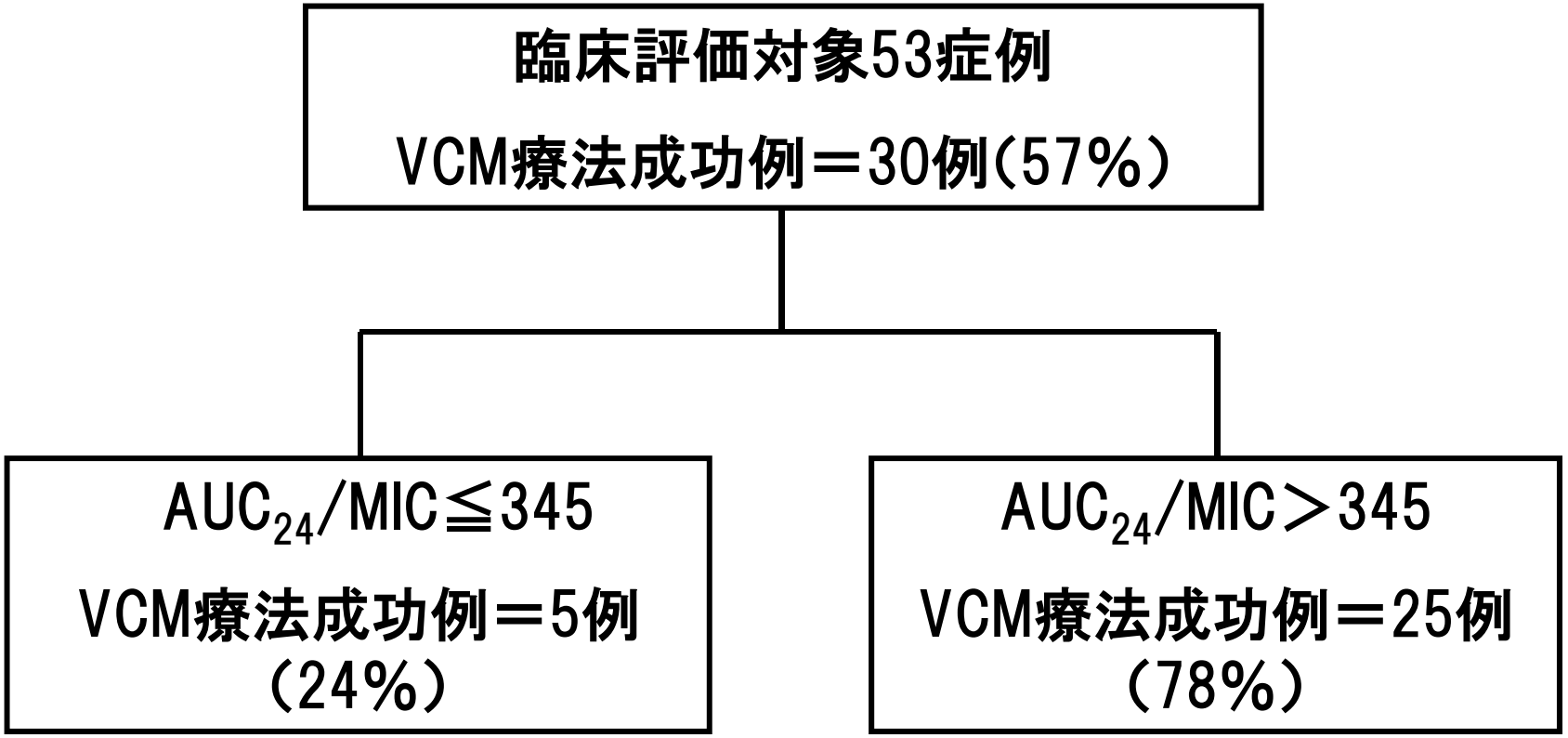
抗MRSA薬のピーク値、トラフ値の比較

	ピーク値（μg/ml）		トラフ値（μg/ml）	
	一般的治療濃度域	毒性発現濃度域	一般的治療濃度域	毒性発現濃度域
テイコプラニン（TEIC）	25～40	>60	<10	—
バンコマイシン（VCM）	25～40	>60	<10	30
アルベカシン（ABK）	8～10	>12	<2	>2

TDMの意義



MRSAによる気道感染症に対するVCM療法におけるAUC/MIC値の有用性



PA Moise *et al*: *Am J Health-Syst Pharm 57* (Suppl 2):S4-S9 (2000).

抗菌薬療法にPK/PD解析を取り入れたミラノ大学の試み

	Length hospitalisation (days)*	Failure	Mortality
PK/PD analyzed	11 (7 – 16)	39／223 (17.5%)	11 (4.9%)
PK/PD not analyzed	16 (9 – 23)	147／457 (31.9%)	46 (10.1%)

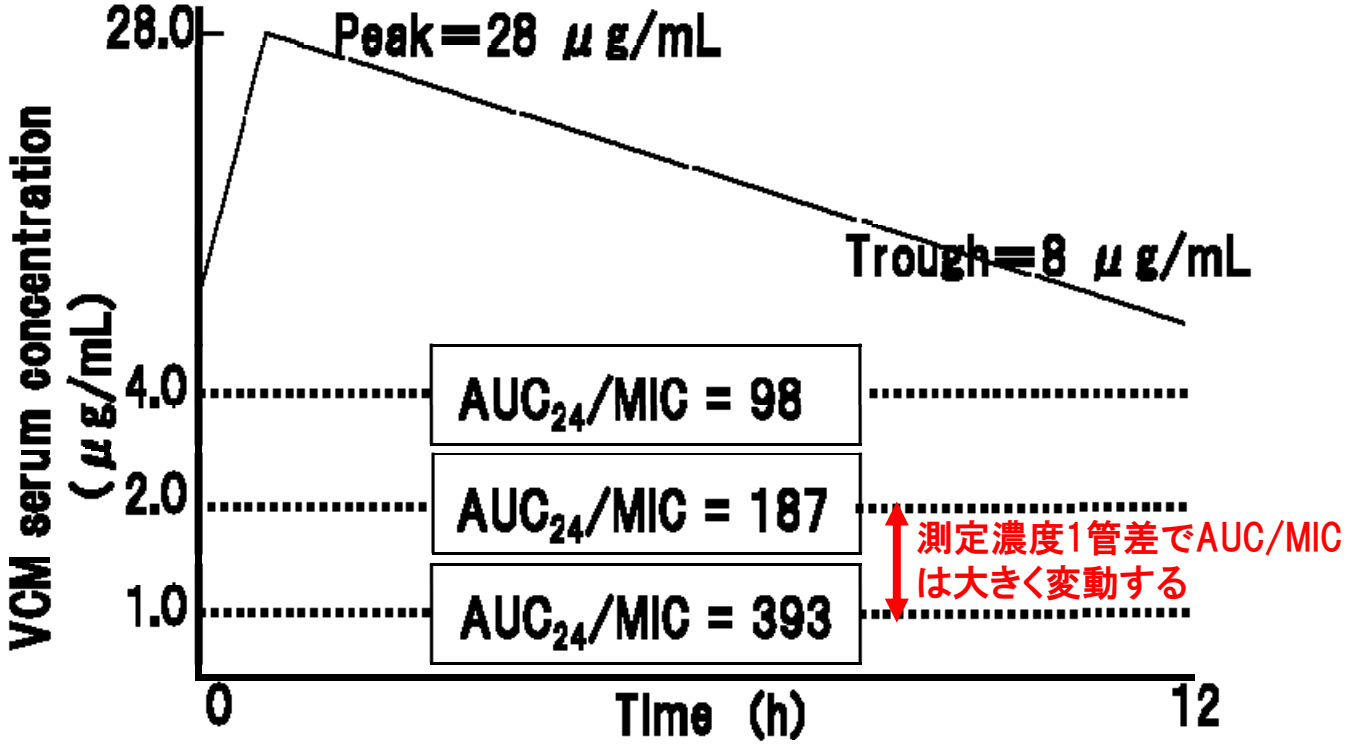
* From the diagnosis of infection.

F Scaglione : *Int J Antimicrob Agents* 19: 349-353 (2002).

PK/PD理論を用いてVCMの投与設計を行うためには・・・

～ MIC測定濃度の問題点 ～

AUC_{24}＝393となるようにVCMが投与された場合のAUC_{24}/MIC値



JJ Schentag : *Crit Care Med* 2001 ;29 :100-107

当院における血液および呼吸器材料から検出された MRSAの薬剤感受性試験

PCG	ABPC/SBT	CEZ	IPM	TEIC	MINO	LZD	VCM	ABK	TEL	EM	LVFX
8	8	8	4	8	8	8	4	4	4	4	4
4	4	4	2	4	4	4	3	2	2	2	2
2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1
1	1	1	0.5	1	1	1	1.75	0.5	0.5	0.5	0.5
0.5	0.5	0.5	8	0.5	0.5	4	1.5	0.25	0.25	0.25	0.25
0.25	0.25	MPIPC2	4	0.25	0.25	2	1.25	0.12	0.12	0.12	0.12
0.12	0.12	MPIPC0.25	2	0.12	0.12	1	1	0.5	CLDM2	CLDM 1	CLDM0.5
0.06	0.06	GM500*	1	0.06	0.06	0.5	0.75	0.25	ST76/4	ST38/2	PC
			CPR			QD					

各種ブレイクポイント

肺炎

敗血症

PKPD

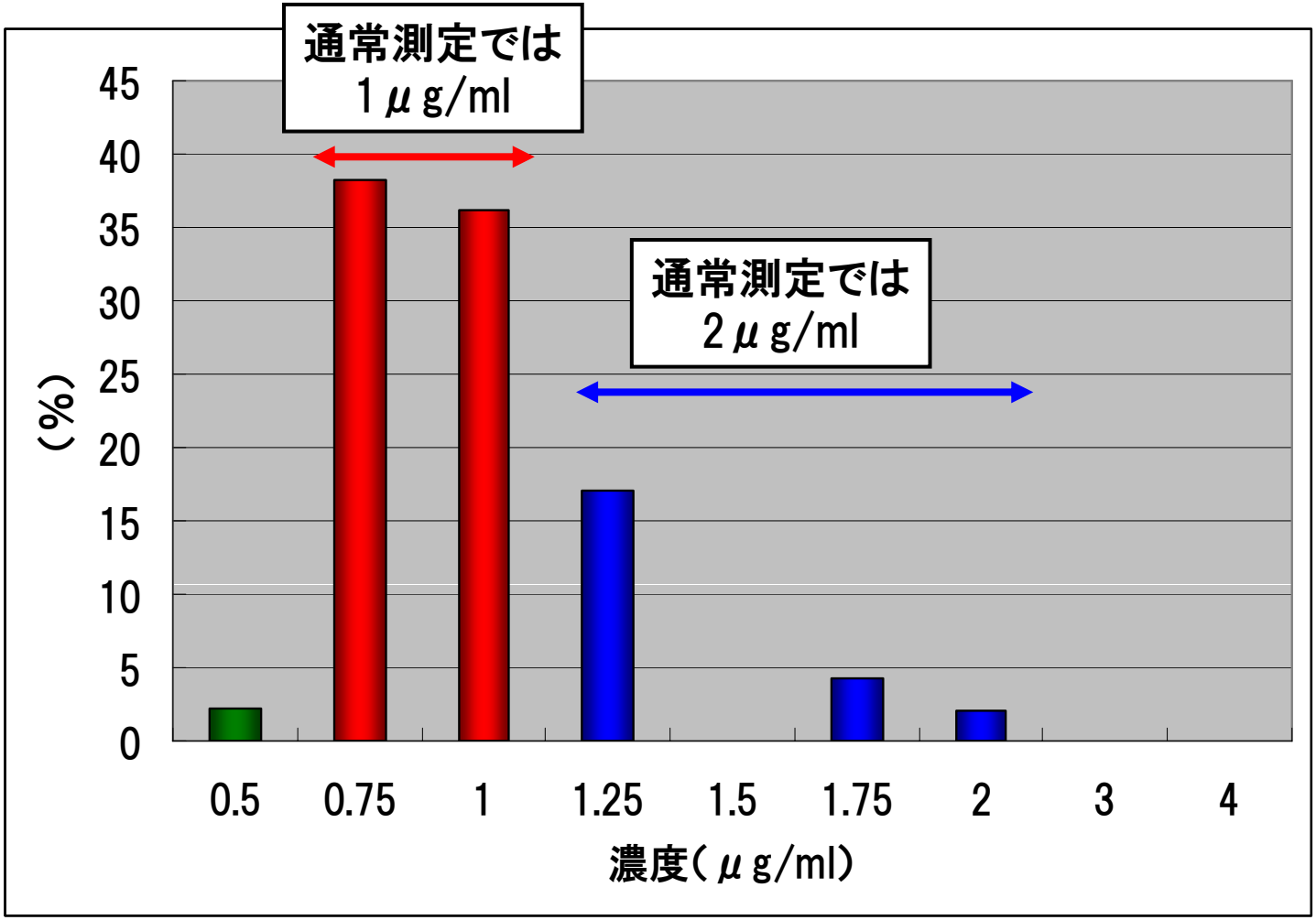
PKPD/敗血症

PKPD/肺炎

CLSI

関西医大枚方病院にて使用している薬剤感受性試験用パネル

VCMのMIC分布


通常測定では
1μg/ml
通常測定では
2μg/ml
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
(%)
0.5
0.75
1
1.25
1.5
1.75
2
3
4
濃度(μg/ml)

AUC_{24}/MICが345以上となる目標AUCは・・・

MIC値	目標AUC	MIC値	目標AUC
● 0.25	86.25	1.5	517.5
● 0.5	172.5	1.75	603.75
0.75	258.75	● 2	690
● 1	345	3	1035
1.25	431.25	● 4	1380

● 通常測定濃度

VCM－TDMソフトを使用した血中濃度シュミレーション

当院における肺炎患者の治療効果
～VCM投与患者のAUC/MICの比較～

肺炎：10例　調査期間　2006．1～5月

1）発熱が1℃以上低下　かつ　2）CRPが70％以上低下したものを有効とした
AUCはVCM投与後、3～5日後の定常状態のデータとした。

	有効群（6例）	無効あるいは不変群（5例）
平均AUC/MIC	534.6	310.5

敗血症患者におけるVCMの治療効果
～VCM投与患者のAUC/MICの比較～

敗血症：26例（有効例13例、無効例13例）　調査期間　2006．1～2007．4月

1）発熱が1℃以上低下　かつ　2）CRPが70％以上低下したものを有効とした
AUCはVCM投与後、3～5日後の定常状態のデータとした。

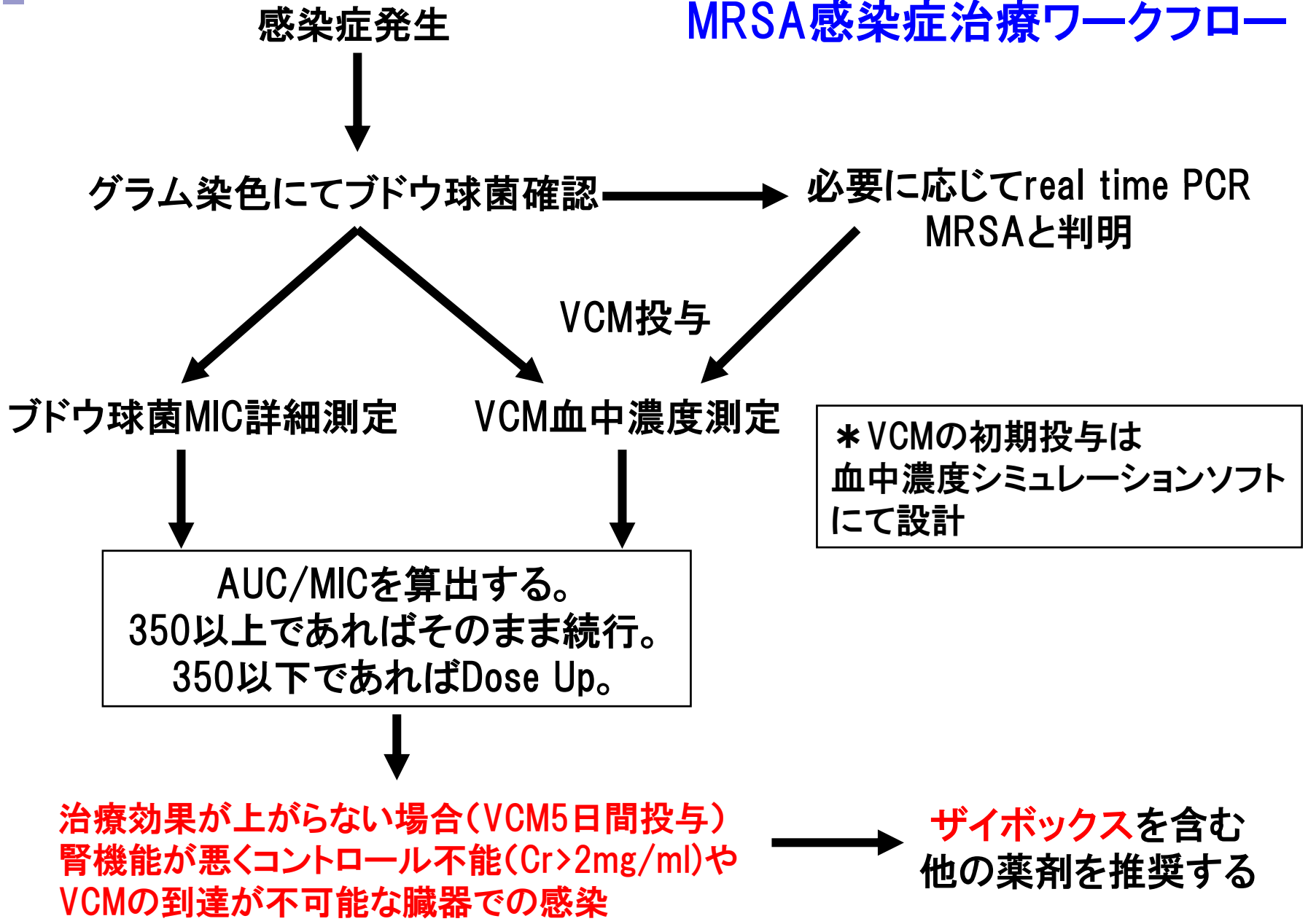
Cr (mg/dl)	平均AUC/MIC	
	有効	無効
<2	676	493
>2	564	1160

無効例6症例に対して3症例で
ザイボックス使用。

2症例で有効
VCMのAUC/MICは371、372と低値

1症例で無効
VCMのAUC/MICは799。MRSA感染？

MRSA感染症治療ワークフロー



TDMが可能な薬剤はできるかぎり測定！

PK/PD理論に当てはめよう！

モンテカルロシミュレーションを使用した有効率の算出

ICTのなかで活用しよう！

今までの各施設における各菌種の薬剤感受性情報は単に
CLSIブレイクポイントによるS,I,R判定の結果に対する率であった。

↓

各施設における薬剤感受性結果を用いた、PK/PD理論による
臨床治療に即した有効率の算出が必要

モンテカルロ法とは

乱数発生によるサンプリング実験法

計算機に乱数を発生させて確率的に起きる現象をシミュレートする

・・・名称はマンハッタンプロジェクトで核分裂
のComputer simulationに付けられた暗号名

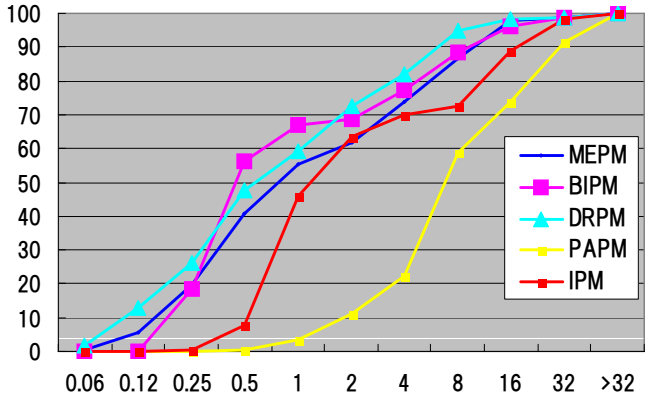
↓

Pharmacodynamicsへの応用

あるMIC分布をもった菌に感染したときのA薬剤による治療効果について、
PK/PDパラメータを用いてシミュレーションし有効率を算出する。

モンテカルロシミュレーションについて

MIC分布



各施設で検出された菌毎の
薬剤感受性分布

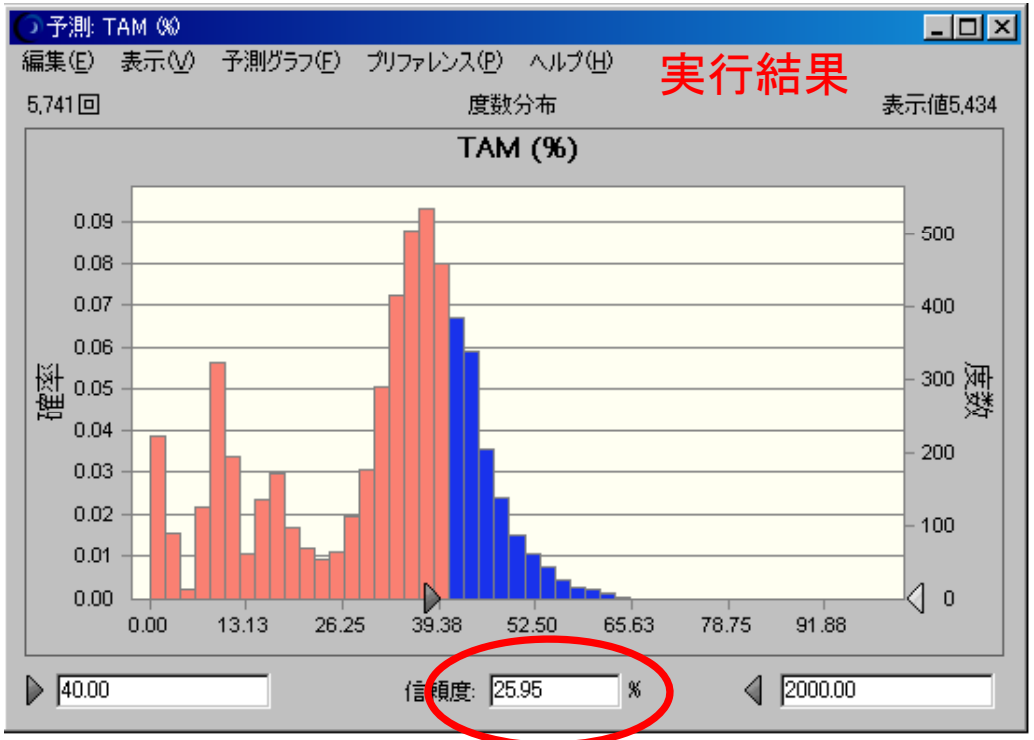
薬物動態パラメーター

	Vd (L)	Kel (hr^{-1})	Protein binding (%)
BIPM	13.4 ± 1.31	0.88 ± 0.11	3.7 ～ 10.2
DRPM	12.1 ± 1.20	1.18 ± 0.15	5.84
IPM	12.2 ± 3.90	1.19 ± 0.25	2
MEPM	12.8 ± 1.89	1.24 ± 0.11	12.8
PAPM	8.46 ± 0.91	1.41 ± 0.25	3.9

第1相臨床試験における
体内動態パラメータ
または実測値(PPK解析など)

各パラメータを式に代入し
シュミレーションソフトで解析

$$T>MIC\ (hr) = \frac{(Ln\ Dose/(Vd/fu) - Ln\ MIC)}{(0.693/T_{1/2})}$$



TAMが40%以上の場合の
達成確率が算出される！

$$T>MIC\ (hr) = \frac{(Ln\ Dose/(Vd/fu) - Ln\ MIC)}{(0.693/T_{1/2})}$$

Worldwide Antimicrobial Susceptibility Patterns and Pharmacodynamic Comparisons of Gatifloxacin and Levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*: Report from the Antimicrobial Resistance Rate Epidemiology Study Team

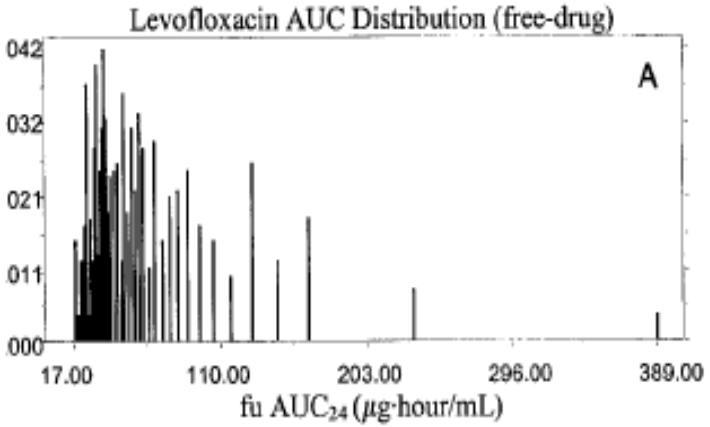
Ronald N. Jones,[1,2] Christopher M. Rubino,[3] Sujata M. Bhavnani,[3,4] and Paul G. Ambrose[3,5]*

MATERIALS AND METHODS

Simulation plan. The simulation described here was designed to assess the probability of PK-PD target ratio attainment against *S. pneumoniae* for gatifloxacin at a dose of 400 mg once daily and levofloxacin at a dose of 500 mg once daily. The planned simulations used PK data from patient population analyses and microbiological gatifloxacin and levofloxacin susceptibility data for 10,978 strains of *S. pneumoniae* from the SENTRY Program from 1997 to 2000.

The planned simulation size was 10,000 patients for each drug-organism combination by geographical region described below. Sensitivity analyses were planned to determine which input variable (PK data, microbiological susceptibility data) contributed most strongly to the output variable (f_u AUC_{24}/MIC ratio). To estimate the accuracy of each 10,000-patient simulation, the mean, standard deviation, and percentile error around the PK-PD target were calculated with a 95% confidence interval.

PKデータ



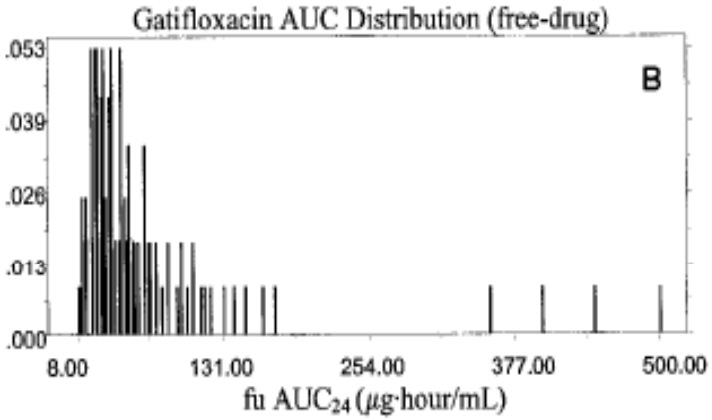


FIG. 1. Estimated probability density functions of f_u AUC_{24} for levofloxacin (A) and f_u AUC_{24} for gatifloxacin (B).

PDデータ

TABLE 1. In vitro activities of levofloxacin and gatifloxacin against 10,978 strains of *S. pneumoniae* stratified by four geographic regions[a]

Region (no. of isolates tested) and drug	Cumulative % of isolates inhibited at MIC (mg/ml) of:							
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4
Asia-Pacific (747)								
Gatifloxacin	0.0	0.0	13.0	91.6	99.1	(99.2)[b,c]	99.7	99.9
Levofloxacin	0.0	0.0	0.0	0.0	37.0	98.8	(99.1)[b]	99.3
Europe (2,176)								
Gatifloxacin	0.6	1.9	20.1	87.8	99.7	(99.9)	99.9	99.9
Levofloxacin	0.1	0.1	0.2	0.4	35.8	97.2	(99.8)	99.9
North America (6,700)								
Gatifloxacin	0.2	0.6	8.4	72.8	99.0	(99.6)	99.6	99.9
Levofloxacin	0.1	0.2	0.3	0.5	28.1	89.1	(99.5)	99.5
Latin America (1,355)								
Gatifloxacin	0.5	1.0	8.8	78.2	99.7	(99.9)	99.9	99.9
Levofloxacin	0.1	0.1	0.1	0.4	33.7	93.6	(99.8)	99.8

[a] The susceptibility data for the strains were from the SENTRY Program from 1997 to 2000.
[b] Cumulative percentages at the susceptibility breakpoint criteria of the NCCLS are in parentheses.

この式を解析ソフトに設定

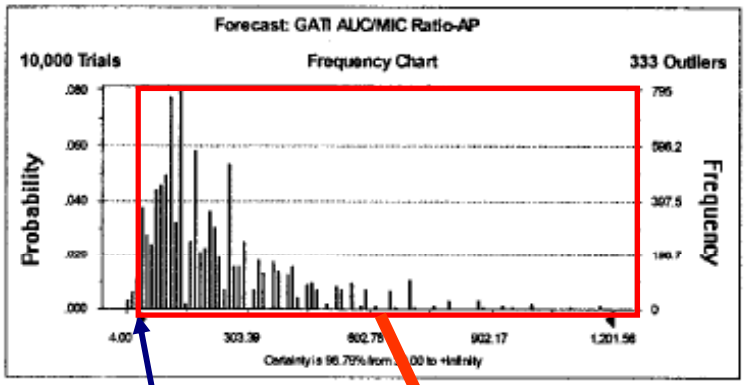
$$f_u\ AUC_{24}/MIC = \frac{f_u \cdot AUC_{24}}{MIC}$$

↓

モンテカルロシミュレーション

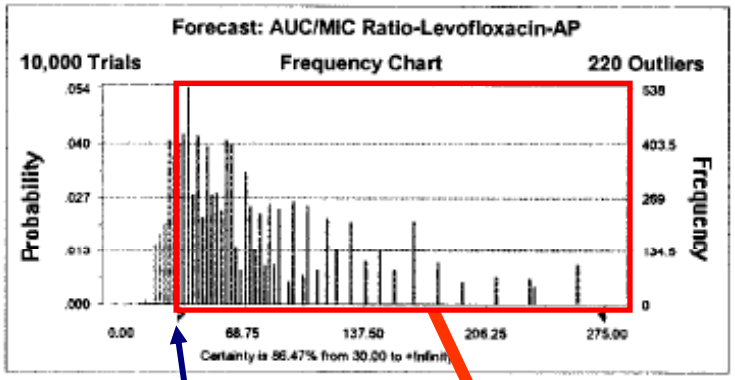
ASIA分離株でのシュミレーション結果

Gatifloxacin



(A)

Levofloxacin



この値が30

98.76%

この値が30

86.47%

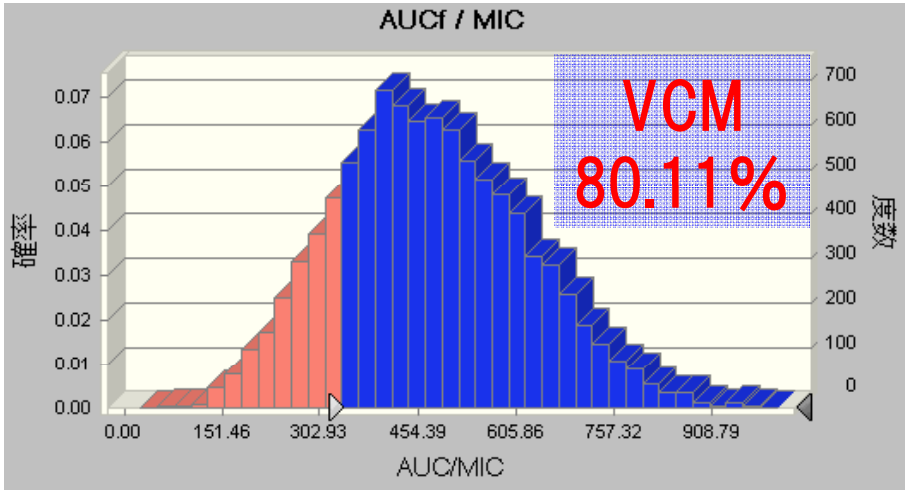
モンテカルロシミュレーションによる抗MRSA薬の有効性評価

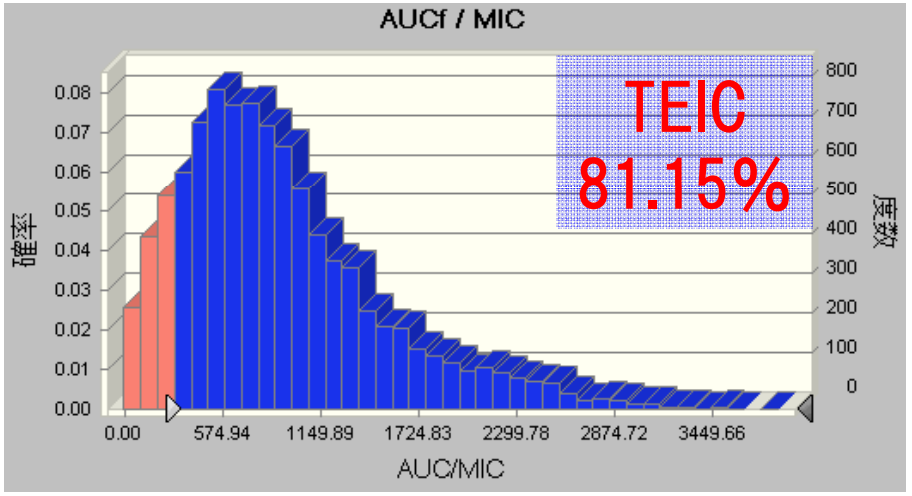
【方法】
LZD、QPR/DPRは通常投与量の第1相臨床試験時のデータを、VCM、TEIC、ABKについてはTDM目標値における体内動態パラメータを用いた。薬剤感受性結果は今回測定したMRSA37株のMIC値を用いた。これらをCrystal ball 2000(構造計画研究所)により10000回のシミュレーションを実施し、VCM、TEIC、LZD、QPR/DPRはAUC/MICを、ABKはPeak/MICのPK/PDパラメータを使用しそれぞれのターゲット値における達成確率を算出し比較検討した。

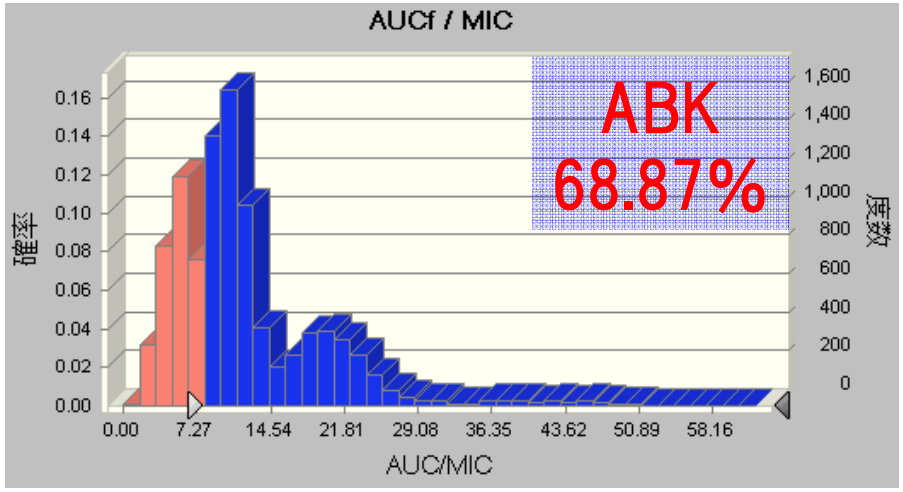
【動態パラメータ】
仮定の定義はすべて正規分布とした。
VCM ： AUC 424±101 （腎機能正常時のトラフ10-15μg/mlのAUCから算出）
TEIC ： AUC 716±372 （TEIC有効患者群の実測値から算出）
ABK ： Peak 9.95±1.86 （腎機能正常時のPeak値をTDMソフトにて算出）
LZD ： AUC 127±66 （第1相臨床試験時のデータを使用）

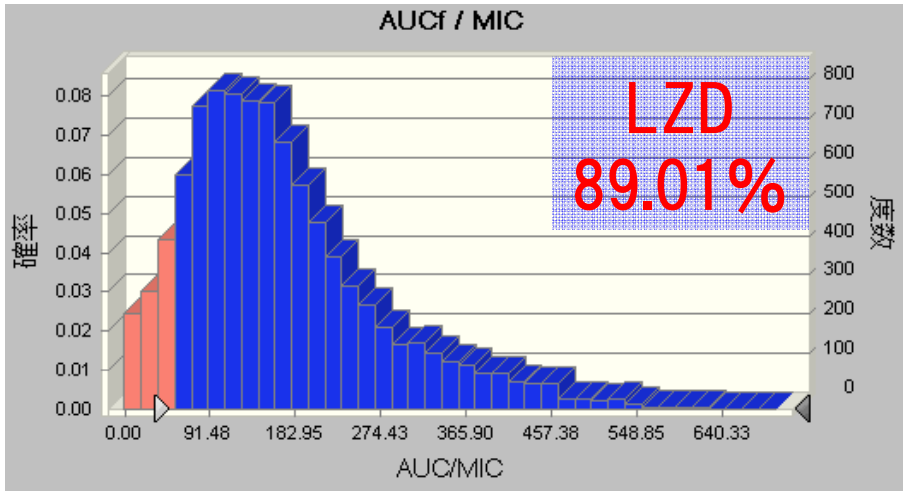
【ターゲット値】
VCM、TEIC:345　LZD:50　ABK:10

モンテカルロシミュレーション実行結果







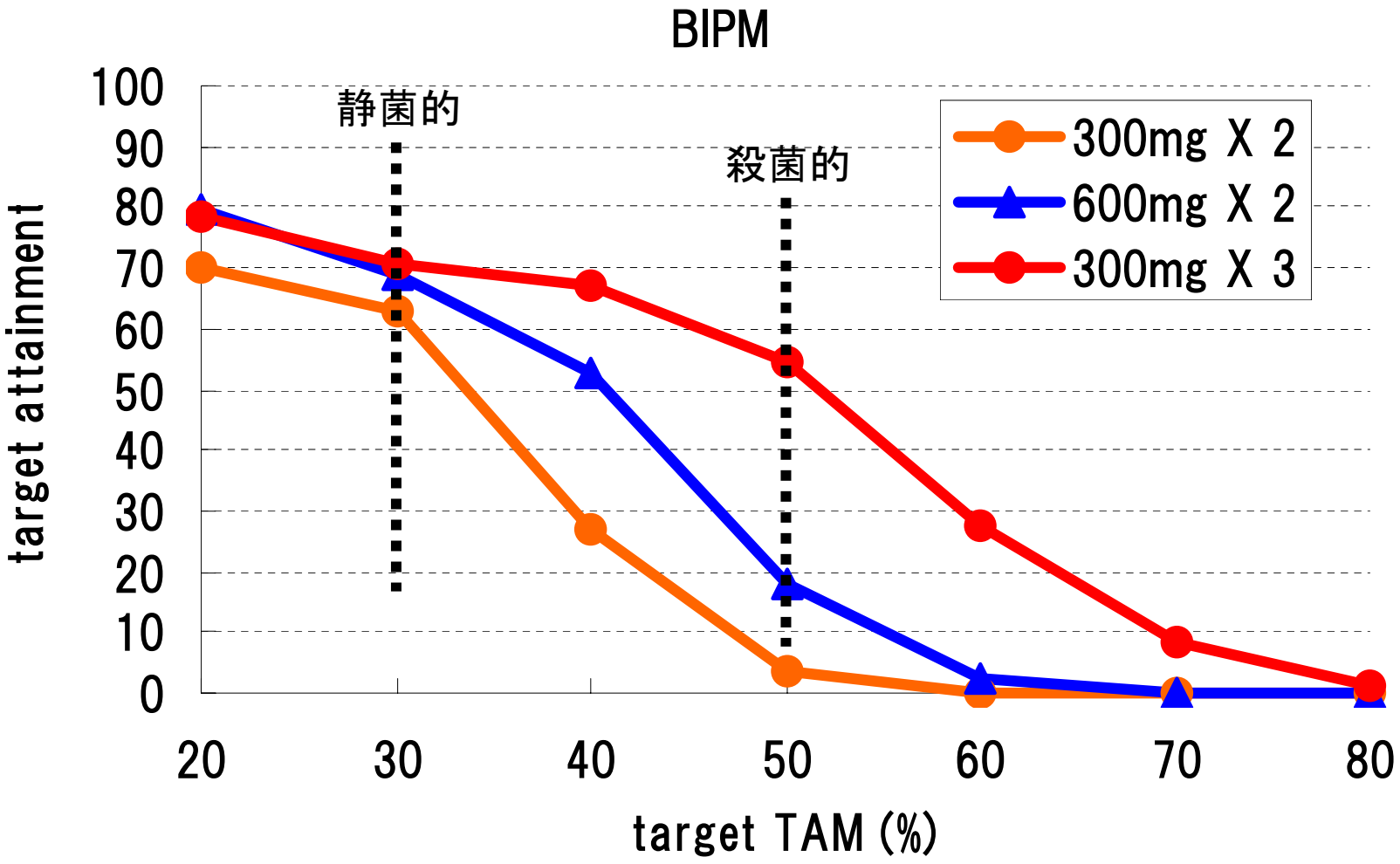


薬剤感受性成績と各ブレイクポイントにおける有効率

薬剤	MIC(μg/ml)		Breakpoint		モンテカルロシミュレーション
	MIC50	MIC90	CLSI	化療敗血症	
ABK	1	2	100	-	68.87
VCM	1	1.25	100	80.5	80.11
TEIC	1	2	100	97.2	81.15
LZD	2	2	100	94.5	89.01
Q/D	<=0.5	<=0.5	100	100	100

BIPMの投与設計別有効率の比較

関西医科大学附属病院にて検出された血液培養分離緑膿菌と
第1相臨床試験時のデータにて解析



MRSAに対するLZDのモンテカルロシミュレーションを用いた対象別の有効性評価

関西医科大学附属病院にて検出されたMRSAと第1相臨床試験時のデータにて解析

対象		Target Attainment (%)					
AUC/MIC		50	60	70	80	90	100
健常人		92.38	83.64	70.78	59.74	53.59	49.7
経口(健常人)		93.47	87.07	76.53	65.47	56.96	51.58
肝機能異常		87.46	83.12	78.46	73.1	67.56	62.37
腎機能	30＜ccr＜80	89.51	84.88	80.29	74.53	68.69	62.83
	10＜ccr＜30	84.32	80.27	75.87	71.07	65.81	60.32

ESBL産生菌に対するモンテカルロシミュレーションを用いた疫学情報

関西医科大学附属病院にて検出されたESBL産生菌と第1相臨床試験時のデータにて解析

抗菌薬	Dose	target TAM(%) 40	抗菌薬	Dose	target AUC >125
BIPM	300mg X 2	99.09	PZFX	iv 300mg X 2	26.99
	600mg X 2	99.92	CPFX	iv 300mg X 2	25.19
	300mg X 3	100			
DRPM	250mg X 2	95.03	CPFX	po 200mg X 2	18.56
	500mg X 2	99.52	LVFX	po 200mg X 2	24.04
	250mg X 3	100	GFLX	po 200mg X 2	24.29
			PUFX	po 200mg X 2	21.62
MEPM	500mg X 2	99.60			
	1000mg X 2	100.00			
	500mg X 3	100			

～　感染症治療にPK/PD理論を導入する為に･･･　～

1）正確かつ迅速な起炎菌の決定

2）MIC測定法導入と詳細なMICの測定

3）Therapeutic Drug Monitoring（TDM）

4）臨床治療に役立つ疫学情報
（モンテカルロシミュレーション）