

## モーニングセミナー

## PK/PD 理論に基づいた抗菌薬の使い方

直良 浩司

島根大学医学部附属病院 薬剤部

## 1. 緒言

抗菌化学療法の原則は、できるだけ早期に病原菌を排除し、かつ副作用を最小限に抑えることである。そのためには適切な抗菌薬を選択することに加えて、適切な投与量、投与方法を選択することが重要となる。

一般に薬物の効果や毒性は、標的組織中の薬物の濃度と生体の薬物に対する感受性によって決定される。標的組織中の薬物濃度は投与量を増大させると上昇するが、そのみによって決まるものではなく、投与量以外の生体側の要因である吸収、分布、代謝、排泄という過程、すなわち pharmacokinetics (PK) が関与する。一方、pharmacodynamics (PD) は作用部位における薬物の反応性である。抗菌化学療法の場合は、上記の関係の中で、「生体」を「病原菌」と考えることができ、菌の薬物感受性が PD となる。本稿では、この PK と PD を考慮に入れた抗菌薬の適正な使用方法について概説したい。

## 2. 抗菌薬の作用特性と PK/PD パラメータ

まず、薬物の PK および PD を表現するパラメータについて述べる。前述したように、PK は生体に投与した後の薬物やその代謝物の吸収、分布、代謝および排泄の過程である。薬物の性質や身体側のさまざまな要因により各過程の機能が変動する。例えば、脂溶性の高い薬物であれば一般に消化管からの吸収性は良好であるし、脂肪組織へ高濃度で分布する。また、高齢者では一般に腎機能は低下しており、腎排泄型薬物は蓄積しやすくな

る。さらに併用される他の薬物により代謝が阻害されたり、遺伝的な代謝酵素機能低下による血中濃度の上昇が生じたりする。このような PK へ及ぼすさまざまな影響因子を把握して、投与後の薬物の生体への曝露量の時間的推移を定量化することが PK 解析である。

薬物は体内で作用部位へ到達し、その効果を発揮する。PD は作用臓器における薬物の受容体への結合、シグナル伝達などの過程を表しており、作用の強さを濃度作用曲線として解析する。一般に、有効性を表す客観的指標は設定することが困難な場合が多く、主として臨床検査値などの客観的な指標を用いた有害事象に関する PD 解析が行われることが多い。

PK/PD 解析は用量と薬物血中濃度あるいは標的部位中濃度推移との関係を明らかにする PK 解析と、薬物濃度とその作用との関係を明らかにする PD 解析を組み合わせ、ある薬物がある用法用量で投与したときにどの程度の薬効あるいは毒性が生じるかを予測することを目的とする (Fig.1)。

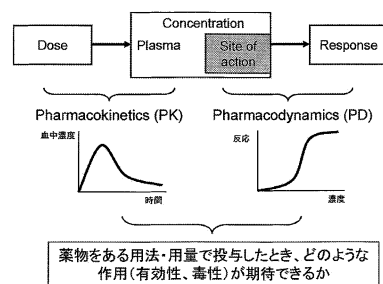


Fig.1 PK/PD analysis

抗菌化学療法において重要となる PK パラメータとして、投与後の最高血中濃度 (Cmax), 次回投与直前の最低血中濃度 (Cmin) および薬物の生体への曝露量を表す AUC などがある。これらのパラメータは Cmin 以外は直接測定することは困難であるが、現在、多くの抗菌薬について母集団解析の手法を用いて平均的なパラメータを算定することが可能となっている。一方、PD パラメータとしては MIC が使用される。前述したように有効性を定量的に評価するための適切な PD パラメータを設定することは難しいが、抗菌化学療法の領域においては MIC という有用な指標があるため、PK/PD 解析が普及してきたといえる。これらの PK パラメータと PD パラメータを組み合わせた PK/PD パラメータとして研究が進んでいるものには、Fig.2 に示すように、Cmax と MIC の比 (Cmax/MIC), AUC と MIC の比 (AUC/MIC), そして血中濃度が MIC を上回っている時間の割合 (time above MIC, % T > MIC) がある。

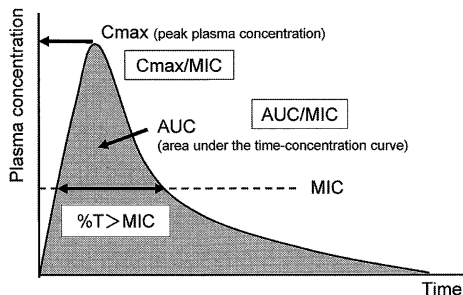


Fig.2 PK/PD parameters in antibacterial chemotherapy

抗菌薬の抗菌効果に影響する作用特性を考えると、抗菌薬は大きく二つのタイプに分類できる。一つは菌への薬物の接触濃度が高いと殺菌効果が強くなる濃度依存的な抗菌作用を示すタイプであり、アミノグリコシド系薬やキノロン薬がこのタイプの代表的な薬物である。他方は時間依存的な抗菌作用を有するタイプである。このタイプの薬物は、接触濃度を高くしても殺菌効果の増強は少

なく、菌への薬物の接触時間を長くすることによって殺菌効果が高くなる。βラクタム系薬やマクロライド系薬などがこのタイプに属する。そして、この抗菌作用特性と post-antibiotic effect (PAE) や sub-MIC effect の有無などの抗菌効果持続時間の長さにより、有効性の指標となる PK/PD パラメータが異なる。例えば、濃度依存的な抗菌特性を有するアミノグリコシド系薬、キノロン薬は Cmax/MIC や AUC/MIC が有効性と相関するのに対して、作用が時間依存性であり、PAE を有しない βラクタム系薬、カルバペネム系薬では % T > MIC が有効性の指標となる。以下、これらの二つのタイプ別に PK/PD パラメータを指標とした投与设计について述べる。

### 3. Cmax/MIC を指標とした投与设计

抗 MRSA 作用を有するアミノグリコシド系薬アルベカシンについて、その臨床効果あるいは毒性と血中濃度との関係が 170 名の患者データを解析することにより報告されている。Sato et al<sup>1)</sup> はアルベカシン投与後の臨床改善効果と様々なパラメータについて多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、Cmax と治癒・改善効果との間に有意な相関があり、さらに Cmax が 5 μg/mL では 40 ~ 50% の効果しか得られないのに対して、10 μg/mL では 90% 以上の改善効果が期待できることを示した。また、副作用に関しては Cmin と腎毒性に関する単変量ロジスティック解析が行われており、Cmin を 2 μg/mL 以下にすることで腎毒性のリスクを 5% 程度に低下することも示された。

また、2005 年から 2007 年にかけて実施されたアルベカシンの特定使用成績調査の結果<sup>2)</sup> より、1 日 2 回分割投与と 1 日 1 回投与で薬物血中濃度を比較すると、従来の分割投与では Cmax = 8.38 ± 1.93 μg/mL (n=13) および Cmin = 1.69 ± 1.18 μg/mL (n=13) であるのに対して、1 回投与ではそれぞれ 14.69 ± 4.31 μg/mL (n=98) および 0.74 ± 0.91 μg/mL (n=98) であり、1 回

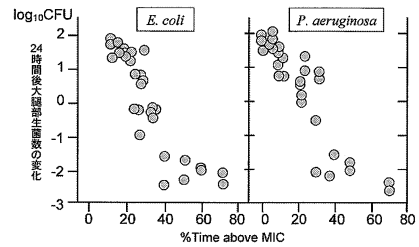
投与にすることでより高い  $C_{max}$  ならびに、より低い  $C_{min}$  が得られることが示されている。

以上のような報告から、アルベカシンの殺菌効果を高めるためには  $C_{max}$  を  $9 \sim 20 \mu\text{g/mL}$  に上昇させること、腎毒性を回避するためには  $C_{min}$  を  $2 \mu\text{g/mL}$  以下に低下させることが重要であり、これらの濃度を達成するためには1日1回投与が必要であることも明らかになった。アルベカシンの添付文書における用法・用量はこれまで「成人には1日150～200mgを2回に分け、筋肉内注射または点滴静注する」であったが、上記の情報などを根拠として2008年2月に「成人には1日1回150～200mgを点滴静注する」と変更された。

アルベカシン以外のアミノグリコシド系薬についても、臨床効果と  $C_{max}$  (あるいは  $C_{max}/\text{MIC}$ ) との相関を示唆する知見が得られている。このような  $C_{max}/\text{MIC}$  が有効性の指標となる抗菌薬の場合、1日量を分割投与するのではなく、1日量を少ない回数で投与するような投与方法が望ましい。

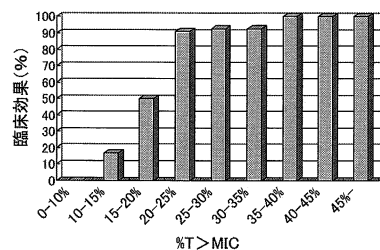
#### 4. Time above MIC を指標とした投与设计

カルバペネム系薬はその広い抗菌スペクトルや強力な抗菌作用によりさまざまな重症感染症に対して使用されている。メロペネムについて動物モデルを用いた PK/PD パラメータと効果との関係が検討され、 $\%T > \text{MIC}$  と抗菌作用とが良好な相関を示し、 $\%T > \text{MIC} = \text{約} 40 \sim 50\%$  で殺菌作用を示すことが報告されている (Fig.3)<sup>3)</sup>。また、三嶋ら<sup>4)</sup> による日本人の臨床データを使用したメロペネムの臨床効果の解析により、 $\%T > \text{MIC}$  が増大すると高い臨床効果が得られること、in vitro で殺菌効果が得られるとされる40%以上の  $\%T > \text{MIC}$  が得られた症例では全例で効果が得られることが示された (Fig.4)。これらの知見より、メロペネムは効果の指標として  $\%T > \text{MIC}$  が有用であるとされ、他のカルバペネム系薬でも同様な特性を示すことが明らかにされている。



(Drusano et al. Clin Infect Dis 36(S-1):S42-50, 2003より)

Fig.3 PK/PD parameter and antibacterial effect of meropenem in animal model



複数菌感染症の骨髄内炎症性疾患におけるメロペネムの  $\%T > \text{MIC}$  値と臨床効果  
(三嶋廣繁ら、Jpn J Antibiotics 61:73-81, 2008より)

Fig.4 PK/PD parameter and clinical response of meropenem

それでは、大きな  $\%T > \text{MIC}$  を得るためにはどのような投与方法が適切であろうか。墨谷ら<sup>5)</sup> は様々な投与方法でメロペネムを投与したときの血中濃度を求め、自施設における緑膿菌の MIC 分布をもとに殺菌効果が期待できる値である  $\%T > \text{MIC} = 40\%$  がどの程度達成できるか (目標達成率) を算出した。その結果、最も目標達成率が高かった投与方法は1回500mg 1日4回投与であり (約80%)、1日総投与量は同じでも分割回数の少ない1回1000mg 1日2回投与では目標達成率は55%に過ぎないことを報告している。さらに、1回500mg 1日3回投与の場合、点滴時間30分と3時間で比較すると、目標達成率はそれぞれ約65%および約90%となり、点滴時間を長くすることにより目標達成率を改善できることが示されている。

このように、有効性が  $\%T > \text{MIC}$  と相関する抗菌薬の場合、MICを上回る組織中薬物濃度を

長時間維持することが有効性を高めるためには重要である。そのためには、①1日総投与量は変えずに、1回投与量を分割して1日の投与回数を多くする、②1回投与量は変えずに点滴時間を延長するなどの投与方法が適切である。

### 5. 結 語

以上、PK/PD理論に基づいた抗菌薬の適正な投与設計について述べた。各抗菌薬の作用特性と指標となるPK/PDパラメータおよびPK/PD特性に基づく投与方法をTable1にまとめた。抗菌薬の選択、投与方法については、MICなどの感受性試験の結果だけではなく、使用する抗菌薬の作用特性、適用する患者における薬物動態などを総合的に判断して投与設計を行うことが重要である。

Table1 PK/PD index of antibiotics categorized by the characteristics of action

タイプ	持続効果*	抗菌薬	PK/PD Index	推奨される投与方法
濃度依存性	長い	アミノグリコシド キノロン	Cmax/MIC or AUC/MIC	ピーク濃度を高くする 1回投与量を増やす
時間依存性	短い	β-ラクタム カルバペネム	Time above MIC (%T>MIC)	一定レベル以上の濃度 を保つ 分割投与により投与回 数を増やす 投与時間を延長させる
時間依存性	長い	テトラサイクリン グリコペプチド マクロライド	AUC/MIC	1日総投与量を増やす 投与回数は少なくとも よい

\*Post-antibiotic effect, sub-MIC effect

近年、菌の薬剤耐性化が問題となり、mutant prevention concentration (MPC) および耐性株が選択的に増殖する血中濃度域である mutant selection window (MSW) などの考え方が提唱されている<sup>6)</sup>。この考え方を組み込んだ Cmax/MPC, AUC/MPC, % T > MPC などの PK/PD パラメータと抗菌薬耐性との関連性が注目され、研究が進められている。このように、抗菌化学療

法における PK/PD は有効性の向上、毒性の回避に留まらず、耐性菌の出現阻止にも適用可能な概念であり、より科学的根拠に基づいた個別化抗菌化学療法の発展に寄与することが期待される。

### 参 考 文 献

- 1) Sato, R., Tanigawara, Y., Kaku, M., et al., Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of arbekacin for treatment of patients infected with Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50 : 3763-3769, 2006
- 2) 明治製菓株式会社, ハベカシン注射液 薬物血中濃度モニタリング施行患者に対する特定使用成績調査のまとめ. 2008年4月
- 3) Drusano, G.L., A goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin. Infect. Dis.* 36(S-1) : S42-50, 2003
- 4) 三鴨廣繁, 山岸由佳ら, カルバペネム薬の目標 T > MIC 値に関する臨床的検討. *Jpn. J. Antibiotics* 61 : 73-81, 2008
- 5) 墨谷祐子, 小林芳夫, Pharmacokinetics/pharmacodynamics理論に基づく *P. aeruginosa* 感染症に対する meropenem, biapenem および doripenem の投与方法に関する検討. *Jpn. J. Antibiotics* 60 : 394-403, 2007
- 6) Zhao, X., Drlica, K., A unified anti-mutant dosing strategy. *J. Antimicrob. Chemoter.* 62 : 434-436, 2008

連絡先：直良浩司

〒693-8501

島根県出雲市塩冶町 89-1

E-mail knaora@med.shimane-u.ac.jp