



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？

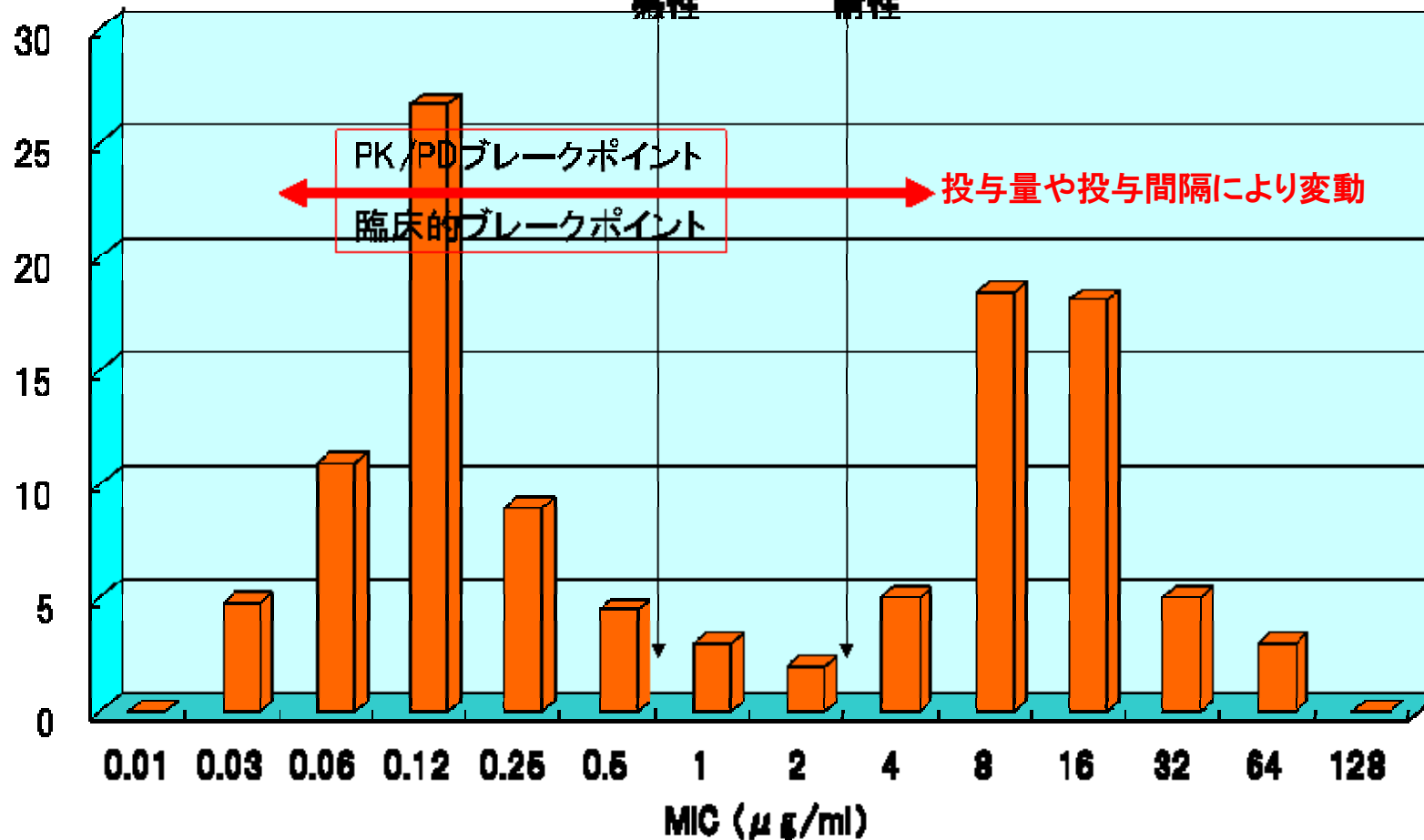


ブレイクポイント

ブレイクポイントについて

細菌学的BP 感性和耐性を分ける分岐点

Susceptible Resistant
感性 耐性





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。

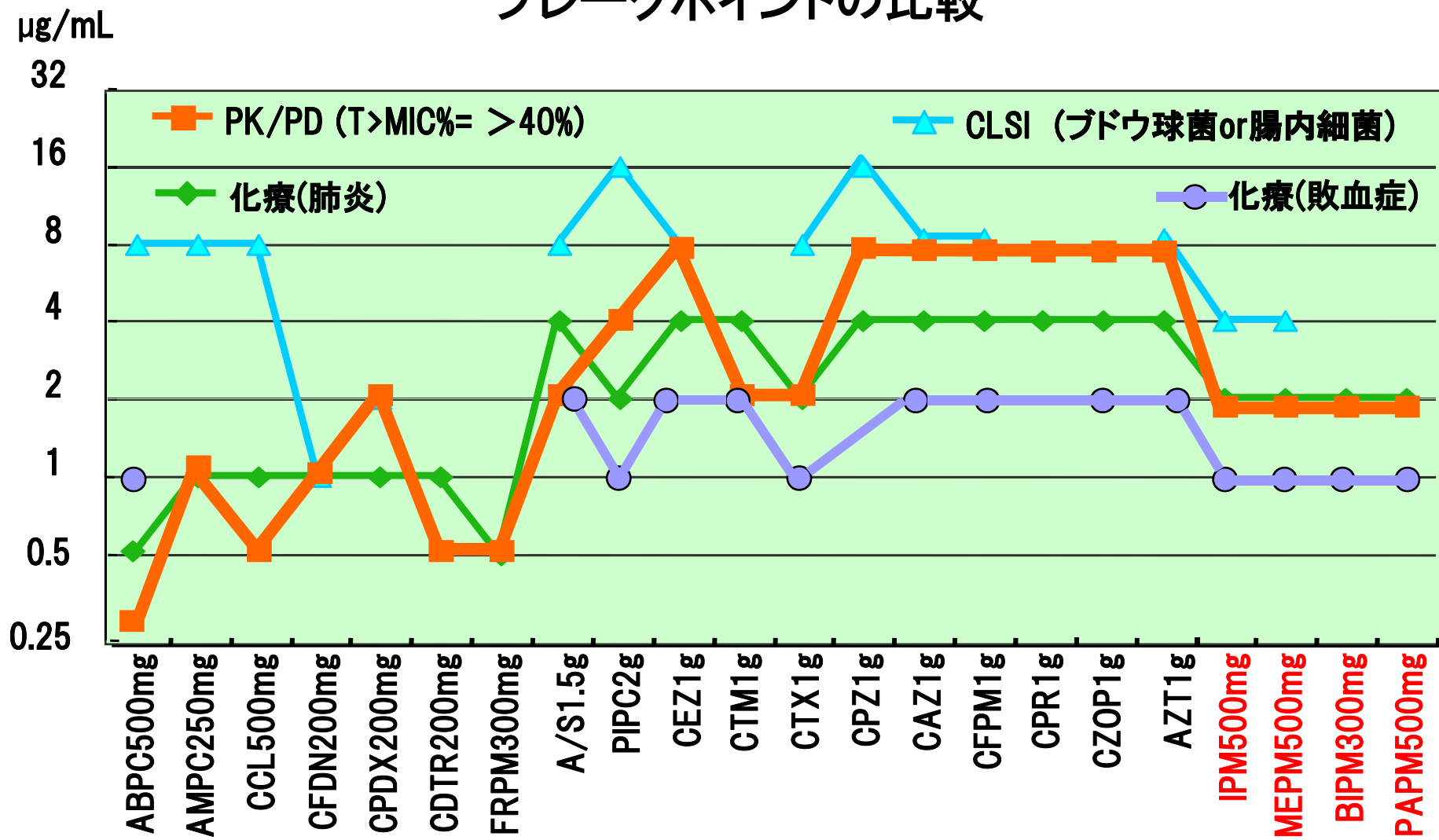
日本化学療法学会.....

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.....

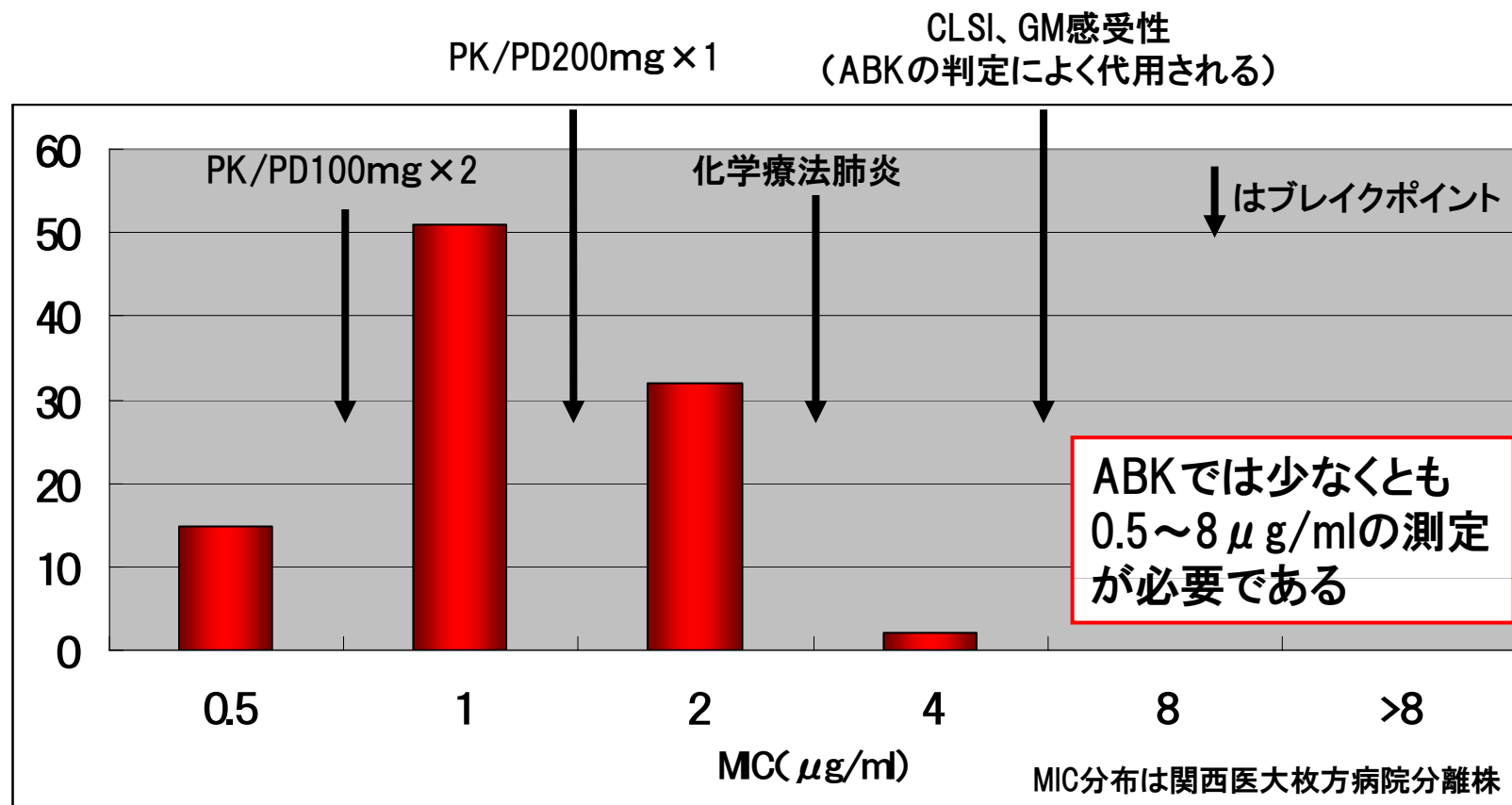
現在、PK/PD理論をもとに抗菌薬療法の有効性を判断するようになりつつある。しかし、明確な基準はないため繁用的ではない。個々で設定し、使用している。

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






PK/PDブレイ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(μ g/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
meropenem	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

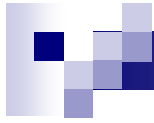
βラクタム薬で
乖離が多い

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



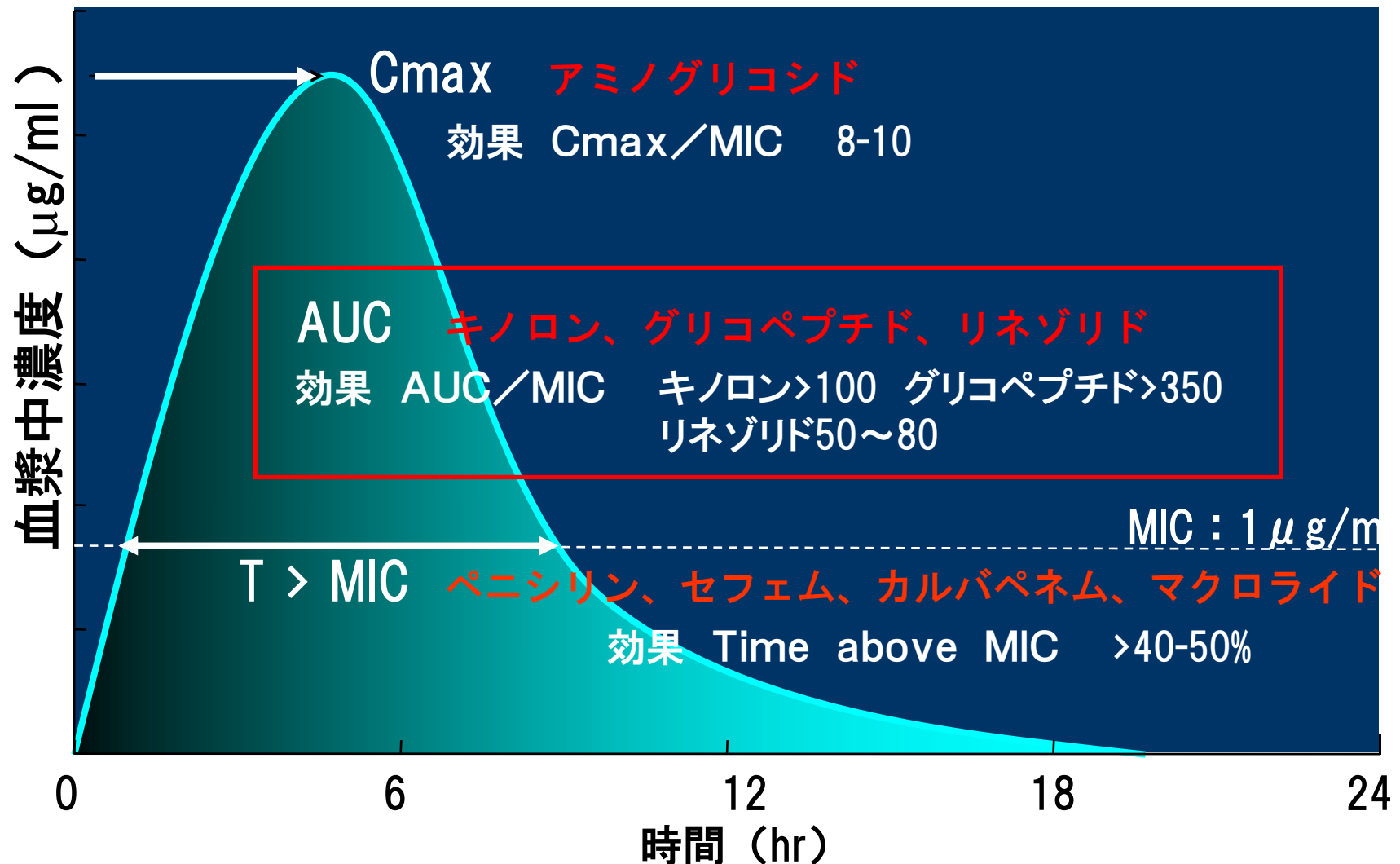
POINT

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}

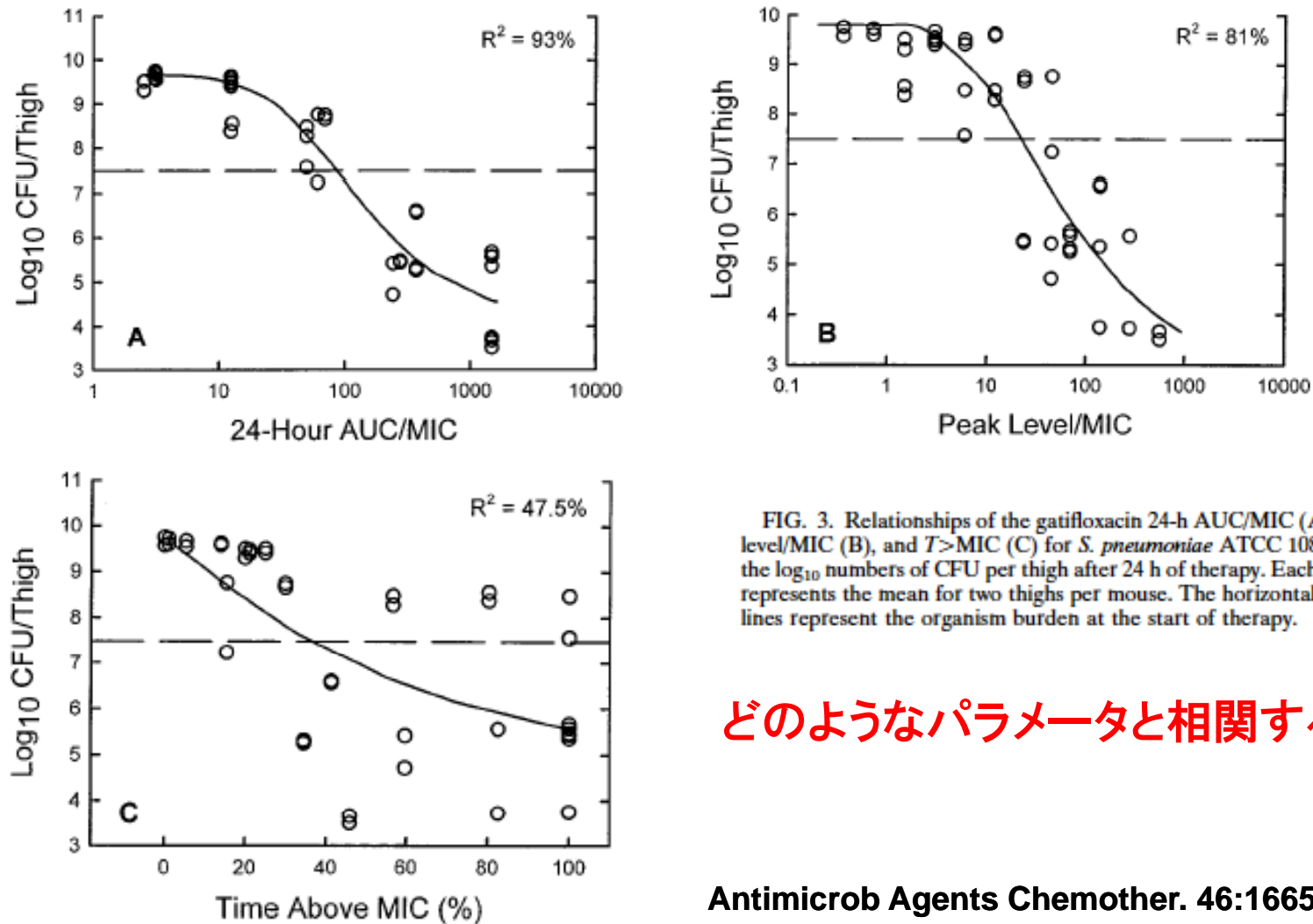


FIG. 3. Relationships of the gatifloxacin 24-h AUC/MIC (A), peak level/MIC (B), and $T > MIC$ (C) for *S. pneumoniae* ATCC 10813 with the log₁₀ numbers of CFU per thigh after 24 h of therapy. Each symbol represents the mean for two thighs per mouse. The horizontal dashed lines represent the organism burden at the start of therapy.

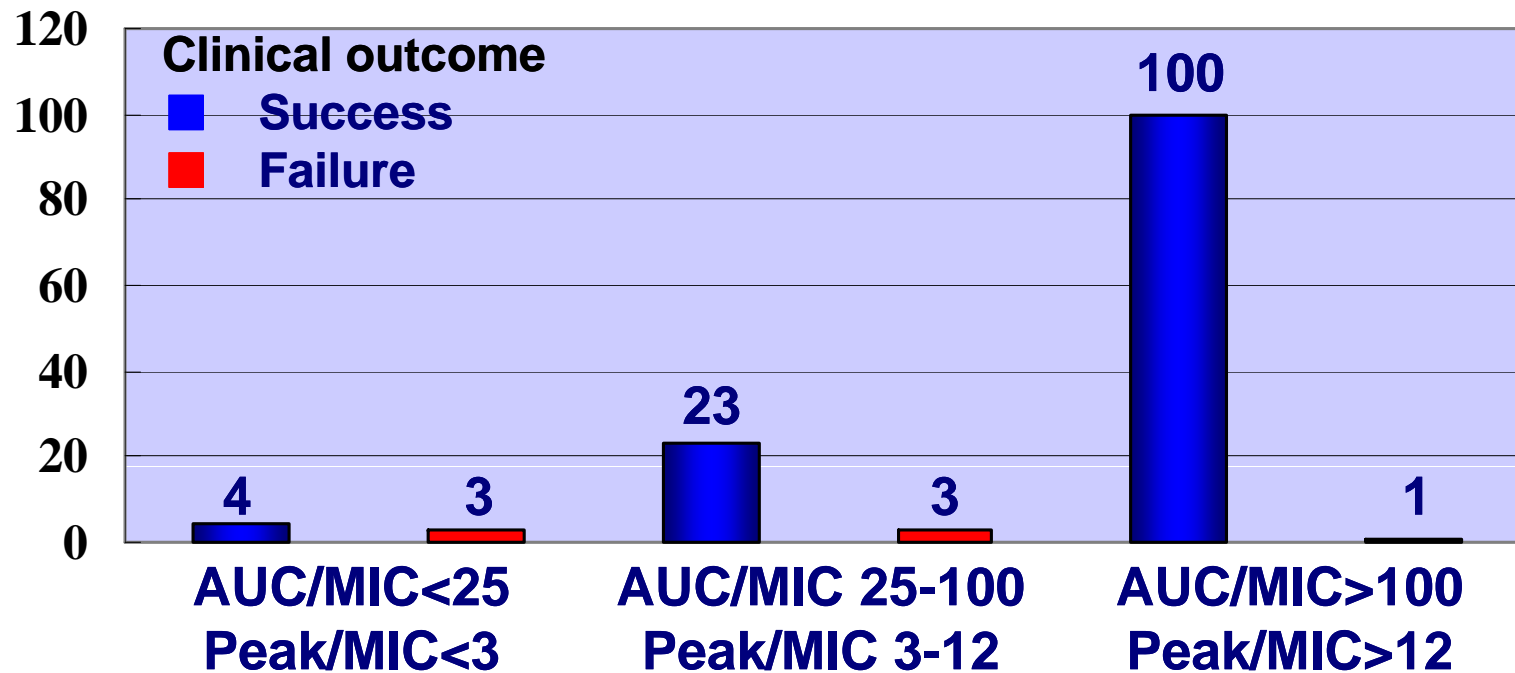
どのようなパラメータと相関するか？

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？



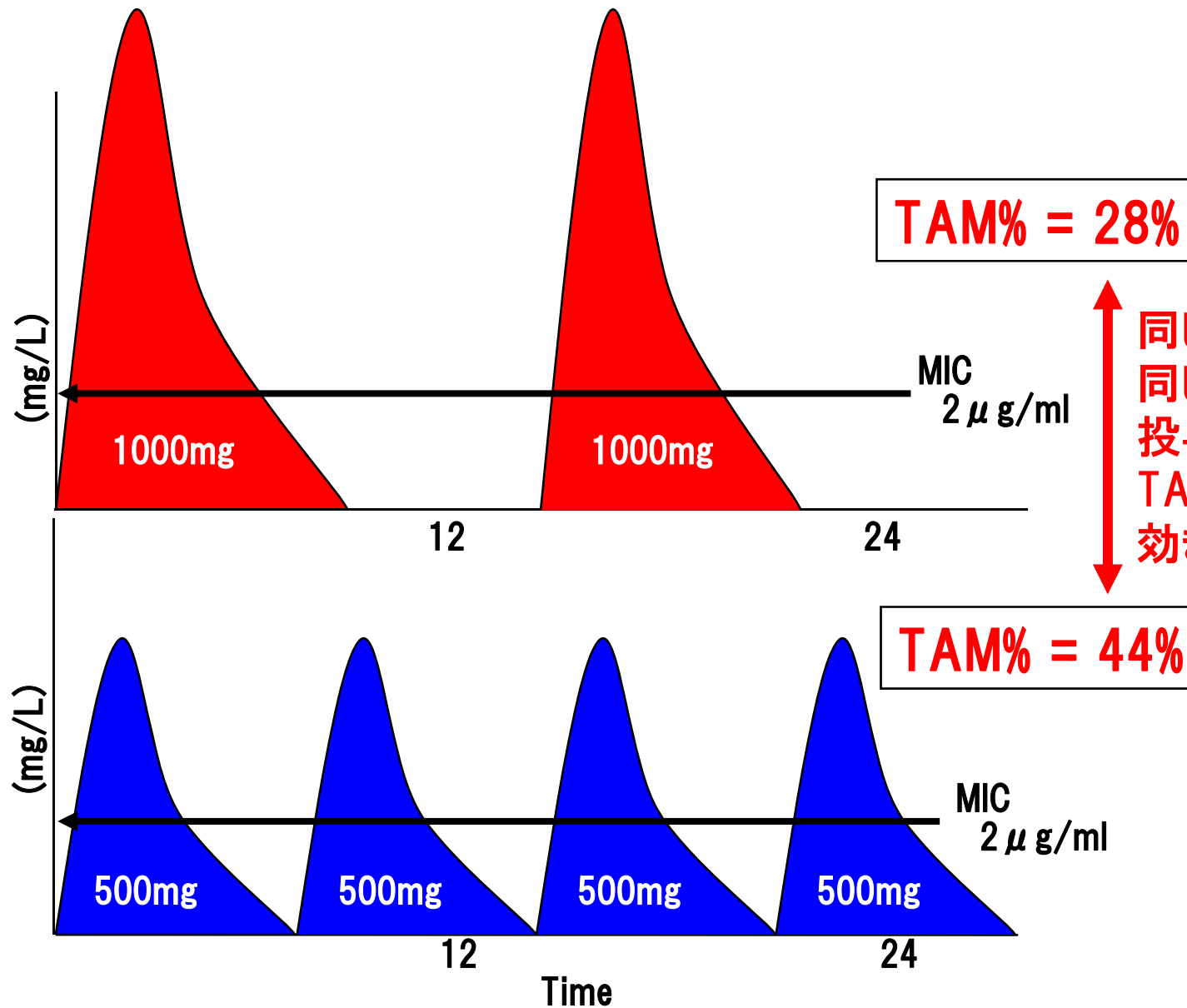
Clinical Failure rate

43%

11.5%

1%

MEPMの投与量、回数の違いによるTAM%の変化



↑ 同じMIC値で
同じ1日投与量でも
投与回数により
TAM%が異なるために
効き具合が異なる？
↓

当院における血中濃度シミュ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)

ここにPKデータを入力
 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)

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

血漿中トータル濃度

血漿中フリー濃度

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BPI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	ブレイクポイント（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

感受性結果入力

菌名 Pseudomonas aeruginosa

薬剤がルーフ

感受性1 感受性2 感受性3 感受性4 感受性5 感受性6 感受性7 感受性8 感受性9 感受性10

	薬剤コード	薬剤名	MIC値	定性	CLSI	化療	PK/PD	阻止円	出力	前回MIC値	前回定性
1	30003	ABPC (2g/2)	>16	R	R	R	R		<input checked="" type="checkbox"/>	>16	R
2	30004	PIPC (2g/2)	8	R	S	R	S		<input checked="" type="checkbox"/>	4	R
3	30103	CTM (1g/2)	>8	R	R	R	R				
4	30104	CAZ (1g/2)	4	R	S	R	S				
5	30126	CZOP (1g/2)	4	R	S	R	S				
6	30127	CFPM (1g/2)	4	R	S	R	S				
7	30201	FMOX (1g/2)	>8	R	R		R				
8	30202	AZT (1g/2)	>8	R	R	R	R		<input checked="" type="checkbox"/>	2	S
9	30203	SBT/CPZ	>8	R	R		R		<input checked="" type="checkbox"/>	4	S
10	30210	MEPM (0.5g/2)	>4	R	R	R	R		<input checked="" type="checkbox"/>	0.5	S
11	30213	BIPM (0.3g/2)	>4	R	R		R		<input checked="" type="checkbox"/>	0.5	S
12	30215	DRPM (250mg/3)	2	S	S		S		<input checked="" type="checkbox"/>	<=0.12	S
13	30302	AMK (0.2g/1)	2	S	S		R		<input checked="" type="checkbox"/>	2	S
14	30304	TOB (0.12g/1)	0.5	S	S		S		<input checked="" type="checkbox"/>	0.5	S
15	30505	CPFX (0.3g/2)	1	S	S	S	S		<input checked="" type="checkbox"/>	0.25	S
16	30514	PZFX (0.3g/2)	2	R	S	R	S		<input checked="" type="checkbox"/>	0.5	S
17									<input type="checkbox"/>		
18									<input type="checkbox"/>		
19									<input type="checkbox"/>		
20											
21											
22											

F3:パネル入力 F4:前回値コピー F5:カール切替 F6:Tab移動

1つのMIC値から3種類の結果を導くことができる。
感染症に合わせてカテゴリを選択できる。

① 報告するカテゴリをクリックする。

② 選択したカテゴリの判定結果がこの列に展開される。

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セラピーの一助となる

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

PIPC	μ g/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									
ピペラシリン	Dose/価格	4g×2(1)					2g×3(1)					1g×4(0.5)					2g×2(0.5)					1g×2(0.5)									
ペントシリン		2g×4(1)					2g×4(0.5)					2g×3(0.5)					2g×2(1)														

CTM	μ g/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																			
セフトリアム	Dose/価格	1g×4(0.5)					0.5g×4(1)					0.25g×4(1)					0.5g×2(1)					0.25g×2(1)									
パンスホリン		1g×4(1)					1g×3(0.5)					1g×2(1)					1g×2(0.5)														

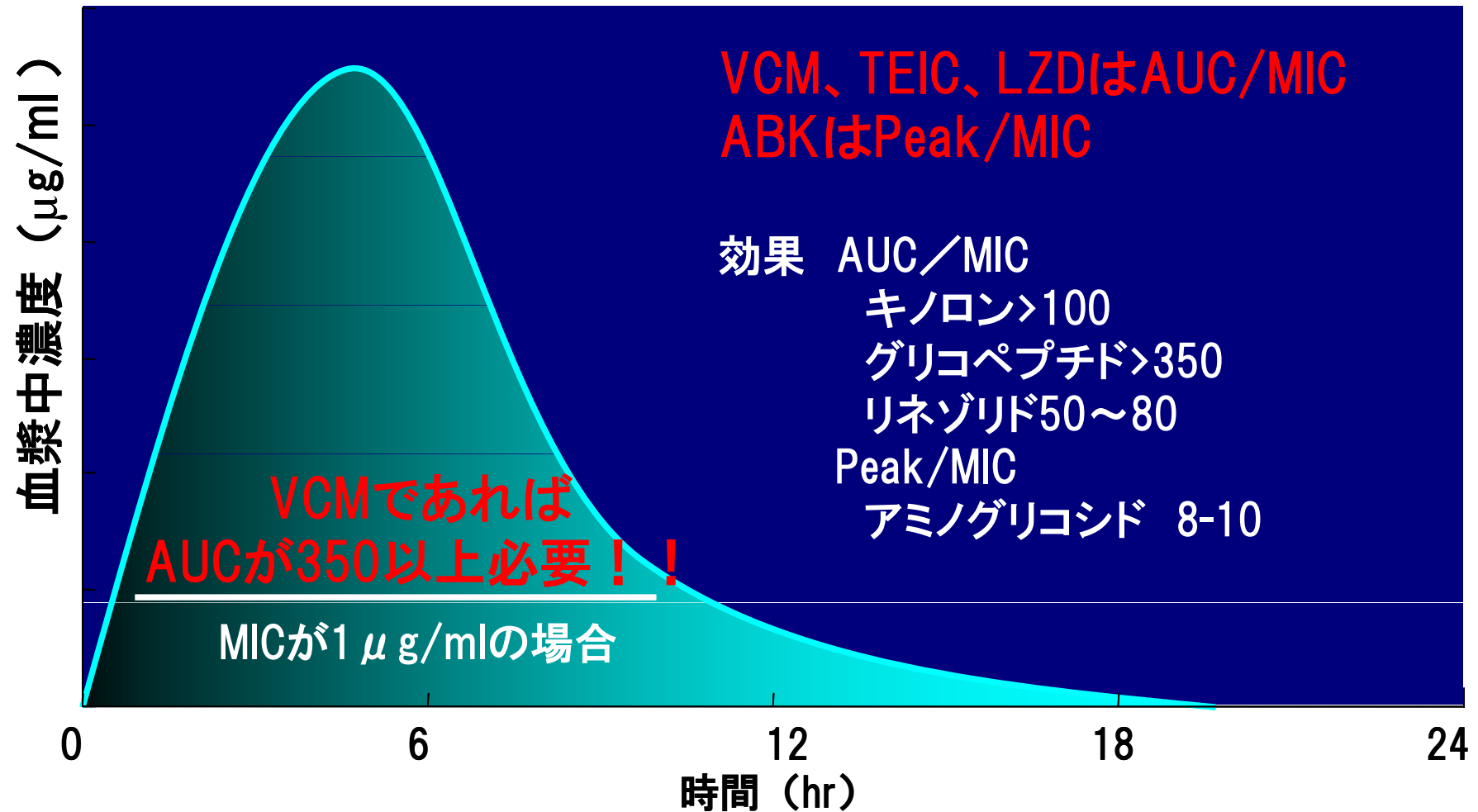


PK/PD理論を用いて

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**

免疫抑制剤 …… 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 …… ジゴキシシン、ジキトキシシン

抗悪性腫瘍剤 …… メトトレキサート

鎮痛消炎剤 …… サリチル酸

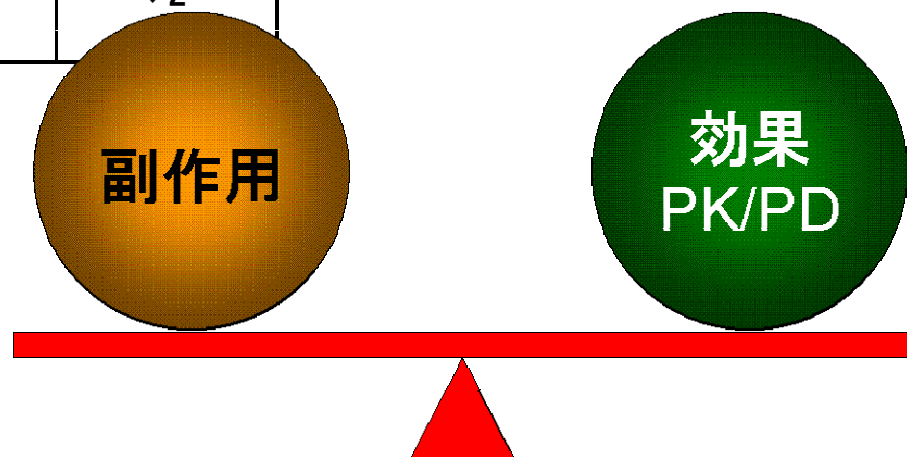
精神神経用剤 …… ハロペリドール、ブロモペリドール、リチウム

これからのTDMは・・・

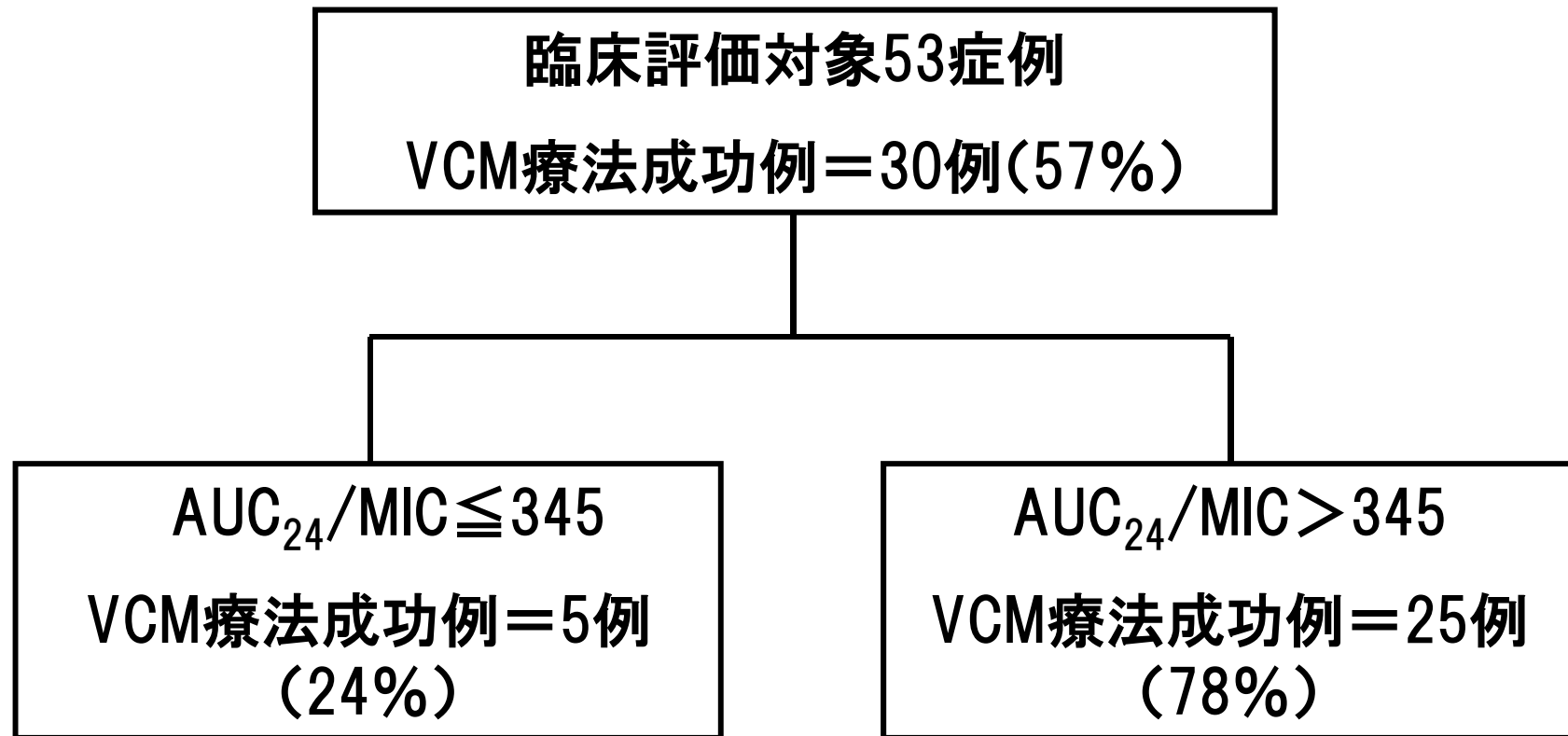
抗MRSA薬のピーク値、トラフ値の比較

	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 hospitali- sation (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%)

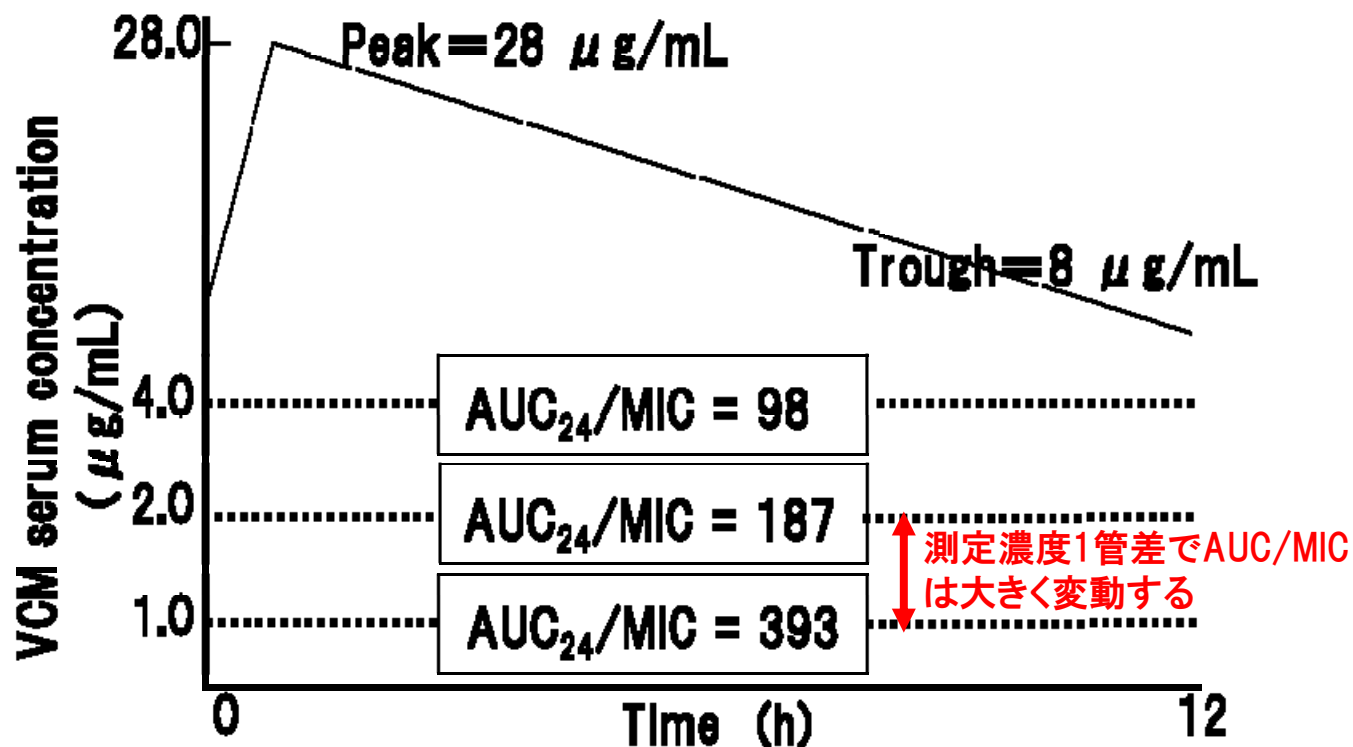
* From the diagnosis of infection.

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 ～

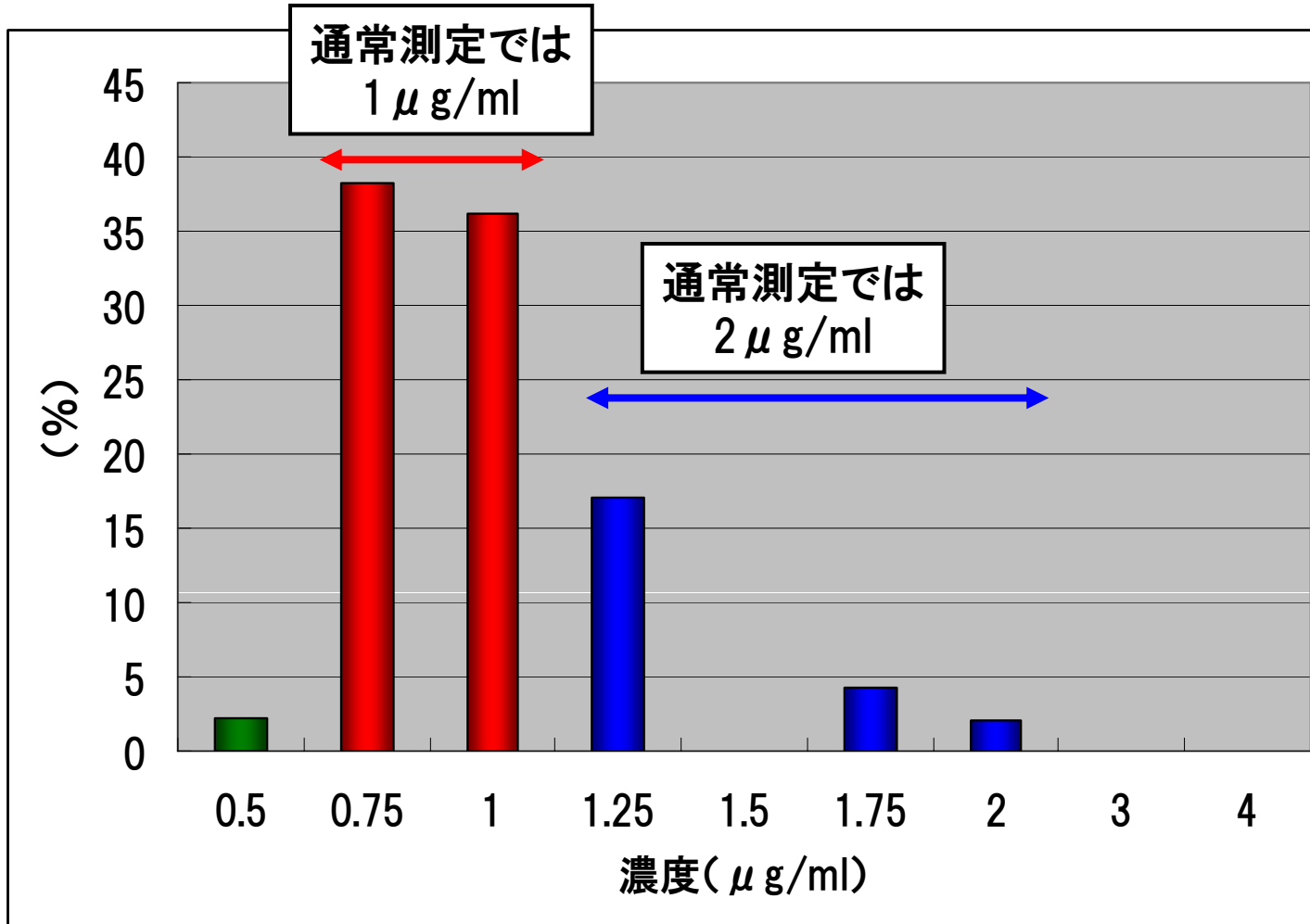
$AUC_{24} = 393$ となるようにVCMが投与された場合の AUC_{24}/MIC 値



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	各種ブレイクポイント ↓ 肺炎 敗血症 PKPD PKPD/敗血症 PKPD/肺炎 CLSI
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	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



AUC₂₄/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

患者情報入力 初期投与設計 ベイズ推定 ベイズ推定

終了 パネル印刷 ヘルプボタンHELP

操作HELP ON/OFF

母集団平均値による初期投与

① バンコマイシン「MEEK」

投与量 (mg) 数値入力 750

点滴時間 (分) 60

投与間隔 (時間) 12

計算中

濃度計算

μg/mL

最大血中濃度 34.7

点滴終了後1時間値 25.2

点滴終了後2時間値 19.9

最小血中濃度 10.5

AUC₀₋₂₄ (mg·hr/L) 391.6

AUCを算出することができるのでPK/PD理論からみた治療効果を判定することができる。

	V ₁ (L)	V ₂ (L)	Q (L·hr ⁻¹)	CL (L·hr ⁻¹)	K ₁₀ (hr ⁻¹)	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	Vd _β (L)	Vdss (L)
母集団平均値	23.9	60.6	8.81	3.83	0.160	0.638	0.0366	1.09	19.0	105	84.5

○ 投与回数を 6 回にしてグラフを更新

○ 所見を入れ レポート印刷・保存

1.2時間値 母集団推定値

線形

Flip x軸単位 日付

SetCursor



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°C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

感染症発生

グラム染色にてブドウ球菌確認

必要に応じてreal time PCR
MRSAと判明

VCM投与

ブドウ球菌MIC詳細測定

VCM血中濃度測定

* VCMの初期投与は
血中濃度シミュレーションソフト
にて設計

AUC/MICを算出する。
350以上であればそのまま続行。
350以下であればDose Up。

治療効果が上がらない場合(VCM5日間投与)
腎機能が悪くコントロール不能($Cr > 2\text{mg/ml}$)や
VCMの到達が不可能な臓器での感染

ザイボックスを含む
他の薬剤を推奨する



POINT

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

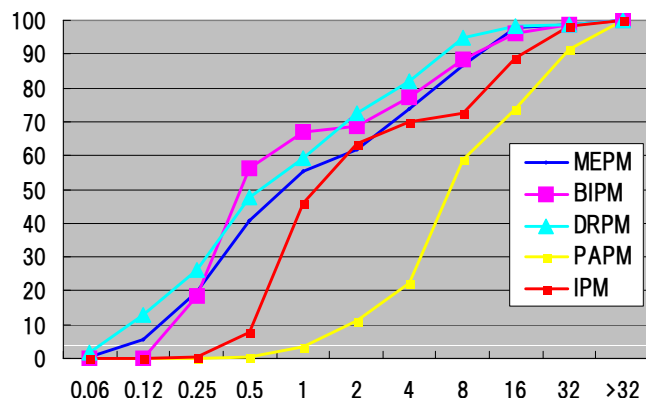


Pharmacodynamicsへの応用

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

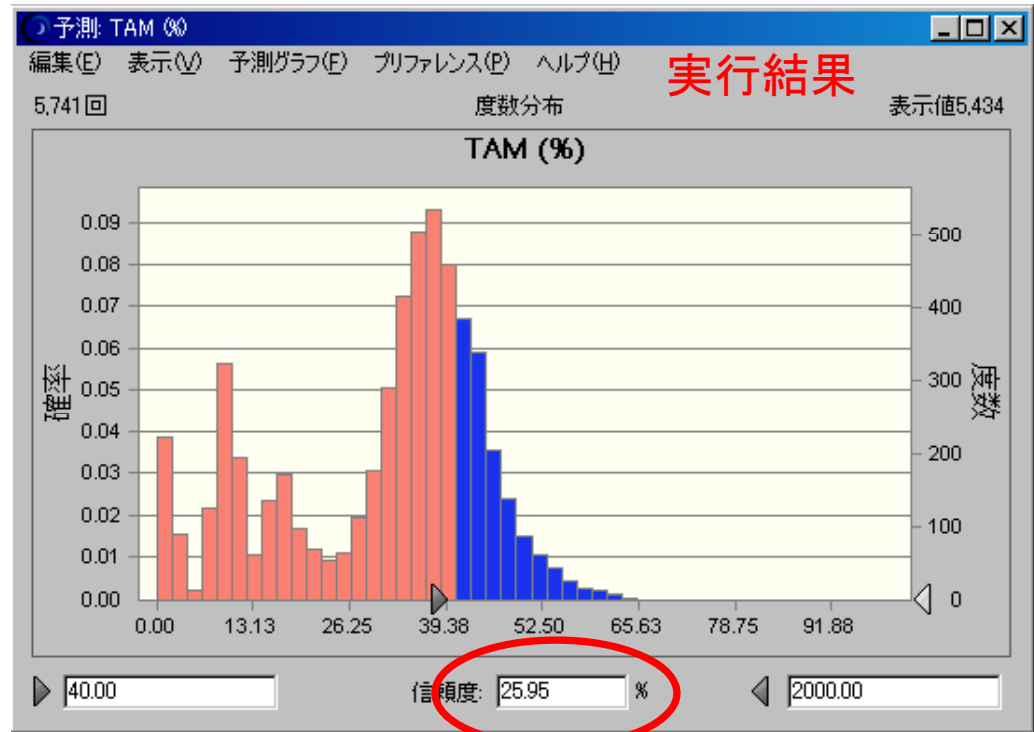
$$T > MIC \text{ (hr)} = \frac{(\text{Ln Dose}/(\text{Vd}/\text{fu}) - \text{Ln MIC})}{(0.693/T_{1/2})}$$

Microsoft Excel - BIPM.xls

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) 挿入(I) 書式(O) ツール(T) データ(D) ウィンドウ(W) 定義(N)


HGPソフトウェア

	A	B	C	D	E	F
1		タイトル : BIPM のTAM シミュレーション				
2						
3		dose	300			
4		t0	0.5			
5		k0	600			
6		τ	12			
7						
8		Vd	16.11446884	±1.31	正規分布	
9		kel	1.099997117	±0.11	正規分布	
10		f	0.943122466	0.90~0.96	一様分布	
11		MIC	32		カスタム分布	
12						
13		TAM (%)	#NUM!			
14						
15		菌種: 緑膿菌				
16		MIC	BIPM			
17		0.25	33			
18		0.5	68			
19		1	19			
20		2	3			
21		4	15			
22		8	20			
23		16	14			
24		32	5			
25						



TAMが40%以上の場合の
達成確率が算出される!

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



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 AUC₂₄/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

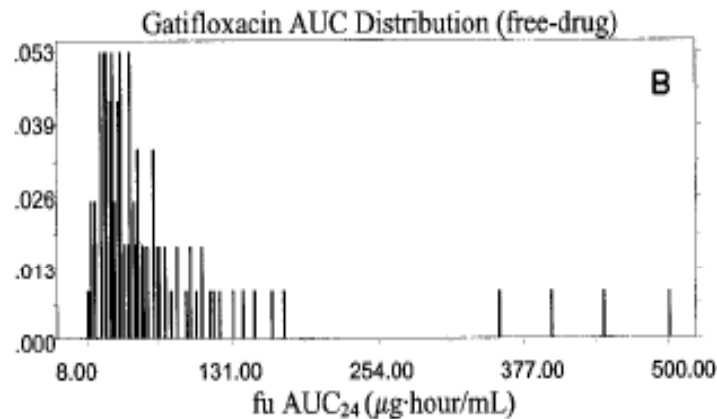
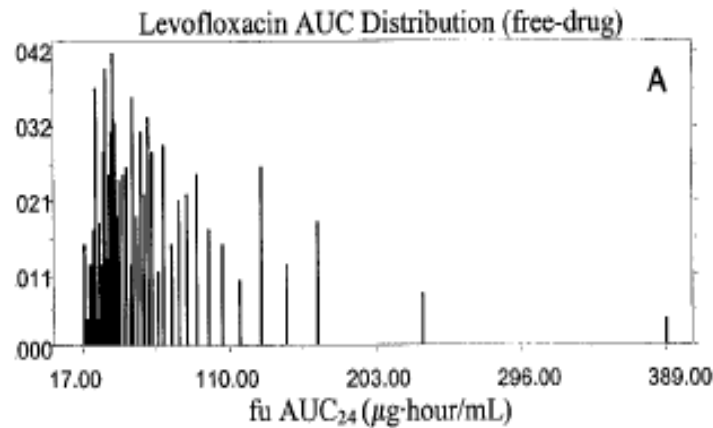


FIG. 1. Estimated probability density functions of $f_u AUC_{24}$ for levofloxacin (A) and $f_u AUC_{24}$ for gatifloxacin (B).

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

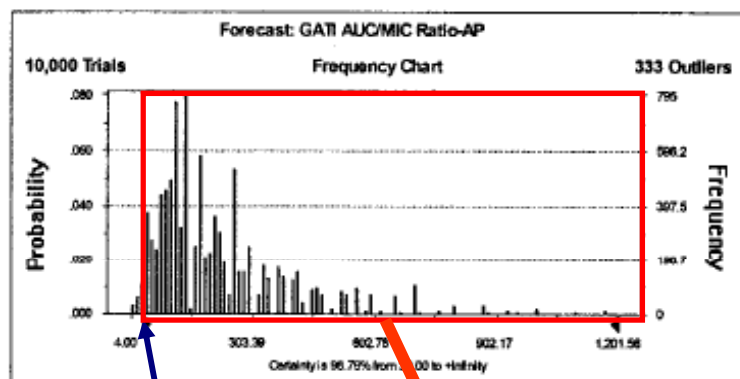
$$f_u AUC_{24}/MIC = \frac{f_u \cdot AUC_{24}}{MIC}$$



モンテカルロシミュレーション

ASIA分離株でのシミュレーション結果

Gatifloxacin

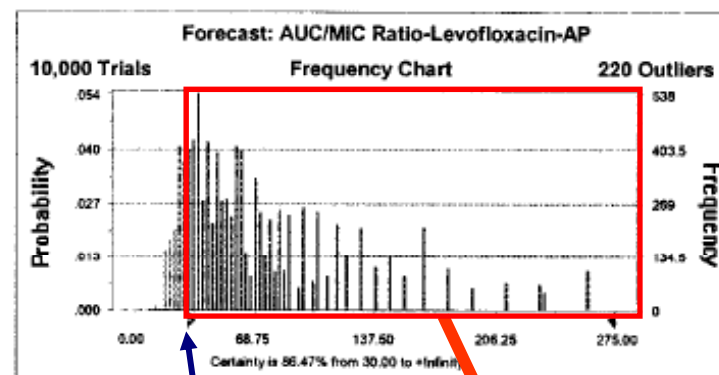


この値が30

98.76%

(A)

Levofloxacin



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10-15 μ g/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)

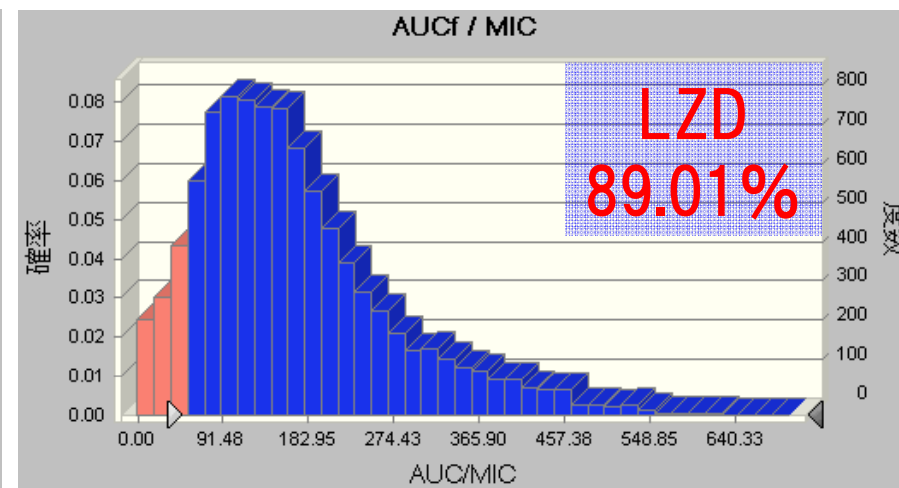
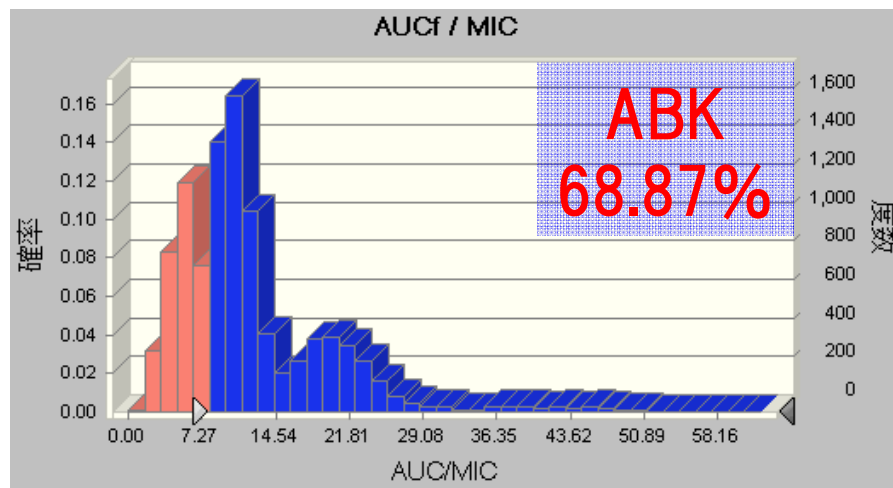
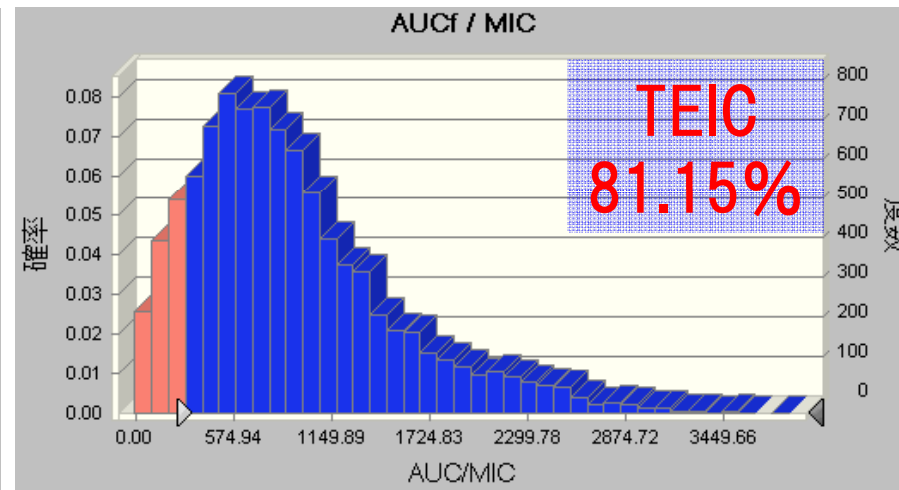
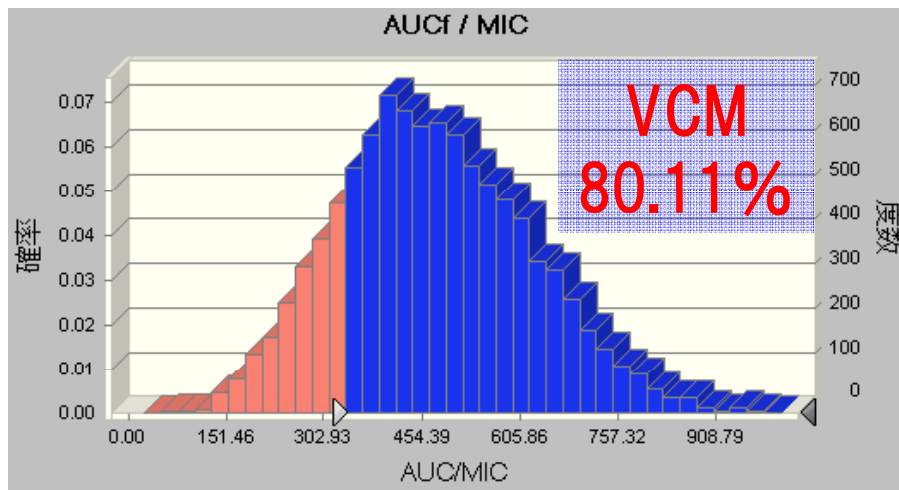
ABK : Peak 9.95±1.86 (腎機能正常時のPeak値をTDMソフトにて算出)

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

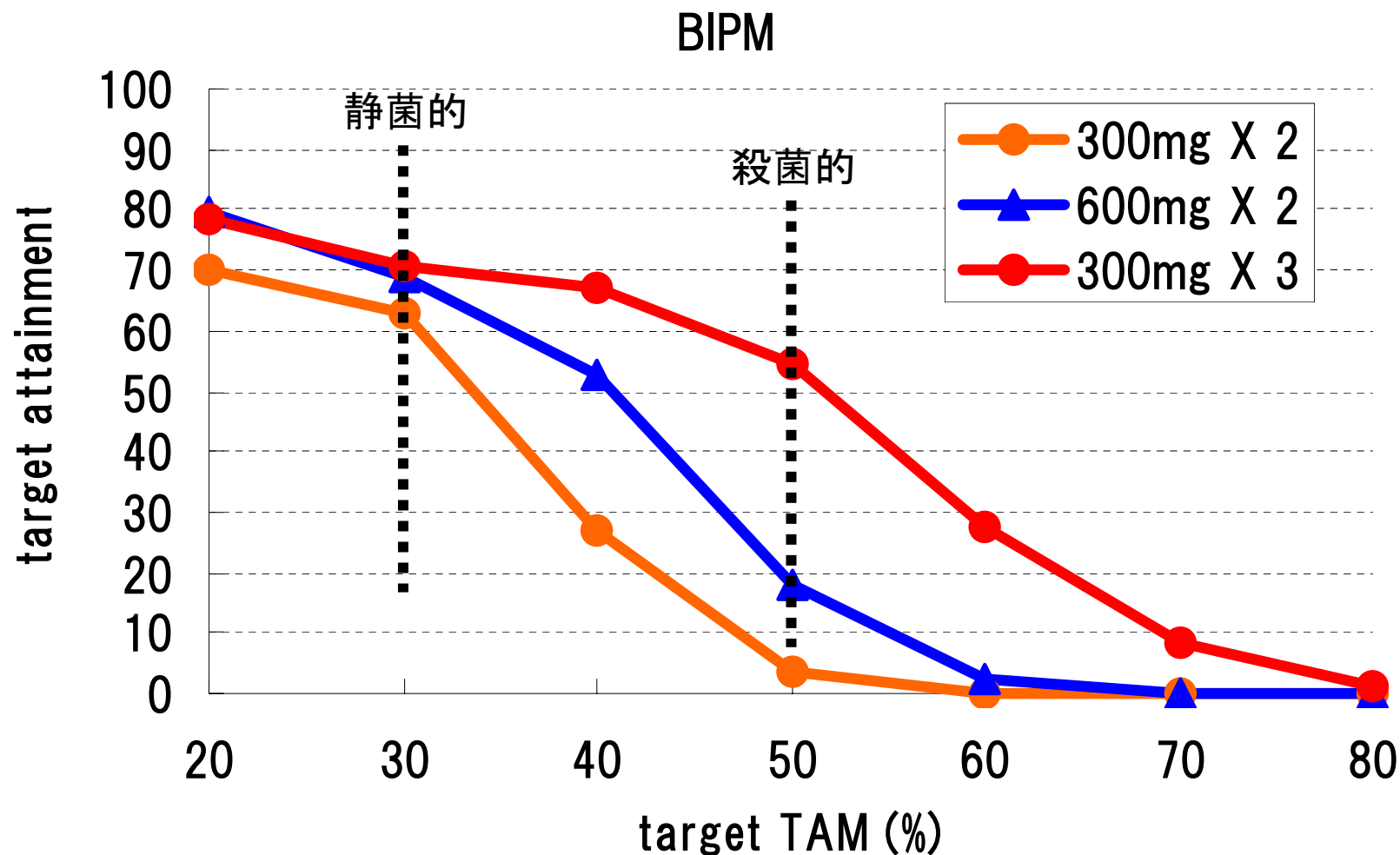


薬剤感受性成績と各ブレイクポイントにおける有効率

薬剤	MIC(μ g/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
MEPM	500mg X 2	99.60	PUFX	po 200mg X 2	21.62
	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)