

Pharmacokinetics/pharmacodynamics parameter 算出プログラムの開発と, MIC 値を活用した新しい感染症治療ガイドライン作成の試み

— 特に time above the MIC によって評価される抗菌薬を対象に —

小松 方^{a,b}・中村彰宏^a・相原雅典^{a,c}・島川宏一^a・岩崎瑞穂^a

長坂陽子^a・福田砂織^a・松尾収二^a

^a天理よろづ相談所病院臨床病理部

^b大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

^c高根病院

(2003年7月10日受付)

β -ラクタム剤等の時間依存型抗菌薬では,投与された抗菌薬の血液中濃度が菌のMICをどれくらいの時間上回るか(Time above MIC%,以下TAM)で有効性が決定される。この理論に基づき簡易にTAMを算出するプログラムを作成し, MICブレイクポイントを導き出した。 β -ラクタム剤を健康成人に投与したときの pharmacokinetics parameterを用い, 8時間の投与間隔を想定してTAMが40%以上を抗菌薬の有効域として求めたMICブレイクポイントと,日本化学療法学会が設定した肺炎のブレイクポイントとを比較した結果,ほとんどの薬剤で ± 1 MIC以内で一致した。一方, NCCLSブレイクポイントとの比較では, 1日3回投与した場合,著者らが算出したMICブレイクポイントの方が, ampicillin(1g, 静注), piperacillin(2g, 静注), cefotaxime(1g, 静注)およびcefmetazole(1g, 静注)では2管, amoxicillin(0.25g, 内服)およびcefaclor(0.5g, 内服)では3~4管低く算出された。今後,このようなシステムが感染症検査室に導入され,わが国の用法用量に適合したMICブレイクポイントが検査室から医師に伝えられるとすれば,これまで用いられてきた感染菌のMIC値に偏重した抗菌薬選択から,抗菌薬のpharmacokineticsとpharmacodynamicsを絡めた適正な投与スケジュールが提案できると考えられた。

今日本邦の病院検査室で利用されている抗菌薬の試験管内薬効判定基準は,米国 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) により標準化された方法¹⁾である。NCCLS法の特徴

は,尿路を除き検出菌の実測MIC値と抗生剤の血中濃度から susceptible(感性), intermediate(中間)および resistance(耐性)を割り出し,感染症治療に用いる抗菌薬選択を行う点であり,耐性菌の少

ない感染症治療薬選択には優れた基準であった。しかし、NCCLS法は米国の用法用量に従い設定されたためわが国における抗菌薬使用の実状と合わない点が少なくない。例えばニューキノロン薬は米国では500mg前後を1日、1回投与する法がとられるが、本邦では通常300mgを3分割して投与される。このように両国間には薬物動態(pharmacokinetics, 以下PK)上看過しがたい差が存在し、適正な薬効評価を行うには、本邦における用法用量を勘案したMICブレイクポイントを設定する必要がある。日本化学療法学会は国内事情に合わせた疾患別のブレイクポイントを設定(以下化療法)^{2,3)}したが、市販されているMIC測定用キットの規格はほとんどNCCLS法に準拠しているため、ほとんどの施設が化療法を利用できない状態である。

一方CRAIG⁴⁾は、抗菌薬のPKおよび薬力学(pharmacodynamics, 以下PD)に基づいた、抗菌薬療法の有効性を保証する3種のパラメータ(以下PK/PDパラメータ)を動物実験で算出した。抗菌薬はPK/PDパラメータと有効性の関係より時間依存型と濃度依存型に分けられる。時間依存型薬剤(β -ラクタム剤、マクロライド等)では、感染菌のMICを上回る抗菌薬血液中濃度の維持時間(Time above MIC%: 以下TAM)で有効性が決まる。一般には投与間隔の40%以上のTAMが得られた場合有効性が保証され、約80%のTAMで最大の効果が期待できるとされている。一方、濃度依存型薬剤(アミノグリコシド、フルオロキノロン等)は、抗菌薬の最高血液中濃度(C_{max})あるいは血中濃度曲線下面積(Area under the curve: AUC)とMICの比が有効性の指標とされ、24時間AUC($AUC_{0\sim 24h}$)とMIC比ではおよそ25以上、 C_{max} とMIC比では10以上が得られた場合有効とされる。

われわれはこの考え方を取り入れ、NCCLSブレイクポイントを見直すべく、本邦での用法用量に基づくMICブレイクポイント(以下PK/PDブ

レイクポイント)を簡易に算出するプログラムの組立てを検討した。

対象および方法

1. 対象薬剤

Craigが提唱した3種のPK/PDパラメータ⁴⁾すなわち、TAM、 $AUC_{0\sim 24h}/MIC$ および C_{max}/MIC のうち、各種 β -ラクタム剤を対象として感染菌に対するMIC値から求めたTAMで、有効な投与スケジュールを決定することとした。薬剤は当院に採用されている β -ラクタム剤26抗菌薬(注射剤19剤および経口剤7剤)を対象とした。

2. 方法

主として日本化学療法学会誌に報告された第I相試験による健康人における抗生剤単回投与時の用量別時間的血液中濃度推移成績を使用した。単位時間あたりの血液中濃度をMicrosoft Excel 2001(Macintosh edition, Microsoft社)に入力し、 β 相での血中消失速度(以下 K_e)を、任意の時間における濃度から1コンパートメントモデルで計算し、投与0時間時点での予想血中濃度(以下 C_{0h})を算出した。計算はそれぞれ以下の方法によった。

$$K_e = [\ln(C_{n1}) - \ln(C_{n2})] \div (T_{n2} - T_{n1})$$

$$C_{0h} = e^{(\ln(C_n) + K_e \times T_n)} \quad (n \text{ は任意, } T \text{ は時間})$$

被検菌のMICが血液中の濃度を越える時間(以下T)は

$$T = [\ln(C_{0h} \times \text{蛋白結合率補正係数}(F)) - \ln(MIC)] \div K_e$$

以上の式からTAMは投与間隔(以下 τ)で割った値、すなわち

$$TAM = (T \div \tau) \times 100 (\%)$$

とした。蛋白結合率補正係数(F)はBritish Society

for Antimicrobial Chemotherapy の Working group⁵⁾ により報告されたブレイクポイント算出のための係数, すなわち蛋白結合率が70%以下の場合には $F=1$, 70~90% は $F=0.5$, および90%以上は $F=0.2$ を使用した。有効性はTAMが40%を超えることを前提として, 抗生剤別にPK/PD ブレイクポイントを算出した。

結果

1. TAMが40%を超えるPK/PD ブレイクポイント

主な β -ラクタム薬を対象として, 投与間隔をそれぞれ8時間(1日3回投与)と12時間(1日2回投与)にわけ, PK/PDパラメータ算出プログラムを用いて, TAMが40%を超えるブレイクポイントを算出し Table 1 に示した。

投与間隔を8時間とすると, 経口薬のPK/PDブレイクポイントは, Cefaclor (CCL), Cefditren (CDTR) および Faropenem (FRPM) が $0.5 \mu\text{g/ml}$, Amoxicillin (AMPC), Cefotiam (CTM) および Cefixime (CFIX) が $1 \mu\text{g/ml}$, Cefpodoxime (CPDX) が $2 \mu\text{g/ml}$ となった。注射薬では Penicillin G (PCG; 0.24 g, 筋注) のPK/PDブレイクポイントは $0.125 \mu\text{g/ml}$ であったが, Ampicillin (ABPC; 1 g, 静注) は $2 \mu\text{g/ml}$ および Piperacillin (PIPC; 2 g, 静注) は $4 \mu\text{g/ml}$ であった。セフェム薬およびモノバクタム薬の1g 静注薬群では Cefotaxime (CTX) が $2 \mu\text{g/ml}$, Cefmetazole (CMZ) が $4 \mu\text{g/ml}$, Cefazolin (CEZ), Ceftazidime (CAZ), Ceftizoxime (CZX), Cefpirome (CPR), Cefozopran (CZOP) および Aztreonam (AZT) は $8 \mu\text{g/ml}$, Cefepime (CFPM), Ceftriaxone (CTRX) および Latamoxef (LMOX) は $16 \mu\text{g/ml}$, 2g 静注薬では Cefoperazone (CPZ) が $16 \mu\text{g/ml}$ であった。カルバペネム薬 (0.5 g, 静注) はすべてが $2 \mu\text{g/ml}$ であった。

投与間隔を12時間とすると, CEZ, CMZ および

Aztreonam (AZT) は8時間間隔投与時のPK/PDブレイクポイントと同じMIC値となったが, 他は8時間間隔投与時のPK/PDブレイクポイントに比べ1から3管低いMIC値となった。抗菌薬別にみると, 経口セフェム薬はCCL, CTM および FRPM が2から3管低下したが, 他の抗菌薬はすべて1管の低下に止まった。注射薬ではPCG, ABPC, PIPC, CTX, Meropenem (MEPM) および Biapenem (BIPM) で最大2管の低下が見られたが, 他はどれも1管の低下が見られた。

2. 既存の各種MICブレイクポイントとの比較

化療法の肺炎を想定したブレイクポイント値およびNCCLSがブドウ球菌および腸内細菌科菌用に設定したブレイクポイント値を Table 1 に並べ示した。8時間の投与間隔を想定して求めたPK/PDブレイクポイントと既存のブレイクポイントを比較すると, 化療法が設定したブレイクポイントとは2薬剤を除き $\pm 1 \times \text{MIC}$ の範囲に納まった。即ち, AMPC, CFIX, FRPM, ABPC, CTX および全カルバペネム薬では両法で完全に一致し, CTM, CPDX, PIPC, CEZ, CAZ, CZX, CPR, CZOP および AZT は化療法のブレイクポイントがわれわれのそれに比べ1管低く, CPZ および CFPM では2管低く, 逆にCCL および CDTR はわれわれのそれに比べ1管高いMIC値であった。NCCLS法との比較では両法で一致したものもあったが, 1から4管乖離するものが見られた。腸内細菌科の基準で比較すると, CFIX, CPDX, CEZ, CPZ, CAZ, CZX および AZT が, またブドウ球菌の基準との比較ではCPDX, PCG, CEZ, CPZ および CZX がわれわれのそれと一致した。両基準間で1管の乖離は, CTRX, CFPM, LMOX, IPM および MEPM で, 2管の乖離はABPC, PIPC, CMZ および CTX で, 3管以上の乖離はAMPC および CCL で認められた。

Table 1. Comparison of PK/PD breakpoints calculated using TAM% and other published MIC breakpoints.

Antibiotics	Route	Dose (g)	PK parameters ¹⁾				MIC break point ($\mu\text{g/ml}$)				
			Ke (hr)	T _{1/2} (hr)	C _{0h} ($\mu\text{g/ml}$)	f ⁶⁾	PK/PD ²⁾		JSAC ³⁾	NCCLS ⁴⁾	
							q8h	q12h		Enterobac teriaceae	Staphyloc occi
Amoxicillin	PO	0.25	0.60	1.2	10.4	1	1 / 0.5	1	8 ⁶⁾	4 ⁶⁾	
Cefaclor	PO	0.5	1.10	0.6	21.5	1	0.5 / 0.06	1	8	8	
Cefotiam	PO	0.4	0.92	0.8	19.6	1	1 / 0.125	0.5	-	-	
Cefixime	PO	0.2	0.30	2.3	6.6	0.5	1 / 0.5	1	1	-	
Cefditren	PO	0.2	0.63	1.1	14.4	0.5	0.5 / 0.25	1	-	-	
Cefpodoxime	PO	0.2	0.29	2.4	7.2	1	2 / 1	1	2	2	
Faropenem	PO	0.3	0.91	0.8	20.1	0.5	0.5 / 0.125	0.5	-	-	
Penicillin G	IM	0.24	0.94	0.7	4.7	1	0.125 / 0.03	-	-	0.12	
Ampicillin	IV	1	0.72	1.0	19.9	1	2 / 0.5	2	8	0.25	
Piperacillin	IV	2	0.82	0.8	60.3	1	4 / 1	2	16	-	
Cefazolin	IV	1	0.28	2.5	70.3	0.5	8 / 8	4	8	8	
Cefotaxime	IV	1	0.66	1.1	21.1	1	2 / 0.5	2	8	8	
Cefoperazone	IV	2	0.48	1.4	175.9	0.5	16 / 8	4	16	16	
Ceftazidime	IV	1	0.43	1.6	48.9	1	8 / 4	4	8	-	
Ceftizoxime	IV	1	0.50	1.4	73.7	1	8 / 4	4	8	8	
Ceftriaxone	IV	1	0.10	6.9	111.1	0.2	16 / 8	-	8	8	
Cefpirome	IV	1	0.36	1.9	36.6	1	8 / 4	4	-	-	
Cefozopran	IV	1	0.41	1.7	39.6	1	8 / 4	4	-	-	
Cefepime	IV	1	0.45	1.5	68.0	1	16 / 8	4	8	8	
Cefmetazole	IV	1	0.75	0.9	111.1	0.5	4 / 4	-	16	16	
Latamoxef	IV	1	0.45	1.5	79.8	1	16 / 8	-	8	8	
Aztreonam	IV	1	0.28	2.5	38.5	1	8 / 8	4	8	-	
Imipenem	IV	0.5	0.74	0.9	33.8	1	2 / 1	2	4	4	
Panipenem	IV	0.5	0.65	1.1	27.1	1	2 / 1	2	-	-	
Meropenem	IV	0.5	0.74	0.9	22.2	1	2 / 0.5	2	4	4	
Biapenem	IV	0.3	0.66	1.1	18.2	1	2 / 0.5	2	-	-	

PO, oral dose; IM, intramuscular dose; IV, intravenous dose; Ke, elimination constant; T_{1/2}, serum half-life; C_{0h}, predicted serum concentration at 0 hr; PK, pharmacokinetics; PD, pharmacodynamics; q8h, dosing interval of 8h; q12h, dosing interval of 12h; JSAC, The Japanese Society for Antimicrobial Chemotherapy; NCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards.

1) The PK parameters which were used in this study were calculated by our program.

2) PK/PD means MIC breakpoints when TAM% was greater than 40%.

3) JSAC means MIC breakpoints of "Pneumonia".

4) NCCLS means MIC breakpoints of susceptible category of "*Enterobacteriaceae*" and "*Staphylococcus* spp."

5) "f" means the factor to revise protein binding % shown by BSAC (reference 5).

6) The breakpoint of amoxicillin-clavulanic acid was adopted.

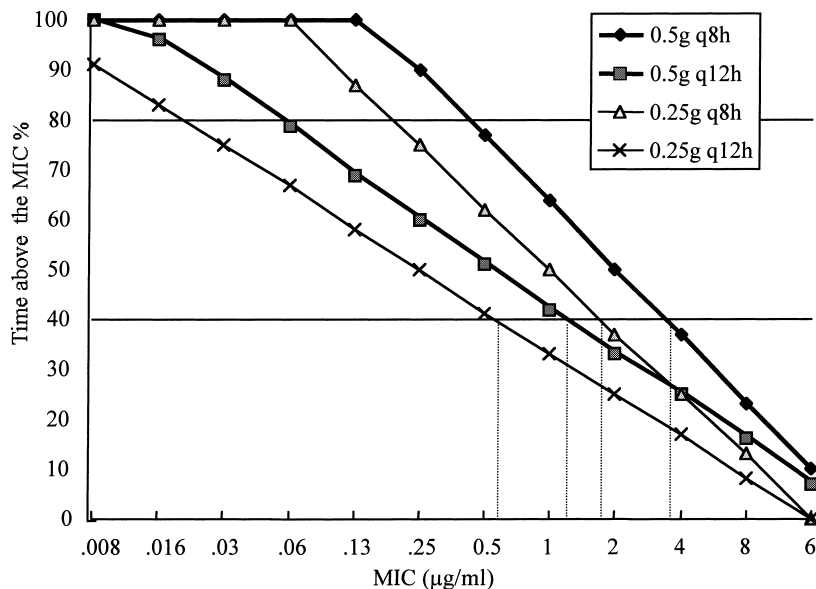
3. 用法用量に伴う MIC ブレークポイントの変化

Panipenem (PAPM) の 0.25 g および 0.5 g を、それぞれ 1 日 2 回 (12 時間間隔) あるいは 1 日 3 回 (8 時間間隔) 投与したとき、40% 以上の TAM を保証する PK/PD ブレークポイントの変化を Fig. 1 および Table. 2 に示した。0.5 g を 8 時間間隔で投与した場合の 40% 以上の TAM を保証する PK/PD ブレークポイントは 2 $\mu\text{g/ml}$ となったが、投与間隔を 12 時間にすると 1 $\mu\text{g/ml}$ となった。0.25 g を 8 時間

間隔で投与したときの PK/PD ブレークポイントは 1 $\mu\text{g/ml}$ となり、投与間隔を 12 時間にすると 0.5 $\mu\text{g/ml}$ となった。さらに TAM を 80% 以上としたとき、0.5 g、12 時間間隔投与における PK/PD ブレークポイントは 0.03 $\mu\text{g/ml}$ 、0.25 g、8 時間間隔投与では 0.125 $\mu\text{g/ml}$ の間となり、後者の方は投与量が少ないにもかかわらず高い PK/PD ブレークポイントと算定された。

カルバペネム系薬 3 剤を対象として、本邦における最近の肺炎球菌臨床分離株の MIC₉₀ 値から TAM

Fig. 1. Relationship of TAM% between panipenem and dosing regimen.



q8 hr, dosing interval of 8 hr; q12 hr, dosing interval of 12 hr.

Table 2. MIC breakpoints of panipenem in each dose regimen when $\geq 40\%$ or $\geq 80\%$ TAM are effective.

Dose	MIC breakpoints ($\mu\text{g/ml}$)					
	TAM: $\geq 40\%$			TAM: $\geq 80\%$		
	q24hr	q12hr	q8hr	q24hr ²⁾	q12hr	q8hr
0.125g	0.016	0.25	1	-	0.016	0.125
0.25g	0.016	0.5	1	-	0.016	0.125
0.5g	0.03	1	2	-	0.03	0.25
1.0g	0.06	1	4	-	0.06	0.5

1) q24hr, dosing interval of 24hr; q12hr, dosing interval of 12hr; q8hr, dosing interval of 8hr.

2) uncalculated.

Table 3. Comparison of TAM% for each dosing interval of three carbapenems using latest MIC₉₀ data of *Streptococcus pneumoniae*.

	Dose	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) ¹⁾	TAM (hr)	TAM (%)		
				q8hr	q12hr	q24hr
Imipenem	500mg	0.25	6.7	83	56	28
Panipenem	500mg	0.125	8.3	100	69	35
Meropenem	500mg	0.5	4.6	57	38	19

1) The MIC₉₀s of *S. pneumoniae* are based on the latest data available.

を算出し比較したところ (Table. 3), MIC_{90} 値が血液中濃度を越える時間は, imipenem で 6.7 時間, panipenem で 8.3 時間, meropenem (MEPM) で 4.6 時間であった。各抗菌薬の投与間隔を変化させたときの TAM をみると, panipenem は imipenem の約 1.2 倍, meropenem の 1.8 倍の比率であった。

考察

今回われわれが開発した TAM 算出プログラムは, 動物実験で TAM と薬効の相関を明らかにした Craig 理論⁴⁾ に基づくものであるが, 抗菌薬の投与量および投与間隔に関する情報を入手することで, 検査室において測定された被検菌の MIC 値を基に, 治療の有効性を保証する用法用量を数値データ化して医師に提供しようとするものである。この方法は, 感染菌の耐性度に応じて抗菌薬の用法用量を変えることで治療の有効性を保証する点に特徴がある。また感染部位別への薬剤移行を考慮し, そのうえで治療の有効性を保証する PK/PD ブレークポイントの割り出しや, 副作用の軽減を計るために最適な投与間隔を算出することも可能となる。

NCCLS の設定値とわれわれが設定した PK/PD ブレークポイントの間で大きい乖離が認められたペニシリン系薬や CCL については, SANFORD GUIDE^{®6)} によれば, これら抗菌薬の米国における 1 回の用量が本邦における用量の約 2 から 4 倍に及び, 更に PIPC は投与間隔が本邦の 2 倍の 1 日 4 回とされている点がより大きな乖離を起こした原因となったと考えられた。

現在本邦で最も普及している NCCLS 基準¹⁾ は, 通常投与量で有効とされる血中濃度と, 細菌の MIC との関係がほとんど明記されていない。他方, 化療法^{2,3)} や BSAC⁵⁾ は, 血中濃度と病原菌の MIC 値に加え PK をも考慮した一定の数式を組みあげ, ブレークポイントを弾き出す方法を公表してい

る。しかし著者らが計算上得た PK/PD ブレークポイントに比較的近かった化療法や BSAC の MIC ブレークポイントも, 投与量の明記はあるが投与間隔までの記載はない。結果に示したように, 同じ用量で一日二回投与と三回投与とを比較したとき, 両者のブレークポイントには最大で $3 \times MIC$ の差が認められ, 少ない投与量でも投与回数を多くすることでブレークポイントを高く設定することが可能となった。このように TAM を用いた PK/PD ブレークポイントは投与量もさることながら投与回数の影響を大きく受けることが明らかとなった。

同系統の抗菌薬の同一菌種に対する薬効を MIC_{90} 値から求まる TAM で予測比較した場合, Table 3 に示した例のように薬種によって MIC_{90} 値に差がある場合は, TAM にも差が生じることが解った。特に脳脊髄腔のような抗菌薬移行の悪い臓器に起きた感染症治療には, 可能な限り TAM を高くする抗菌薬療法が要求されるため, PK/PD パラメータを用いた抗菌薬投与スケジュールの適正化は不可欠であると思われる。

蛋白結合補正は MACGOWAN⁵⁾ らの MIC ブレークポイント算出式より, 結合率 70% 以上および 90% 以上の薬剤に係数を乗じた。補正の対象となった薬剤は Table 1 に示した通りである。生体内の抗菌活性は蛋白非結合抗菌薬だけが抗菌力を発揮し, 抗菌力は蛋白結合率に応じて低下する為, 特に高い蛋白結合率を有する抗菌薬は, *in vivo* と *in vitro* における実測値と抗菌力に差を認める可能性がある⁷⁻¹⁰⁾。

以上から, PK パラメータ (*in vivo* データ) と MIC (*in vitro* データ) から算出された PK/PD ブレークポイントは蛋白結合率補正をしなければ, 実際より高めに見積もられることになる。

今回提示した PK パラメータは, 健康成人から算出された K_e と C_{0h} を用いた一次回帰直線式であるため, すべての症例に適用できるものではないが, 今後, 分布容積やクレアニンクリアランス

などの因子を追加することによって、個々の患者により適したパラメータの算出が可能となるものと考えている。さらに最近、モンテカルロシミュレーション^{11,12)}のように、実際の患者PKパラメータを使用し、臨床分離株のMIC分布をランダムに組み合わせて、PK/PDブレイクポイントの確率性求める新たな試みが報告され、今後このような手法の導入により精度の高いPK/PDブレイクポイントが算出されると思われる。

新薬の開発はなおしばらく困難が予測されるなかで、耐性菌の増加は一層進む様相を呈しており、これまでのような単純な抗菌薬選択法では対応困難な症例が多くなることは避けられない。そのようなケースに検査室から医師に対し、抗菌薬種ばかりではなく用法や用量を含めた情報を流せるとすれば、臨床への貢献度は一層高まるのではないだろうか。

(本要旨は第49回日本化学療法学会東日本支部総会で報告した。)

文献

- 1) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 12th informational supplement. NCCLS document M100-S12, 2002, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa, USA
- 2) 齋藤 厚, 稲松孝思, 岡田 淳, 他: 呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント。日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会, 1994, 42: 905~914, 日本化学療法学会, 東京
- 3) 齋藤 厚, 稲松孝思, 岡田 淳, 他: 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, 1997, 45: 757~761, 日本化学療法学会, 東京
- 4) CRAIG, W. A.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin. Infect. Dis., 26: 1~12, 1998
- 5) MACGOWAN, A. P. & R. WISE: Establishing MIC breakpoints and the interpretation of in vitro susceptibility tests. J. Antimicrob. Chemother. 48 (Suppl. S1): 17~28, 2001
- 6) GILBERT, D. N.; R. C. MOELLERING & M. A. SANDE: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy Thirty-third edition, 2003, Antimicrobiology Therapy, Inc. Hyde Park, Vt, USA
- 7) KUNIN, C. M.: Protein binding of antibiotics does affect their antistaphylococcal activity. J. Antimicrob. Chemother. 17: 263, 1986
- 8) CRAIG, W. A. & B. SUH: Theory and practical impact of binding of antimicrobials to serum proteins and tissue. Scand. J. Infect. Dis. 14 (Suppl.): 92~99, 1978
- 9) GEORGE, R. H.: The influence of protein binding on the antistaphylococcal activity of antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 17: 539~540, 1986
- 10) KUNIN, C. M.; W. A. CRAIG, M. KORNGUTH & R. MONSON: Influence of binding on the pharmacologic activity of antibiotics. Ann. N Y Acad. Sci. 26: 214~224, 1973
- 11) KUTI, J. L.; C. H. NIGHTINGALE & R. QUINTILIANI: Pharmacodynamic profiling of continuously infused piperacillin/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* using Monte Carlo analysis. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 44: 51~57, 2002
- 12) AMBROSE, P. G. & D. M. GRASELA: The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: fluoroquinolone pharmacodynamics against *Streptococcus pneumoniae*. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 38: 151~157, 2000

APPLICATION OF THE MIC BREAKPOINTS BASED ON PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS PARAMETER IN THE CLINICAL LABORATORY

MASARU KOMATSU^{a,b}, AKIHIRO NAKAMURA^a, MASANORI AIHARA^{a,c}, KOUICHI SHIMAKAWA^a,
MIZUHO IWASAKI^a, YOKO NAGASAKA^a, SAORI FUKUDA^a and SYUJI MATSUO^a

^aDivision of Clinical Microbiology, Department of Clinical Pathology, Tenri Hospital,
200 Mishima, Tenri, Nara, 632-8552, Japan

^bDivision of Laboratory Science, Course of Health Science, Graduate School of Medicine,
Osaka University, 1-7 Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

^cTakane Hospital

The effectiveness of time-dependent antibiotics such as β -lactams is related to the time above the MIC (TAM, %). We constructed a program to calculate the TAMs of β -lactams using the pharmacokinetic parameters of the Japanese dosing regimen of a phase I study of the Japanese Society for Antimicrobial Chemotherapy (JSAC), and compared them with the MIC breakpoints published by the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) and JSAC. If the effective TAM was assumed to be more than 40% of the dosing interval, the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints calculated by our program were in agreement with the JSAC breakpoints for pneumonia within 1 dilution MIC. When comparing with the NCCLS breakpoints for Enterobacteriaceae or *Staphylococcus*, the PK/PD breakpoints dosing three times per day of ampicillin (1 g, intravenous dose; iv), piperacillin (2 g, iv), cefotaxime (1 g, iv) and cefmetazole (1 g, iv) were calculated to be less than 2-fold dilution MIC, and those of amoxicillin (0.25 g, oral dose; po) and cefaclor (0.5 g, po) were calculated to be less than 3- to 4-fold dilution of MIC.

Our program could calculate TAMs and PK/PD breakpoints by inputting the two factors of MIC and dosing interval. If this information is routinely reported to physicians from clinical laboratories, an appropriate dosing schedule could be proposed for various infectious cases.