

〈総 説〉

PK-PD 理論の確立から 20 年 —最近の知見と今後の展開—

栄田敏之・角山香織・山森元博

京都大学大学院薬学研究科統合薬学フロンティア教育センター

(2009年11月10日受付)

■ PK-PD とは？

医薬品の適正使用とは、理想的には、患者個々についての的確な診断に基づき患者の状態に合った最適な薬剤、剤形と最も適切な用法用量が決定されること、これに基づき正確に調剤されること、患者に薬剤についての説明が十分理解されること、正確に使用されること、その治療効果や副作用が的確に評価されること、からなる一連の作業を指す¹⁾。しかしながら、現実的には、薬物治療は多くの場合で画一的な用法用量で実施され、また、この為に引き起こされる治療効果、副作用における個体差がしばしば大きな問題となっていた。不十分な治療効果もしくは予期しない副作用の発現を経験し、必然的に用法用量の見直し、場合によっては治療薬剤の変更が行われていたのである。

医薬品の適正使用を目的として、これまでに、治療効果、副作用発現を規定するさまざまな生体側因子が明らかにされてきた。具体的には、性別、体重、肝機能、腎機能、感受性の日内変動などであり、例えば、一部の抗菌薬については、

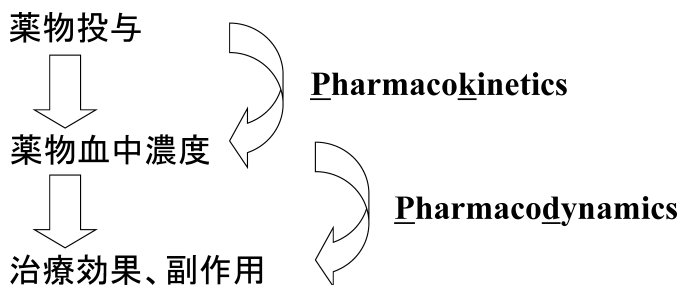
クレアチニンクリアランス値に応じて、最も高い有効性と安全性が確保できる用法用量が規定されている。しかしながら、一般的には、患者個々について、各々の因子が、どの程度、治療効果、副作用発現に関与しているかを把握することは容易でなく、これらに関する十分な知識をもってしても、より適切と思われる用法用量を設定できないのが実状である。“医者さじ加減”という言葉に象徴されるように、従来から、そして今もなお、薬物治療は医師の経験と能力に大きく依存しているのである。

ところで一方で、より合理的な薬物治療の実施のため、この数十年、臨床薬理学的な多くの研究が実施されており、治療効果、副作用発現を規定するさまざまな生体側因子の整理が行われている。それらの因子は、薬物投与と薬物作用部位における薬物濃度の関係にかかわる薬物動態学的因子 pharmacokinetics と、薬物作用部位における薬物濃度と治療効果、副作用発現との関係にかかわる薬物力学的因子 pharmacodynamics とに大別されている。さらには、薬物作用部位における薬物濃度が薬物血中濃度により代用できうという理

表1. PK-PD理論の基本的考え方

薬物投与と薬物作用部位における薬物濃度との関係に關与する因子を PK という。
 薬物作用部位における薬物濃度と効果、副作用との関係に關与する因子を PD という。
 薬物作用部位における薬物濃度が薬物血中濃度で代用できると仮定する。
 薬物血中濃度を指標に薬物治療を考察する。

図1. PK-PD理論の基本的考え方



解が得られており、薬物動態学的要因を総括的に評価、診断できるパラメータとして薬物血中濃度が注目されるようになってきている²⁾。すなわち、薬物血中濃度推移を推定することにより、治療効果、副作用発現の推移を考察する概念が確立しているのである。ところで、抗菌薬の適正使用にかかるPK-PD理論は後述するCRAIGらの研究成果に由来するが、実は、一般的には、薬物血中濃度推移に基づいてより合理的な投与設計を行う概念、そのための理論を総称してPK-PD理論と呼ぶ²⁾。PK-PD理論の基本的考え方を表1、図1に示した。PKはpharmacokineticsに、PDはpharmacodynamicsに由来する。CRAIGらの研究成果を正しく理解、活用するために、以下、抗菌薬の血中濃度推移と有効性の関係について述べ、続いて、CRAIGらの研究成果、次世代のPK-PD理論の展開について解説する。

■ 抗菌薬の血中濃度推移と有効性

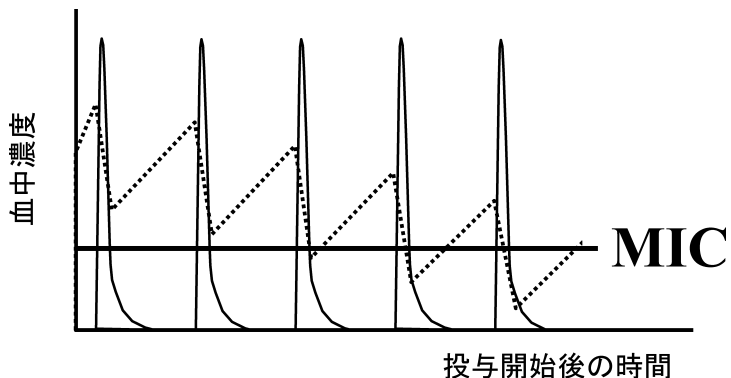
ペニシリン系、第一世代～第三世代セフェム系、

カルバペネム系などの消失半減期はいずれも1時間程度である。化学構造が似ていることも一因であるが、反復経口投与で速効性を求めると消失半減期が短いものが選択されるという開発過程におけるルールも少なからず関与している。

これらを添付文書にある用法用量、例えば、分3で経口投与した後の血中濃度推移を図2に示した。投与間隔に相当する8時間の経過により血中濃度は $0.5^8 = \text{約}0.004$ 倍に低下する。経口投与1時間後に最高血中濃度に達するとすると、次回投与直前の血中濃度は前回投与後の最高血中濃度の $0.5^7 = \text{約}0.008$ 倍となる。つまり、反復経口投与を継続しても、抗菌薬が有効性を発揮する期間は1日の数%に過ぎないということになる。図2中に、MIC値と細菌数の経緯を書き加えたが、このように、血中濃度がMIC値を超えるときだけ、細菌数が減少するのである。なお、MIC値が相対的に高い場合を図3に示した。MIC値が相対的に高いときに有効でないことが血中濃度推移からも容易に理解できる。

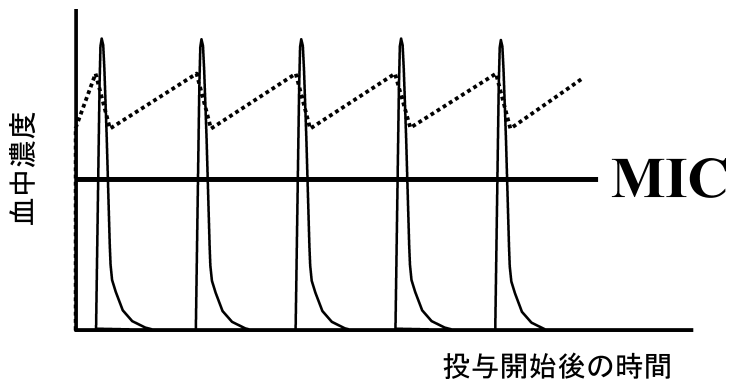
図4には、図2と同じ患者に同じ抗菌薬を、た

図2. 抗菌薬の血中濃度推移と細菌数の関係 (MIC 値が相対的に低い場合)



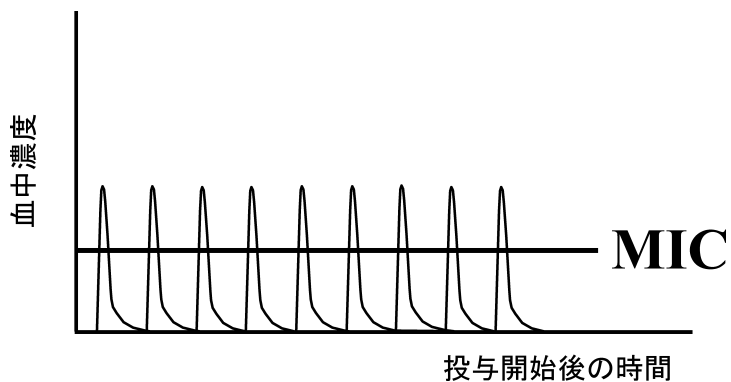
実線：消失半減期1時間程度の抗菌薬を分3で反復経口投与した後の血中濃度推移
破線：細菌数の推移

図3. 抗菌薬の血中濃度推移と細菌数の関係 (MIC 値が相対的に高い場合)



実線：消失半減期1時間程度の抗菌薬を分3で反復経口投与した後の血中濃度推移
破線：細菌数の推移

図4. 抗菌薬を分6で投与した場合の血中濃度推移



実線：図2と同じ患者に同じ抗菌薬を分6で反復経口投与

だし、分6で投与した場合を示した。MIC値を超える時間は分3と比べて長くなる、つまり、より高い有効性が確保される。このように、相当以前から、血中濃度推移に基づいて考察することにより、添付文書にある用法用量が必ずしも最適でないことが指摘されていたのである。

■ CRAIG らの研究成果

しかしながら、直ちに、添付文書にある用法用量の見直しを行うという動きには結びつかなかった。そして、このような動きは、CRAIG らの研究成果が公表されて、加速したのである。CRAIG らは、1980年頃から約20年間、抗菌薬の適正使用、具体的には、抗菌活性を最大限度に引き出す用法用量の設定、耐性菌出現の予防などを目的として、種々の抗菌薬についてPK-PD相関解析を行った。さまざまな用法用量で投薬を行い、血中濃度推移を評価しながら、菌種別のMIC値、感染部位、タンパク結合、免疫能などの要因も考慮に入れて、総合的に解析を行い、その結果、抗菌薬の有効性を規定する3種類のPK-PDパラメータを明らかにしたのである。なお、科学的な背景、研究内容の詳細については、CRAIGの総説³⁾を参照されたい。

CRAIG によると、抗菌薬の有効性を規定する3種類のPK-PDパラメータとは、

第一群 抗菌薬の最高血中濃度とMICの比 (peak/MIC),

第二群 抗菌薬の血中濃度がMICを超える時間 (Time>MIC),

第三群 抗菌薬のAUCとMICの比 (AUC/MIC)を指す。各々、peak/MIC, Time>MIC, AUC/MICと表記される。ここで、AUCとは血中濃度-時間曲線下面積area under concentration-time curveのことであり、生体の薬物に対する曝露量exposureの指標として算出される。これらのパラメータと抗菌薬の種類との関係を表2に示した。第一群には濃度依存的に作用するもの、第二群、第三群には時間依存的に作用するものが分類される。また、第二群と第三群の違いは、post-antibiotic effect (PAE) 効果が認められる時間による。

CRAIG らの研究成果が公表されてから、徐々にではあるが、添付文書にある用法用量について、さまざまな動きが起こっている。例えば、第一群に属する抗菌薬については、一日の投与量を分割せず一度に投与するという投与方法が実地医療現場で実施されている。このようにすることにより、分割投与と比較して、最高血中濃度は上昇し、その結果、より高い有効性が確保されるという理解に基づいている。もっとも、最高血中濃度の上昇に伴う副作用の発現が懸念されるので、慎重に検討が進んでいる。

小林らは、アミノグリコシド系抗菌薬であるア

表2. 抗菌薬の有効性を規定するPK-PDパラメータ³⁾

PK-PD パラメータ	抗菌薬の種類
Peak/MIC (AUC/MIC)	アミノグリコシド系、キノロン系
Time > MIC	ペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系、マクロライド系、クリンダマイシンなど
AUC/MIC	アミノグリコシド系、キノロン系、アジスロマイシン、テトラサイクリン系、バンコマイシンなど

表3. アルベカシンの1日1回投与と1日2回投与の比較⁴⁾

	200 mg × 1	100 mg × 2	p
臨床的効果が認められた割合	69.60%	50.80%	0.048
細菌学的効果が認められた割合	41.30%	29.30%	0.276
腎毒性が発現した割合	10.90%	15.40%	0.493
ピーク値 (µg/mL)	8.7	6.3	0.013
トラフ値 (µg/mL)	0.5	0.9	0.020

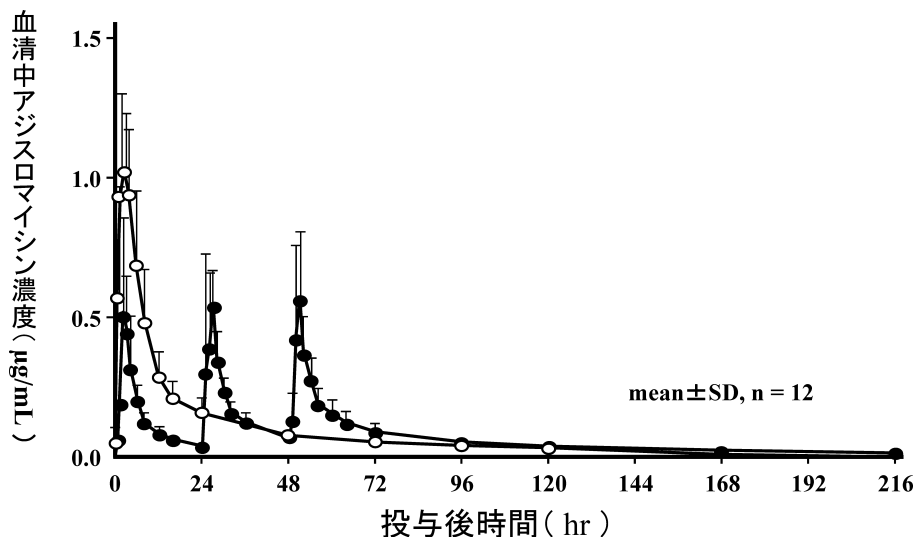
ルベカシン硫酸塩（ハベカシン[®]注射液，明治製菓）について，投与方法と臨床成績の関係についてレトロスペクティブな検討を行い，2006年に非常に興味ある結果を公表している⁴⁾。一部の結果を表3に示した。アルベカシン硫酸塩の用法用量に関しては，当時のハベカシン[®]注射液の添付文書では「通常，成人にはアルベカシン硫酸塩として，1日150～200 mgを2回に分け，筋肉内注射又は点滴静注する。点滴静注においては30分～2時間かけて注入する」とある。最高血中濃度は点滴時間にも依存するはずであるが，小林らは，1日投与量200 mgの患者について，これを1回で投与したのか（200 mg×1），添付文書どおり2回に分割して投与したのか（100 mg×2）の2群に分け，臨床的効果，細菌学的効果，腎機能障害の有無とともに，アルベカシンの最高血中濃度（ピーク値），最低血中濃度（トラフ値）の比較を行った。その結果，表3に示すように，200 mg×1群では，100 mg×2群と比較して，臨床的効果に優れ，細菌学的効果にも優れる傾向にあり，一方で，腎機能障害の発現頻度も低い傾向にあることが明らかになった。本結果は，ピーク値，トラフ値と矛盾するものではなく，CRAIGらの研究成果の妥当性を臨床的に証明した結果となった。このような経緯を経て，2008年6月，ハベカシン[®]注射液の添

付文書の改訂に至ったのである。また，同様に，2009年7月，レボフロキサシン水和物の1日1回経口剤（クラビット錠500 mg，第一三共）の販売が開始されたのである。

第二群に属する抗菌薬については分割回数を多くする方向で検討が行われている。ただし，MIC値によっては，分割回数を多くすることがより高い有効性の確保につながらない点に注意が必要である。なお，添付文書にある用法用量の変更に伴い，副作用のプロファイルがどのように変わるかについての情報が無い，という点については，第一群と同じである。また，第三群に属する抗菌薬については，例えば，バンコマイシンについては，投与時間を延長する方向で検討が行われている。投与時間の延長によって，AUC値が本当に上昇するのかについての，理論的，前臨床的，臨床的な検証がまず必要である。

■ 次世代のPK-PD理論へ

15員環マクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシン（AZM）は，アザライド系とも呼ばれ，従来のマクロライド系抗菌薬よりもインフルエンザ菌に対する抗菌活性が高く，そのため，急性呼吸器感染症をはじめ，多くの急性感染症に汎用され

図5. アジスロマイシン単回投与製剤 (AZM-SR) の経口投与後の血清中濃度推移⁶⁾

○：アジスロマイシン単回投与製剤 (AZM-SR, 単回投与)

●：アジスロマイシンの従来の製剤 (AZM, 1日1回3日間反復投与)

ている⁵⁾。AZMについては、1日1回3日間反復経口投与という投与の簡便性から、その有用性が高く評価されているが⁵⁾、このような背景の中、AZMの単回投与製剤 (ジスロマック SR[®], ファイザー; AZM-SR) が開発され、2009年4月に販売が開始された。

CRAIGらの研究成果によると、AZMは第三群に属する抗菌薬である。すなわち、その有効性はAUC/MIC値で規定される。AZM, 1日1回3日間反復投与後、およびAZM-SRの単回投与後の血清中濃度推移を図5に示したが、AZMのAUC値は、各々、 $16.25 \pm 4.51 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $16.63 \pm 4.48 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、よって、両者の有効性は同等になる (はずである)⁶⁾。ただし、投与24時間後までのAUC (AUC₀₋₂₄) 値は、各々、 $3.07 \pm 0.85 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $9.39 \pm 1.94 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、従来のものより約3倍であることから、AZM-SRは利便性ととも、速効性を得るために設計された製剤であると結論することが可能である。図6には、スナネズミ中耳炎インフルエンザ菌 (*H. influenzae*) 感染モデルにおける除菌効果を示したが⁷⁾、

AZM-SRに速効性があることが示されており、これらの結果もまた、CRAIGらの研究成果の妥当性を証明した結果となっているのである。

しかしながら、AZM-SRの臨床使用の初期段階で、マクロライド耐性肺炎球菌に対する予想以上の効果が得られており、このことが、臨床薬理学を専門とする一部の研究者の注目を集めている⁸⁾。表4に結果を示した。具体的には、マクロライド耐性遺伝子 *ermB* を有する肺炎球菌12株のうち11株に有効であったという結果であり、これらのAZMに対するMIC値は $64 \mu\text{g/mL}$ を超えていた⁸⁾。注目すべき点は、図5で示した血清中濃度との比較であり、AZM-SR単回投与後の最高血中濃度が $1.24 \pm 0.20 \mu\text{g/mL}$ に過ぎないことから、AZMに、肺もしくは感染部位に高濃度に集中する何らかのメカニズムがあることが強く示唆されている。図7にAZM-SRの単回投与後の多形核白血球中濃度推移を示した。最高濃度は $100 \mu\text{g/mL}$ を遥かに超えており、このことは、上述の“何らかのメカニズム”の実態が多形核白血球への移行かもしれないことを示している。

図6. アジスロマイシン単回投与製剤 (AZM-SR) の経口投与後の除菌効果⁷⁾
スナネズミ中耳炎インフルエンザ菌 (*H. influenzae*) 感染モデル

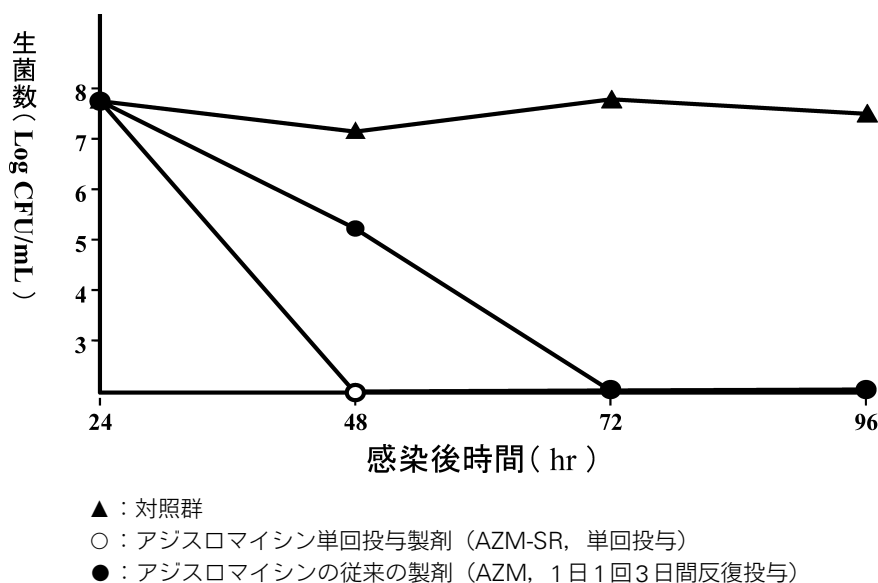


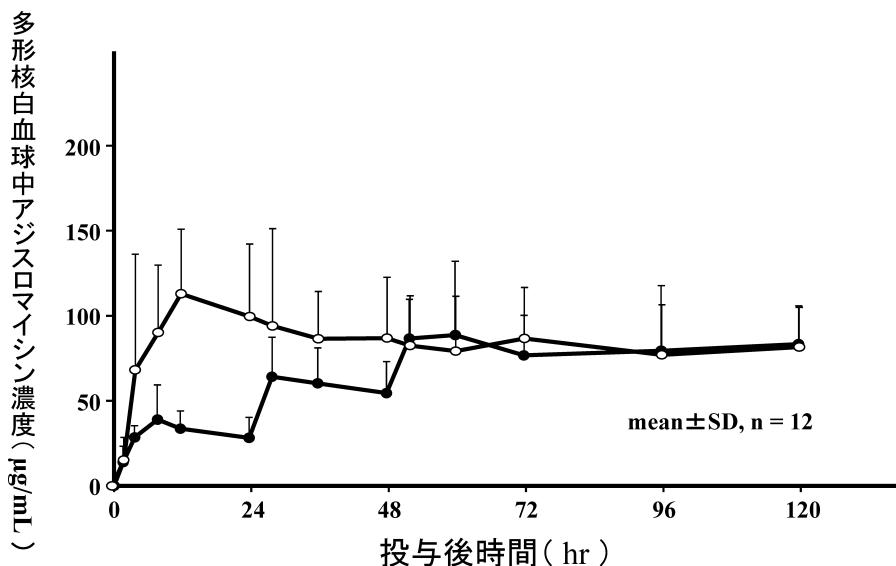
表4. 肺炎球菌が検出された成人市中肺炎患者に対するアジスロマイシン単回投与製剤 (AZM-SR) 経口投与の臨床効果および細菌学的効果

	菌消失率	有効率
全分離株	85.7% (18/21)	85.7% (18/21)
1) MIC 値別		
$\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$	(7/7)	(7/7)
$= 4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$	(2/2)	(2/2)
$> 64 \mu\text{g}/\text{mL}$	75.0% (9/12)	91.7% (11/12)
2) マクロライド耐性遺伝子別		
<i>mefA</i> (MIC = $4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$)	(2/2)	(2/2)
<i>ermB</i> (MIC $> 64 \mu\text{g}/\text{mL}$)	72.7% (8/11)	90.9% (10/11)
<i>mefA</i> + <i>ermB</i> (MIC $> 64 \mu\text{g}/\text{mL}$)	(1/1)	(1/1)
合計	78.6% (11/14)	92.9% (13/14)

21例を対象に、投与8日目に評価を行った。全21株中14株でマクロライド耐性遺伝子 (*mefA*, *ermB*) が検出された。さらに14株のうち、12株で難治性を示す *ermB* が検出されており、これらの分離株ではMICは $>64 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

図7中、AZM, 1日1回3日間反復投与後の濃度推移も併せて示した。図から明らかなように、多形核白血球中濃度のAUCは、AZM, 1日1回3日間反復投与後とAZM-SRの単回投与後で同じ

図7. アジスロマイシン単回投与製剤 (AZM-SR) の経口投与後の多形核白血球中濃度推移⁶⁾



- : アジスロマイシン単回投与製剤 (AZM-SR, 単回投与)
 ● : アジスロマイシンの従来の製剤 (AZM, 1日1回3日間反復投与)

にならない。血清中濃度推移では両者は同じになる (図5) にもかかわらず、である。そして、このことは、AZMが肺もしくは感染部位に高濃度に集中することに加えて、AZMが肺もしくは感染部位に移行した後に血清中に戻りにくいことを示している。この現象は、標的指向化 (ターゲティング) と呼ばれている。

PK-PD理論は、表1、図1に示したように、「薬物作用部位における薬物濃度が薬物血中濃度で代用できる」という仮定の上に成り立っている。この点、もちろん、抗菌薬も例外ではない。ところで、AZM-SRに関するさまざまなデータは、決して、CRAIGらの研究成果、あるいはPK-PD理論を否定するものではない。AZMについては、血中濃度よりも、やはり、作用部位における濃度を考えなければならない、ということであり、これらに関する十分な論議を経て、PK-PD理論は次世代の理論へ展開していくと思われる。きっかけはAZMのような作用部位への移行性に優れる抗菌

薬の登場であり、これまでは、そのような抗菌薬がなかっただけのことである。

■ おわりに

近年の測定技術、情報処理技術、並びに薬物動態学の急速な発展により、薬物血中濃度の迅速な測定と、薬物血中濃度推移の予測が可能となった。その結果、医療現場では、薬物血中濃度測定とその結果に基づいて最適な投与計画の構築を行う薬物治療管理 therapeutic drug monitoring: TDMが注目されることとなった。TDMは、特定薬剤治療管理料の新設による制度上の支援もあって、ルーチン化され、薬物投与計画の設定や変更、処方改善、アドヒアランスの徹底などを通じて、医薬品の適正使用に大きく貢献している。具体的には、薬物血中濃度データを用いて考察することにより、不十分な治療効果もしくは予期しない副作用を未然に回避することが可能となって

いることについては周知の事実である。ところで、TDMは、PK-PD理論が具体化したものであり、何よりも、PK-PD理論の有用性を証明している。AZMのような作用部位への移行性に優れる抗菌薬については、治療効果（副作用）の指標という点で、血中濃度より優れたものがあるかも知れない。実は、抗菌薬以外では、組織移行性に優れる薬物は結構多い。PK-PD理論の更なる展開に大いに期待したいと思っている。

文献

- 1) “21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会”最終報告書，厚生省薬務局，1993
- 2) 柴田敏之：TDMの動向と薬物投与。医学のあゆみ197: 49～54, 2001
- 3) CRAIG, W. A.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Invest. Dis.* 26: 1～12, 1998
- 4) 小林昌宏，齊京明子，相馬一亥，他：PK/PD解析に基づく arbekacin の至適投与法。日本化学療法学会雑誌54: 18～24, 2006
- 5) 河野 茂：アザライド系抗菌薬アジスロマイシン単回投与製剤（AZM-SR）の特徴と臨床的有用性。 *Jpn. J. Antibiotics* 62: 269～276, 2009
- 6) LIU, P.; H. ALLAUDEEN, R. CHANDRA, *et al.*: Comparative pharmacokinetics of azithromycin in serum and white blood cells of healthy subjects receiving a single-dose extended-release regimen versus a 3-day immediate-release regimen. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51: 103～109, 2007
- 7) GIRARD, D.; S.M. FINEGAN, M.W. DUNNE, *et al.*: Enhanced efficacy of single-dose versus multi-dose azithromycin regimens in preclinical infection models. *J. Antimicrob. Chemother.* 56: 365～371, 2005
- 8) 二木芳人：市中肺炎。新薬シンポジウム「アジスロマイシン単回投与製剤」。第57回日本感染症学会東日本地方会学術集会／第55回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会学術講演会，2008