

【原著・臨床】

Levofloxacin 500 mg 経口投与時の母集団薬物動態/薬力学解析

谷川原祐介¹⁾・清水 貴子²⁾・戸塚 恭一³⁾¹⁾ 慶應義塾大学医学部薬剤部*²⁾ 第一三共株式会社研究開発本部³⁾ 東京女子医科大学感染対策部感染症科

(平成 20 年 12 月 15 日受付・平成 21 年 3 月 23 日受理)

日本国内における levofloxacin (LVFX) の標準用量を 100 mg 1 日 3 回投与から 500 mg 1 日 1 回投与へ変更するにあたり、新たな用法・用量の妥当性を pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) の観点より検討した。LVFX 500 mg を日本人健康成人、腎機能低下患者および呼吸器感染症患者に 1 日 1 回経口投与した時の血漿中薬物濃度を用い、母集団薬物動態解析を行った。解析には、呼吸器感染症患者 151 例、健康成人 27 例および腎機能低下患者 22 例より得られた血漿中薬物濃度 1,362 点を用いた。薬物動態モデルとして 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルを用い、非線形混合効果モデル (Nonlinear mixed effects model, NONMEM) により母集団薬物動態パラメータを推定した。薬物動態パラメータに影響を及ぼす因子を検討した結果、経口クリアランスに対するクレアチニンクリアランス、中心コンパートメントの分布容積に対する体重と年齢、1 次吸収速度定数に対する食事の影響が認められた。得られた最終モデルの母集団薬物動態パラメータおよび *Streptococcus pneumoniae* 臨床分離株の MIC 分布を用い、モンテカルロシミュレーションにより呼吸器感染症患者集団の PK-PD パラメータを算出した結果、*S. pneumoniae* 感染症における耐性化抑制のターゲット値とされる $C_{\max}/MIC \geq 5$ に到達する患者の割合は LVFX 100 mg の 1 日 3 回投与では 31.4% であったのに対し、500 mg の 1 日 1 回投与では 93.5% と大幅に向上した。一方、同感染症における有効性のターゲット値とされる $AUC_{0-24h}/MIC \geq 30$ に到達する患者の割合は、いずれの用法・用量においても 95% 以上であった。以上より、LVFX の 500 mg 1 日 1 回投与法は、現行の用法・用量と比較して同等以上の有効性が期待できるとともに、耐性化抑制の点ではより適切であることが PK-PD の観点から明らかとなった。

Key words: levofloxacin, population pharmacokinetics, PK-PD

Levofloxacin (LVFX) は、第一製薬株式会社 (現 第一三共株式会社) において創製されたフルオロキノロン系抗菌薬である。本薬は呼吸器感染症をはじめとする各科領域感染症に対して有効であり、日本では標準用法・用量を 100 mg 1 日 2~3 回として、医療現場で広く使用されている。LVFX は、penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)、macrolide-resistant *S. pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* など呼吸器感染症の主要原因菌に強い抗菌力を有し^{1,2)}、呼吸器感染症の治療における有効な抗菌薬としての位置づけを 10 年以上にわたって維持している。しかしながら、キノロン系抗菌薬の処方機会が多い高齢者でキノロン耐性の *S. pneumoniae* が増加しているとの報告³⁾もあり、耐性菌増加防止の観点から抗菌薬の用法・用量を見直すことが急務とされている。

近年、抗菌薬の適切な用法・用量設定において pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づいた検討が行われている⁴⁻⁶⁾。キノロン系抗菌薬の治療効果に相

関する主要な PK-PD パラメータは 24 時間 AUC 値と最小発育阻止濃度 (MIC) の比 (AUC/MIC) であり⁴⁻⁶⁾、呼吸器感染症の主要な起因菌である *S. pneumoniae* に対してキノロン系抗菌薬の有効性を確保するためには、AUC/MIC を 30 以上に到達させることが必要との報告がある⁷⁾。また、キノロン系抗菌薬に対する耐性化を防止するためには、最高血中濃度 (C_{\max}) と MIC の比 (C_{\max}/MIC) を 5 以上に到達させることが必要と報告されている⁸⁾。このため、現在の日本における LVFX の標準的な用法・用量 (100 mg 1 日 2~3 回) と比べ、海外で主に使用されている 500 mg 1 日 1 回の用法・用量は、高い C_{\max} と AUC が期待できることから、PK-PD の観点においてより適切であると考えられる。

呼吸器感染症患者の多くは高齢者であり、腎機能など生理的機能の低下が認められる。このため、多くの薬剤では若年者と比較して高齢者で血中薬物濃度の上昇が報告されている^{9,10)}。LVFX は投与量の約 80% が未変化体として尿中に排

*東京都新宿区信濃町 35

Table 1. Baseline subject profiles used in study for population pharmacokinetic analysis

		Phase I study	Renal impairment	Respiratory tract	Total
		subjects	study subjects	infection patients	
	Number	27	22	151	200
Body weight (kg)	mean \pm SD	61.7 \pm 8.29	63.7 \pm 9.88	55.7 \pm 11.1	57.4 \pm 11.0
	median	60.7	62.0	54.0	56.0
	min, max	50.6, 79.9	44.5, 80.0	35.0, 102.0	35.0, 102.0
Age (yr)	mean \pm SD	39.4 \pm 22.4	66.7 \pm 10.1	55.2 \pm 17.7	54.3 \pm 19.0
	median	26	69.5	57	57.5
	min, max	20, 73	49, 87	20, 89	20, 89
Gender	male	27 (100.0%)	20 (90.9%)	78 (51.7%)	125 (62.5%)
	female	0 (0.0%)	2 (9.1%)	73 (48.3%)	75 (37.5%)
Ccr* ¹ (mL/min)	mean \pm SD	112.9 \pm 34.6	55.1 \pm 36.3	91.4 \pm 31.1	90.3 \pm 35.1
	median	110.8	45.3	87.5	87.4
	min, max	51.2, 194.0	6.68, 128.1	31.3, 175.1	6.68, 194.0

*¹: Ccr was estimated using the Cockcroft-Gault formula.

泄される腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下した患者においては、LVFXの尿中排泄低下に伴う血漿中薬物濃度の上昇が認められている。このため、PK-PD理論に基づくLVFXの最適な用法・用量の検討のために、患者集団における薬物動態解析を行うことは重要である。

本研究では日本人健康成人、腎機能低下患者および呼吸器感染症患者にLVFX 500 mgを1日1回経口投与した時に得られた血漿中薬物濃度を用いて母集団薬物動態解析を行い、感染症患者におけるLVFXの母集団薬物動態モデルを構築した。また、呼吸器感染症患者におけるLVFXの*S. pneumoniae*に対する治療効果をモンテカルロシミュレーションの手法により推定し、500 mg 1日1回投与法と国内の現行用法・用量におけるPK-PDパラメータを比較することにより、LVFXの用法・用量の妥当性を検討した。

I. 対象および方法

1. 対象

日本人健康成人を対象とした第I相試験(柴ら, personal communication), 腎機能低下患者を対象とした薬物動態試験(花岡ら, personal communication), 呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験(河野ら, personal communication)において得られた、LVFX 500 mgを1日1回経口投与した時の血漿中薬物濃度データを統合して母集団薬物動態解析に供した。健康成人27例, 腎機能低下患者(非感染症患者)22例, 呼吸器感染症患者151例の合計200例から得られた血漿中薬物濃度データ計1,362点を解析に用いた。このうち、呼吸器感染症患者からは、吸収相(投与後1から3時間), 消失相(投与後4から8時間), トラフの3時点を目安とし、一人当たり2から4回採血を行った結果、計401点の血漿中濃度が得られ、一人当たりのデータ数は平均2.7点であった。

2. 母集団薬物動態解析

血漿中薬物濃度および患者背景データを用い、母集団薬物動態解析を行った。解析にはNONMEM(Nonlinear

mixed effects model)プログラム Version VIを用い、 η - ϵ 間相互作用を考慮した条件つき1次近似法(FOCE-Interaction法)を使用した¹¹⁾。薬物動態モデルとして1次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルを用いてNONMEM-PREDPP サブルーチン ADVAN4 および TRANS4により、経口クリアランス(CL_i/F), 中心コンパートメントの分布容積($V1/F$), コンパートメント間クリアランス(Q/F), 末梢コンパートメントの分布容積($V2/F$), 1次吸収速度定数(k_a)および吸収時のラグタイム(t_{lag})を推定した。

薬物動態パラメータの個体間変動誤差には、以下の対数正規分布モデルを使用した。

$$P_i = P \times \exp(\eta)$$

ここで、 P は薬物動態パラメータの母集団平均値、 P_i は被験者*i*の薬物動態パラメータであり、 η は平均値が0, 分散が ω^2 の正規分布に従う確率変数である。 CL_i/F と $V1/F$ の個体間変動誤差には相関を許容した。

また、測定値の残差変動誤差についても以下の対数正規分布モデルを使用した。

$$Cp_{ij} = \hat{C}p_{ij} \times \exp(\epsilon)$$

ここで、 Cp_{ij} は被験者*i*の時間 T_j における血漿中薬物濃度測定値、 $\hat{C}p_{ij}$ は血漿中薬物濃度推定値であり、 ϵ は平均値が0, 分散が σ^2 の正規分布に従う確率変数である。

共変量の影響を組み込まないモデルを基本モデルとし、各共変量値が薬物動態のパラメータに与える影響の有無を個別に検討した。 CL_i/F に対してはクレアチニンクリアランス(Ccr)および感染の有無の影響を、 $V1/F$ に対しては年齢、体重、感染の有無の影響を、 k_a および t_{lag} に対しては服用時の食事の有無および年齢の影響を検討した。CcrはCockcroft and Gault式¹²⁾より推定した。年齢は、65歳未満と65歳以上の2群にカテゴリー分けし、感染の有無は、呼吸器感染症患者を感染あり、健康成人および腎機能障害患者を感染なしとした。

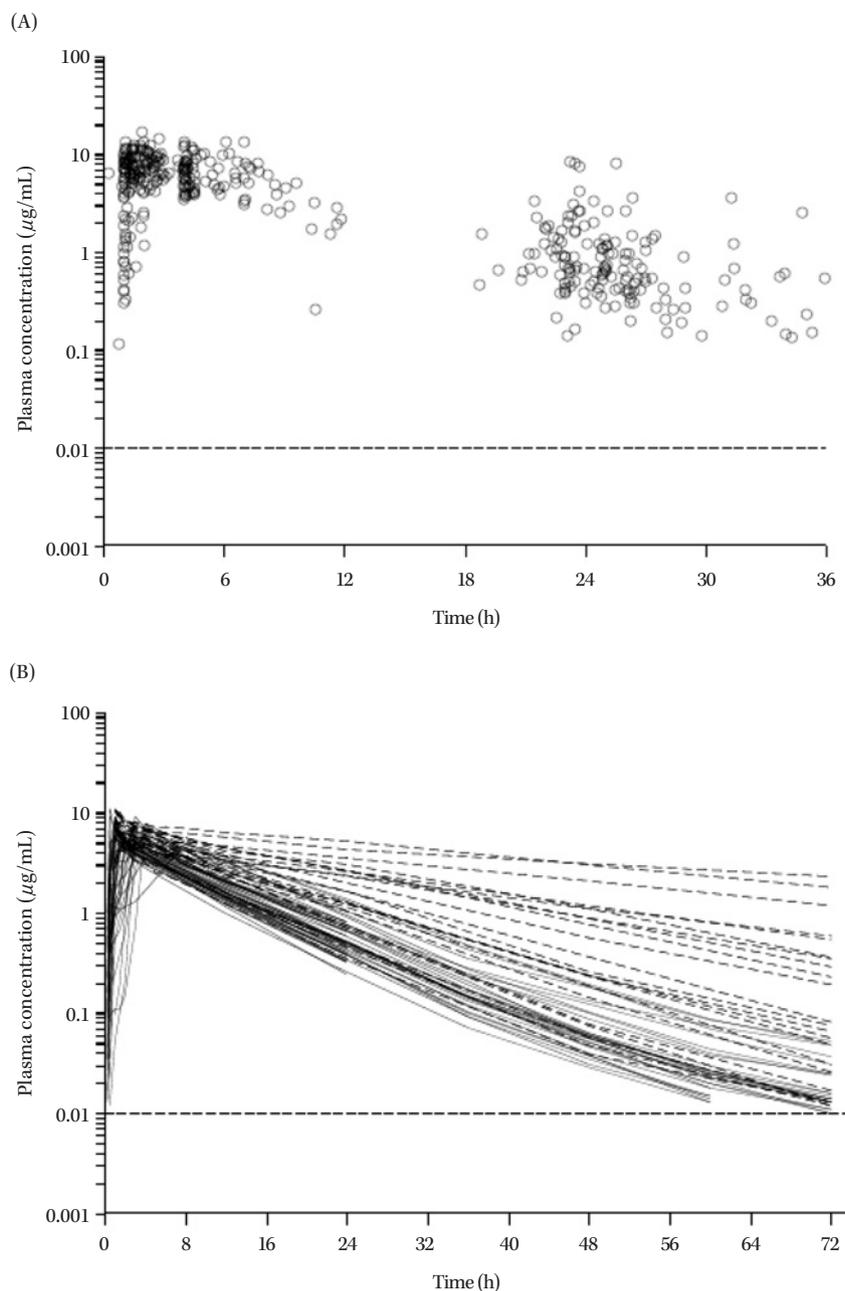


Fig. 1. Plasma concentrations of LVFX after oral administration.

(A) Plasma concentrations in patients with respiratory tract infection. (401 plasma samples from 151 patients).

(B) Plasma concentration - time profiles for subjects in the clinical pharmacology studies.

— Phase I study, - - - - - Renal impairment study

Lines at the concentration of 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ represent the lower limit of quantification.

基本モデルに対して目的関数値 (OBJ, $-2 \log \text{likelihood}$) の変動値が有意かつ最も低下した共変量を加えたものを新たなモデルとした。各共変量が薬物動態のパラメータに与える影響の有無は、基本モデルと共変量を加えた新たなモデルとの目的関数値の差 (ΔOBJ) が自由度 1 の χ^2 分布に従うと仮定し、6.64 以上低下した場合を有意とした (有意水準 0.01)。新たなモデルをもとに残りの

共変量に対して同様の検討を行い、この作業を OBJ の有意な低下が認められなくなるまで繰り返した (変数増加法)。

共変量のモデルへの組み込み方法は、各共変量値と薬物動態パラメータの相関図を参考に、下記に示すいずれかの型とした。

Table 2. Covariate selection as factors affecting LVFX pharmacokinetics

	Model No.	Model	Type	OBJ	ΔOBJ
Basic model	#1	no covariate		752.165	—
Forward addition	#2	#1 + Ccr on CL _t /F	linear	548.334	- 203.831
	#3	#2 + weight on V ₁ /F	linear	446.884	- 101.450
	#4	#3 + age on V ₁ /F	category	425.831	- 21.053
	#5	#4 + food on k _a	category	411.885	- 13.946
Backward elimination	#6	#5 - Ccr on CL _t /F	linear	670.878	258.993
	#7	#5 - age on V ₁ /F	category	434.379	22.494
	#8	#5 - weight on V ₁ /F	linear	509.738	97.853
	#9	#5 - food on k _a	category	425.831	13.946

In covariate selection, outliers whose absolute weighted residuals (WRES) values exceeded 3 and whose plasma concentration profiles deviated from pharmacokinetics were excluded from covariate selection.

Table 3. Final parameter estimates and the 95% confidence intervals for LVFX

Parameter	Estimate* ¹	95% Confidence interval* ²
CL _t /F (L/h)	7.23 (0.159)	(6.91, 7.50)
V ₁ /F (L)	77.1 (2.15)	(72.3, 80.7)
Q/F (L/h)	0.343 (0.0529)	(0.233, 0.508)
V ₂ /F (L)	7.24 (0.578)	(6.31, 8.87)
k _a (h ⁻¹)	1.32 (0.250)	(0.93, 2.13)
t _{lag} (h)	0.240 (0.00554)	(0.226, 0.245)
K _{Ccr} on CL _t /F	1.16 (0.0669)	(1.03, 1.29)
K _{weight} on V ₁ /F	1.21 (0.0926)	(1.01, 1.39)
K _{age} on V ₁ /F	0.862 (0.0261)	(0.813, 0.918)
K _{food} on k _a	2.72 (1.19)	(1.39, 5.78)
ω _{CL_t/F} ²	0.0514 (0.00969)	(0.0343, 0.0737)
ω _{V₁/F} ²	0.0145 (0.00535)	(0.0054, 0.0238)
ω _{CL_t/F, V₁/F}	0.0243 (0.00631)	(0.0136, 0.0377)
ω _{k_a} ²	1.57 (0.478)	(0.55, 2.51)
σ ²	0.114 (0.0138)	(0.088, 0.141)

*¹: Mean (SE) of final population pharmacokinetic parameter estimates by NONMEM.

*²: The 95% confidence intervals estimated from 1,000 bootstrap analyses.

Linear 型: $P_i = \theta_1 + \theta_2 \times (\text{COV}_i - \text{COV}_{\text{med}})$

Power 型: $P_i = \theta_1 \times \left(\frac{\text{COV}_i}{\text{COV}_{\text{med}}} \right)^{\theta_2}$

Category 型: $P_i = \theta_1 \times \theta_2^{(\text{COV}_i - 1)}$

ここで、 P_i は被験者*i*の薬物動態パラメータ、 COV_i は被験者*i*における共変量値、 COV_{med} は共変量値の中央値を指す。Ccr、体重のモデルへの組み込みはLinear型またはPower型とし、年齢、感染の有無または服用時の食事の有無の組み込みはCategory型とした。Category型においては、65歳未満を1、65歳以上を2、感染ありを1、感染なしを2、食後を1、空腹時を2とした。

採用された共変量をモデルにすべて組み込み、各共変量のうち一つをモデルに組み込まなかった場合と比較し

た(変数減少法)。一共変量をモデルに組み込まなかった結果、OBJが6.64以上上昇した場合に有意とした(有意水準0.01)。以上より、薬物動態パラメータに影響ありと判定されたすべての共変量をモデルに組み込んだものを最終モデルとし、その母集団薬物動態パラメータを推定した。母集団薬物動態パラメータの妥当性は、リサンプリング回数1,000回のブートストラップ法により95%信頼区間を算出し、評価した。

得られた最終モデルの母集団薬物動態パラメータを用い、各共変量値が変化した場合のLVFX 500 mg 1日1回反復投与時の定常状態における血漿中薬物濃度推移を推定することにより、各共変量がLVFXの薬物動態に及ぼす影響の程度を検討した。

3. 呼吸器感染症患者におけるPK-PD解析

呼吸器感染症患者におけるLVFXのPK-PD解析による臨床効果予測は、モンテカルロシミュレーション¹³⁾の手法により行った。呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験で得られた呼吸器感染症患者151例の被験者背景を用いて、10,000例の患者集団を仮想的に発生させた。この10,000例の呼吸器感染症患者について、最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータを用いてLVFX 500 mg 1日1回、100 mg 1日3回、200 mg 1日2回あるいは200 mg 1日3回投与時の薬物動態パラメータ (C_{max} , $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$)を算出した。国内における薬剤感受性サーベイランスで2004年に収集された臨床分離 *S. pneumoniae* に対するLVFXのMIC分布¹⁾を用いて、各被験者の *S. pneumoniae* に対するPK-PDパラメータ ($C_{\text{max}}/\text{MIC}$, $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$)を算出し、各用法・用量において $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ が5以上、または $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ が30以上に到達する被験者の割合を算出した。

II. 結 果

1. 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析に使用した被験者背景をTable 1に、血漿中薬物濃度のプロットをFig. 1に示す。すべての被験者の体重は 57.4 ± 11.0 kg、年齢は 54.3 ± 19.0 歳、Ccr

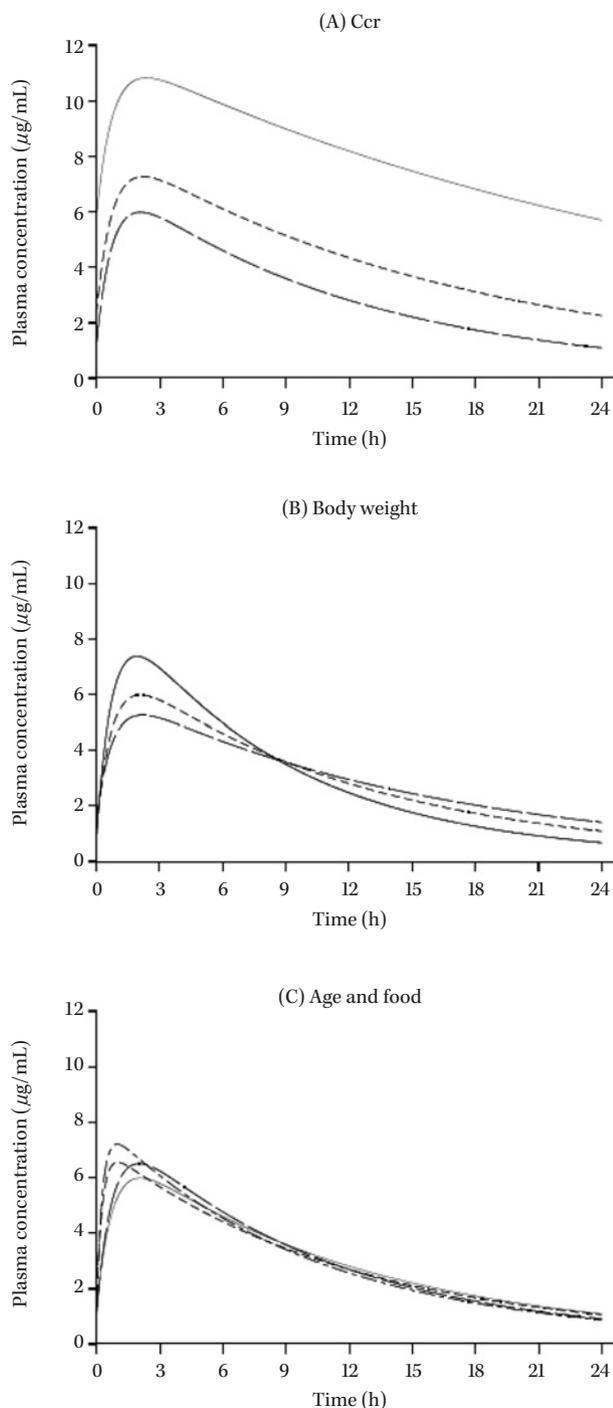


Fig. 2. Simulation of LVFX plasma concentration in steady state after repeated oral administration of 500 mg LVFX once daily.

(A) Body weight = 60 kg; Age < 65 year; Fed. — Ccr = 20 mL/min, - - - Ccr = 50 mL/min, - · - Ccr = 80 mL/min
 (B) Ccr = 80 mL/min; Age < 65 year; Fed. — Body weight = 40 kg, - - - Body weight = 60 kg, - · - Body weight = 80 kg
 (C) Ccr = 80 mL/min; Body weight = 60 kg. — Age < 65 year; Fed, - - - Age < 65 year; Fasted, - · - Age ≥ 65 year; Fed, · · · Age ≥ 65 year; Fasted

は 90.3 ± 35.1 mL/min (いずれも平均 \pm SD) であり, 200 例中 125 例が男性, 75 例が女性であった。

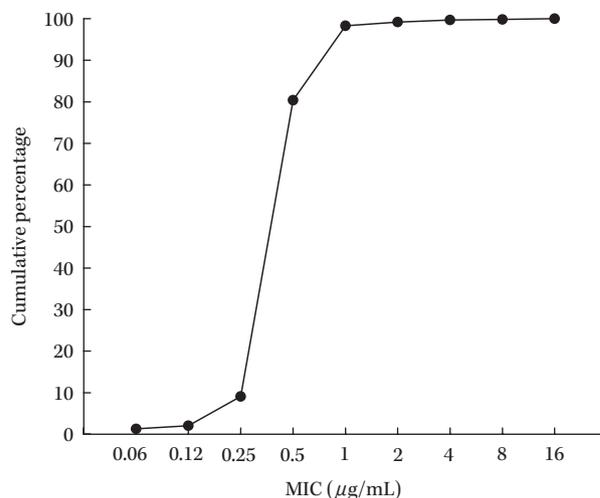


Fig. 3. Cumulative clinical isolated *Streptococcus pneumoniae* (1,010 strains) susceptibility curve to LVFX.

LVFX の薬物動態に及ぼす共変量の影響を検討した結果を Table 2 に示す。実際には検討したすべての共変量候補に対して網羅的な解析を行ったが, Table 2 には各ステップのうち最も OBJ の低下が大きかった共変量の結果のみを示した。共変量の影響を組み込まない基本モデルに比較して, $CL_{t/F}$ に Ccr を Linear 型に組み込んだ場合に OBJ が最も低下した。次に, $CL_{t/F}$ に Ccr を組み込んだモデルに対して他の共変量の影響を検討した結果, V1/F に体重を Linear 型に組み込んだ場合に OBJ が最も低下した。同様に他の共変量の影響を検討した結果, V1/F に対する年齢の影響, k_a に対する食事の影響がいずれも有意であった。変数増加法により選択された共変量の影響を確認するため, 影響が有意であった共変量をすべて組み込んだ最終モデルに対して, 共変量を一つずつ削除することにより, 各共変量の影響を確認したが, いずれの影響も有意であることが確認された。

以上のように構築された, 最終モデルにおける母集団薬物動態モデル式を以下に示す。

$$CL_{t/F} \text{ (L/h)} = (7.23 + 1.16 \times (\text{Ccr (mL/min)} - 87.395) \times 60/1,000) \times \exp(\eta_{CL_{t/F}})$$

$$V1/F \text{ (L)} = (76.9 + 1.21 \times (\text{Weight (kg)} - 56.0)) \times 0.862^{(\text{AgeG} - 1)} \times \exp(\eta_{V1/F})$$

$$Q/F \text{ (L/h)} = 0.343$$

$$V2/F \text{ (L)} = 7.24$$

$$k_a \text{ (h}^{-1}\text{)} = 1.32 \times 2.72^{(\text{Food} - 1)} \times \exp(\eta_{k_a})$$

$$t_{lag} \text{ (h)} = 0.240$$

ここで, 年齢 (AgeG) は 65 歳未満を 1, 65 歳以上を 2 とし, 食事 (Food) は食後を 1, 空腹時を 2 とした。

最終モデルにより推定された母集団薬物動態パラメータとその両側 95% 信頼区間を Table 3 に示す。 $CL_{t/F}$ は Ccr が 87.4 mL/min の被験者において 7.23 L/h であり, Ccr の低下に伴って低下すると推定された。 V1/F

Table 4. LVFX pharmacokinetic and PK-PD parameters for *S. pneumoniae* calculated by Monte Carlo simulation

Parameters	Statistics	500 mg × 1/day	100 mg × 3/day	200 mg × 2/day	200 mg × 3/day
Pharmacokinetic					
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	median (5%, 95%)	6.09 (3.34, 10.2)	2.11 (1.23, 3.89)	3.25 (1.89, 5.79)	4.22 (2.46, 7.77)
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	median (5%, 95%)	68.41 (38.6, 132.3)	41.04 (23.2, 79.4)	54.72 (30.9, 105.9)	82.09 (46.3, 158.8)
PK-PD					
C_{max}/MIC	median (5%, 95%)	11.31 (4.58, 29.4)	3.93 (1.60, 10.9)	6.05 (2.48, 16.5)	7.86 (3.19, 21.9)
AUC_{0-24h}/MIC	median (5%, 95%)	127.1 (50.2, 370.7)	76.2 (30.10, 222.4)	101.6 (40.1, 296.6)	152.5 (60.20, 444.9)
Percentage of subjects whose PK-PD parameters reached the target					
$C_{max}/MIC \geq 5$	(%)	93.5	31.4	65.8	82.9
$AUC_{0-24h}/MIC \geq 30$	(%)	98.5	95.1	97.7	98.9

は体重が 56.0 kg の被験者において 76.9 L であり、体重の増加とともに大きくなると推定された。また、65 歳以上の高齢者では、65 歳未満と比較して $V1/F$ が約 14% 小さく、 k_a は食後に比べ空腹時で 2.72 倍大きくなると予測された。 Q/F 、 $V2/F$ 、 t_{lag} はそれぞれ 0.343 L/h、7.24 L、0.240 h であった。 $K_{Ccr \text{ on } CL/F}$ および $K_{weight \text{ on } V1/F}$ の両側 95% 信頼区間は 0 を含まず、 $K_{age \text{ on } V1/F}$ および $K_{food \text{ on } k_a}$ の両側 95% 信頼区間は 1 を含まないことから、各共変量の影響が有意であることが確認された。

最終モデルの母集団薬物動態モデル式から、各共変量値が変化した場合の定常状態における血漿中薬物濃度推移を推定した。その結果、 C_{cr} が 80 mL/min から 50 mL/min あるいは 20 mL/min に低下した場合、LVFX の血漿中薬物濃度は顕著に上昇すると予想された (Fig. 2A)。一方、体重が 60 kg から 40 kg に低下した場合には C_{max} 付近の血漿中薬物濃度の上昇が予想されるものの、その程度は C_{cr} の低下時にみられた影響と比較して軽微であった (Fig. 2B)。また、年齢および食事が LVFX の血中動態に及ぼす影響は小さかった (Fig. 2C)。

2. 呼吸器感染症患者における PK-PD 解析

本解析において、モンテカルロシミュレーションに用いた臨床分離 *S. pneumoniae* 1,010 株に対する LVFX の MIC 累積分布を Fig.3 に示す。MIC 値は 0.06 $\mu\text{g/mL}$ から 16 $\mu\text{g/mL}$ に分布し、最頻 MIC 値は 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 MIC_{90} は 1 $\mu\text{g/mL}$ であった。

モンテカルロシミュレーションにより算出した LVFX の 500 mg 1 日 1 回、100 mg 1 日 3 回、200 mg 1 日 2 回あるいは 200 mg 1 日 3 回投与時の薬物動態パラメータ、PK-PD パラメータ、および C_{max}/MIC が 5 以上または AUC_{0-24h}/MIC が 30 以上となる患者の割合を Table 4 に示す。このうち、 C_{max}/MIC が 5 以上となる患者の割合は、100 mg 1 日 3 回投与で 31.4%、200 mg 1 日 3 回投

与で 82.9%、200 mg 1 日 2 回投与で 65.8% であったが、500 mg 1 日 1 回投与では 93.5% であった。一方、 AUC_{0-24h}/MIC が 30 以上となる患者の割合は、いずれの用法・用量においても 95% 以上であった。

III. 考 察

LVFX の母集団薬物動態解析の結果、 CL_r/F に対して C_{cr} が、 $V1/F$ に対して体重および年齢が、 k_a に対して服用時の食事の有無の影響が、それぞれ認められた。最終モデルの母集団薬物動態パラメータを用いて、これらの共変量変動した時の血漿中濃度をシミュレーションしたところ、臨床において LVFX の薬物動態に最も影響が大きいのは腎機能 (C_{cr}) と考えられた。LVFX の消失経路は主に未変化体の腎排泄であり、経口投与後には投与量の約 80% が尿中に排泄される。腎機能低下患者における薬物動態の検討において、 C_{cr} が低下した被験者では、それに伴う LVFX の腎クリアランスの低下によって血漿中薬物濃度の上昇が認められている。また、LVFX を 100 mg または 200 mg 投与した後の血清中薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析において、腎機能 (C_{cr}) は LVFX の薬物動態に影響を及ぼす最も重要な要因として報告されている¹⁴⁾。今回、LVFX の 500 mg を 1 日 1 回投与した場合の母集団薬物動態解析においても、LVFX の薬物動態に最も影響を与える要因は C_{cr} であることが明らかとなり、本知見は過去の報告と一致するものであった。これらのことから、腎機能の低下した患者においては LVFX の血中濃度が高く持続することが予想され、適切な用法・用量の調節が必要と考えられる。

LVFX の薬物動態に影響が認められたその他の共変量 (体重、年齢、服用時の食事の有無) は、LVFX の 100 mg または 200 mg を経口投与した後のデータを用いた母集団薬物動態解析においても薬物動態への影響が認められている¹⁴⁾。しかしながら、LVFX の血漿中濃度シミュ

レーションにおいて、これらの因子の影響の程度は比較的軽微であったことから、LVFX の用法・用量を調節する必要はないと考えられる。

キノロン系抗菌薬の効果は濃度依存的に作用するため、薬効発現面からは1日1回投与法が望ましいとされる¹⁵⁾。また、キノロン系抗菌薬に対する耐性化は C_{max}/MIC と相関するとの報告がある⁸⁾。このため、海外で使用されている LVFX の 500 mg 1 日 1 回の投与法は、国内の用法・用量 (100 mg 1 日 2~3 回) と比較した場合、有効性と耐性化抑制の面ではより適切である可能性がある。本研究では、LVFX の母集団薬物動態解析パラメータと *S.pneumoniae* 臨床株 1,010 株に対する LVFX の MIC 分布を用いたモンテカルロシミュレーションによって、500 mg 1 日 1 回、100 mg 1 日 3 回、200 mg 1 日 2 回あるいは 200 mg 1 日 3 回投与法について、PK-PD の観点よりその妥当性を検討した。その結果、*S.pneumoniae* に対する有効性が期待できる AUC_{0-24h}/MIC が 30 以上となる患者の割合は、いずれの用法・用量においても 95% 以上であり、有効性の観点ではいずれの用法・用量においても十分であると考えられた。一方、耐性化抑制が期待できる C_{max}/MIC が 5 以上となる患者の割合は、100 mg 1 日 3 回では 31.4% であったのに対し、500 mg 1 日 1 回では 93.5% まで上昇し、500 mg 1 日 1 回投与法は現行の標準用法・用量と比較して耐性化を起こしにくい投与法と考えられた。したがって、500 mg 1 日 1 回投与法は、現行の標準用法・用量と比較して同等以上の有効性が期待できるとともに、耐性化抑制の観点ではより適切な用法・用量であると考えられた。

以上より、今回得られた母集団薬物動態パラメータは LVFX の薬物動態特性を適切に反映しており、本パラメータを用いることで感染症患者の薬物動態を予測できると考えられた。また、LVFX の 500 mg 1 日 1 回投与法は、現行の標準的な用法・用量である 100 mg 1 日 3 回と比較して、耐性化抑制の観点からより妥当な投与法であることが PK-PD 解析から支持された。ただし、腎機能の低下した患者では LVFX の血中濃度が上昇することが予想されることから、用法・用量を適切に調節する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, レボフロキサシンサーベイランスグループ: 2004 年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対するサーベイランス. *Jpn J Antibiot* 2006; 59: 428-47
- 2) 山口恵三, 古谷信彦, 岩田守弘, 渡邊直樹, 上原信之, 保嶋 実, 他: 2002 年度多施設由来の臨床分離菌に対する gatifloxacin の抗菌力—呼吸器および尿路からの分離菌—。日化療会誌 2004; 52: 771-86
- 3) 横田伸一, 佐藤 清, 吉田 繁, 藤井暢弘: フルオロキノロン耐性 *Streptococcus pneumoniae* の検出状況と分子疫学的検討。感染症学雑誌 2004; 78: 428-34
- 4) Lister P D, Sanders C: Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 79-86
- 5) Lacy M K, Lu W, Xu X, Tessier P, Nicolau D, Quintiliani R, et al: Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 672-7
- 6) Andes D, Craig W A: Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 261-8
- 7) Nightingale C H, Grant E M, Quintiliani R: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy* 2000; 46(suppl 1): 6-14
- 8) Madaras-Kelly K J, Demasters TA: *In vitro* characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37: 253-60
- 9) Herrlinger C, Klotz U: Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 897-918
- 10) Cusack B J: Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2: 274-302
- 11) Beal S L, Boeckmann A J, Sheiner L B: NONMEM Users Guides: NONMEM Project Group, University of California, San Francisco, 1992
- 12) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
- 13) 笠井英史, 谷川原祐介: モンテカルロ・シミュレーションを利用した抗菌薬の有効性推定。月刊薬事 2004; 46: 2139-43
- 14) Tanigawara Y, Nomura H, Kagimoto N, Okumura K, Hori R: Premarketing population pharmacokinetic study of levofloxacin in normal subjects and patients with infectious diseases. *Biol Pharm Bull* 1995; 18: 315-20
- 15) Craig WA: Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001; 33: S233-7

Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of 500 mg oral dose levofloxacin in respiratory tract infection patients

Yusuke Tanigawara¹⁾, Takako Shimizu²⁾ and Kyoichi Totsuka³⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

²⁾ R&D Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

³⁾ Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University

We analyzed levofloxacin(LVFX) population pharmacokinetics, and pharmacokinetics and pharmacodynamics(PK-PD) in Japanese subjects to evaluate a new 500 mg once-daily oral dosage regimen in Japan. Subjects were each orally administered once-daily LVFX 500 mg and plasma concentrations were measured; 1,362 concentrations of LVFX from 49 healthy or renally impaired subjects and 151 patients with respiratory tract infections were used for analysis. Population pharmacokinetic parameters were estimated using a non-linear mixed effects model(NONMEM), applying a 2-compartment model with first-order absorption as a pharmacokinetic model. Covariates were tested for potential influence on LVFX pharmacokinetics. Significant influence was found from creatinine clearance on oral clearance (CL_r/F), body weight, and age on the apparent volume of distribution of the central compartment ($V1/F$), and food intake on absorption constant (k_a). Based on the population pharmacokinetic models and the distribution of minimum inhibitory concentration(MIC) for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, LVFX PK-PD parameters in patients administered 500 mg once-daily, 100 mg three-times daily, 200 mg twice or three-times daily were calculated by Monte-Carlo simulation. It showed that 93.5% of patients with 500 mg LVFX once daily reached $C_{max}/MIC \geq 5$, whereas 31.4% of those with 100 mg three times daily reached the target. The proportion of patients showing $AUC_{0-24h}/MIC \geq 30$ exceeded 95% under both dosing regimens. These results indicate that 500 mg LVFX once daily is to be effective comparable to 100 mg three times daily, and is to be more appropriate dose for respiratory tract infection patients to prevent the emergence of LVFX resistance.