

【原著・臨床】

母集団薬物動態-薬力学的解析に基づく tosufloxacin 小児用細粒の臨床推奨用量

砂川 慶介¹⁾・岩井 直一²⁾・岩田 敏³⁾・尾内 一信⁴⁾・坂田 宏⁵⁾
鈴木 賢二⁶⁾・飯野ゆき子⁷⁾・泰地 秀信⁸⁾・工藤 典代⁹⁾・野澤 健二¹⁰⁾

¹⁾ 北里大学北里生命科学研究所特別研究部門*

²⁾ 元 名鉄病院小児科

³⁾ 慶應義塾大学医学部感染制御センター

⁴⁾ 川崎医科大学小児科学講座

⁵⁾ JA 北海道厚生連旭川厚生病院小児科

⁶⁾ 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科

⁷⁾ 自治医科大学さいたま医療センター外科系診療部耳鼻咽喉科

⁸⁾ 独立行政法人 国立成育医療研究センター外科系専門診療部耳鼻咽喉科

⁹⁾ 千葉県立保健医療大学健康科学部栄養学科

¹⁰⁾ 富山化学工業株式会社開発企画部解析グループ

(平成 22 年 5 月 10 日受付・平成 22 年 9 月 2 日受理)

フルオロキノロン系薬である tosufloxacin (TFLX) 細粒の小児感染症患者に対する適切な用量を検討するため、母集団薬物動態-薬力学的解析を行った。解析には小児の肺炎および中耳炎患者を対象とした 2 つの臨床第 III 相試験の 222 例から得られた 416 点の血漿中薬物濃度データを用いた。最終モデルとして、1-コンパートメントモデルのクリアランス (CL/F) および分布容積 (Vd/F) に体重を付与した以下の式が得られた。

$$CL/F(L/hr) = 7.98 \times (\text{体重}[kg]/15)^{0.719}$$

$$Vd/F(L) = 44.3 \times (\text{体重}[kg]/15)^{0.821}$$

$$ka (/hr) = 1.06$$

TFLX での小児 4 mg/kg 投与の血漿中薬物濃度の予測値は、成人 100 mg 投与と 200 mg 投与の平均血漿中薬物濃度の間で推移した。また、小児 6 mg/kg 投与では成人 200 mg 投与の平均血漿中薬物濃度を上回って推移したが、小児 4 mg/kg 投与の薬物動態パラメータは、成人 200 mg 投与と類似した。

さらに、モンテカルロシミュレーションにより算出した TFLX の 1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を 1 日 2 回経口投与時の AUC₀₋₁₂/MIC の 2 回分に相当するフリー体換算の fAUC/MIC は、*Streptococcus pneumoniae* が 25~30 以上、staphylococci およびグラム陰性菌で 100~125 以上と報告されているターゲット値を大きく上回った。これらの結果は、*S. pneumoniae*、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*、*Haemophilus influenzae* の臨床分離株に対する薬効を裏付けるものであった。

以上の結果から、小児の臨床推奨用量は TFLX として 1 回 4 mg/kg の 1 日 2 回投与は妥当な用量と考えた。

Key words: tosufloxacin, population pharmacokinetics, PK-PD, child, dose finding

フルオロキノロン系薬である tosufloxacin (TFLX) 細粒は、1990 年より経口薬 (錠剤) として販売されている tosufloxacin tosilate hydrate 錠を小児用細粒剤として開発した薬剤である。

小児耐性菌が増加し治療に難渋している肺炎、中耳炎で適応取得しており、tosufloxacin tosilate hydrate 錠と同様にコレラ、炭疽では緊急時に小児に使用が認められている。国内初

の小児用フルオロキノロン系抗菌細粒剤である本薬剤は penicillin 耐性菌を含む *Streptococcus pneumoniae*、β-lactamase 産生菌を含む *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* や ampicillin 耐性菌、clavulanic acid/amoxicillin 耐性菌を含む *Haemophilus influenzae* に優れた抗菌力を示す。

TFLX 細粒の有効性、安全性および薬物動態の検討のため、小児の肺炎および中耳炎の患者を対象とした 2 つの臨床

*東京都港区白金 5-9-1

Table 1. Sources of plasma TFLX concentration data collected in clinical studies

Pediatric study	Dosage and sampling	Number of subjects	Number of plasma samples	Reference
Bacterial pneumonia	4 mg/kg twice daily for 3–14 days not exceeding 120 mg per dose	37	88	1
	6 mg/kg twice daily for 3–14 days not exceeding 180 mg per dose	23	56	
	Blood samples collected 1.5–3.5 h and 6–12 h after administration			
Acute otitis media	4 mg/kg twice daily for 3–14 days not exceeding 120 mg per dose	128	219	2
	6 mg/kg twice daily for 3–14 days not exceeding 180 mg per dose	34	53	
	Blood samples collected 1.5–3.5 h and 6–12 h after administration			
Total		222	416	

第 III 相試験^{1,2)}が実施された。投与方法は、成人の用法用量を体重換算し、最大の AUC が得られると考えられる 1 回 4 mg/kg の 1 日 2 回投与に加え、小児では体水分量の割合が成人より多いことから血漿中濃度が低くなることが予想されるため、1 回 6 mg/kg の 1 日 2 回投与を設定した。2 種類の投与量は、肺炎患者では症状や所見より、担当医師の判断で決定された。一方、中耳炎患者では 4 mg/kg を基準に、重症又は前治療無効例の患者については 6 mg/kg 投与も可能とした。また、試験の実施中、体重 30 kg 以上の小児では成人に比べ高い血漿中濃度を示すことが判明したため、安全性研究会を臨時に開催し、これ以降は投与量上限値を設定した。すなわち、30 kg の投与量に基づいて 4 mg/kg 投与では 1 回 120 mg、6 mg/kg では 1 回 180 mg を上限とした。

2 つの臨床第 III 相試験を併合した薬物動態解析は、小児の薬物動態の確認や有効性の薬物動態学的な裏づけから推奨投与量を検討することを目的に実施した。まず、非線形混合効果モデル (Nonlinear Mixed Effect Model: NONMEM)³⁾を用いて母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを算出し、小児の血漿中薬物濃度推移および薬物動態パラメータを成人のそれらと比較した。次に、pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) 理論に基づく方法⁴⁾により、効果を推定することで用法・用量の妥当性を検討した。

なお、現在販売されているオゼックス[®]細粒小児用 15% は、開発時の 10% 細粒を発売時に 15% 細粒に変更している。開発時の 1 回投与量 4 mg/kg は現在の 15% 細粒 6 mg/kg (TFLX として 4.1 mg/kg) に相当する。

I. 対象および方法

1. 対象

小児の肺炎および中耳炎患者を対象とした 2 つの臨床第 III 相試験^{1,2)}では、TFLX として 1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg (上限 1 回 120 mg 又は 180 mg に調整) を 1 日 2 回経口投与し、222 例の患者から 416 点の血漿中薬物濃度データが得られた。採血時間は服薬 1.5–3.5 時間後

(ピーク付近) および 6–12 時間後 (トラフ付近) を目安に設定した。患者ごとの採血回数は 1–4 点 (平均 1.9 点) であり、2 点が 126 例で最も多く、1 点が 64 例、3 点が 28 例であった (Table 1)。なお、血漿中薬物濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法による分析で求めた。

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 Version V の First order 法を用いた。

1) モデル構築

(1) 薬物動態モデル

薬物動態モデルとして NONMEM-PREDPP サブルーチンの使用により、1-コンパートメントモデルは ADVAN2 および TRANS2、2-コンパートメントモデルは ADVAN4 および TRANS4 を使用し比較した。その際、1-コンパートメントモデルは経口クリアランス (CL/F)、分布容積 (Vd/F)、1 次吸収速度定数 (ka) を推定し、2-コンパートメントモデルは CL/F、中心コンパートメントの分布容積 (V₁)、コンパートメント間クリアランス (Q)、抹消コンパートメントの分布容積 (V₂)、ka を推定した。

(2) 統計モデル

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用いた。

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

ここで、P は母集団平均、P_i は患者 i を表し、η は平均が 0、分散が ω² に従う個体間変動を示す確率変数である。また、薬物動態パラメータのうち、CL/F と Vd/F の個体間変動誤差は相関することが考えられるため、これらの共分散構造を検討した。

測定値の残差変動誤差についても以下の等誤差モデル、比例誤差 (CV 一定型) モデルおよび複合誤差モデル

Table 2. Baseline subject profile used in population pharmacokinetic analysis

Parameters	Level/Statistics	N = 222 (%)
Gender	Males	138 (62.2)
	Females	84 (37.8)
Age (yr)	≤ 1	54 (24.3)
	2-5	121 (54.5)
	6-11	41 (18.5)
	≥ 12	6 (2.7)
	Mean ± SD	3.9 ± 2.8
	Median	3.0
	Min - Max	1.0 - 14.0
Height (cm)	Mean ± SD	100.3 ± 19.6
	Median	98.0
	Min - Max	52.0 - 166.0
Body weight (kg)	Mean ± SD	17.0 ± 8.4
	Median	15.0
	Min - Max	7.2 - 63.2
Body surface area (m ²)	Mean ± SD	0.7 ± 0.2
	Median	0.6
	Min - Max	0.3 - 1.7
BUN (mg/dL)	Mean ± SD	10.9 ± 3.3
	Median	10.9
	Min - Max	3.3 - 21.1
Serum creatinine (mg/dL)	Mean ± SD	0.29 ± 0.09
	Median	0.28
	Min - Max	0.10 - 0.65
Diagnosis	Bacterial pneumonia	53 (23.9)
	Acute otitis media	162 (73.0)
	Other ^{a)}	7 (3.2) ^{a)}

^{a)}Virus pneumonia (3), Mycoplasmal pneumonia (2), Chlamydial pneumonia (2)

を検討した。

等誤差モデル： $C_{ij} = C_{ped_{ij}} + \varepsilon_{ij}$

比例誤差モデル： $C_{ij} = C_{ped_{ij}} \times (1 + \varepsilon_{ij})$

複合誤差モデル： $C_{ij} = C_{ped_{ij}} \times (1 + \varepsilon_{1ij}) + \varepsilon_{2ij}$

ここで、 C_{ij} は患者*i*の時間*j*における血漿中薬物濃度測定値、 $C_{ped_{ij}}$ は血漿中薬物濃度推定値であり、 ε は平均が0、分散が σ^2 に従う個体内変動を示す確率変数である。

(3) 共変量モデル (基本モデルから最終モデルまで)

上述した検討により得られたモデルを基本モデルとした。これは共変量の影響を組み込まないモデルであるため、各共変量が薬物動態パラメータに与える影響の有無を個別に検討した。共変量候補は年齢、性別、身長、体重、体表面積、BUNおよび血清クレアチニン (SCr) とし、変数増加法を用いた。

基本モデルに対して目的関数値 (OBJ, $-2 \log \text{likelihood}$) の変動が有意かつ最も低値の共変量候補を加えたものを新たな共変量モデルとした。各共変量が薬物動態パラメータに与える影響の有無は、基本モデルにそれぞれ共変量を加えた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 (有意水準 0.01)

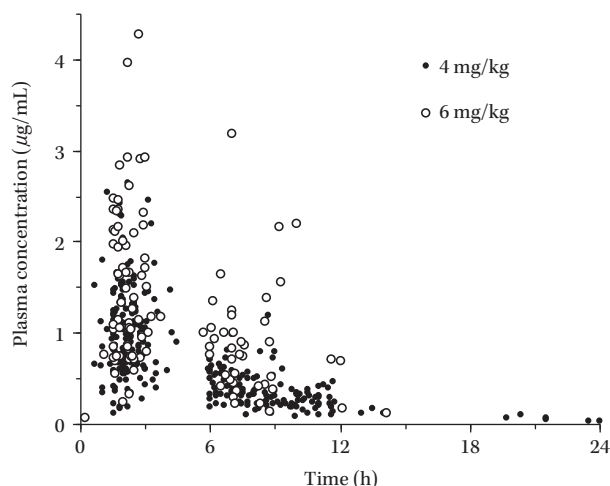


Fig. 1. Plasma TFLX concentration vs. time profile.

より低値の場合を有意とした。新たな共変量モデルをもとに残りの共変量候補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。

共変量のモデルへの組み込み方法は、各共変量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。

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

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

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

ここで、 P_i は患者*i*の薬物動態パラメータ、 COV_i および COV_{med} は、患者*i*の共変量およびそれらの中央値を指し、体重のモデルへの組み込みはPower型とした。

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た。なお、最終モデルの選択には各固定効果の有意性だけではなく、パラメータの推定精度や診断プロット、汎用性を考慮して総合的に判断した。

2) モデルのバリデーション

最終モデルの妥当性は、SAS Version 9.1⁵⁾によるリサンプリング回数1,000回のブートストラップ法で評価した。さらに、最終モデルにおける母集団平均パラメータと患者個人のデータから、ベイズ法を用いて患者ごとの薬物動態パラメータを算出した。各共変量が変化した場合のTFLX 4 mg/kgを1日2回反復投与時の定常状態における血漿中濃度推移を推定することにより、モデルに組み込まれた共変量のTFLXの薬物動態に及ぼす影響の程度を検討した。

3. PK-PD 解析

小児感染症患者におけるTFLXのPK-PD解析による臨床効果予測は、SASを用いてモンテカルロシミュレーションで行った。PK-PDパラメータの評価にはfAUC/MICを用い、血清蛋白結合率37.4%⁶⁾を考慮し、AUC_{0-12/}

Table 3. Covariate selection of factors affecting TFLX pharmacokinetics

Model No.	Model	OBJ	P value
F-100	CL/F (L/h) = θ_1 Vd/F (L) = θ_2	- 309.531	—
F-101 (base model)	CL/F (L/h) = θ_1 Vd/F (L) = θ_2 Covariance model of CL/F and Vd/F	- 339.584	< 0.001
F-105	CL/F (L/h) = $\theta_1 \times (\text{Body weight [kg]}/15)^{\theta_2}$ Vd/F (L) = θ_3	- 384.173	< 0.001
F-115 (final model)	CL/F (L/h) = $\theta_1 \times (\text{Body weight [kg]}/15)^{\theta_2}$ Vd/F (L) = $\theta_3 \times (\text{Body weight [kg]}/15)^{\theta_4}$	- 444.319	< 0.001

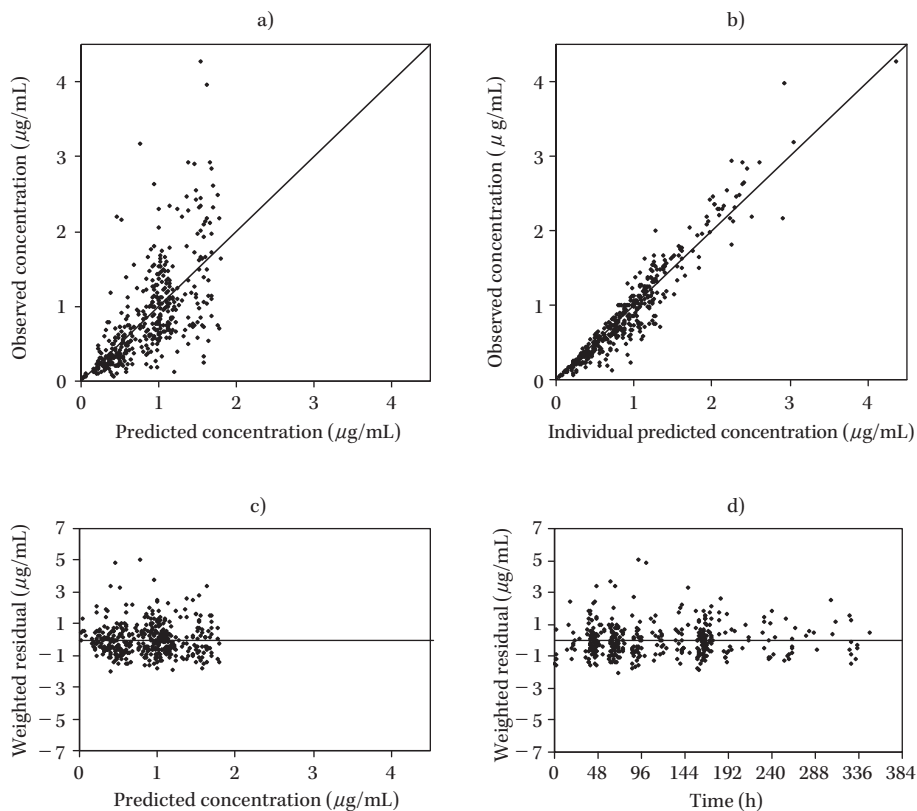


Fig. 2. Goodness-of-fit plots for final model.

a) Observed vs. predicted concentration. b) Observed vs. individual predicted concentration. c) Weighted residual vs. predicted concentration. d) Weighted residual vs. time after administration.

MICの2回分をフリー体換算として以下の式で算出した。

$$fAUC/MIC = 0.626 \times 2 \times AUC_{0-12}/MIC$$

各用量の期待有効確率の計算は、ターゲット値30および100を用いた⁷⁾。

II. 結 果

1. 対象

解析に使用した患者背景を Table 2 に、血漿中濃度プロットを Fig. 1 に示した。患者の年齢層の区分として、1歳以下、2~5歳、6~11歳、12歳以上とした。対象の児童(2~11歳)は集団保育および学童の耐性菌感染などの

問題のある年齢層を区分するため2~5歳および6~11歳に分類した。それぞれの患者数は54名、121名、41名、6名であり、2~5歳が多数をしめた。222例の体重は 17.0 ± 8.4 kg、SCrは 0.29 ± 0.09 mg/dL (いずれも平均±標準偏差)であり、84例が女児であった。血漿中薬物濃度は、個体差が大きい6 mg/kg投与は4 mg/kg投与よりも高く推移した。

2. 母集団薬物動態解析

1) モデル構築

TFLXの母集団薬物動態解析による最終モデル構築までの主な過程を Table 3 に示した。薬物動態モデルは、

Table 4. Final TFLX parameter estimate and 95% confidence interval

Parameter	Estimate by original data		Bootstrap (N = 1,000)
	Mean \pm SE	95% CI	Mean \pm SD
$CL/F \text{ (L/h)} = \theta_1 \times (\text{Body weight}/15)^{\theta_2}$			
θ_1	7.98 \pm 0.256	7.48 - 8.48	7.98 \pm 0.267
θ_2	0.719 \pm 0.0702	0.581 - 0.857	0.720 \pm 0.0751
$Vd/F \text{ (L)} = \theta_3 \times (\text{Body weight}/15)^{\theta_4}$			
θ_3	44.3 \pm 2.90	38.6 - 50.0	43.7 \pm 8.30
θ_4	0.821 \pm 0.129	0.568 - 1.074	0.821 \pm 0.144
$ka \text{ (/h)}$	1.06 \pm 0.172	0.72 - 1.40	1.07 \pm 0.265
Inter-individual variability		CV (%)	
ω_{CL/F^2}	0.166 \pm 0.0401	40.7	0.158 \pm 0.0401
ω_{Vd/F^2}	0.162 \pm 0.0649	40.2	0.165 \pm 0.0705
$\omega_{CL/F, Vd/F}$	0.113 \pm 0.0315 ($r = 0.689$)		0.110 \pm 0.0344
ω_{ka^2}	0.182 \pm 0.191	42.7	0.204 \pm 0.199
Intra-individual variability			
σ^2	0.0827 \pm 0.0156	28.8	0.0853 \pm 0.0170

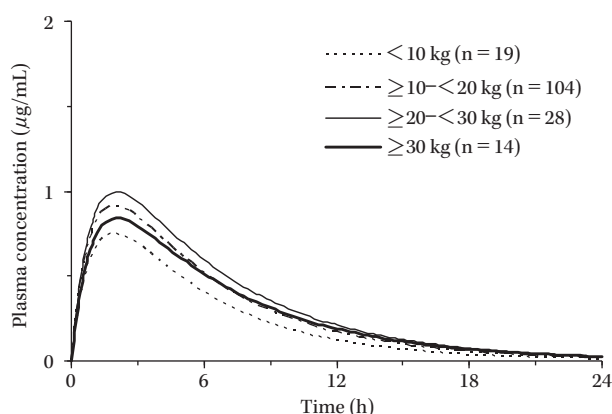


Fig. 3. Simulated steady-state plasma TFLX concentration after repeated oral administration of 4 mg/kg TFLX. Predicted concentrations were calculated by using each patient's individual Bayesian parameter.

1-コンパートメントおよび2-コンパートメントで、OBJは-309.531および-215.597であり、1-コンパートメントモデルのほうがより値が小さかったため、F-100を採用した。個体間変動は比例誤差モデルとし、CL/FとVd/Fの共分散を考慮したモデル(Covariance model)を検討した結果、OBJが有意に低下したためF-101を基本モデルとした。次に、CL/Fに付与される共変量を検討した結果、性別、年齢、身長、体重、体表面積、BUNおよびSCrをそれぞれ共変量としたモデルすべてのOBJが有意に低下した。年齢、身長、体重、体表面積は低下が顕著であったが、それぞれ因子間の相関が高かった($r > 0.901$)。相関の高い変数は2つ以上をモデルに含めることはできないので、これら共変量候補のうち小児で一般的に用いられる体重を付与したモデル(F-105)を共変量モデルの第一候補とした。この後、性別、BUNおよびSCrについて検討したところ、影響は認められなかった。また、同

様にVd/Fについても検討した結果、体重を付与したモデルが良好であった。以上の結果、CL/FおよびVd/Fに体重を付与した、すなわち、体重増加に伴いCL/FおよびVd/Fが高くなるF-115を最終モデルとした。

最終モデルを評価するため血漿中濃度実測値-予測値の診断プロットを作成した。血漿中TFLX濃度と母集団平均パラメータに基づく予測値をFig. 2aに、血漿中TFLX濃度とベイズ法による薬物動態パラメータからの予測値をFig. 2bに示した。さらに、重み付き残差と母集団平均パラメータに基づく予測値をFig. 2cに、重み付き残差と投与開始日からの経過時間をFig. 2dに示した。血漿中TFLX濃度と母集団平均パラメータに基づく予測値の診断プロットでは、高い実測値で予測値が低く見積られる傾向がみられたが、ベイズ法による個別予測値の推定は良好($y=x$ の直線に対しほぼ対称に分布)であった。

2) モデルのバリデーション

最終モデルのパラメータ推定値とモデルバリデーションの結果をTable 4に示した。最終モデルとして、CL/FおよびVd/Fに体重を付与したモデル式の個体間変動のCVは、CL/Fが40.7%、Vd/Fが40.2%、kaが42.7%であり、個体内変動のCVは28.8%であった。ブートストラップ法によるモデルバリデーションでは、1,000組のデータによるすべてのモデルが収束に成功した。ブートストラップ法で算出されたパラメータ(仮想データ1,000組の平均)は、元データのパラメータと良く一致した。よって、F-115は最終モデルとして頑健であり、安定であると判断した。

薬物動態パラメータで予想した4 mg/kg投与患者の体重別血漿中濃度推移をFig. 3に示し、年齢区別の薬物動態パラメータをTable 5に示した。体重が30 kg未満の場合は体重増加に対応してTFLX濃度も高く推移

Table 5. Pharmacokinetic parameters of pediatric patients by the Bayesian method

Age level (yr)	Dose (mg/kg)	Number of subjects	Age (yr)	Body weight (kg)	AUC ₀₋₁₂ (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)
≤ 1	4	42	1.4 ± 0.3	10.2 ± 1.2	6.26 ± 1.76	0.82 ± 0.25
	6	12	1.3 ± 0.3	9.9 ± 1.2	10.12 ± 3.84	1.34 ± 0.50
2-5	4	84	3.5 ± 1.1	15.5 ± 3.0	7.81 ± 2.43	1.00 ± 0.28
	6	37	3.4 ± 1.1	15.6 ± 2.8	13.28 ± 6.94	1.55 ± 0.58
6-11	4	33	7.6 ± 1.4	25.7 ± 6.7	8.62 ± 2.23	1.06 ± 0.32
	6	8	7.3 ± 1.8	23.7 ± 6.8	12.54 ± 5.22	1.39 ± 0.39
≥ 12	4	6	12.5 ± 0.8	49.8 ± 12.7	7.79 ± 2.71	0.97 ± 0.43
	6	—	—	—	—	—
Total	4	165	4.0 ± 2.9	17.5 ± 9.3	7.58 ± 2.38	0.96 ± 0.30
	6	57	3.5 ± 2.1	15.5 ± 5.2	12.51 ± 6.24	1.48 ± 0.54

Mean ± SD

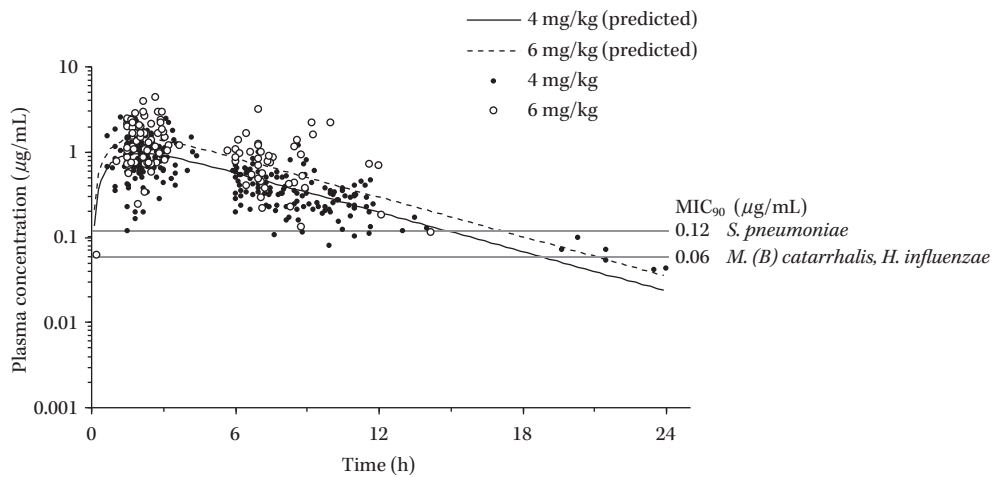
Fig. 4. Relationship between plasma TFLX concentration and MIC₉₀ of causative organisms.

Table 6. Probability of attaining fAUC/MIC target by TFLX dosing regimen

Probability fAUC/MIC	Dosage (mg/kg BID)	MIC (μg/mL)		
		0.06	0.12	0.25
30	4	100%	99.5%	71.7%
	6	100%	100%	94.7%
100	4	87.1%	28.4%	0.8%
	6	98.7%	65.5%	8.8%
Eradication				
<i>S. pneumoniae</i>		14/14	24/24	1/1
<i>M. (B.) catarrhalis</i>		9/9	0/0	0/0
<i>H. influenzae</i>		46/46	0/0	1/1

BID: twice-daily administration

Body weight fixed at 15 kg

Eradication: "Eradication" / "Eradication and Persistence"

した。一方、30 kg 以上は投与量が一律 120 mg となり、体重増加でクリアランスが増加する分、低く推移した。また、年齢区分別の AUC₀₋₁₂ および C_{max} は、1 歳以下が他の年齢区分に比べて低値を示した。

3. PK-PD 解析

血漿中濃度と原因菌に対する TFLX の MIC₉₀ の関係を Fig. 4 に、モンテカルロシミュレーションより算出した原因菌の MIC 別期待有効確率と 2 つの試験から得られた MIC 別菌消失率の結果を Table 6 に示した。

原因菌に対する TFLX の MIC₉₀ は、*S. pneumoniae* が 0.12 μg/mL であり、*M. (B.) catarrhalis* および *H. influenzae* 0.06 μg/mL であった^{1,2)}。定常状態時の血漿中濃度予測値の推移は、4 mg/kg 投与および 6 mg/kg 投与ともに、これらの MIC₉₀ を 12 時間以上にわたり上回った (Fig. 4)。

また、MIC 別期待有効確率は fAUC/MIC のターゲット値を 30 とすると、両投与量とも MIC 0.12 μg/mL までは 99% 以上の達成確率を示し、MIC 0.25 μg/mL でも、6 mg/kg 投与が 94.7%、4 mg/kg 投与が 71.7% の達成確率を示した。一方、fAUC/MIC のターゲット値を 100 とすると、MIC 0.06 μg/mL では、6 mg/kg 投与が 98.7%、4 mg/kg 投与が 87.1% の達成確率を示し、MIC 0.12 μg/mL では 6 mg/kg 投与が 65.5%、4 mg/kg 投与が 28.4% の達成確率を示した。MIC 別菌消失率では、す

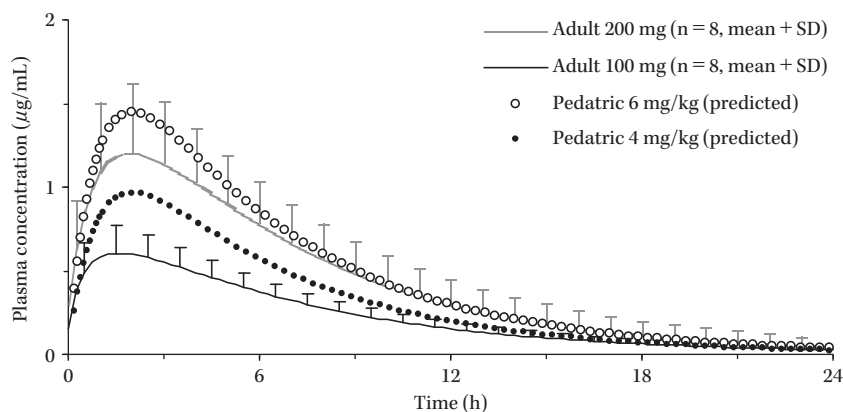


Fig. 5. Plasma TFLX concentration vs. adult and pediatric time profile. Predicted concentrations of the pediatric patients were calculated by population mean parameter.

Table 7. Adult vs. pediatric pharmacokinetic parameters

Dose	Formulation	Population	Number of subjects	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	Reference
102 mg	Tablet ^{a)}	Adult	34	0.54	4.95	2.0	4.85	6
100 mg	Granule	Adult	8	0.54 ± 0.12	4.41 ± 1.12	2.4 ± 1.4	4.8 ± 0.5	8
204 mg	Tablet ^{a)}	Adult	5	1.06	8.97	2.16	4.44	6
200 mg	Granule	Adult	8	1.06 ± 0.29	9.12 ± 2.92	2.5 ± 1.1	4.8 ± 0.4	8
4 mg/kg ^{b)}	Granule	Pediatric	165	0.96 ± 0.30	7.58 ± 2.38	2.0 ± 0.2	3.8 ± 0.5	Present study
300 mg	Granule	Adult	8	1.35 ± 0.33	11.64 ± 2.29	2.6 ± 0.7	5.1 ± 0.4	8
6 mg/kg ^{b)}	Granule	Pediatric	57	1.48 ± 0.54	12.51 ± 6.24	2.1 ± 0.3	4.0 ± 0.8	Present study

The mean ± SD pharmacokinetic parameters under single dose condition.

^{a)}OZEX[®]TAB. 150 (150 mg tablet)

^{b)}Pharmacokinetic parameters by the Bayesian method

べて消失しており存続菌を認めなかったこと、さらに、グラム陰性菌が対象となるターゲット値 100 での期待有効確率の低い MIC 0.25 µg/mL に該当する *M. (B.) catarrhalis* が 0 株および *H. influenzae* が 1 株であった (Table 6)。

III. 考 察

小児肺炎試験および小児中耳炎試験の血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/F および Vd/F がともに体重に比例することが示された。また、体重以外では、年齢、身長、体表面積が CL/F および Vd/F に影響したが、その寄与については、体重で説明が可能であった。さらに、体重をモデルに組み入れた後に、性別、BUN および SCr について検討したところ、影響は認められなかった。よって、小児患者では、1 回用量を体重換算 (mg/kg) して投与することが可能であると考えた。

TFLX 細粒を成人⁸⁾と小児患者に反復経口投与した際の定常状態での血漿中濃度推移を Fig. 5 に示した。小児 4 mg/kg 投与の血漿中濃度の予測値は、成人 100 mg 投与と 200 mg 投与の平均血漿中濃度の間で推移した。ま

た、6 mg/kg 投与では 200 mg 投与の平均血漿中濃度を上回って推移したが、Table 7 に示した AUC では、小児 4 mg/kg 投与は成人 200 mg 投与、小児 6 mg/kg 投与は成人 300 mg 投与にそれぞれ類似した。

小児は成人に比べて体内水分が多く、年齢が 1 から 2 歳までは、肝および腎クリアランスが急速に成熟する時期であり、医薬品のクリアランスは成人値を上回る可能性があるといわれており⁹⁾、血漿中濃度が小児患者のなかでも低く推移する可能性が考えられる。TFLX 1 回投与 4 mg/kg の場合、1 歳以下とそれ以外の年齢区分で平均を比較したところ AUC で最大 27.4%、C_{max} で最大 22.6% の低下を認めた (Table 5)。1 歳以下又は体重 10 kg 未満の患者については、用量調整など留意が必要と思われる。

母集団薬物動態解析最終モデルに基づき MIC が 0.25 µg/mL の時の体重と fAUC/MIC の関係を Fig. 6 に示した。TFLX 1 回 6 mg/kg 投与では、体重が 10 kg から 30 kg までは、用量が 60 mg から 180 mg まで増加し、30 kg 以降は、180 mg の用量となる。一方、TFLX 1 回 4 mg/kg 投与では、体重が 10 kg から 30 kg までは、用量が 40 mg から 120 mg まで増加し、30 kg 以降は、120

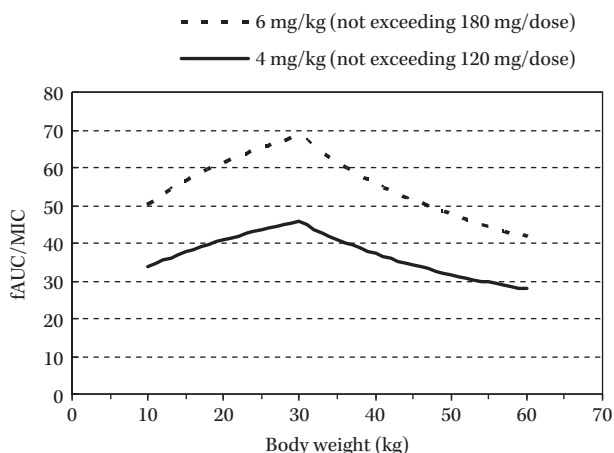


Fig. 6. Body weight vs. fAUC/MIC calculated by MIC 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

mgの用量となる。TFLX 1回投与6 mg/kgおよび4 mg/kgともに用量上限を超えて体重あたりのfAUC/MICが低値となる30 kg以上の小児でも10 kg以上30 kg未満の小児と同程度のfAUC/MICが得られると推測された。また、TFLXの*S. pneumoniae*に関するMIC₉₀はここで用いたMICの半分量の0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であることから十分な効果を示すと予想された^{1,2)}。

このことは、小児肺炎試験および小児中耳炎試験で得られた*S. pneumoniae*および*H. influenzae*の感染が確認され、TFLX 4 mg/kgを投与された小児患者のfAUC/MICの平均±標準偏差は、それぞれ109.1±57.9 (38例)および140.7±38.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (53例)であったことから確認できた。

有効性に関連するフルオロキノロン系薬のPK-PDパラメータとして、fAUC/MICのほか、C_{max}/MICの相関性についての報告¹⁰⁾がある。今回、TFLX 1回投与4 mg/kgの時のC_{max}の平均±標準偏差は、0.96±0.30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (165例)であり、MICが0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に対応して、C_{max}/MICは8.0および3.8となる。C_{max}/MICの観点からも薬効が期待された。

各種原因菌のfAUC/MICのターゲット値という観点では、*S. pneumoniae*が25~30以上、staphylococciおよびグラム陰性菌で100~125以上と報告されている^{11,12)}。MPCの観点では、*S. pneumoniae*の*in vitro* pharmacokinetic model (IVPM)の検討においてモキシフロキサシンおよびレボフロキサシンのfAUC/MICおよびC_{max}/MIC

がそれぞれ13.4および1.2以上の場合、いずれの薬剤作用後も菌は完全に消失し、耐性化は認められなかったことが報告されている¹³⁾。したがってTFLX 1回4 mg/kg投与で十分な薬効と耐性化抑制が得られると推定した。

以上の結果から、小児の臨床推奨用量はTFLXとして1回4 mg/kgの1日2回投与は妥当な用量と考えた。

文 献

- 1) 岩田 敏, 岩井直一, 尾内一信, 坂田 宏, 砂川慶介: Tosufloxacin 細粒10%の小児細菌性肺炎を対象とした非盲検非対照臨床試験。日化療会誌 2010; 58 (S-2): 32-49
- 2) 鈴木賢二, 飯野ゆき子, 工藤典代, 泰地秀信, 砂川慶介: Tosufloxacin 細粒10%の小児急性化膿性中耳炎を対象とした非盲検非対照臨床試験。日化療会誌 2010; 58 (S-2): 50-68
- 3) Beal S L, Sheiner L B: NONMEM user's guide. NONMEM Project Group, University of California, San Francisco, 1992
- 4) 堀 誠治, 戸塚恭一, 斎藤 篤, 相沢一雅, 岩田 敏, 小野 真, 他: 臨床PK/PDガイダンス(案)。日化療会誌 2007; 55: 24-8
- 5) SAS/STAT User's Guide. SAS Institute Inc. Cary, NC, 2000
- 6) 橋本茂一: ピリドンカルボン酸系抗菌剤 トシル酸トスフロキサシンの体内動態。化学療法の領域 1990; 8: 90-101
- 7) Mouton J W: Impact of pharmacodynamics on breakpoint selection for susceptibility testing. Infect Dis Clin North Am 2003; 17: 579-98
- 8) 砂川慶介, 三上 洋: 健康成人におけるtosufloxacin細粒の薬物動態および忍容性の検討。日化療会誌 2010; 58 (S-2): 24-31
- 9) International Conference on Harmonisation Harmonised Tripartite Guidelines. 2000. Clinical investigation of medical products in the pediatric population. <http://www.fda.gov/oc/gcp/draft.html>
- 10) Scheld W M: Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. Emerg Infect Dis 2003; 9: 1-9
- 11) Craig W A: Does the dose matter? Clin Infect Dis 2001; 33 (S-3): S233-7
- 12) Craig W A: The role of pharmacodynamics in effective treatment of community-acquired pathogens. Advanced Studies in Medicine 2002; 2: 126-34
- 13) Homma T, Hori T, Sugimori G, Yamano Y: Pharmacodynamic assessment based on mutant prevention concentrations of fluoroquinolones to prevent the emergence of resistant mutant of Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3810-5

Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of tosufloxacin granules in pediatric infectious diseases

Keisuke Sunakawa¹⁾, Naoichi Iwai²⁾, Satoshi Iwata³⁾, Kazunobu Ouchi⁴⁾,
Hiroshi Sakata⁵⁾, Kenji Suzuki⁶⁾, Yukiko Iino⁷⁾, Hidenobu Taiji⁸⁾,
Fumiyo Kudo⁹⁾ and Kenji Nozawa¹⁰⁾

¹⁾ Department of Research Project Studies, Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Formerly: Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

³⁾ Infection Control Center, Keio University School of Medicine

⁴⁾ Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

⁵⁾ Department of Pediatrics, Asahikawa-Kosei General Hospital

⁶⁾ Department of Otolaryngology, Second Hospital, Fujita Health University, School of Medicine

⁷⁾ Department of Otolaryngology, Saitama Medical Center Jichi Medical University

⁸⁾ Department of Otolaryngology, National Center for Child Health and Development

⁹⁾ Department of Nutrition, Faculty of Health Care Science, Chiba Prefecture University of Health Sciences

¹⁰⁾ Biostatistics Group, Development Division, Toyama Chemical Co.,Ltd.

The population pharmacokinetics and pharmacodynamics(PK-PD) of 10% tosufloxacin granules(TFLX) were performed in pediatric infectious diseases in Japanese. Infants and children aged (1-15 years old) with bacterial pneumonia or acute otitis media were orally administered a dose of either 4 mg/kg TFLX (not exceeding 120 mg per dose) or 6 mg/kg TFLX (not exceeding 180 mg per dose) twice daily, and 416 plasma concentrations were measured from 222 pediatric subjects were obtained. Population pharmacokinetic parameters were estimated using a nonlinear mixed effect model(NONMEM), applying a one-compartment model with first-order absorption as a pharmacokinetic model. Covariates were tested for their potential influence on TFLX pharmacokinetics. Significant influence of body weight was found in oral clearance(CL/F) and volume of distribution(Vd/F). Plasma TFLX concentrations versus a time profile of 4 mg/kg TFLX in pediatric subjects were similar to those between 200 mg TFLX and 100 mg TFLX in adults. Pharmacokinetic parameters of 4 mg/kg TFLX in pediatric subjects were similar to those of 200 mg TFLX in adults. The attaining probability of target unbound fractions of AUC/MIC(fAUC/MIC) in those administered 4 or 6 mg/kg TFLX was calculated by Monte Carlo simulation. A twice-daily oral dose of 4 mg/kg TFLX is expected to show superior clinical efficacy against *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella(Branhamella) catarrhalis*, and *Haemophilus influenzae*. These results indicate that 4.1 mg/kg TFLX (OZEX[®] 15% granules, 6 mg/kg to-sufloxacin tosilate hydrate) twice daily is effective.