

【原著・臨床】

Levofloxacin 注射剤の母集団薬物動態/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臨床薬剤学教室*²⁾ 第一三共株式会社研究開発本部トランスレーショナルメディシン部³⁾ 東京女子医科大学感染対策部感染症科

(平成 22 年 12 月 10 日受付・平成 23 年 2 月 1 日受理)

Levofloxacin (LVFX) 注射剤 500 mg を日本人健康成人 (高齢者および女性を含む), および呼吸器感染症患者に 1 日 1 回点滴静注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 195 例, 健康成人 64 例より得られた血漿中薬物濃度 1,381 点を用いた。薬物動態モデルとして 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 effect 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, クリアランスに対するクレアチニンクリアランス, 中心および末梢コンパートメントの分布容積に対する体重の影響が認められた。得られた母集団薬物動態パラメータを用いてシミュレーションした結果, 腎機能の低下に伴い血漿中薬物濃度の上昇が認められたが, 経口剤と同様の用法・用量調節により, 投与 1 日目と 7 日目の血漿中薬物濃度が同程度となり, 蓄積を避けることができた。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に 500 mg を 1 日 1 回投与した時の PK-PD パラメータを算出した結果, LVFX の MIC が $1 \mu\text{g/mL}$ 以下の場合 *Streptococcus pneumoniae* 感染症の有効性のターゲット値とされる $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC} \geq 30$, および耐性化抑制のターゲット値 $C_{\text{max}}/\text{MIC} \geq 5$ をほぼ 100% の被験者で満たした。さらに, 注射剤と経口剤の母集団薬物動態パラメータより, 経口投与後のバイオアベイラビリティは 98% と推定された。以上より, LVFX 注射剤投与後の薬物動態は腎機能の影響を受けること, 経口剤と同程度の全身曝露量であることが示された。さらに, 500 mg の 1 日 1 回投与は PK-PD の観点から適切な用法・用量であると考えられた。

Key words: levofloxacin, population pharmacokinetics, PK-PD

キノロン系薬 Levofloxacin (LVFX) 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な成績を示してきた。日本における経口製剤は, 発売以来標準用法・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きた。一方, 近年呼吸器感染症の主要原因菌である肺炎球菌では, 高齢者における臨床分離株のなかにキノロン系薬に対する耐性菌の増加が報告される¹⁾など, キノロン耐性菌による感染症患者の増加が危惧されるようになった。その対策として PK-PD 理論をふまえ, 欧米で使用されている高用量の投与が耐性化抑制の観点から適切であると判断され, 国内においても経口製剤の用法・用量は 500 mg, 1 日 1 回に変更された²⁾。

迅速な治療を要する急性期感染症の場合, 患者の経口吸収性によらず確実に有効血中濃度が得られる注射剤の使用が求められる。特に, 肺炎による死亡など呼吸器感染症におけるリスクが高い高齢者では嚥下能低下により服薬困難な場合があり, これら患者に対して, レスピラトリーキノロンと称される LVFX の注射剤が有用である。

LVFX 経口投与後データを用いた母集団薬物動態解析により, LVFX の薬物動態は腎機能, 体重, 年齢, 服用時の食事の有無の影響を受けることが示されている^{3,4)}。また, LVFX は経口投与後の吸収が良好であり, そのバイオアベイラビリティは 99% 以上と報告されている⁵⁾。

本研究では日本人健康成人 (高齢者および女性を含む), および呼吸器感染症患者に LVFX 500 mg を 1 日 1 回点滴静注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, PK-PD の観点より *Streptococcus pneumoniae* 感染症に対する 500 mg の 1 日 1 回投与法の妥当性を検討するとともに, 呼吸器感染症患者における注射剤および経口剤投与後の薬物動態を比較した。

I. 対象と方法

1. 対象

日本人健康成人を対象とした第 I 相試験⁶⁾, 日本人健康成人を対象とした QT 間隔に対する影響を検討した試

*東京都新宿区信濃町 35

Table 1. Baseline features of subjects in population pharmacokinetic analysis

Subjects		Phase I single dose study	Phase I multiple dose study	Subjects from QT study	With respiratory tract infection	Total
Number		8	8	48	195	259
Number of measurements		80	240	480	581	1,381
Average number of measurements per subject		10	30	10	3.0	5.3
Body weight (kg)	mean \pm SD	67.4 \pm 4.0	60.8 \pm 5.8	57.7 \pm 7.6	55.9 \pm 12.4	56.7 \pm 11.5
	median	66.7	61.9	56.7	54.6	56.3
	min, max	63.1, 74.1	50.8, 69.3	43.1, 76.6	24.8, 95.3	24.8, 95.3
Age (yr)	mean \pm SD	24.3 \pm 6.2	23.8 \pm 2.5	50.1 \pm 21.7	61.0 \pm 16.6	56.7 \pm 19.6
	median	22.5	23	52.5	65	64
	min, max	20, 39	21, 27	20, 78	21, 89	20, 89
Gender	male	8 (100.0%)	8 (100.0%)	24 (50.0%)	130 (66.7%)	170 (65.6%)
	female	0 (0.0%)	0 (0.0%)	24 (50.0%)	65 (33.3%)	89 (34.4%)
Ccr *1 (mL/min)	mean \pm SD	149.3 \pm 22.6	129.7 \pm 22.0	100.1 \pm 27.8	78.6 \pm 30.4	86.4 \pm 33.5
	median	151.7	124.9	98.3	74.2	82.0
	min, max	114.1, 174.6	95.7, 168.4	49.7, 177.1	12.4, 177.0	12.4, 177.1

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

験⁷⁾, 呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験⁸⁾において得られた, LVFX 500 mg を 1 日 1 回 60 分点滴静注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(高齢者および女性含む)64 例, 呼吸器感染症患者 195 例の合計 259 例から得られた血漿中薬物濃度データ計 1,381 点を解析に用いた。このうち, 呼吸器感染症患者では, 点滴終了直前, 消失相(点滴開始後 2 から 12 時間), トラフの 3 時点において採血した。第 I 相試験データは点滴開始後 24 時間までのデータを使用した。なお, クレアチニンクリアランス (Ccr) が 50 mL/min 未満の被験者は 259 例中 34 例であった。

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 effect model) プログラム Version VI を用い, 個体間変動誤差と残差変動誤差間の相互作用を考慮した条件付き一次近似法 (FOCE-Interaction 法) を使用した⁹⁾。2-コンパートメントモデルを用いて NONMEM-PREDPP サブルーチン ADVAN3 および TRANS4 により, 全身クリアランス (CLt), 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), 末梢コンパートメントの分布容積 (V2) 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。

$$P_i = P_{typ} \times \exp(\eta)$$

ここで, P_{typ} 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。

また, 測定値の残差変動誤差については以下の混合誤差モデルを使用した。

$$Cp_{ij} = \hat{C}p_{ij} \times \exp(\varepsilon_1) + \varepsilon_2$$

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。CLt に対しては Ccr および感染の有無の影響を, V1 に対しては年齢, 体重, 感染の有無の影響を, V2 に対しては体重の影響を検討した。Ccr は Cockcroft and Gault 式¹⁰⁾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, 健康成人を感染なしとした。

基本モデルに対して目的関数値 (OBJ, $-2 \log$ 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 (Δ OBJ) 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。

$$\text{Liner 型: } P_i = P_{typ} + \theta_1 \times (\text{COV}_i - \text{COV}_{med})$$

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

$$\text{Category 型: } P_i = P_{typ} \times \theta_1^{(\text{COV}_i)}$$

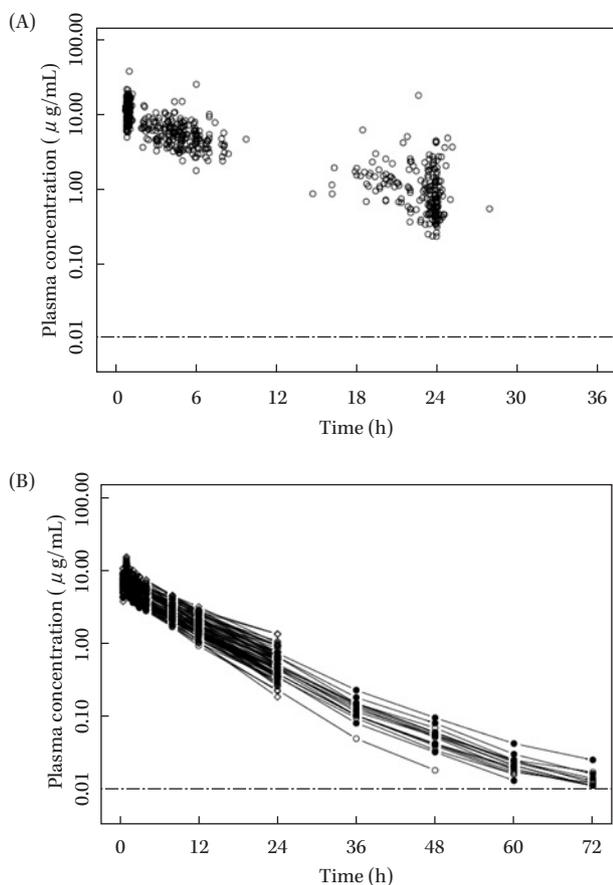


Fig. 1. Plasma LVFX concentration after 60-minute infusion at 500 mg.

(A) Plasma concentration in those with respiratory tract infection (581 plasma samples from 195 subjects).

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

○ Phase I single-dose, ● Phase I multiple-dose, ◇ QT study.

The horizontal line at 0.01 $\mu\text{g/mL}$ represents the lower limit of quantification.

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、感染なしを1、感染ありを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1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)。1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注射剤500mgを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。

また、経口剤の用法・用量の調節法¹¹⁾を参考とし、腎機能低下時に用法・用量を調節した場合の血漿中薬物濃度のシミュレーションを行った。用法・用量の調節法は、 Ccr が20 mL/min以上50 mL/min未満の被験者に対しては初日500mgを1回投与、2日目以降は250mgを1日1回投与、 Ccr が20 mL/min未満の被験者に対しては初日500mgを1回投与、3日目から隔日に250mgを1回投与とした。点滴時間はいずれも60分とした。

3. *Streptococcus pneumoniae* 感染症患者における PK-PD 解析

モンテカルロシミュレーション¹²⁾の手法により、*S. pneumoniae* 感染症に対するLVFX注射剤の臨床効果を予測した。一般臨床試験で得られた呼吸器感染症患者

Table 2. Covariate selection of factors affecting LVFX pharmacokinetics

	Model No.	Model	Type	OBJ	Δ OBJ	Note
Basic model	#1	no covariate		202.236	—	
Forward addition	#2	#1 + Ccr on CL_t	linear	- 110.530	- 312.766	No convergence
	#3	#2 + weight on V_2	linear	- 261.717	- 151.187	
	#4	#2 + weight on V_2	power	- 261.713	- 151.183	
	#5	#3 + weight on V_1	power	- 319.991	- 58.274	
	#6	#3 + weight on V_1	linear	—	—	
	#7	#5 + infection on CL_t	category	- 328.952	- 8.961	
Backward elimination	#8	#5 - Ccr on CL_t	linear	2.079	322.070	
	#9	#5 - weight on V_1	power	- 261.717	58.274	
	#10	#5 - weight on V_2	linear	- 239.462	80.529	

Infection was not included in the final model because the effect on CL_t was negligible.

Table 3. Final estimates and 95% confidence intervals for pharmacokinetic LVFX parameters

Parameter	Estimate * ¹	95% confidence interval * ²
CLt (L/h)	6.74 (0.0870)	(6.58, 6.94)
V1 (L)	19.5 (0.998)	(17.2, 21.6)
Q (L/h)	61.1 (3.11)	(54.6, 68.9)
V2 (L)	45.7 (1.15)	(43.3, 48.5)
θ_1	1.18 (0.0876)	(1.02, 1.34)
θ_2	1.32 (0.209)	(0.93, 1.83)
θ_3	0.650 (0.0605)	(0.518, 0.772)
ω_{CLt}^2	0.0421 (0.00494)	(0.0319, 0.0515)
ω_{V1}^2	0.127 (0.0198)	(0.085, 0.168)
ω_Q^2	0.103 (0.0239)	(0.051, 0.153)
ω_{V2}^2	0.0315 (0.00408)	(0.0240, 0.0404)
σ_1	0.0673 (0.00487)	(0.0566, 0.0769)
σ_2	0.0400 (0.00359)	(0.0320, 0.0468)

$$CLt (L/h) = (CLt_{typ} + \theta_1 \times (Ccr (mL/min) - 82) \times 60/1,000) \times \exp(\eta_{CLt})$$

$$V1 (L) = V1_{typ} \times (Weight (kg)/56.3)^{\theta_2} \times \exp(\eta_{V1})$$

$$Q (L/h) = Q_{typ} \times \exp(\eta_Q)$$

$$V2 (L) = (V2_{typ} + \theta_3 \times (Weight (kg) - 56.3)) \times \exp(\eta_{V2})$$

$$Cp_{ij} = \hat{C}p_{ij} \times \exp(\varepsilon_1) + \varepsilon_2$$

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

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

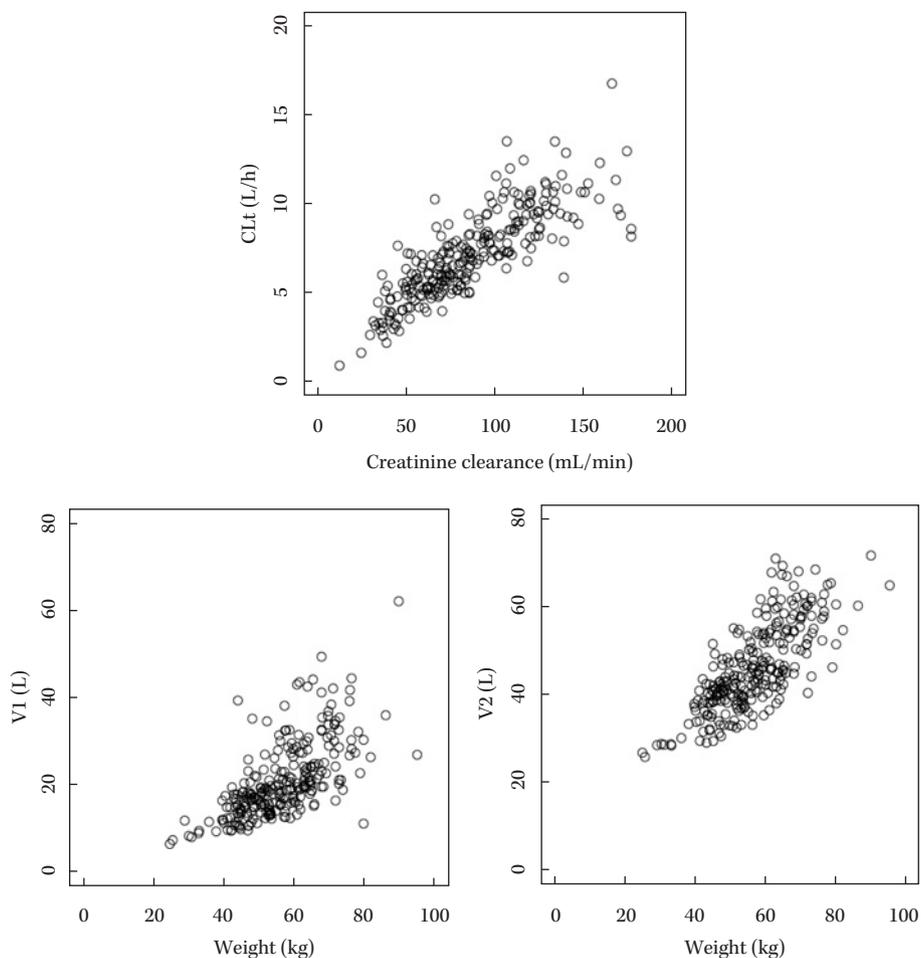
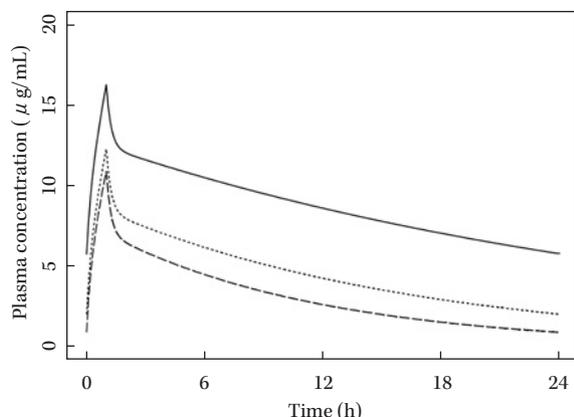


Fig. 2. Empirical Bayes estimates of parameters vs covariates in the final model.

(A) Ccr effect



(B) Body weight effect

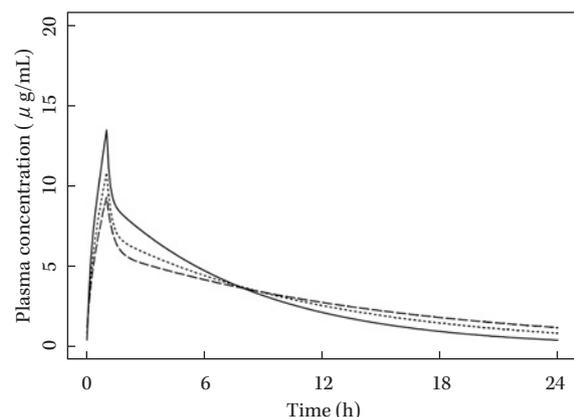


Fig. 3. Simulation of steady-state plasma LVFX concentration after 60-minute infusion of LVFX 500 mg once daily.

(A) Body weight = 60 kg. — Ccr = 20 mL/min, Ccr = 50 mL/min, -- Ccr = 80 mL/min
 (B) Ccr = 80 mL/min. — Body weight = 40 kg, Body weight = 60 kg, -- Body weight = 80 kg

195 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 注射剤 500 mg を 1 日 1 回投与時の定常状態における薬物動態パラメータ (C_{max} , AUC_{0-24h}) を算出した。原因菌の LVFX に対する MIC が $0.25 \mu\text{g/mL}$ から $16 \mu\text{g/mL}$ (公比 2) とし、各 MIC 値における PK-PD パラメータ (C_{max}/MIC , AUC_{0-24h}/MIC) を 10,000 例分算出し、基準値に到達する割合を算出した。その基準値は、 C_{max}/MIC が 5 以上、 AUC_{0-24h}/MIC が 30 以上とした¹³⁻¹⁶⁾。

4. 注射剤と経口剤投与後の薬物動態の比較

最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータ、および LVFX 経口剤投与時の母集団薬物動態パラメータ³⁾を用い、モンテカルロシミュレーションの手法により呼吸器感染症患者における注射剤と経口剤の血漿中薬物濃度推移の比較を行った。3 項で発生させた仮想的な 10,000

例の呼吸器感染症患者について、注射剤または経口剤を 500 mg, 1 日 1 回投与時の定常状態における血漿中薬物濃度を経時的に算出し、各時点の 5% 点および 95% 点より血漿中濃度推移の 90% 予測区間を算出した。また、各被験者の注射剤および経口剤の薬物動態パラメータ (C_{max} , AUC_{0-24h}) を算出し、注射剤に対する経口剤の AUC_{0-24h} の比よりバイオアベイラビリティを算出した。各パラメータについて、中央値、5% 点および 95% 点を算出した。

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。解析に使用した被験者の体重は $56.7 \pm 11.5 \text{ kg}$ 、年齢は 56.7 ± 19.6 歳、Ccr は $86.4 \pm 33.5 \text{ mL/min}$ (いずれも平均 \pm SD) であり、259 例中 170 例が男性、89 例が女性であった。

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。検討したすべての共変量候補 (CLt に対しては Ccr および感染の有無、V1 に対しては年齢、体重、感染の有無、V2 に対しては体重) 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と比較して、CLt に Ccr を Linear 型に組み込んだ場合に OBJ が最も低下した。次に、CLt 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、V2 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 に対する体重の影響が有意であった。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 1 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。

$$\begin{aligned} \text{CLt (L/h)} &= (6.74 + 1.18 \times (\text{Ccr (mL/min)} - 82)) \times \\ & 60/1,000) \times \exp(\eta_{\text{CLt}}) \\ \text{V1 (L)} &= 19.5 \times (\text{Weight (kg)} / 56.3)^{1.32} \times \exp(\eta_{\text{V1}}) \\ \text{Q (L/h)} &= 61.1 \times \exp(\eta_{\text{Q}}) \\ \text{V2 (L)} &= (45.7 + 0.650 \times (\text{Weight (kg)} - 56.3)) \times \exp(\eta_{\text{V2}}) \end{aligned}$$

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、最終モデルにおけるパラメータの経験ベイズ推定値と共変量の間を Fig. 2 に示す。CLt は Ccr が 82 mL/min (解析対象の中央値) の被験者において 6.74 L/h であり、Ccr の低下に伴って低下すると推定された。V1 および V2 は体重が 56.3 kg の被験者においてそれぞれ 19.5 L および 45.7 L であり、体重の低下とともに小さくなると推定された。

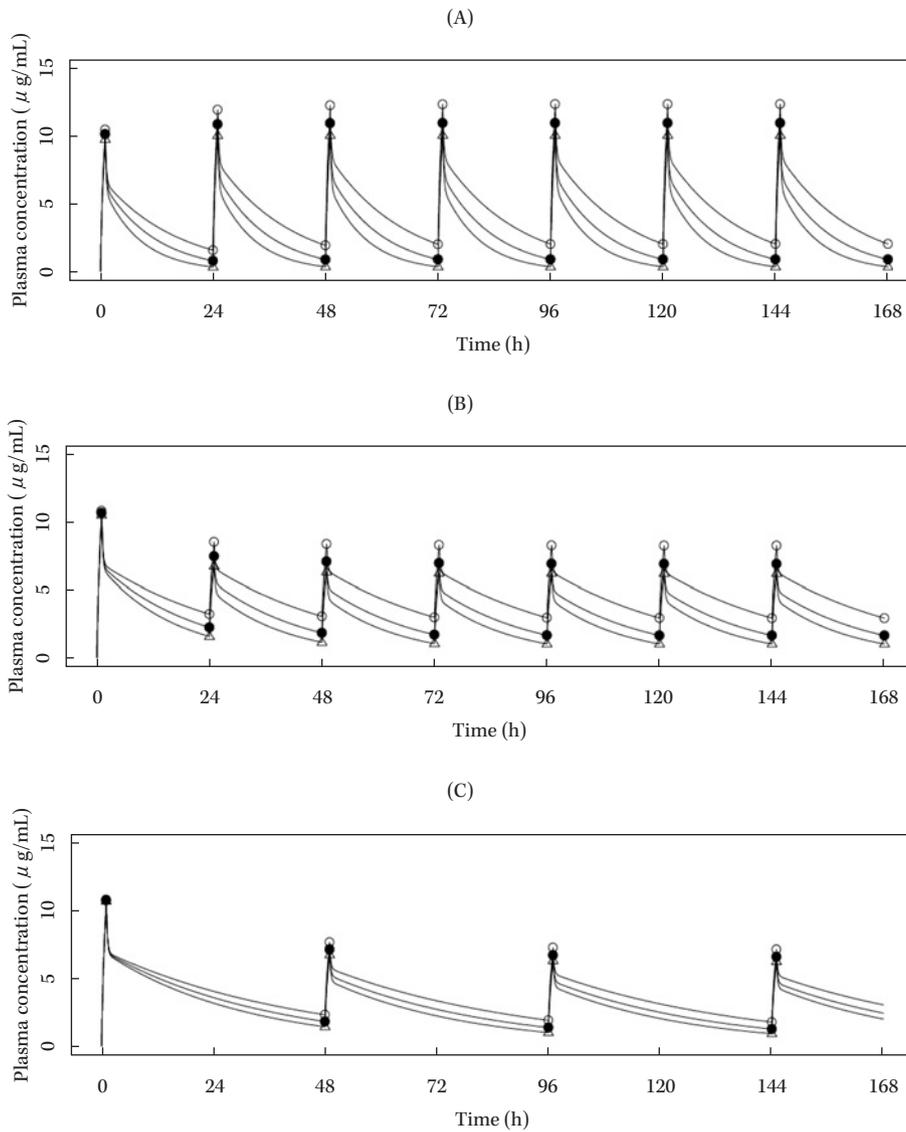


Fig. 4. Simulated plasma LVFX concentration during 7-day treatment in those with renal impairment.

(A) 500 mg once daily. \circ Ccr = 50 mL/min, \bullet Ccr = 80 mL/min, \triangle Ccr = 120 mL/min

(B) Initial 500 mg followed by 250 mg once daily. \circ Ccr = 20 mL/min, \bullet Ccr = 35 mL/min, \triangle Ccr = 50 mL/min

(C) Initial 500 mg followed by 250 mg every other day. \circ Ccr = 10 mL/min, \bullet Ccr = 15 mL/min, \triangle Ccr = 20 mL/min

θ_1 (CLt に及ぼす Ccr の影響の係数), θ_2 (V1 に及ぼす体重の影響の係数) および θ_3 (V2 に及ぼす体重の影響の係数) の両側 95% 信頼区間は 0 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, Ccr 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. 3A)。一方, 体重が 60 kg から 40 kg に低下した場合には C_{max}

付近で血漿中薬物濃度の 25% の上昇が予想された (Fig. 3B)。

腎機能低下時に用法・用量を調節した場合の血漿中薬物濃度推移シミュレーションの結果を Fig. 4 に, 反復投与 7 日目の薬物動態パラメータを Table 4 に示す。経口剤と同様の用法・用量の調節法により, 腎機能が低下した場合でも反復投与期間における血漿中薬物濃度の蓄積が認められず, 1 日目と 7 日目で同程度の血漿中薬物濃度となった。また, 用量調節時に 250 mg 投与する際の点滴時間を 60 分から 30 分に変更した場合についても検討

Table 4. Simulated pharmacokinetic parameters in those with renal impairment on days 1 and 7 of treatment with levofloxacin with dose adjustment

Dose	500 mg once daily (60 min infusion)			Initial 500 mg (60 min infusion) followed by 250 mg once daily (60 min infusion)			Initial 500 mg (60 min infusion) followed by 250 mg every other day (60 min infusion) *1		
Ccr (mL/min)	120	80	50	50	35	20	20	15	10
Day 1									
C _{max} (μg/mL)	9.67	10.07	10.38	10.38	10.54	10.71	10.71	10.77	10.82
C _{min} (μg/mL)	0.32	0.78	1.55	1.55	2.22	3.18	1.43	1.82	2.31
AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	50.50	67.18	86.81	86.81	100.28	117.23	84.89	93.17	102.75
Day 7									
C _{max} (μg/mL)	9.97	10.87	12.26	6.13	6.82	8.15	6.24	6.61	7.15
C _{min} (μg/mL)	0.34	0.88	2.00	1.00	1.62	2.89	0.92	1.26	1.78
AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	53.02	75.78	111.75	55.87	73.26	106.36	53.18	62.61	76.11
Dose	500 mg once daily (60 min infusion)			Initial 500 mg (60 min infusion) followed by 250 mg once daily (30 min infusion)			Initial 500 mg (60 min infusion) followed by 250 mg every other day (30 min infusion)		
Ccr (mL/min)	120	80	50	50	35	20	20	15	10
Day 7									
C _{max} (μg/mL)	9.97	10.87	12.26	7.73	8.40	9.73	7.80	8.16	8.70
C _{min} (μg/mL)	0.34	0.88	2.00	0.99	1.60	2.87	0.91	1.25	1.77
AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	53.02	75.78	111.75	55.87	73.26	106.36	53.18	62.61	76.11

*1: Parameters on Days 1 and 7 were calculated using Day 1 to 2 and Day 7 to 8 data, respectively. AUC_{0-24h} is AUC_{0-48h}/2.

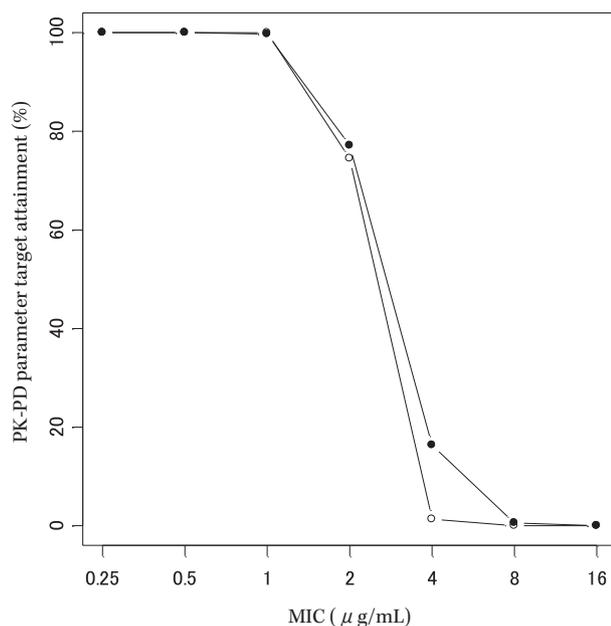


Fig. 5. Percentage achieving target PK-PD parameters at MIC. —○— Percent with C_{max}/MIC ≥ 5, —●— Percent with AUC_{0-24h}/MIC ≥ 30

を加えた結果、30分点滴では60分点滴と比較してC_{max}の上昇が認められたものの、その値はCcrが80 mL/minの被験者に500 mgを1日1回60分点滴した場合と比

較して低かった (Table 4)。

2. *Streptococcus pneumoniae* 感染症患者における PK-PD 解析

モンテカルロシミュレーションにより算出した *S. pneumoniae* 感染症患者における LVFX 注射剤の 500 mg、1日1回投与時の PK-PD パラメータが基準値以上 (C_{max}/MIC ≥ 5, AUC_{0-24h}/MIC ≥ 30) となる被験者の割合を Fig. 5 に示す。500 mg を1日1回投与時の C_{max}/MIC が5以上、または AUC_{0-24h}/MIC が30以上となる被験者の割合は、MIC が0.25 μg/mL から1 μg/mL の場合にはいずれもほぼ100%であった。MIC が2 μg/mL 以上の場合には MIC の上昇とともに基準値以上となる被験者の割合は低下し、MIC が8 μg/mL 以上の場合にはいずれもほぼ0%であった。

3. 注射剤と経口剤投与後の薬物動態の比較

呼吸器感染症患者に LVFX 注射剤または経口剤 500 mg を1日1回反復投与後の血漿中薬物濃度の90%予測区間を Fig. 6 に、薬物動態パラメータを Table 5 に示す。注射剤投与後の血漿中薬物濃度は、C_{max} 前後では経口剤投与後と比較して高く推移したが、点滴開始後3時間以降は経口剤投与後とほぼ同様に推移した。注射剤および経口剤投与後の C_{max} および AUC_{0-24h} の中央値はそれぞれ 11.8 μg/mL および 6.6 μg/mL、80.7 μg·h/mL および 79.3 μg·h/mL であり、C_{max} は注射剤で1.8倍高く、AUC_{0-24h} はほぼ等しかった。経口投与後のバイオアベイ

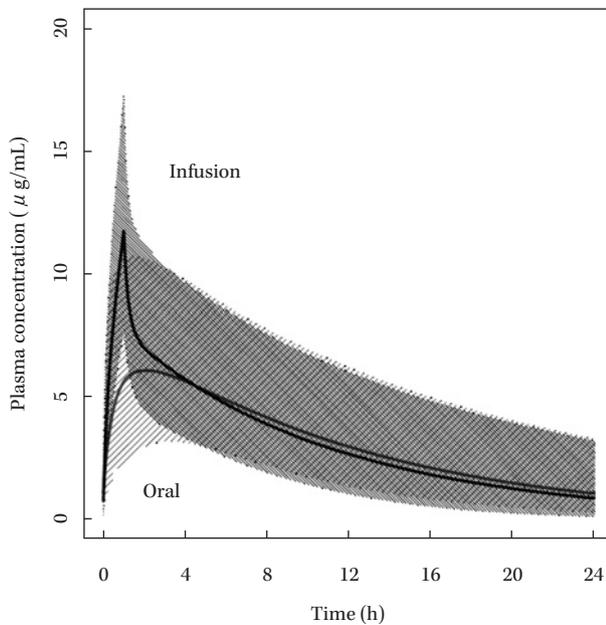


Fig. 6. Plasma LVFX concentration following 60-minute infusion or oral administration at 500 mg once daily to those with respiratory tract infection calculated by Monte Carlo simulation.

Plasma concentration in 10,000 subjects with respiratory tract infection was simulated using population pharmacokinetic parameters. Population pharmacokinetic parameters for oral LVFX are from reference 3.

Lines show medians and shading shows 90% predicted intervals.

ラビリティの中央値は98%と推定された。

III. 考 察

LVFX注射剤の母集団薬物動態解析の結果、CLtに対してCcrが、V1およびV2に対して体重の影響がそれぞれ認められた。同様の結果は経口剤投与後データを用いた母集団薬物動態解析でも認められた^{3,4)}。腎機能低下者にLVFX経口剤を投与した場合、Ccrが低下した被験者では、それに伴う血漿中薬物濃度の上昇が認められた¹¹⁾。このため、腎機能障害者へのLVFX経口剤投与に際しては、腎機能障害の程度に応じて1日投与量の減量や投与間隔の延長が推奨されている。今回、LVFX注射剤の母集団薬物動態解析の対象には一部Ccrが低い被験者が含まれ、経口剤の母集団薬物動態解析結果と同様に、Ccrの低下に伴うCLtの低下が認められた。腎機能低下者に対する用法・用量について検討した結果、経口剤と同様の調節法により、投与1日目と投与7日目で同程度の血漿中濃度を維持できると推定された。

一方、体重が血漿中薬物濃度推移に及ぼす影響を検討した結果、体重の低下に伴う血漿中薬物濃度の上昇はC_{max}付近に限定され、その上昇の程度は25%であった。また、呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験において、LVFX注射剤500mgを1日1回点滴静注後の薬

Table 5. Pharmacokinetic LVFX parameters following 60-minute infusion or oral administration at 500 mg once daily to those with respiratory tract infection calculated by Monte Carlo simulation

Parameter	60 min infusion	oral
C _{max} (µg/mL)	11.8 (7.8, 17.3)	6.6 (3.5, 11.3)
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	80.7 (42.9, 156.9)	79.3 (42.0, 152.5)
Bioavailability (%)	—	98 (60, 164)

Pharmacokinetic parameters in 10,000 subjects with respiratory tract infection were simulated using population pharmacokinetic parameter. Population pharmacokinetic parameters of oral LVFX are from reference 3.

Values are median (5%, 95%).

物動態パラメータ (C_{max}, AUC_{0-24h}, C_{24h}) と有害事象の発現の相関を検討した結果、これらの間に相関は認められなかった⁸⁾。したがって、低体重者におけるC_{max}の上昇は安全性に影響を及ぼさないと考えられ、体重に応じてLVFX注射剤の用法・用量を調節する必要はないと考えられる。

S. pneumoniae に対してキノロン系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であると報告されている^{13,15,16)}。また、*S. pneumoniae* においてキノロン系薬に対する耐性化を防止するためには、C_{max}/MICを5以上に到達させることが必要との報告がある¹⁴⁾。そこで、LVFX注射剤の母集団薬物動態パラメータを用いモンテカルロシミュレーションによって、PK-PDの観点より500mgの1日1回投与法の妥当性を検討した。その結果、LVFXに対するMICが1µg/mL以下の場合には、ほぼ100%の被験者においてAUC/MIC≥30かつC_{max}/MIC≥5を確保できることが示された。2007年に国内で臨床分離された*S. pneumoniae* 677株に対するLVFXのMIC₉₀は1µg/mLであったことから¹⁷⁾、本投与法は*S. pneumoniae* に対して有効性が期待でき、耐性化を防止できると考えられた。また、上記の*S. pneumoniae* 臨床分離株677株のうち、penicillin-intermediate resistant (PISP) または penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) の頻度はそれぞれ40.2または7.5%を占めた¹⁷⁾。LVFXの*S. pneumoniae* に対する抗菌活性は、benzylpenicillin耐性とは交差しないことが報告されている¹⁸⁾。したがって、PISPまたはPRSPに対するLVFXの抗菌活性はpenicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) と差は認められず、LVFXのMICが1µg/mL以下の*S. pneumoniae* では、benzylpenicillinに対する感受性にかかわらず本投与法の有効性が期待できる。

LVFXは経口投与後の吸収性が良好であり、そのバイオアベイラビリティは99%以上と報告されている⁵⁾。海外においては注射剤と経口剤はスイッチ療法を念頭において開発が進められ、1996年以降に各国で承認されている。本解析において呼吸器感染症患者におけるバイオア

ベイヤビリティは98%と推定され、注射剤と経口剤で同程度の全身曝露量が得られることが示された。そのため、注射剤から経口剤に切り替える場合、同一投与量で治療効果は同等と考えられ、初期治療として注射剤を使用し、症状に応じて経口剤に切り替えるスイッチ療法が可能であると考えられた。

以上、LVFX 注射剤投与後のデータを用いて母集団薬物動態解析を行い、その薬物動態は腎機能の影響を受けること、注射剤と経口剤で同程度の全身曝露量が得られることを示した。また、500 mg の1日1回投与法は、PK-PD の観点から適切な用法・用量であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 戸塚恭一, 河野 茂, 松本哲朗, 砂川慶介, 柴 孝也: Levofloxacin 500 mg 1日1回~新用法・用量~。日化療会誌 2009; 57: 411-22
- 3) 谷川原祐介, 清水貴子, 戸塚恭一: Levofloxacin 500 mg 経口投与時の母集団薬物動態/薬力学解析。日化療会誌 2009; 57 (S-2): 47-54
- 4) 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
- 5) Chien S C, Rogge M C, Gisclon L G, Curtin C, Wong F, Natarajan J, et al: Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2256-60
- 6) 柴 孝也, 深瀬広幸: 健康成人男性を対象とした levofloxacin 注射剤の第I相臨床試験。日化療会誌 2011; 59 (S-1): 1-9
- 7) 杉山 篤, 福田涼子, 毛利光志, 藤田朋恵, 熊谷雄治: Levofloxacin 注射剤 500 mg 単回投与の健康被験者における QT 間隔に対する影響。日化療会誌 2009; 57: 106-14
- 8) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 他: 呼吸器感染症に対する levofloxacin

注射剤の臨床試験 (第II/III相試験)。日化療会誌 2011; 59 (S-1): 18-31

- 9) Beal S L, Boeckmann A J, Sheiner L B: NONMEM Users Guides. NONMEM Project Group. University of California, San Francisco. 1992
- 10) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41
- 11) 花岡一成, 川原和也, 長嶋 悟, 堀 誠治: 腎機能障害患者における levofloxacin 500 mg 投与時の体内動態。日化療会誌 2009; 57 (S-2): 12-9
- 12) 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
- 13) Nightingale C H, Grant E M, Quintiliani R: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. Chemotherapy 2000; 46 (suppl 1): 6-14
- 14) Madaras-Kelly K J, Demasters T A: *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
- 15) Preston S L, Drusano G L, Berman A L, Fowler C L, Chow A T, Dornseif B, et al: Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. JAMA 1998; 279: 125-9
- 16) Blondeau J M, Zhao X, Hansen G, Drlica K: Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 433-8
- 17) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 舘田一博, 岩田守弘: レボフロキサシンサーベイランスグループ: 2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2009; 62: 346-70
- 18) Niki Y, Hanaki H, Matsumoto T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2007: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother 2009; 15: 156-67

Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin following intravenous infusion for respiratory tract infection

Yusuke Tanigawara¹⁾, Takako Shimizu²⁾ and Kyoichi Totsuka³⁾

¹⁾ Department of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

²⁾ R&D Division, Daiichi Sankyo Company, Limited

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

Our population pharmacokinetic analysis of levofloxacin (LVFX) used 1,381 plasma drug concentration data from 64 healthy Japanese adult volunteers (including elderly and female subjects) and 195 subjects with respiratory tract infection administered intravenous infusions of 500 mg of LVFX once daily. Population pharmacokinetic parameters were estimated using a nonlinear mixed-effect model (NONMEM) applying a 2-compartment model as a pharmacokinetic structure model. Creatinine clearance was related to LVFX total body clearance, and body weight was related to distribution volume in the central and peripheral compartments. In plasma LVFX concentration simulation under using final estimates of population pharmacokinetic parameters, impaired renal function was associated with accumulated plasma concentration in repeated dosing of 500 mg once daily, but the application of a dose adjustment algorithm similar to that for oral LVFX prevented plasma concentration increase on days 1–7. Prediction of LVFX PK-PD parameters in the population with respiratory tract infection by Monte Carlo simulation showed that target $AUC_{0-24h}/MIC \geq 30$ considered necessary to eradicate *Streptococcus pneumoniae* and target $C_{max}/MIC \geq 5$ considered necessary to prevent the LVFX resistance were achieved in almost 100% at a dose of 500 mg once daily with MIC of 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ or less. Oral LVFX bioavailability was estimated at 98% from population pharmacokinetic parameters for intravenous and oral administration. Systemic exposure to LVFX after intravenous administration resembles that after oral administration of the same dose. A dose of 500 mg once daily is thus appropriate in pharmacokinetics-pharmacodynamics.