

新薬シンポジウム 1

テビペネム ピボキシル

司会のことば

北里大学 北里生命科学研究所 大学院 感染制御科学府

砂川慶介

近年、小児感染症の原因菌として分離される肺炎球菌やインフルエンザ菌に関して、 β -ラクタム系およびマクロライド系抗菌薬に対する耐性化が問題となっている。2007年1月から6月までに行われた日本耳鼻咽喉科感染症研究会の第4回全国サーベイランスでは、肺炎球菌の耐性比率は46.1%と高く、特に低年齢ほど高い状況にあり、インフルエンザ菌については、アンピシリン（ABPC）耐性菌の比率が58.7%、特に5歳以下では60.9%と非常に高かったと報告されている。このように耐性菌の増加とともに経口抗菌薬での治療が困難となり、注射抗菌薬での治療を余儀なくされる小児、とりわけ2歳の幼児を頂点とする生後4ヶ月から6歳までの患児に感染の反復化、治療の遷延化が見られ、大きな社会問題となってきている。

一方、小児急性中耳炎診療ガイドライン2006年版の治療アルゴリズムでは、ペニシリン系薬の常用量で改善しない中等症の患者および重症患者の場合には、一部経口抗菌薬を通常用量よりも増量する対応策を推奨している。さらに治療に難渋する反復性中耳炎については、ガイドラインの対象から除外され、入院での治療又は注射用抗菌薬の外来使用による治療を選択せざるを得ない状況となっている。このような外来治療を取り巻く急速な変化から、外来使用で耐性菌感染症にも確実に奏効する新規経口抗菌薬の登場が、小児診療の現場から強く求められている。

TBPM-PIは、活性本体であるテビペネム（TBPM）のC2位カルボン酸をピボキシル基でエステル化することにより経口吸収性を向上させた、プロドラッグ型の初の経口カルバペネム系抗菌薬である。TBPM-PIは、既存の多くの経口 β -ラクタム系抗菌薬に比べて経口吸収性に優れ、高い血漿中薬物濃度が得られるとともに、ペニシリンおよびマクロライド耐性の肺炎球菌、アンピシリン耐性のインフルエンザ菌に対し強い抗菌力を示す。

このような背景のもと、TBPM-PIの臨床試験は、成人で至適用法用量を確認した後、小児を対象に2005年から2008年にかけて実施され、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスに起因する中耳炎や副鼻腔炎および肺炎に対する治療効果と安全性および薬物動態の確認を行ってきた。本シンポジウムでは、TBPM-PIの抗菌活性、PK-PD、臨床試験の成績を各演者に概説していただき、本剤の特徴ならびに臨床上の位置づけを明らかにしたい。

新薬シンポジウム 1

テビペネム ピボキシシル

1. Real-time PCR 法を活用した細菌学的検討

北里大学 北里生命科学研究所 大学院 感染制御科学府
生方公子

肺炎球菌およびインフルエンザ菌は、小児の急性中耳炎、急性副鼻腔炎、あるいは肺炎等の原因菌として最も重要な細菌である。新規抗菌薬の臨床試験時におけるこれらの感染症に対する原因菌の検索は、従来、感染症が疑われる症例より採取された検査材料（検体）に対する培養検査によって実施されてきた。しかし、小児においては検体が微量であること、さらには低年齢の患児ではその採取が難しいといった問題があり、成人由来の検体のようにさまざまな菌検索を行うことは困難であった。そこで、小児における原因微生物の検査精度を高める目的で、real-time PCR 法によって検体中の菌種とその菌量をあらかじめ推定しておき、並行して行われた培養後の培地より目的の菌を効率良く釣菌する方法を確立した。さらに、real-time PCR 法による原因微生物の検索を呼吸器系ウイルスにまで拡大し、急性中耳炎等の原因と推定される微生物の確定精度を高める方法を構築した。そして、このような細菌とウイルスを網羅的に検索する real-time PCR 法を新規経口カルバペネム系抗菌薬、テビペネム ピボキシシル (TBPM-PI) の小児臨床試験の細菌学的検討に応用した。

小児臨床試験時に分離され原因菌と判定した肺炎球菌は、急性中耳炎由来が 117 株、急性副鼻腔炎由来が 13 株、肺炎由来が 21 株、合計 151 株であった。これらの菌株について、(1) *pbp* 遺伝子とマクロライド耐性遺伝子、(2) TBPM を含む各種抗菌薬感受性、および (3) 病原性に関わる莢膜型について解析した。全体として最も多かったのは gPISP (*pbp2x*) の 41.1%、次いで gPRSP (*pbp1a + 2x + 2b*) の 34.4%、gPISP (*pbp1a + 2x*) の 12.6% であり、何らかの遺伝子変異を有する株は 94.0% を占めた。これらの株は *mef*(A)、あるいは *erm*(B) のいずれかのマクロライド系抗菌薬耐性遺伝子を保持していた。TBPM の MIC 値は、gPISP (*pbp2x*) に対し 0.001-0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、gPISP (*pbp1a + 2x*) には 0.004-0.031 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、gPRSP にも 0.008-0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、既存の経口抗菌薬に比べ明らかに優れていた。その抗菌力は panipenem と同等であった。急性中耳炎由来株の莢膜型は 3 型の gPISP (*pbp2x*) 株が 23.1% を占め、次いで gPRSP の多い 19F、6B、14、23F の順であった。

また、小児臨床試験時に分離され原因菌と判定したインフルエンザ菌は、急性中耳炎由来が 112 株、急性副鼻腔炎由来が 16 株、肺炎由来が 30 株、計 158 株であった。全株について β -ラクタム系抗菌薬耐性化に関わる PBP3 をコードする *ftsI* 遺伝子解析を行い、それらを遺伝子レベルで識別した。最も多かったのは gBLNAR の 51.9% であり、gLow-BLNAR が 8.2%、gBLPACR-I と gBLPACR-II がそれぞれ 0.6% と 1.9% の割合で認められた。gBLNAS は 36.7% に過ぎなかった。分離されたインフルエンザ菌の 94.9% は、莢膜を保持しない型別不能株であった。TBPM の gBLNAR に対する MIC₉₀ は 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、cefditoren (MIC₉₀ : 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に次いで優れていた。他の経口抗菌薬の gBLNAR に対する MIC₉₀ は、ampicillin と faropenem が 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、amoxicillin と cefdinir が 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

これらの成績から、TBPM は小児の耐性肺炎球菌、インフルエンザ菌による急性中耳炎やその他の呼吸器感染症に対して、優れた細菌学的効果が期待できる薬剤であると結論された。

新薬シンポジウム 1

テビペネム ピボキシシル

2. PK-PD を活用した臨床開発

東京女子医科大学 感染対策部 感染症科
戸塚恭一

近年、抗菌薬の Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) に関する研究が進み、開発段階から製造販売後において、PK-PD 解析を活用した科学的データを収集し、より適切な抗菌薬の使用に結び付けることが望まれている。そのため、抗菌薬の臨床試験において、患者個々の薬物動態および原因菌の MIC を測定して PK-PD 解析を実施し、適切な用法用量を設定することが重要であると考えられる。

テビペネム ピボキシシル (TBPM-PI) は、新規経口カルバペネム系抗菌薬であるが、小児患者における中耳炎、副鼻腔炎および肺炎に対する治療に有用性が期待されたことから、日本化学療法学会 PK-PD 臨床ガイドラインを参考に PK-PD を活用した効率的な臨床開発を実践した。

まず、非臨床マウス PK-PD 試験の結果、AUCf/MIC が薬効と最も関連しそのターゲット値、対象菌種の Breakpoint MIC および PI 試験のヒト PK データを用いた PK-PD 解析から、成人の耳鼻咽喉科領域感染症に対する TBPM-PI の用法用量を設定し、用量確認試験を実施した。その結果、設定した用法用量において、細菌学的効果は 90% 以上という期待通りの良好な成績が得られた。また、この臨床試験において患者個々の薬物動態および原因菌の MIC データを用いて PK-PD パラメータを算出し、細菌学的効果との関係から PK-PD 解析により、PK-PD パラメータ (AUCf/MIC) のターゲット値を算定した。このターゲット値は、非臨床マウス PK-PD 試験で得られた値とほぼ同程度であった。成人肺炎患者を対象とした臨床試験においても同様の成績が得られた。

次に、小児領域における臨床開発を開始するにあたり、成人患者を対象とした臨床試験で得られた AUCf/MIC のターゲット値を基に、小児での PK の予測および小児感染症における原因菌の感受性分布の予測から、モンテカルロシミュレーション等より小児患者において有効性が期待される用法用量を設定し、臨床試験を実施した。その結果、小児患者を対象とした臨床試験においても、細菌学的効果は 99% という優れた成績が得られた。また、小児患者個々の薬物動態および原因菌の MIC データを用いて PK-PD パラメータを算出し、細菌学的効果との関係から AUCf/MIC のターゲット値は 6 と推定され、このターゲット値より細菌学的効果が期待できる PK-PD ブレイクポイント MIC は $1 \mu\text{g/mL}$ と推定され、治療上有用な情報を集積することができた。 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ および $T > \text{MIC}$ と細菌学的効果には明確な関係が認められず、ターゲット値の算出はできなかった。

TBPM-PI は β -ラクタム系抗菌薬に分類されるが、非臨床マウス PK-PD 試験および臨床試験のデータより薬効と最も関連する PK-PD パラメータが AUCf/MIC であったことは、TBPM の短時間殺菌力が強いことに加え、post-antibiotic effect あるいは post-antibiotic sub-MIC effect が比較的長いという特性が反映されたためと考えられた。また、小児における TBPM の半減期は約 1 時間であるが、1 日 2 回投与で十分な有効性が得られた理由の一つとして、薬効に最も関連する PK-PD パラメータが AUCf/MIC であることが寄与しているものと考えられた。

このように、新薬の開発における PK-PD 解析を活用した臨床試験は、科学的根拠に基づいた適切な用法用量の設定を可能にし、さらに、臨床試験の成功確率の向上、開発の迅速化等に貢献できるものと考えられた。

新薬シンポジウム 1

テビペネム ピボキシル

3. 小児耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効性

藤田保健衛生大学 坂文種報徳會病院 耳鼻咽喉科
鈴木賢二

小児の中耳炎および副鼻腔炎を対象とした小児臨床第II相試験は、成人における臨床第II相試験の成績を基にして実施した。小児用法用量は、成人の推奨用法用量を基にPK-PD解析を応用して得られた1回4 mg/kgの1日2回投与、および高用量の1回6 mg/kgの1日2回投与を設定した。投与終了時（中止時）の有効率はどちらの投与群でも100%であった。

この成績を踏まえ、中耳炎および副鼻腔炎を対象とした小児臨床第III相試験（一般臨床試験）では、1回4 mg/kgの1日2回投与を推奨用法用量とし、1回6 mg/kgの1日2回投与は反復例又は前治療無効例において症状・程度に応じて選択可能として有効性、安全性を検討した。4 mg/kg×2回/日投与群の投与終了時（中止時）における有効率は、中耳炎98.0%（150例/153例）および副鼻腔炎79.2%（19例/24例）であり十分な臨床効果が認められた。また、反復例又は前治療無効例における投与終了時（中止時）の有効率は91.1%（41例/45例）であった。一方、原因菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌を中心に検出され、細菌学的効果は99.2%（132株/133株）の消失率であった。

小児急性中耳炎診療ガイドライン2006年版では投与開始時の臨床症状をスコア化し、重症度別での診療方針を定めており、重症例では経口抗菌薬の高用量投与による治療を推奨している。小児臨床第III相試験に組み込まれた中耳炎症例では、軽症例はなく、中等症例が約4割、重症例が約6割であった。重症例に対する臨床効果は、どちらの投与群でもほぼ100%であった。

小児中耳炎を対象とした二重盲検比較試験では、小児急性中耳炎診療ガイドラインで標準治療が無効であった中等症および重症例に推奨されているCDTR-PI高用量投与を対照に臨床推奨用法用量である、1回4 mg/kgの1日2回、7日間投与における有効性を検証した。その結果、投与終了時（中止時）の有効率において、TBPM-PIのCDTR-PI高用量に対する非劣性が検証された。また、自他覚症状に関するTBPM-PI投与群の副作用発現率は、CDTR-PI高用量投与群に比較して同程度であった。

本シンポジウムでは、これまでの臨床試験で得られた中耳炎および副鼻腔炎に対する有効性、ならびに比較試験における有効性、安全性に関して発表を行う。

4. 小児に対する TBPM-PI の有効性と薬物動態との関係

国立病院機構 東京医療センター 小児科
岩田 敏

小児肺炎に対するテビペネム ピボキシル (TBPM-PI) の有効性は、小児肺炎を対象とした臨床第 II 相試験および臨床第 III 相試験の 2 試験において TBPM-PI が投与された 59 例の評価結果に基づき評価された。

小児肺炎に対する用法用量の検討を目的に実施した臨床第 II 相試験での有効率は、4 mg/kg×2 回/日投与群で 100% (12 例/12 例)、6 mg/kg×2 回/日投与群で 90.0% (9 例/10 例) であり、4 mg/kg×2 回/日投与で十分な臨床効果が確認された。続いて実施した臨床第 III 相試験では、4 mg/kg×2 回/日投与を基本に、症状・程度に応じて、6 mg/kg×2 回/日投与の選択も可能とした。投与群別での患者背景は、CRP・白血球数など炎症所見の強い症例が 6 mg/kg×2 回/日投与群に多かったものの、両投与群ともに 100% (4 mg/kg×2 回/日投与群：23 例/23 例、6 mg/kg×2 回/日投与群：14 例/14 例) の有効率であった。原因菌は肺炎球菌又はインフルエンザ菌を中心に 3 菌種 16 株が検出され、全ての菌が終了時には消失した。以上の臨床結果から肺炎球菌やインフルエンザ菌を主とする小児肺炎に対して、本剤の有効性が確認されたと考えられる。

小児全体 (中耳炎、副鼻腔炎、肺炎) の有効率は、4 mg/kg×2 回/日投与群で 97.0% (326 例/336 例)、6 mg/kg×2 回/日投与群で 93.9% (62 例/66 例) であった。細菌学的効果については、全体で 99.1% (227 株/229 株) の消失率であった。また、小児の易服用率 (耳鼻咽喉科領域における臨床第 III 相比較試験を除く) は 92.7% (306 例/330 例) と非常に高く、TBPM-PI は高い服薬コンプライアンスを期待できる薬剤であると考えられる。

小児臨床第 II 相試験および小児臨床第 III 相試験において、血漿中 TBPM 濃度を測定し、母集団薬物解析を実施し、小児の薬物動態について検討した結果、4 mg/kg×2 回/日および 6 mg/kg×2 回/日投与時の TBPM の C_{max} および AUC_{0-12hr} は投与量の増加に伴った増加が確認された。また、TBPM-PI の吸収性は良好で、TBPM の代謝を受ける割合は小さいと考えられる。

さらに、中耳炎を含む上気道感染症および肺炎において、それぞれ Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) 解析を実施し、PK-PD パラメータと細菌学的効果の関係から、PK-PD パラメータのターゲット値を検討した。中耳炎を含む上気道感染症および肺炎における細菌学的効果は良好であり、細菌学的効果における $AUCf/MIC$ のターゲット値が推定された。また、細菌学的効果と C_{maxf}/MIC および $T > MIC$ との間には明確な関係は認められなかった。小児患者を対象とした臨床試験において、良好な有効性を得る指標となる PK-PD パラメータのターゲット値の推定が行えたことより、TBPM-PI による確実な治療を行うための有用な情報が得られた。

新薬シンポジウム 1

テビペネム ピボキシル

5. 小児における安全性

東京慈恵会医科大学 薬理学講座
堀 誠治

テビペネム ピボキシル (TBPM-PI) は、世界で初めての経口カルバペネム系抗菌薬である。その安全性プロファイルの確認を目的として、小児を対象とした臨床試験の安全性解析対象である 440 例について解析を実施した。

自覚症状に関する有害事象発現率は 46.6% (205/440)、副作用発現率は 23.0% (101/440) であった。主な有害事象は下痢・軟便であった。カルバペネム系抗菌薬に特徴的な痙攣は TBPM-PI の小児臨床試験では認められなかった。

臨床検査値に関連する有害事象発現率は 6.3% (27/432)、副作用発現率は 5.3% (23/432) であった。腎機能又は肝機能に関連する臨床検査値の副作用発現率は低く (いずれも 1% 未満)、TBPM-PI の小児の腎機能又は肝機能に対する影響は少ないものと考えられた。

下痢・軟便の副作用発現率は 19.5% (86/440) であり、3 歳未満で発現率が高い傾向が認められた。重度の事象を含め、脱水状態など全身状態に影響を及ぼすような事象は認められず、投与中止に至った下痢・軟便の副作用は 1 例のみであった。下痢・軟便は抗菌薬投与時に一般的に認められる事象であり、TBPM-PI 投与時では大部分が軽度であることから、TBPM-PI の小児への使用にあたって下痢・軟便は大きな問題とはならないと考えられた。

薬物動態パラメータと副作用発現率との関連を検討したところ、副作用発現の有無による AUC_{0-24h} および C_{max} の違いは認められなかった。また、下痢・軟便の副作用発現についても明確な関連性は認められなかった。

TBPM-PI は側鎖にピボキシル基を有するため、血清中カルニチン濃度に及ぼす影響を検討した。TBPM-PI の服用により血清中遊離カルニチン濃度は低下するものの、投与終了後速やかに回復することが確認された。カルニチン低下に起因すると考えられる有害事象も認められなかったことから、短期間の服用では安全性に問題はないと考えられた。

以上の結果より、TBPM-PI の安全性プロファイルは、既存のカルバペネム系を含む β -ラクタム系抗菌薬と異なるものではなく、臨床問題となる重篤もしくは重大な副作用は認められなかった。下痢・軟便、血清中カルニチン濃度の低下による副作用、カルバペネム系抗菌薬に見られる副作用などについて注意する必要があるものの、小児感染症治療において安全に使用できる薬剤であると考えられた。

6. TBPM-PI の臨床的位置づけ

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
山中 昇

小児の軽症、中等症の中耳炎は、かつてペニシリン系、セフェム系あるいはマクロライド系経口抗菌薬で短期間に治療できる疾患であった。しかし近年、経口抗菌薬投与では容易には軽快せず、耳漏や発熱が持続するため入院と注射用抗菌薬による治療を必要とする遷延例や、感染を繰り返す反復例といった難治例が増加し問題となっている。

このような急性中耳炎の臨床像の変貌に関する要因としては、第1には、主な原因菌である肺炎球菌およびインフルエンザ菌の薬剤耐性化が、第2には集団保育の低年齢化などの社会生活環境の変化が、第3には母乳栄養期間の短縮や肺炎球菌ワクチン、インフルエンザ菌ワクチンの普及の遅れなどによる乳幼児期の免疫能の問題などが大きく関与していると考えられる。

この実態を反映し、小児急性中耳炎診療ガイドライン 2006 年版および 2009 年版の治療アルゴリズムでは、AMPC 常用量で改善しない中等症の患者および重症患者の場合には、AMPC 高用量、CVA/AMPC 1:14 製剤、あるいは CDTR-PI 高用量といった肺炎球菌もしくはインフルエンザ菌にまだ比較的抗菌力を有する一部経口抗菌薬を通常用量よりも増量する対応策を推奨しているが、薬剤耐性の肺炎球菌およびインフルエンザ菌のどちらにも奏効する小児用経口抗菌薬がないこと、さらに治療に難渋する反復性中耳炎については、注射用抗菌薬による入院での治療または外来使用による治療を選択せざるを得ない状況となっている。

TBPM-PI は、中等症および重症の小児中耳炎患者を対象とした二重盲検比較試験で、優れた臨床効果を示し、薬剤耐性の肺炎球菌およびインフルエンザ菌のどちらにも奏効することが確かめられた。今まで治療に難渋し、遷延化、反復化してきた小児感染症患児に大きな福音となる薬剤である。しかし、TBPM-PI は初の経口カルバペネム系抗菌薬であるため、既存の注射用カルバペネム系抗菌薬の臨床的位置づけを踏まえ、耐性菌出現防止の観点から安易な処方とは避けるべきと考える。薬剤耐性菌は、現在世界的に増加傾向であるが、残念ながら我が国は中でもトップクラスに位置している。これは抗菌薬の多用による薬剤耐性菌の誘導と、高人口密度による薬剤耐性菌の容易な伝播などが主要な原因と推測されている。抗菌薬の適切な選択と使用は薬剤耐性菌の増加を抑制するためにも極めて重要である。

したがって、TBPM-PI は幅広い抗菌スペクトルを有するものの、適応疾患としては、薬剤耐性菌で治療に難渋している小児中耳炎、副鼻腔炎、肺炎の3疾患に限定し、さらに標準治療抗菌薬では治療効果が期待できない症例に限定し、使用することが適切である。

TBPM-PI の臨床的位置づけと今後の適正使用について考えを述べたい。

新薬シンポジウム 2

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の新用法・用量

司会のことば

東京女子医科大学 感染対策部 感染症科¹、北里大学 北里生命科学研究所 大学院 感染制御科学府²
戸塚恭一¹、砂川慶介²

キノロン系抗菌薬である Levofloxacin (LVFX) は、標準用法・用量を 1 回 100 mg 1 日 2~3 回として 1993 年に承認されて以来、多くの患者に使用されてきたが、今般、日本および中国での臨床試験成績を踏まえ、LVFX 500 mg 1 日 1 回という新たな用法・用量に変更された。

本シンポジウムでは、用法・用量変更の必要性を含め、市中肺炎や慢性呼吸器病変の二次感染などの呼吸器感染症や尿路感染症を対象として日本および中国で実施された臨床試験成績を中心に、LVFX 500 mg 1 日 1 回投与の有用性を専門の先生方からご報告いただく予定である。

また、LVFX は広範囲経口抗菌薬であり、その効能・効果には 43 疾患、32 菌種が含まれている。欧米では、前述の呼吸器感染症、尿路感染症以外にも、Acute Bacterial Sinusitis (急性細菌性副鼻腔炎) や Skin and Skin Structure Infections (皮膚・皮膚組織感染症) など 500 mg 1 日 1 回の臨床試験成績があるものの、日本では、これから LVFX 500 mg 1 日 1 回の臨床試験を実施していく疾患もある。本シンポジウムでは、これらの領域感染症や、薬剤耐性菌の観点にもフォーカスをあて、各領域の専門の先生方にもディスカッションにご参画いただく予定である。

新薬シンポジウム 2

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の新用法・用量

1. 新用法・用量に関する産学官連携

東京慈恵会医科大学

柴 孝也

現在、世界的に薬剤耐性菌が増加しつつある中で、抗菌薬の開発スピードは鈍化しつつあるばかりか、新規抗菌薬の創出が困難な状況になっている。

本学会は、感染症に対する化学療法の発展を通じて人類の福祉と健康増進に寄与することを主な使命としており、新規抗菌薬の開発のみならず既存の抗菌薬の効果的な使用法の開発に貢献することも重要な課題と位置づけている。

近年、抗菌薬の治療効果および耐性菌出現が、抗菌薬の体内動態と密接に関連していることが解明され、pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) に基づいた抗菌薬投与設計により、より効果的に、かつ耐性菌を出現させず、さらに安全に抗菌薬を用いた感染症治療を行うことが可能になってきた。例えば、キノロン系抗菌薬は、濃度依存的な殺菌を示す薬物であり、分割投与するより投与回数を削減し、1回投与量を増量した方が治療効果ならびに耐性菌出現防止に効果的である。

Levofloxacin (LVFX) は、標準用法・用量を1回100 mg、1日2~3回として1993年に日本で承認され、その有効性と安全性のバランスの良さから、現在でも最も汎用されているキノロン系抗菌薬の一つである。しかしながら、呼吸器感染症の主要原因菌に対する抗菌力は長きに亘り維持されているものの、処方機会が多い高齢者では、キノロン耐性の *Streptococcus pneumoniae* が増加しているとの報告もある。

2005年3月に本学会から厚生労働大臣宛に「抗菌薬の適正使用法の確立に関する協力依頼—治療効果向上と耐性菌抑制を目指す用法・用量の変更について」の要望書を提出し、同年7月には「キノロン系抗菌薬の適正使用法の開発に関する協力依頼—治療効果向上と耐性菌抑制を目指す用法・用量の変更について—」の要望書を提出した。これを機に、医薬品の適正使用を通じて社会貢献に繋がる学会や規制当局の考えに後押しされる形で、第一製薬株式会社(現 第一三共株式会社)が、LVFXの用法・用量を500 mg 1日1回に見直すプロジェクトに着手し、中国の臨床試験を申請データパッケージに含めた形で申請した。

本講演では、治験依頼者、規制当局とともに本学会が、推進してきたLVFXの用法・用量見直しに関する産学官連携について述べる。

新薬シンポジウム 2

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の新用法・用量

2. 新用法・用量のコンセプト

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座

河野 茂

キノロン系抗菌薬は、もともと抗菌域がグラム陰性菌に限られていたが、キノロン骨格にフッ素が導入されたフルオロキノロンとなってからはグラム陽性菌にも抗菌活性が広がり、広範囲経口抗菌薬として登場するに至った。呼吸器感染症の主たる原因菌、特に *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌力が高められたレスピラトリーキノロンは、呼吸器感染症治療において重要な位置を占めている。

キノロン系抗菌薬である levofloxacin (LVFX) は、1 回 100 mg 1 日 2~3 回を標準用法・用量として日本で 1993 年に承認された。現在では 120 を超える国と地域で承認され、世界各地の感染症治療に使用されているが、日本を除く世界の標準用法・用量は 1 回 500 mg 1 日 1 回と日本とは異なっていた。

LVFX は、欧米ではレスピラトリーキノロンとしてその確固たる地位を固めているものの、この用量の違いに起因し、日本でレスピラトリーキノロンと呼ばれるには、高用量使用時に限られていた。今般、LVFX の用法・用量が 1 回 500 mg 1 日 1 回に変更されたことは、日本でも、真のレスピラトリーキノロンとしての再登場を意味する。

キノロン系抗菌薬の有効性は濃度依存性であり、相関する PK-PD パラメータが AUC/MIC あるいは C_{max}/MIC であることから、今回の用法・用量変更により、有効性の向上が期待される。と同時に、各種薬剤耐性菌が増加している中、最高血中濃度を高める、すなわち C_{max}/MIC を高くすることにより、キノロン耐性菌の選択、増加を抑制することにも重要な意義がある。

キノロン系抗菌薬に対する主要な耐性機構は、標的酵素である DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV のアミノ酸置換が知られている。LVFX に対しては、第一段階としてトポイソメラーゼ IV サブユニット A 遺伝子 (*parC*) に変異がみられ、次いで、DNA ジャイレースサブユニット A 遺伝子 (*gyrA*) に変異が付加され、この 2 つのキノロン耐性決定領域が変異することによって耐性化を獲得していく。LVFX の MIC が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ を示す *S. pneumoniae* は感性に分類されるものの、その多くが *parC* 一変異を有することが判明しており、このポピュレーションが蓄積されないように、第一段階の *parC* 変異を抑制して高度耐性株の出現を抑えることが、この 500 mg 1 日 1 回の用法・用量に期待されている。

本講演では、前述の用法・用量の見直しのコンセプトに加え、欧米諸国で使用されている LVFX の用法・用量、ならびに 500 mg 1 日 1 回の海外試験成績についても紹介したい。

新薬シンポジウム 2

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の新用法・用量

3. 臨床試験成績

1) PK-PD

慶應義塾大学 医学部 薬剤部

谷川原祐介

近年の Pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) に基づく研究により、キノロン系抗菌薬の臨床効果の指標として AUC/MIC が、耐性化抑制の指標として Mutant Prevention Concentration (MPC) がそれぞれ有用であることが示され、特に耐性菌の出現を抑制するとの観点では、1日量を分割することなく投与して Cmax を高める治療法を選択することが有効とされている。これらの観点から、levofloxacin (LVFX) についても現在の標準的な用法・用量である 100 mg 1 日 3 回から高用量の 1 日 1 回投与に用量・用法を切り替えることが重要と考えられる。そこで、呼吸器感染症患者における PK-PD 解析を実施し、臨床効果ならびに耐性化抑制の観点から LVFX の新しい用法・用量の妥当性を評価した。

呼吸器感染症患者における LVFX の母集団薬物動態パラメータは、日本国内で LVFX 500 mg を 1 日 1 回経口投与された呼吸器感染症患者 151 例、健康成人 27 例および腎機能低下者 22 例から得た血漿中薬物濃度 1,362 点を用いて、非線形混合効果モデル (Nonlinear mixed effects model, NONMEM) により推定するとともに、各パラメータに影響を及ぼす因子を検討した。結果として、経口クリアランスに対してクレアチニンクリアランス (Ccr)、中心コンパートメントの分布容積に対して体重と年齢、1 次吸収速度定数に対して食事の影響がそれぞれ認められた。このうち腎機能 (Ccr) の変動により LVFX の体内動態は顕著に変動するものの、他の因子による影響は小さかった。最終母集団モデルのベイズ推定値に基づいて算出された呼吸器感染症患者における LVFX 500 mg 1 日 1 回経口投与時の C_{max} および AUC_{0-24h} (平均 ± 標準偏差) は、それぞれ 6.35 ± 2.04 μg/mL および 75.8 ± 33.6 μg · h/mL であった。

得られた母集団薬物動態パラメータと *Streptococcus pneumoniae* 臨床分離株の MIC 分布を用いてモンテカルロシミュレーションを行い、呼吸器感染症患者集団の PK-PD パラメータを予測することによって、LVFX の用法・用量を変更した場合の有効性ならびに耐性化抑制について考察した。その結果、*S. pneumoniae* 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 ≥ 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。一方、同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 ≥ 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。

以上の PK-PD 解析に基づく検討より、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、呼吸器感染症に対して十分な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優れていることが支持された。

新薬シンポジウム 2

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の新用法・用量

3. 臨床試験成績

2) 呼吸器感染症

昭和大学 医学部 臨床感染症学講座

二木芳人

近年, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), β -lactamase negative ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) に代表されるように, 呼吸器感染症の主要原因菌の薬剤耐性化が進んでいる。Levofloxacin (LVFX) は, PRSP や BLNAR にも強い抗菌力を有し, 1993 年に日本で承認されて以来, 長きに亘り呼吸器感染症の治療に使用されてきた。しかしながら, キノロン系抗菌薬の処方機会の多い高齢者や, 海外の一部の地域で, キノロン耐性 *S. pneumoniae* が増加しているとの報告もあり, 耐性化抑制の観点から, LVFX の標準用法・用量が見直されることとなった。

そこで, 呼吸器感染症と診断された患者を対象に, LVFX 500 mg 1 日 1 回投与時の有効性の検討するため, 日本および中国において, それぞれ多施設共同, 非盲検非対照試験を実施した。日本では, 市中肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, 急性気管支炎の 152 例を, 中国では, 市中肺炎 (Community Acquired Pneumoniae : CAP), 慢性気管支炎の急性増悪 (Acute exacerbation of chronic bronchitis : AECB) の 899 例を対象にした。

投与終了・中止時の微生物学的効果 (菌消失率) は, 日本では, PRSP 2 株, penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP) 12 株, BLNAR 5 株を含む全株に対して 100% (50/50 株) であり, 微生物学的効果 (陰性化率) は 100% (45/45 例) であった。また, 中国の投与終了・中止時の微生物学的効果 (菌消失率) は, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対して, それぞれ 96.6% (28/29 株), 97.4% (37/38 株) であり, 微生物学的効果 (陰性化率) は, 92.6% (274/298 例) であった。

また, 投与終了・中止時の臨床効果 (有効率) は, 日本で 95.1% (136/143 例), 中国で 97.3% (747/768 例) であり, マイコプラズマ肺炎を含む非定型肺炎に対する臨床効果 (有効率) は, 日本および中国のいずれも 100% であった。

以上の通り, 呼吸器感染症に対して 1 回 500 mg 1 日 1 回の用法・用量で実施した日本および中国の臨床試験では, 1 回 100 mg 1 日 2~3 回の用法・用量と同等以上と考えられる高い有効性が認められた。LVFX 500 mg 1 日 1 回投与は, 耐性化抑制が期待できるとともに, レスピラトリーキノロンとしての高い有効性が期待される。

新薬シンポジウム 2

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の新用法・用量

3. 臨床試験成績

3) 尿路感染症

産業医科大学 泌尿器科

松本哲朗

近年、各種薬剤耐性菌が出現し問題となっているが、尿路感染症ではキノロン耐性大腸菌、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生腸内細菌科、カルバペネム耐性緑膿菌などが増加傾向にあり、それらの耐性を抑制することが急務となっている。Levofloxacin (LVFX) は、幅広い抗菌スペクトラムならびに優れた抗菌力と安全性を有したキノロン系抗菌薬であり、日本では 1993 年より販売された後、米国、欧州およびアジアの諸外国においても順次上市されており、泌尿器科領域感染症の治療に広く使用されている。

今回、日本および中国において尿路感染症と診断された患者を対象に、LVFX を 500 mg 1 日 1 回、3~14 日間投与し有効性の検討を行った。

日本の臨床試験は、複雑性尿路感染症患者を対象として UTI 薬効評価基準第 4 版暫定案に準拠して有効性を評価した。その結果、投与終了・中止時における原因菌の細菌学的効果（消失率）は 88.8%（215/242 株）、総合臨床効果（有効率）は 83.4%（131/157 例）であった。また、投与終了 5~9 日後における microbiological outcome の eradication 率は 60.9%（95/156 例）、clinical outcome の cure 率は 59.6%（81/136 例）であった。

中国の臨床試験で、単純性尿路感染症および複雑性尿路感染症の患者を対象として抗菌薬物臨床研究指導原則（中国衛生部 1993 年発布）に準拠して有効性を評価した。その結果、投与終了・中止時における原因菌の細菌学的効果（消失率）は全体で 94.0%（140/149 株）であり、総合薬効評価が「全快」または「顕著な改善」と判定された症例の比率は 86.1%（253/294 例）であった。また、投与終了 7~14 日後における被験者別の細菌学的効果（有効率）は 93.3%（126/135 例）であった。

以上より、LVFX の 500 mg 1 日 1 回投与は尿路感染症の治療に対して十分な治療効果が認められた。本講演では、日本および中国の LVFX 500 mg 1 日 1 回投与時の臨床試験成績を精査するとともに、LVFX の至適な投与期間などの考察を含めて述べてみたい。

新薬シンポジウム 2

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の新用法・用量

3. 臨床試験成績

4) 安全性および腎機能障害患者における用法・用量調節

東京慈恵会医科大学 薬理学講座

堀 誠治

Levofloxacin (LVFX) の用法・用量を 500 mg 1 日 1 回へ変更した際の安全性および腎機能障害患者における用法・用量調節について検討した。

LVFX 500 mg 1 日 1 回の安全性は、日本および中国第 III 相臨床試験で、それぞれ 337 例および 1245 例の計 1582 例の成績を用いて評価した。その結果、副作用発現率は全体で 29.1%、日本 27.6%、中国 29.5% と日中間で差を認めなかった。器官別大分類ごとの副作用発現率においても、日本・中国ともに主な (5% 以上) 副作用は、神経系障害、胃腸障害、臨床検査であり、日中において大きな違いは認められなかった。1582 例のうち、2% 以上認められた副作用は、浮動性めまい 3.7% (59 例)、悪心 3.5% (55 例)、白血球数減少 3.2% (50 例)、不眠症 2.3% (37 例) といずれも LVFX の副作用として既知のものであり、投与量の増大により新たな副作用の発現は認められなかった。なお、本試験で発現した副作用の大部分は軽度～中等度であった。

また、1998～2001 年に新 GCP 下で実施された sitafloxacin の第 III 相比較試験の対照薬として用いられた LVFX の副作用発現率は 11.6～25.9% の範囲であることから、100 mg 1 日 3 回と 500 mg 1 日 1 回に大きな違いは認められなかった。さらには、本試験の 1582 例のうち薬物動態の評価が可能な 315 例を PK-PD 解析し、薬物動態と副作用発現の有無について検討した結果、薬物動態パラメータ (C_{max} , C_{24h} , AUC_{0-24h}) の上昇に伴い副作用発現率が高くなる傾向は見られなかった。このことも加味すると、500mg への投与量の増大によるリスクは許容できる範囲と考えられた。

腎機能障害患者における LVFX の体内動態ならびに用法・用量調節を、LVFX 500 mg を単回投与した 22 例において、その腎機能 (Ccr) を指標として検討した。正常・軽度障害群 (I 群: $Ccr \geq 50$ mL/min)、中等度障害群 (II 群: 20 mL/min $\leq Ccr < 50$ mL/min)、高度障害群 (III 群: $Ccr < 20$ mL/min) の 3 群に分類し、検討した。I 群、II 群および III 群で、 C_{max} はそれぞれ 7.12, 9.17 および 8.03 μ g/mL であった。また、 AUC_{0-72h} はそれぞれ 81.7, 151.0, 250.7 μ g \cdot h/mL、 $T_{1/2}$ はそれぞれ 9.2, 15.9, 33.7 h であり、腎機能の低下に伴い、 AUC_{0-72h} の増大、 $T_{1/2}$ の延長が認められた。なお、健康成人男性に LVFX 500 mg を単回投与した C_{max} は 7.35 μ g/mL、 AUC_{0-72h} は 57.86 μ g \cdot h/mL、 $T_{1/2}$ は 9.6 h であった。これらの成績を踏まえ、500 mg 1 日 1 回 7 日間投与を想定したシミュレーションを実施した。I 群では、投与 1 日目で降ほとんど上昇しなかったが、II 群および III 群では、投与 1 日目から 7 日目まで経日的に漸増した。そこで、LVFX の体内蓄積を起こさず、血漿中濃度を維持するためには、I 群では、LVFX 500mg 1 日 1 回投与の連日投与、II 群では、初回 500 mg 1 回、2 日目で降 250 mg 1 日 1 回 6 日間投与、III 群では、初回 500 mg 1 回、3 日目で降 250 mg の隔日 3 回投与が適当であると推定された。

以上より、500 mg 1 日 1 回への用法・用量の変更に伴い、安全性のうえから、そのリスクは許容できるものと考えられた。近年、キノロン系抗菌薬では、血糖低下、QT/QTc 間隔延長など重篤な副作用の発現の報告が認められることから、今後とも安全性に関して、慎重な観察が必要であると考えられた。

新薬シンポジウム 2

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の新用法・用量

4. 各領域感染症における使い方

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科¹、帝京大学 医学部 皮膚科²、
東邦大学 医学部 外科学第三講座³、東海大学 医学部 外科学系 口腔外科⁴、
愛知医科大学大学院 医学研究科 感染制御学⁵、前横浜市立市民病院 感染症部⁶、
東邦大学医学部 微生物・感染症学講座⁷

山中 昇¹、渡辺晋一²、草地信也³

金子明寛⁴、三嶋廣繁⁵、相楽裕子⁶

舘田一博⁷

Levofloxacin (LVFX) は、呼吸器感染症、尿路性器領域感染症、性感染症、産婦人科領域感染症、皮膚軟部組織感染症、胆道感染症、耳鼻咽喉科領域感染症、眼科領域感染症、感染性腸炎、歯科・口腔外科領域感染症の各領域に対して適応を有しており、多くの患者に使用されている。しかしながら、日本における LVFX 500 mg 1 日 1 回については、呼吸器感染症、尿路感染症のみであり、他の疾患について臨床試験が実施されていない。欧米では、呼吸器感染症以外にも、Acute Bacterial Sinusitis(急性細菌性副鼻腔炎)や Skin and Skin Structure Infections(皮膚・皮膚組織感染症)など 500 mg 1 日 1 回についての臨床試験成績・症例報告がある。これらの成績を踏まえ、薬剤耐性菌を抑制するために各領域感染症における LVFX 500 mg 1 日 1 回の使い方について考察したい。