



レスピラトリーキノロンの適正使用について

Q 最近、クラビット®（レボフロキサシン：LVFX）の500mg 1日1回という用法・用量が承認されましたが、100mg 1日2～3回の場合に比べて、どのような違いがあるのでしょうか。また、レスピラトリーキノロンとはどのようなキノロンですか。

Answer

2009年4月に500mg 1日1回投与の用法・用量が承認され、この投与方法に適応するための製剤として「クラビット錠250mg・クラビット錠500mg・クラビット細粒10%」の3規格の製造販売が承認され、発売されました。500mg 1日1回投与はPK-PD理論に基づいた「殺菌作用の増強」と「耐性菌の出現抑制」の観点から開発された投与方法といわれています¹⁾。

レスピラトリーキノロンとは、

呼吸器感染症の主な原因菌、主として肺炎球菌に対する抗菌力と肺組織への移行性に優れたキノロン系薬をレスピラトリーキノロンといいます²⁾。1960年代に開発されたナリジクス酸は抗菌スペクトルがグラム陰性菌に限られ尿路感染症に使われてきましたが、キノロン骨格にフッ素が導入されたニューキノロン系薬のノルフロキサシン(NFLX)が開発されてグラム陽性菌へスペクトルが拡大しました。その後も呼吸器感染症の主たる原因菌である肺炎球菌に対する抗菌力が強化されたレスピラトリーキノロンの開発が進んでいます(図1)。

レボフロキサシンは高用量投与時にレスピラトリーキノロンとして位置付けられていますが、どうい

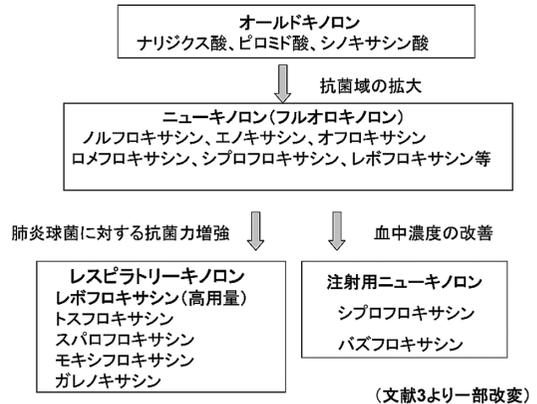


図1 キノロン開発の歴史

うことですか。

レボフロキサシンは、最近、開発された例えばモキシフロキサシンに比べて抗菌力は幾分劣ると報告されています³⁾が、高用量を投与した場合、生体内で良好な組織移行を示し呼吸器感染症の主要原因菌に対して十分殺菌力を発揮することが認められています。これらから、レボフロキサシンの高用量投与はレスピラトリーキノロンとして位置付けられています³⁾。さらに、高用量の単回投与方法が耐性菌の出現抑制に効果があることが分かり、PK-PD理論に基づいて今回、500mg 1日1回投与方法が設定されました¹⁾。

PK-PDとは、

抗菌薬の治療効果と耐性菌の出現抑制はPK-PD理論(薬物動態 薬力学)に基づき説明されることが明らかになっています。

PK：抗菌薬の用法・用量と血中濃度関係を表す。

PKの指標としてはCmax, AUCがある。

PD：抗菌薬の体内での濃度と抗菌力の時間変化を表す。PDの指標としてはMICがある。

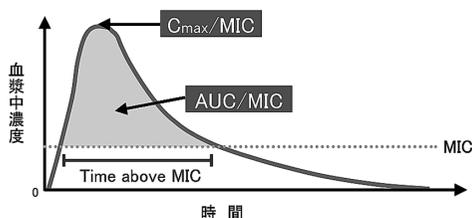
PK-PD理論：PKとPDを基に最も効果が高く、耐性化の出現抑制ができる最適な投与设计を行う。PDの指標である原因菌に対する薬物の抗菌力(MIC)と血中濃度の指標(PKパラメータ)との間にどのような関係があるかを見つけることをいう。PK-PDパラメータとしては表1, 図2に示した3つのパラメータがある⁴⁾⁵⁾。

表 1 細菌学的効果を予測するための薬剤ごとの PK/PD パラメータ

抗菌効果	PK/PDパラメータ	抗菌薬の種類
濃度依存性殺菌作用と長い持続効果	AUC/MIC or Cmax/MIC	キノロン, アミノグリコシド等
時間依存性殺菌作用と短い持続効果	Time above MIC	ペニシリン, セフェムカルバペネム等
時間依存性殺菌作用と長い持続効果	AUC/MIC	テトラサイクリン アジスロマイシン等

戸塚恭一：日本内科学会雑誌：92：2189, 2003(一部改変)

Cmax：最高血中濃度
AUC(Area Under the Curve)：血中濃度曲線下面積，体内に取り込まれた薬剤量の指標
MIC(Minimum Inhibitory Concentration)：最少発育阻止濃度，この濃度以下で菌の発育が阻止される。
Time above MIC：MICを上回る血中濃度維持時間



(第一三共ハルフレットより)

(戸塚恭一：高齢者診療のツボ 肺炎(斎藤厚編),日本医事新報社,p43-46,2005 一部改変)

図 2 薬効に相関する PK-PD パラメータ

抗菌薬の投与設計は。

抗菌薬の投与設計には、その薬剤の作用特性を考慮することが重要です。キノロン系薬は濃度依存性殺菌作用つまり高濃度の投与がより強い殺菌作用を発揮することが分かっていますので、例えば、100mg × 3回の投与より300mg × 1回投与の方がより高い抗菌効果を示すとともに耐性化の出現抑制に効果的であると考えられています⁶⁾。

この場合の治療効果に関するパラメータは AUC/MIC であり、治療効果と AUC/MIC が相関するとされています。肺炎球菌に対するレボフロキサシンの治療効果は、AUC/MIC が30以上必要であると報告されています。一方、細菌のキノロン系薬に対する耐性化の抑制には Cmax/MIC が相関し、肺炎球菌のレボフロキサシンに対する耐性化は Cmax/MIC が 5 以上では認められなかつ

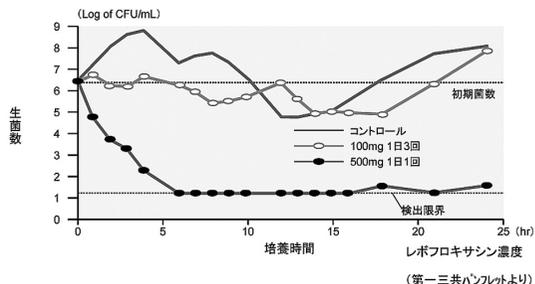
たことが分かっています⁶⁾。これらのパラメータから投与量の設計が行われ、レボフロキサシンの海外での主な用法・用量である500mg 1日1回投与が現行の100mg 1日3回より耐性菌の出現を抑制すると評価されました⁶⁾。

ペニシリン系薬やセフェム系薬の場合は濃度よりも MIC を上回る時間 (Time above MIC) が重要なパラメータとなります (表 1, 図 2)。従って、血中濃度が MIC 以下に低下する時点で追加投与する複数回投与法がより高い抗菌効果を示すということになります。例えば300mg × 1回投与より100mg × 3回の投与の方が、より高い抗菌効果を示すということになります。

PK-PD 理論を裏付けるデータは。

1) 殺菌作用

血中濃度をシミュレートさせた試験管モデルを用いてレボフロキサシンの肺炎球菌に対する殺菌作用を検討した結果が図3です。レボフロキサシン100mg 1日3回投与モデルでは生菌数の減少は殆ど認められず、静菌的な殺菌効果しか示しません。500mg 1日1回投与モデルでは薬剤作用直後から強い殺菌効果を示し24時間後も再増殖が見られません。これは強い殺菌作用のため残存する菌が殆どないことから耐性菌の出現抑制効果が大きいことも示しています。この結果から高用量を単回投与して Cmax, AUC を大きくすることが抗菌作用の増強及び耐性の出現抑制に有効であることが分かります⁷⁾。



(第一三共ハルフレットより)

図 3 肺炎球菌に対するレボフロキサシンの殺菌効果

2) 耐性化と臨床効果

一般臨床試験151例の患者背景を用いて10,000例の患者集団を仮想的に発生させたシミュレーシ

ンによる呼吸器感染患者集団の PK-PD パラメータを用いて算出した結果、肺炎球菌の耐性菌の出現抑制のターゲット値 $C_{max}/MIC \geq 5$ に到達する患者の割合はレボフロキサシン100mg 1日3回投与では31.4%であったのに対して500mg 1日1回投与では93.5%と向上しました。つまり、500mg 1日1回投与では耐性菌の出現は大きく抑制されることが示唆されます。一方、有効性のターゲット値 $AUC_{0-24h}/MIC \geq 30$ に到達する患者の割合は何れの投与方法によっても約95%と差はありませんでした。

以上から、500mg 1日1回投与法は100mg 1日3回投与に比べて同等の有効性ではあるが耐性菌の出現抑制の効果が大きいことが PK-PD 理論の観点から示唆されました⁷⁾ (図4)。

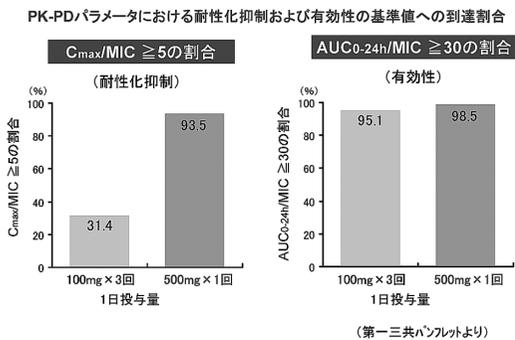


図4 肺炎球菌に対する耐性化抑制および有効性の予測
(モンテカルロシミュレーションによる検討)

モキシフロキサシンでは PK-PD 理論に基づいた高用量、単回投与がすでに承認されていますが、なぜレボフロキサシンなのですか。

2005年に承認されたモキシフロキサシンは強い抗菌作用を有するレスピラトリーキノロンです。レボフロキサシンと同様に濃度依存性殺菌作用を有しますので、高濃度、単回投与により高い抗菌効果と耐性菌の出現抑制を示すということになり、PK-PD 理論に基づいて400mg 1日1回という用法・用量が設定されています。

レボフロキサシンは1993年に開発された国産のキノロン系薬で国内ニューキノロン系薬のなかで高いシェアを占めている薬剤であるため適正に使用しなければ耐性菌が増加して同じ系統のキノロン系薬の耐性化をも進めてしまうことになります。このため耐性菌の出現を抑制し、長期に亘って有効性を維持するため PK-PD 理論に基づいて500mg 1日1回という新しい用法・用量が開発されました¹⁾。

因みにレボフロキサシンは100カ国以上で発売されており、北米、EU、中南米等では高用量の単回投与が標準となっています。この用法・用量の方が PK-PD 理論の観点から見て適正な使用方法であるということから日本化学療法学会から厚生労働大臣宛に「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」の要望書が提出されました。これを受けてレボフロキサシン500mg 1日1回という新しい用法・用量の開発が行われました¹⁾⁶⁾。

参考文献

- 1) 渡辺 彰：レスピラトリーキノロン系薬 最前線 (渡辺 彰監修)，p.100 (レスピラトリーキノロン今後の展望)，株式会社ユニオンエース，平成21年1月23日
- 2) 齊藤 厚：今、注目の呼吸器感染症薬 レスピラトリーキノロン，日経 CME, 2004年9月 p.1
- 3) 河野 茂ほか：モキシフロキサシンの基礎と臨床，The Japan Journal of Antibiotics, 58(3)，431, 2005
- 4) 京都薬報，2009年4月号，p.48
- 5) 神田裕子ほか：In vitro 血中濃度シミュレーションモデルを用いた Streptococcus pneumoniae および Escherichia coli 耐性化防止のための Levofloxacin の至適投与法の検討，日本化学療法学会雑誌，57(1) 1, 2009
- 6) 菊池正彦：抗菌薬の開発から臨床へ，臨床と微生物，35(2)，163, 2008
- 7) クラビット パンフレット (PROFILE)，第一三共株式会社
- 8) 大阪府薬雑誌，2008年7月号，p.75

(市川)