



小児におけるキノロン系抗菌薬トスフロキサシンの有効性に関する PK/PD 解析に基づいた牛乳併用の影響に関する検討

大石智洋¹⁾ / 田中知暁²⁾ / 野村伸彦²⁾

Evaluation of Efficacy of Tosufloxacin, a Pediatric Quinolone Combined with Milk Based on PK / PD Analysis in Children

Tomohiro OISHI¹⁾ / Tomoaki TANAKA²⁾ / Nobuhiko NOMURA²⁾

1) Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

2) FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.

● 要旨

キノロン系抗菌薬は金属カチオンと難溶性のキレートを形成するため、金属イオンを含有する製剤や食品との併用によって消化管からの吸収が低下することが知られているが、本報告では、トスフロキサシン小児用を、カルシウムを含有する食品である牛乳と一緒に服用した際の有効性に及ぼす影響について、PK/PD 解析に基づいて検討した。トスフロキサシン小児用は、牛乳の影響によって fAUC が仮に 30% 低下しても、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラ菌に対する fAUC/MIC₉₀ は、それぞれ 53.1, 1700, 426, fAUC/MIC₉₀ は、それぞれ 26.6, 852, 426 であり、いずれもターゲット値を上回っていた。牛乳の服用量の影響等も考慮する必要があるが、主要な起因菌のターゲット値を上回ることから、トスフロキサシン小児用を牛乳と一緒に服用した際も一定の有効性は期待できるものと考えられた。

はじめに

小児が抗菌薬を継続して服薬する場合、服薬性は最も重要な要素のひとつである。小児は、一度その製剤の味覚に違和感を覚えると服薬を継続することは難しくなるため、ジュースや牛乳と一緒に服薬させている場合も多い。一方で、併用する薬剤や食品の影響により、抗菌薬の体内動態が変化する場合もあることから注意が必要である。

一般に、キノロン系抗菌薬は金属イオンと難溶性のキレートを形成することから、制酸剤などの金属カチオン含有製剤と併用した場合、本薬の血中濃度

が下がることが報告されている^{1)~4)}。また、牛乳などのカルシウム等を含む食品と一緒に服用することで吸収が低下する報告⁵⁾⁶⁾もあるが、食品中に含まれる金属イオンの含量や、その服用量はさまざまであるため、個々の検討が必要である。

このように、金属イオンを含有する製剤や食品と併用することでキノロン系抗菌薬の血中濃度が変化する報告がある一方で、その場合の有効性に及ぼす影響については明確な報告はない。

トスフロキサシン小児用（オゼックス®細粒小児用；TFLX 小児用）は、小児感染症領域で増加する薬剤耐性菌に対する薬効を期待できる薬剤として、

関連学会から開発要望を受け、2010年に発売された初の小児用キノロン系抗菌薬の細粒剤である。本薬は小児市中肺炎ならびに急性中耳炎に関する各診療ガイドラインにおいて推奨されている^{7,8)}。また、小児の肺炎・中耳炎に対して適応を有する唯一の小児用経口キノロン系抗菌薬であり、小児が牛乳等と一緒に服薬を要望されるケースも少なくない。

今回、TFLX小児用の呼吸器・耳鼻咽喉科領域の主要な起因菌に対する抗菌活性ならびに小児で確認されている体内動態の結果を基に薬物動態学(Pharmacokinetics; PK)/薬力学(Pharmacodynamics; PD)解析(PK/PD解析)を行い、牛乳と併用した場合のTFLX小児用の有効性に及ぼす影響について検討したので報告する。

I. 試験方法

本屋らの報告⁵⁾では、成人で牛乳とともにTFLXを服薬した場合、水とともにTFLXを服薬した場合に比べ有意な血中濃度推移の低下は認められなかったものの、30%程度の平均値の低下が確認されている。そこで、実際にフリー体のAUC(血中薬物濃度時間曲線下面積; fAUC)が10, 20, 30%低下した場合のTFLXの呼吸器・耳鼻咽喉科領域の主要な起因菌に対する有効性に関してPK/PD解析を行った。

1. TFLX小児用のPKパラメーターの設定

TFLX小児用を6mg/kg, 1日2回投薬した際のAUC₀₋₁₂: 7.58 μg/mL・hを基に、タンパク結合率: 37.4%を加味し、fAUC₀₋₂₄: 9.49 μg/mL・hとした⁹⁾。fAUCが10~30%低下した場合は、各々の比率を基に算出した。

2. TFLXの抗菌活性

小児由来の呼吸器、耳鼻咽喉科領域の主要な起因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラ菌に対するTFLXの抗菌活性(最小発育阻止濃度; MIC)は、福田らの結果¹⁰⁾(MIC₅₀ならびにMIC₉₀)を用いた。

3. PK/PD解析

各々の菌株の感受性ならびにPKパラメーターを基にfAUC/MICを算出した。キノロン系抗菌薬の有効性に関するPK/PD因子は、AUC/MIC等が報告されているが、そのターゲット値として肺炎球菌では25~30以上、グラム陰性菌は100~125以

上が必要であるとされている^{11)~13)}。

II. 結果

呼吸器、耳鼻咽喉科領域の主要な起因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラ菌に対するTFLXのMIC₅₀, MIC₉₀を用いて、fAUC₀₋₂₄が10~30%低下した際のfAUC/MICを表1に示す。TFLXの場合、例えば、fAUCが30%低下することがあったとしても、fAUC/MIC₅₀は、肺炎球菌: 53.1, インフルエンザ菌: 1700, モラキセラ菌: 426であり、fAUC/MIC₉₀は、肺炎球菌: 26.6, インフルエンザ菌: 852, モラキセラ菌: 426であった。いずれもターゲット値を上回る数値を示すことが確認された。

すなわち、本屋らの報告⁵⁾の通り、仮に牛乳と一緒にTFLXを服薬した場合の血中濃度が30%程度低下しても、呼吸器、耳鼻咽喉科領域の主要な起因菌に対する有効性は期待された。

III. 考察

キノロン系抗菌薬は、制酸剤などの金属イオン含有製剤や金属イオンを含む食品との併用により血中濃度が低下することが確認されているが^{1)~6)}、金属イオンの種類やその含量、キノロン薬の種類によってその影響の程度は異なることが知られている。例えば、カルシウム含有製剤との併用では、ノルフロキサシン(NFLX)、シプロフロキサシン(CPFX)、TFLXは有意に血中濃度が低下することが確認されている¹⁴⁾。一方、カルシウムを含む牛乳200mLと併用した場合に、NFLXは有意に血中濃度を低下させているが、TFLXおよびCPFXでは血中濃度の有意な変化は確認されなかった⁵⁾。これらはカルシウム含有製剤の結果とは異なるが、カルシウム含有製剤中のカルシウム含量が1000mgであるのに対し牛乳200mL中のその含量は約200mgであることから、そのカルシウム含量の違いによるものであるかもしれない。また、牛乳中に含まれる何らかの成分による影響かもしれない。このように、キノロン系薬と金属イオンを含む製剤や食品を併用する時の影響については、含有される金属イオンの含量や服用量、キノロン薬の種類の影響を受けるため、個々に確認する必要がある。

今回、TFLX小児用の血中濃度の低下の程度と有

表1 TFLXの血中濃度低下時のPK/PD解析結果

〈MIC₅₀〉より算出

菌種	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	fAUC / MIC ₅₀				ターゲット値
		0	10% ↓	20% ↓	30% ↓*	
肺炎球菌	0.125	75.9	68.3	60.7	53.1	25 ~ 30
インフルエンザ菌	0.0039	2430	2190	1950	1700	100 ~ 125
モラキセラ菌	0.0156	608	548	487	426	100 ~ 125

〈MIC₉₀〉より算出

菌種	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	fAUC / MIC ₉₀				ターゲット値
		0	10% ↓	20% ↓	30% ↓*	
肺炎球菌	0.25	38.0	34.2	30.4	26.6	25 ~ 30
インフルエンザ菌	0.0078	1220	1100	973	852	100 ~ 125
モラキセラ菌	0.0156	608	548	487	426	100 ~ 125

*AUCの低下率

効性に及ぼす影響についてを、PK/PD解析の結果から考察した。その結果、仮にTFLXの血中濃度(AUC)が、何らかの要因で30%程度低下したとしても、呼吸器・耳鼻咽喉科領域の主要な起因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラ菌に対する有効性は確認された。

本屋らの報告⁵⁾では、成人において、牛乳と一緒にTFLX成人錠を服薬した際には、水と一緒に服薬した場合に比べて有意な血中濃度の低下は認められていないが、AUCの平均値は約30%低下している。仮にTFLX小児用のAUCが30%程度低下したとしても、今回のPK/PD解析の結果では、呼吸器・耳鼻咽喉科領域の主要な起因菌に対する有効性は期待できる。

抗菌薬の投与量設定は、薬剤によって異なるが、血中濃度が多少変化しても主要な起因菌に対する有効性は期待できるよう設定されている。すなわち、TFLX小児用を通常の用法用量で小児が服薬した場合に、血中濃度推移に影響を与える因子がなければ、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラ菌に対するfAUC/MICは、MIC₅₀に基づけば、それぞれ、75.9、2430、608であり、MIC₉₀に基づけば、同様に38.0、1220、608であり、いずれもターゲット値を大きく上回っている(表1)。

金属イオンが含まれる食品等と一緒にキノロン系薬を服用することで血中濃度が下がる可能性もあるが、大事なことは、その際に推定される血中濃度推

移で有効性が期待できるかどうかである。

今回の検討におけるlimitationとしては以下の2点が挙げられる。

1点目は、小児におけるTFLXと牛乳を併用した場合の影響に関する知見がなかったため、あくまでも小児由来の臨床分離株の感受性データならびに小児で確認されたPKデータを基にPK/PD解析を行い、すなわち*in vitro*の解析であることが挙げられる。もう1点は、牛乳以外にも、金属イオンが含まれる食品等では含有される金属イオンの種類や量も異なり、服用量もさまざまであるため、その影響を正確に予測することは容易ではない。

したがって、今後、他の金属イオン含有食品も含め、実際にTFLX小児用服薬前後で服用した場合の臨床効果を示すデータ等の蓄積が必要と考える。

以上、牛乳と併用した場合のTFLX小児用の有効性に及ぼす影響について、小児由来の臨床分離株の感受性データならびに小児で確認されたPKデータを基にPK/PD解析を行った結果、仮に本屋らの報告にある程度まで血中濃度推移の低下があったとしても、主要な起因菌のターゲット値^{11)~13)}を上回ることから有効性は期待できると考えられた。しかしながら、牛乳の服用量の影響も受ける可能性があるため、今後、牛乳等の金属イオン含有食品を現に摂取し、TFLX小児用を服用した場合の実際の臨床効果など、さらに検討していく必要があると考えられる。

利益相反

本研究は、富士フィルム富山化学の支援と論文の執筆依頼を受けている。

引用文献

- 1) Sahai J, Healy DP, Stotka J, et al: The influence of chronic administration of calcium carbonate on the bioavailability of oral ciprofloxacin. *Br J Clin Pharmacol*. 1993; **35**: 302-4.
- 2) Lehto P, Kivistö KT, Neuvonen PJ: The effect of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin. *Br J Clin Pharmacol*. 1994; **37**: 82-5.
- 3) 柴 孝也, 坂本光男, 中沢 靖, 他: トシル酸トスフロキサシンのヒト体内動態におよぼす金属イオン製剤の影響. *日化療会誌*. 1996; **44**: 429-36.
- 4) 柴 孝也: Sitafoxacin の体内動態に及ぼす金属イオン含有製剤の影響. *日化療会誌*. 2008; **56** (S-1) : 25-31.
- 5) 本屋敏郎, 下園拓郎, 山口辰哉, 他: ニューキノロン系抗菌剤の吸収に及ぼす牛乳の影響. *TDM 研究*. 1995; **12**: 263-4.
- 6) 柴 孝也: 健常成人における gatifloxacin の体内動態に及ぼす鉄剤の併用, 並びに緑茶または牛乳による服薬の影響. *日化療会誌*. 1999; **47** (S-2) : 224-9.
- 7) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017. 2016 年発行.
- 8) 日本耳科学会 / 日本小児耳鼻咽喉科学会 / 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会編: 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2018 年版. 2018 年発行
- 9) 砂川慶介, 岩井直一, 岩田 敏, 他: 母集団薬物動態-薬動力学的解析に基づく tosufloxacin 小児用細粒の臨床推奨用量. *日化療会誌*. 2010; **58** (S-2) : 69-77.
- 10) 福田 淑子, 杉浦 陽子, 久田 晴美, 他: 小児における肺炎および中耳炎の分離菌に対する tosufloxacin tosilate hydrate の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性. *日化療会誌*. 2010; **58** (S-2) : 1-11.
- 11) Tanigawara Y, Kaku M, Totsuka K, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitafloxacin in patients with community-acquired respiratory tract infections. *J Infect Chemother*. 2013; **19**: 858-66.
- 12) Wright DH, Brown GH, Peterson ML, et al: Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother*. 2000; **46**: 669-83
- 13) Jivcu C, Gotfried M: Gemifloxacin use in the treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009; **4**: 291-300.
- 14) 荻野弘美, 寺島朝子, 堀 誠治, 他: キノロン系抗菌薬と金属含有製剤の相互作用情報に関する検討. *医薬品情報学*. 2008; **10**: 19-28.