

第 16 回 日本臨床薬理学会 1995 年 11 月 1～2 日 東京・明治記念館

注射用 β -ラクタム系抗生物質の非臨床試験からの ヒト体内動態値の予測性

小 菅 和 仁*¹ 西 本 雅 彦*¹ 木 村 雅 彦*¹
大 橋 京 一*¹ 梅 村 和 夫*² 水 野 淳 宏*²
近 藤 一 直*² 池 田 康 彦*² 中 島 光 好*²

目的： β -ラクタム系抗生物質の非臨床試験からの体内動態の予測性を検討する。

方法：新規 β -ラクタム系抗生物質のうち、我々の施設で実施した薬剤について非臨床試験の結果をふまえて系統的に比較検討を行った。更に、既に報告しているニューキノロン系合成抗菌剤におけるヒト体内動態の予測性と比較した。今回比較に用いた薬剤は、meropenem, biapenem, BO-2727, cefluprenam, cefoselis 及び KP-736 を使用した。各薬剤の体内動態値は線形性が確認された臨床用量の範囲から得られたものを使用した。ヒトにおける体内動態値の推定は、非臨床試験の動物の体内動態値を adlph-dedrick 法と boxenbaum 法を用いて行った。今回は検討対象として消失相半減期 ($t_{1/2}$)、全身クリアランス (CL_{tot}) および分布容積 (V_d) を用いた。

結果：Adlph-dedrick 法による解析により、各薬剤における種々の動物に投与した非臨床試験の結果から得られた体内動態値と体重間の関係を検討した。 β -ラクタム系抗生物質は各薬剤とも検討している動物種はヒト

を含めて 4～7 例であった。各薬剤とも非臨床試験にて検討した各種動物からの体内動態値と体重間の相関性は高く、今回検討した CL_{tot}、V_d、 $t_{1/2}$ のヒトにおける値を推定できることが示唆された。

次にキノロン系薬剤の各種パラメータと体重間の関係を調べた。各キノロン系薬剤とも検討している動物種はヒトを含めて 3～6 例であった。CL_{tot} と V_d は例数は少ないが全体的に良好な予測性を示し、特に 5 例以上の例数があるものはすべて有意差が得られた。しかしながら、 $t_{1/2}$ に関しては、ほぼ全例で相関に有意差が認められなかった。

次に boxenbaum 法により、ヒトへの予測性の高い動物およびパラメータを調べた。 β -ラクタム系薬剤ではラットを除く各動物の $t_{1/2}$ との相関は高く、有意差を認めた。

CL_{tot} の r は全般的に高い傾向があるが、今回の検討では例数が十分ではないためかマウス以外では有意差のある結果を得ることが出来なかった。後述するキノロン系薬剤にて予測性の高いとされるイヌにおいては、 β -ラクタム系薬剤では予測性の低い結果となった。このことから予測性を考慮した場合、非臨床試験における動物種に選択の必要性があることが示唆された。また V_d

*¹ 浜松医科大学臨床薬理学
〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 浜松医科大学薬理学

においては、ヒトを含む各種動物における体重当たりの分布容積がほぼ一致しており、薬剤間に分布容積における大きな差を生じないことを示した。したがって、 β -ラクタム系薬剤における非臨床試験の結果は、ヒトの体内動態値の予測に利用する価値が高いと考えられた。

キノロン系薬剤では、 V_d と CL_{tot} はマウスを除く各動物ともによくヒトの値と関連し、特にイヌとウサギは各パラメータとも安定して高い相関を示した。イヌはラットに次いで数多く非臨床試験で検討されており、データの信頼性はより高いと考えられる。また、ウサギにおいては全般的にイヌよりも高い相関係数となっているが、例数が少ないためかイヌに比べやや予測性の低

い結果となった。 $t_{1/2}$ に関してイヌのみで有意差のある結果が得られたが、 r は低い値しか得られなかった。キノロン系薬剤全体を通じて $t_{1/2}$ の動物からの予測性は低い結果となった。

結論： β -ラクタム系およびキノロン系薬剤における非臨床試験からヒトの体内動態値の最適な推定を行うための方法の検討を行った。 β -ラクタム系薬剤は、パラメータ一体重間において今回検討した薬剤において良好な相関を示した。さらに各動物-ヒト間のパラメータ同志の比較では、 $t_{1/2}$ に良好な相関を示した。 β -ラクタム系の抗生物質では、非臨床試験の各種動物から得られた動態値を使用することで、ヒトの体内動態値の推定が可能と考えられた。