

## 第15回 日本臨床薬理学会 1994年12月1～2日 アクトシティ浜松

## ピリドンカルボン酸系抗菌剤の臨床薬理学的検討

小菅和仁\*<sup>1</sup> 渡辺裕二\*<sup>2</sup> 滝口祥令\*<sup>2</sup>  
 水野淳宏\*<sup>2</sup> 梅村和夫\*<sup>2</sup> 木村雅彦\*<sup>1</sup>  
 植松俊彦\*<sup>3</sup> 大橋京一\*<sup>1</sup> 中島光好\*<sup>2</sup>

目的：第1相試験は新規に開発された薬物を健常者に投与し、ヒトにおける安全性、体内動態の確認を第一の目的として施行されている。その結果は第2相試験以降の投与量、薬効の指標とされ、対象薬剤のヒトにおける安全性、有効性に対して重要な情報を我々に与えてくれる。そこで同系統薬剤の体内動態値を比較及び実験動物から得られる結果を検討することで、新規薬剤の開発の指標になり、またより安全性の高い治験を行うことが可能と考えられる。そこで我々は、最近開発及び開発中のピリドンカルボン酸系薬剤8種の第1相試験に関わった経験を生かし、同系統薬物の第1相試験の体内動態値を用いて比較検討を行った。更に、前臨床試験における各実験動物から得られた体内動態値についても、今まで開発された同系薬剤8種を加え、計16種について検討を加えた。

方法：当施設において実施されたピリドンカルボン酸の臨床第1相試験から得られた結果について検討を加えた。

## 1) ヒト体内動態の比較

いずれの薬剤とも4～6名を被験者とし、空腹200mgを単回経口投与した時の血中濃度推移から算出した薬物動態パラメータを用いた。薬剤は、

Temafloxacin (TMFX, 田辺製薬)、OPC-17116 (大塚製薬)、Y-26611 (吉富製薬)、Q-35 (中外製薬)、T-3761 (富山化学)、NM-441 (明治製薬)、AM-1155 (杏林製薬) 及びDU-6859a (第一製薬) について行った。なお、NM-441はprodrugのため、その活性体であるNM-394の体内動態で比較した。また対照として、すでに上市されているciprofloxacin (CPFX)、ofloxacin (OFLX) 及びsparfloxacin (SPFX) を用いた。

## 2) 抗菌力及び有効性の評価

ピリドンカルボン酸が有効な代表的菌種として、*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* 及び最近抗菌力の改善が進んだ *Streptococcus pneumoniae* の4種の臨床分離株に対するin vitro抗菌活性をMIC<sub>90</sub> (*P. aeruginosa* の場合にはMIC<sub>50</sub>を使用) を基準とした。

3) ヒト及び実験動物における体内動態の比較  
 実験動物とヒトにおける薬物速度パラメータの関係については、16剤での成績を解析した。動物種や実験方法が異なっていたことから、16剤のうち4剤以上で経口投与における体内動態が検討されている動物種を対象とした。ヒトと実験動物の薬物速度論パラメータの相関性は、Boxenbaumの方法に準じてパラメータ毎にその両対数をプロットし、回帰係数及び相関係数を求めた。また、データの統計学的有意差検

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学臨床薬理  
 〒431-31 浜松市半田町 3600

\*<sup>2</sup> 同 薬理

\*<sup>3</sup> 岐阜大学医学部薬理

定は対応のある t-検定で行った。

結果：

### 1) ヒト体内動態の比較

Cmax は T-3761 が最も高く投与後 0.7 時間で 3.75  $\mu\text{g/ml}$  と OFLX (2.57  $\mu\text{g/ml}$ ) より高いレベルに達し、以下 Q-35, DU-6859a, AM-1155, TMFX, Y-26611, NM-441 の順で低くなり最も低かった OPC-17116 では 0.68  $\mu\text{g/ml}$  と SPFX と同等であった。一方、Tmax は CPFX 及び OFLX と同様いずれの薬剤も投与後 2 時間を越えるものはなかった。T1/2 はいずれも SPFX より短い、その中では OPC-17116 (11.1 時間) が最も長く、以下 NM-441, Q-35, AM-1155, TMFX, Y-26611, DU-6859a の順で短くなり 4 ~ 9 時間の範囲であったが、T-3761 は 2.7 時間であった。AUC は TMFX 及び Q-35 が OFLX 及び SPFX とほぼ同等で、以下 AM-1155, DU-6859a, OPC-17116, T-3761, NM-441 の順に低下し、Y-26611 は CPFX と同等であった。Fig. 4 に示した投与後 24 時間までの未変化体の累積尿中回収率は、TMFX, Q-35, T-3761, AM-1155 及び DU-6859a が 67.0 ~ 85.5% と OFLX に匹敵する高い値を示した。Y-26611 及び NM-441 の尿中回収率は CPFX より低く、OPC-17116 は SPFX と同様最も低い値を示した。

### 2) 体内動態と抗菌力の関係

S.aureus に対しては、OPC-17116, Q-35, AM-1155 及び DU-6859a の 4 剤が OFLX より大きい値を示し、TMFX, Y-26611 及び T-3761 は OFLX と CPFX の中間の値、NM-441 は CPFX と同様の小さい値を示した。S.pneumoniae に対しては、DU-6859a の値が最も大きく、TMFX, OPC-17116, Q-35 及び AM-1155 がそれに次ぎ SPFX と同等、Y-26611 及び T-3761 は OFLX 及び CPFX と同等で NM-441 はさらに小さい値を示した。E.coli に対する各薬剤の値は Y-26611 を除きいずれも高く、最も低い値を示した Y-26611 でも AUC/MIC は 11.4 で T>MIC は 3.7 時間であった。一方、P. aeruginosa に対しては、OFLX 及び SPFX と同様血中濃度がピーク時にも MIC50 に到達しないか

T>MIC の短い薬剤が多かったが、AUC/MIC の比較では DU-6859a が最も大きく、TMFX, OPC-17116, T-3761, NM-441 及び AM-1155 が対照剤と同等で、Y-26611 及び Q-35 は小さい値を示した。

3) ヒト及び実験動物における体内動態の比較 CLp/F については、マウスを除く 4 種の実験動物とヒトの値が有意な正の相関を示した。その中で特にヒトとの相関係数が高かったのはイヌ及びウサギであった (r 値がそれぞれ 0.914 及び 0.915)。CLr については、ウサギ及びマウスを除く 3 種の動物とヒトの値が有意な正の相関を示した。一方、相関係数はウサギが最も高かったが (0.952)、解析に有効であった薬剤が 4 種類と少なかったため、統計的には有意ではなかった。Vss/F は、解析した何れの動物の値もヒトの値と有意な正の相関を示したが、相関係数は、ウサギ (0.900)、マウス (0.874)、イヌ (0.816)、サル (0.771)、ラット (0.618) の順に高かった。T1/2 は、イヌのみヒトの値と有意に相関したが、相関係数は低かった (0.617)。考察：今回の検討より、本系統の薬剤においても薬剤の体内動態、抗菌活性を考慮した投与設計が必要であることが示唆された。また、新たに開発される本系統の薬剤のヒトにおける体内動態は、適当な実験動物での検討から推測できることが示唆された。