

ピリドンカルボン酸系抗菌剤の臨床薬理学的検討 (1)

—健常人における体内動態と抗菌力の比較—

中島 光好・植松 俊彦・金丸 光隆・長沼 英夫

浜松医科大学薬理学教室*

(平成2年1月17日受付・平成2年2月21日受理)

本邦において新規に開発中および近年実用化された8種のニューキノロン剤の健常人における第1相試験の体内動態の成績について系統的に比較した。200 mgを単回経口投与したときの血中濃度推移は各薬剤毎にかなりの相違がみられ、fleroxacinが最も高い血中濃度を示した。一方、tosufloxacinの血中濃度は8薬剤中で最も低く推移しており、両薬剤の血中濃度下面積値(AUC)には約10倍、また、最高血中濃度(C_{max})には約6倍の開きがあった。しかしながら、最高血中濃度の到達時間(t_{max})はAT-4140を除いていずれも1~2時間であった。24時間までの未変化体の累積尿中排泄率でも最大のofloxacinと最小のAT-4140とでは10倍異なっていた。代表的な臨床分離菌株に対する*in vitro*の抗菌力に基づいて各薬剤の有効血中濃度の維持時間を計算した。Tosufloxacinの血中濃度は低かったにもかかわらず最小発育阻止濃度(MIC_{50})は他剤と比較して1~30倍強力なため、200 mgを1回経口投与後の血中濃度は、いずれの菌種に対しても3時間以上にわたって MIC_{50} を上回った。一方、lomefloxacinは、tosufloxacinより約4倍ほど高い血中濃度を示したが、抗菌力が2管~4管低いために血中動態から予測される有効性は同程度かやや劣るものと思われた。しかしながら、lomefloxacinの高い尿中排泄率、低い血清蛋白結合、前臨床試験での高い組織移行性などの成績を考慮すると臨床では十分に有効性があるものと思われ、ピリドンカルボン酸系抗菌剤の投与設計には多岐にわたった体内動態情報が必要であることが示唆された。

Key words: ピリドンカルボン酸, 臨床第1相試験, 体内動態, MIC, 投与設計

ナリジクス酸に始まるピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の開発は近年になってとりわけ活発に行われている。ピリドンカルボン酸はその構造からnaphtyridine系, pyridopyridine系, cinnoline系およびquinoline系の4つに分類されるが、norfloxacinをはじめとしてciprofloxacin, ofloxacinなど、いわゆる、ニューキノロンと称されるquinoline系の薬剤が相次いで開発、実用に至っている。また、後続のものも大部分がこの系統に属する。これら新しいピリドンカルボン酸の作用の特長はいずれも共通しており、緑膿菌を含むグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌にも強い抗菌力を有すること、その作用は菌の増殖過程に必須であるDNA gyraseの阻害によること、良好な組織移行性を示すことなどが挙げられる¹⁾。

抗菌剤を実際の治療に適用する場合、病巣内の薬剤濃度が増殖する病原菌に対して静菌的あるいは殺菌的に作用す

るだけの濃度に達し、また、この状態が一定時間維持されることが必要であり、すなわち、単に試験管内の抗菌力だけではなく体内動態を勘案した投与設計が要求される^{1,2)}。ピリドンカルボン酸のような経口剤では、化合物によって消化管吸収性が大きく異なることがあるためこの点については特に考慮されなくてはならない¹⁾。すでに臨床の場で用いられている薬剤や開発の後期にある化合物については個々の薬物動態が明らかにされており、Nixらはナリジクス酸を含めて現在市販にまで至っている6種の6フッ化ピリドンカルボン酸の体内動態と薬理学について比較している³⁾。また、NEWMANは広く4-キノロンカルボン酸を臨床薬物速度論的な視野から総括している⁴⁾。

今回、我々は本邦において開発中の新薬を含め8種のニューキノロン剤の健常人における体内動態と抗菌力を系統的に比較することによって、臨床应用到際しての投与設計

*浜松市半田町 3600 番地

について検討した。

I 実験材料および方法

1. 臨床治験

昭和61年1月から昭和63年1月までに当施設において実施されたニューキノロン剤の臨床第1相試験のうち単回経口投与時の血中濃度（血清または血漿）および尿中排泄のデータを対象とした。検討した化合物の構造を Fig. 1 に示し、また、それらの国内の開発メーカーは以下の通りである。

Tosufloxacin⁹⁾(TFLX, 富山化学), lomefloxacin⁹⁾(LFLX, 北陸製薬), fleroxacin (FLRX, 杏林製

薬), DR-3355⁷⁾ (第一製薬), amifloxacin (AMFX, 山之内製薬), AT-4140⁸⁾ (大日本製薬)

いずれの薬剤とも各メーカーの社内ボランティア(1群4~6名)を被験者とし、投与量はTFLXが150mgであった以外は200mgの空腹時に1回経口投与の血中動態およびその解析値を用いた。対照として、すでに上市されているciprofloxacin (CPFX, バイエル) および ofloxacin (OFLX, 第一製薬) の体内動態を既報の第1相試験の文献値より引用した^{9,10)}。いずれも、別途ステップにて検討された忍容性試験で投与量と血中濃度あるいは尿中回収量との間には線形性が確

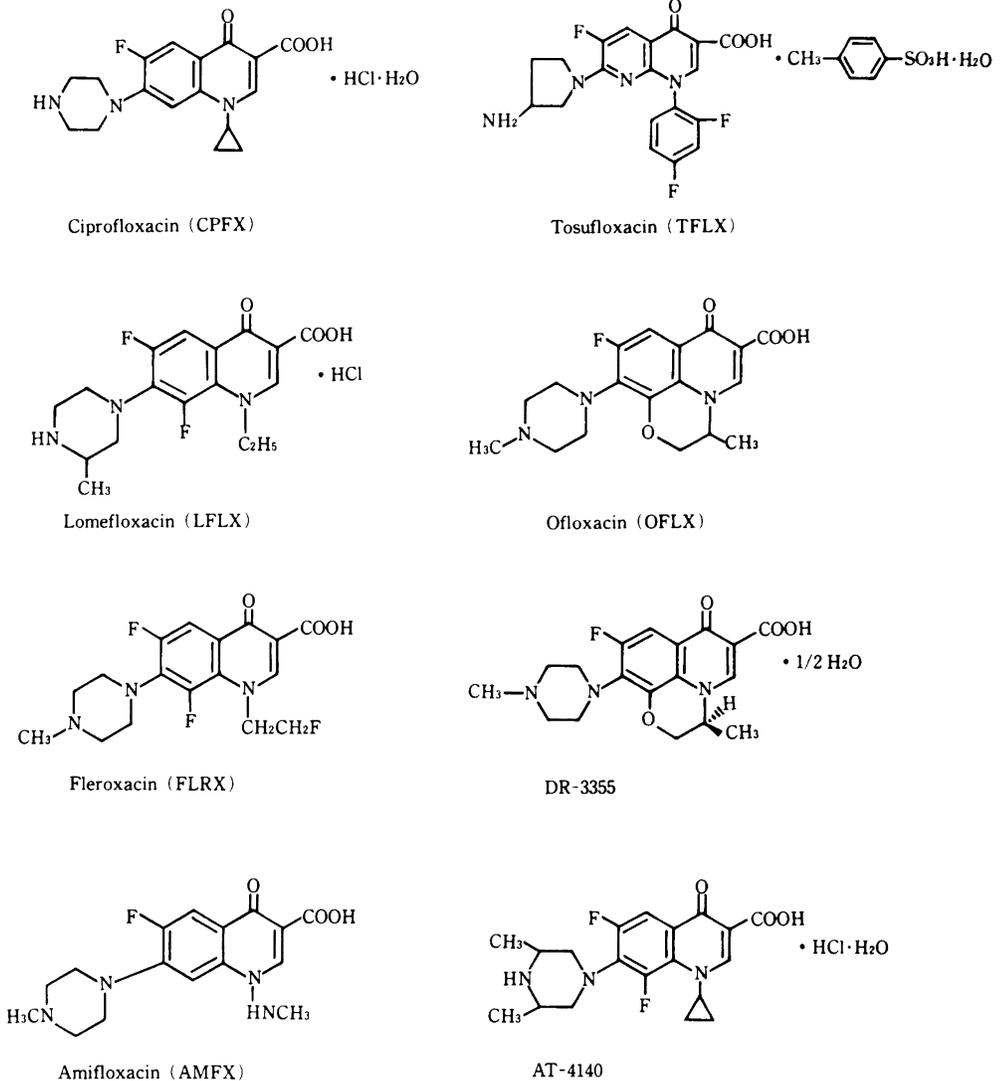


Fig. 1. Structures of antimicrobial quinolone derivatives

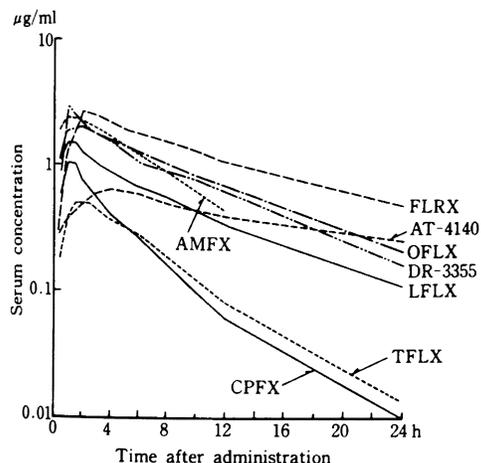
認されていたことから、既存のニューキノロン剤の多くで1回あたりの臨床用量とされている200 mgに換算した血中濃度推移として表わした。薬物速度論パラメータは、血中濃度下面積値 (AUC)、消失相半減期 ($t_{1/2}$)、最高血中濃度 (C_{max}) および最高血中濃度到達時間 (t_{max}) について比較した。

2. 抗菌力および有効性の評価基準

ニューキノロン剤が有効な代表的菌種として、*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* および *Pseudomonas aeruginosa* の3種の臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性 (MIC_{50} および MIC_{90}) を基準とし、それぞれ文献値¹¹⁻¹⁸⁾より引用した。有効性の指標には200 mgを単回投与した時の血中濃度が MIC_{50} および MIC_{90} に達する時間と下回る時間を計算し、両者の差を有効濃度の維持時間とした¹⁹⁾。

II. 成 績

各ピリドンカルボン酸誘導体を健康人に200 mg経口投与したときの平均血中濃度推移をFig. 2に、また、薬物速度論パラメータをFig. 3に示した。AMFXは投与後24時間目における血中濃度が検出限界以下であったが、他の化合物は活性体として有意な濃度が検出された。 C_{max} はFLRXが最も高く投与後1.4時間で2.92 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以下OFLX, AMFX, DR-3355, LFLX, CPFX, AT-4140の順で低くなり最も



CPFX: ciprofloxacin, TFLX: tosufloxacin, LFLX: lomefloxacin, OFLX: ofloxacin, FLRX: feroxacin, AMFX: amifloxacin

Fig. 2. Average time courses of serum concentrations of antimicrobial quinolone derivatives after a single oral administration of each (200 mg) in healthy humans

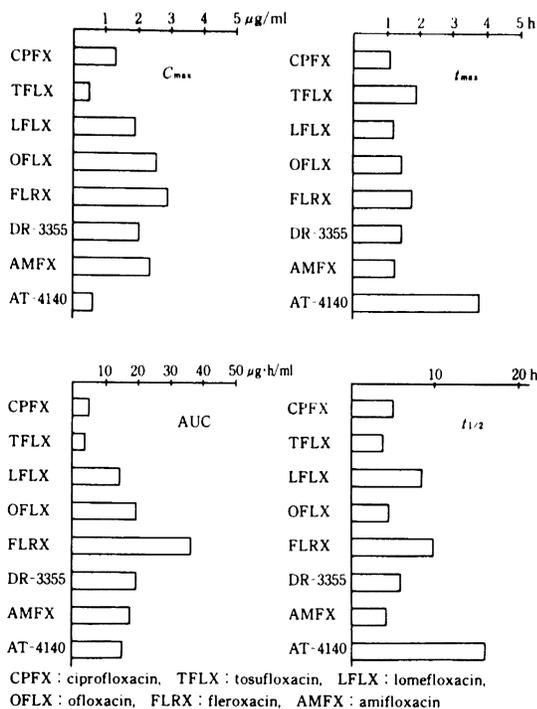
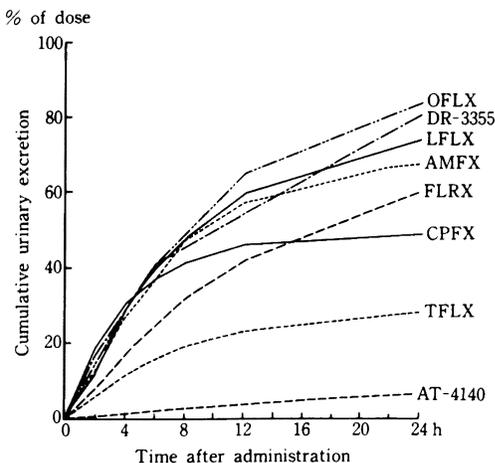


Fig. 3. Summary of pharmacokinetic parameters of antimicrobial quinolone derivatives



CPFX: ciprofloxacin, TFLX: tosufloxacin, LFLX: lomefloxacin, OFLX: ofloxacin, FLRX: feroxacin, AMFX: amifloxacin

Fig. 4. Average time courses of cumulative urinary excretions of antimicrobial quinolone derivatives after a single oral administration of each (200mg) in healthy humans

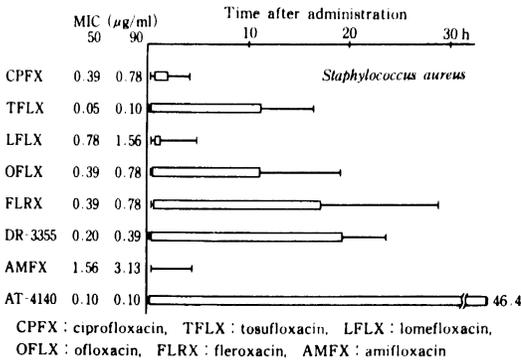


Fig. 5. Time during which serum concentration of each quinolone derivative was maintained above MIC₅₀ (—|) or MIC₉₀ (□) against clinically isolated *Staphylococcus aureus*

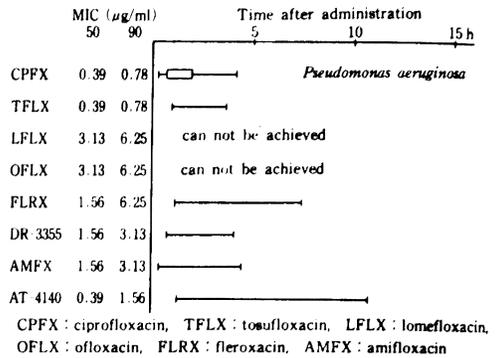


Fig. 7. Time during which serum concentration of each quinolone derivative was maintained above MIC₅₀ (—|) or MIC₉₀ (□) against clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa*

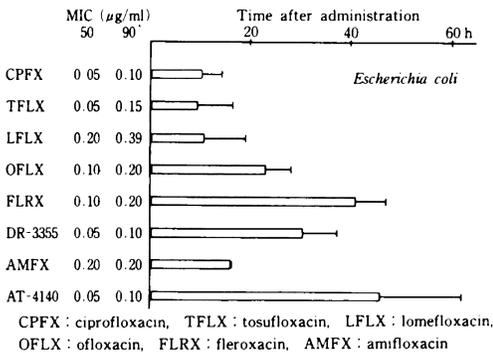


Fig. 6. Time during which serum concentration of each quinolone derivative was maintained above MIC₅₀ (—|) or MIC₉₀ (□) against clinically isolated *Escherichia coli*

小さかった TFLX では 0.49 µg/ml であった。また、AUC も C_{max} とほぼ同様の傾向にあった。一方、t_{max} は AT-4140 が 3.8 時間とかなり遅延していたのを除き他の 7 剤はいずれも投与後 1～2 時間の範囲にあった。t_{1/2} は AT-4140 が 16.4 時間と最も長く以下 FLRX, LFLX の順で短くなり、DR-3355, CPFEX, OFLX, AMFX, TFLX の 5 剤はいずれも約 5 時間前後の値を示した。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、OFLX が 84.1 % と最も高く、次いでこの光学活性体である DR-3355, LFLX, AMFX, FLRX, CPFEX, TFLX の順で低い値となり、最も低い AT-4140 の回収率は 6.2 % であった。各化合物の *S. aureus*, *E. coli* および *P. aeruginosa* に対する有効血中濃度の維持時間をそれぞれ Figs. 5～

7 に示した。*In vitro* の抗菌活性から総合的に判断する限り、ピリドンカルボン酸は今回検討した 3 種の菌種の中では *E. coli* に対して最も著効し、*P. aeruginosa* に対しての効果弱い傾向であった。

これを反映して *E. coli* に対する有効血中濃度 (MIC₉₀) は、いずれの薬剤とも 1 回の服用で少なくとも 10 時間以上は維持されることが示唆された。一方、*S. aureus* に対しては抗菌力の比較的弱い LFLX, AMFX では MIC₅₀ に達するにとどまり、また、*P. aeruginosa* では 8 剤中で CPFEX だけが MIC₅₀ を上回っており、LFLX, OFLX の 2 剤は MIC₅₀ にも到達しなかった。

III. 考 察

新薬の臨床第 1 相試験は、健康人における安全性と薬物動態、また、時として一部の有効性を明確にすることを目的としており、この結果に基づいて少数の患者による臨床第 2 相以降の試験で治療の有効性が認められるような投与設計がなされることから医薬品開発過程においてきわめて重要な位置づけにある^{20,21)}。我々は、数年にわたって数種のピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の臨床第 1 相試験に携わってきた経験から、今回これらの薬物動態の成績を系統的に比較するとともにピリドンカルボン酸が有効な 2, 3 の臨床分離菌株に対する *in vitro* の抗菌力を併せて指標とすることによって、適切な投与設計にあたって体内動態情報を反映させることの意義について検討した。

すでに本邦において実用に供されている CPFEX と OFLX を含めた 8 種のピリドンカルボン酸の健康人における血中濃度推移 (Fig. 1) ならびに尿中排泄率 (Fig. 3) は、ともに化合物によってかなりの相違がみ

られた。初期に開発されたピペミド酸 (PPA) やノフロキサシン (NFLX) は、抗菌力は優れているものの消化管からの吸収性に難があるため近年開発されるものはこの点を改良すべく化学的な修飾がなされているものが多い¹⁾。薬物動態から判断するかぎり、同一投与量を服用したとき新たに開発されたピリドンカルボン酸誘導体の血中濃度は概して高く、また、活性体としての尿中排泄も良好であった。しかしながら、今回薬理効果の指標とした3種の臨床分離菌株の *in vitro* の抗菌活性でみれば、必ずしも抗菌力が著しく向上しているとは断定しがたい。これは近年既存のピリドンカルボン酸に対する交差耐性菌が出現し始めていることも原因のひとつと考えられる。

本来、抗菌剤の作用部位は菌が感染している病巣組織であり、そこで薬剤の存在状態(十分な濃度とその持続性)が有効性と密接に関連しているものと考えられている²⁾。本検討はあくまでも第1相試験段階の血中動態や尿中排泄の成績から第2相試験以降の治療を意図した投与設計に関する情報を得ることを目的としており、また、薬物速度論的手法によって血中濃度から組織移行性が部分的に推定可能であることから^{2,22,23)}、すでにいくつかの抗生剤の体内動態と薬理的特性との関連づけるための指標とされてきた臨床分離菌株に対する *in vitro* 抗菌力を便宜的に有効性の基準とし、各ピリドンカルボン酸 200 mg を経口服用した時の血中濃度が MIC₅₀ および MIC₉₀ を上回る維持時間を比較した。8種の薬剤の中では、TFLX の血中濃度が最も低かったのにもかかわらず、抗菌活性 (MIC₅₀) が *S. aureus* では 2~32 倍、*E. coli* では 1~4 倍、*P. aeruginosa* では 1~8 倍といずれの菌種に対しても他剤と同等もしくは勝っていたことから、200 mg を 1 回服用で 3 時間から 19 時間にわたって MIC₅₀ が維持されるものと推察された。一方、LFLX は TFLX に比べて AUC、C_{max} ともに 4 倍程高かったにもかかわらず、*in vitro* 抗菌力が弱いため *S. aureus* に対して MIC₅₀ の維持時間は TFLX の約 1/3 であり、*P. aeruginosa* に対しては 200 mg の投与量では MIC₅₀ に到達していなかった。しかしながら、LFLX の尿中排泄率は 74 % と今回のキノロン剤の中では比較的高い部類であったこと⁶⁾、血清蛋白結合率は 20 % と低かったこと⁶⁾、ラットにおける組織移行性は OFLX や NFLX より高かったこと^{24,25)}、さらには広域臨床試験の分離菌別の臨床効果は *S. aureus* や *P. aeruginosa* の感染症患者にもかなりの有効例があったこと²⁶⁾などを考慮するとトータル体の血中濃度推移だけから一義的にその有効性を判断することが困難であることを物

詰っている。このほかにも抗生剤には白血球の協力作
用や薬剤が除去された後にも継続する細菌増殖抑制作用、すなわち、Post antibiotic effect など感受性に起因した作用が効果の発現に相乗的に働くこと^{27,28)}、各化合物によって製剤学的特性が異なることなど、体内動態と有効性との橋渡しには様々な問題点が挙げられる。これらの多岐にわたる要因の有意性を考えると、今後より多くの誘導体について同様に検討を行い薬物動態に関して詳細な情報を蓄積するとともに現段階では臨床第 2 相以降の試験成績をフィードバックすることにより、これら抗生剤の投与設計について体内動態から推定することの妥当性を確認しておくことが肝要であると思われる。

文 献

- 1) 松本文夫: 新しい抗菌薬の使い方, ピリドンカルボン酸. 治療 7: 797~801, 1985
- 2) 清水喜八郎, 紺野昌俊: 新・抗生物質の使い方. 医学書院, 東京, 1983
- 3) Nix D E, Schentag J J: The quinolones: an overview and comparative appraisal of their pharmacokinetics and pharmacodynamics. J. Clin. Pharmacol. 28: 169~178, 1988
- 4) Newman M: Clinical pharmacokinetics of the newer antimicrobial 4-quinolones. Clin. Pharmacokin. 14: 96~121, 1988
- 5) 松本文夫: 第 34 回日本化学療法学会東日本支部会, 新薬シンポジウム, T-3262. p.77~118, 1987
- 6) 中島光好, 植松俊彦, 滝口祥令, 水野淳宏, 金丸光隆, 久保信治, 高原義男, 桶崎英一, 永田 治: NY-198 の第一相臨床試験. Chemotherapy 36 (S-2): 201~239, 1988
- 7) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hashimoto S, Tachizawa H: Pharmacokinetics of DR-3355, a new quinolone, in healthy volunteers. Presented at the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 23~26, 1988, Los Angeles. Abstract 951, 278
- 8) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T, Takikuchi Y: Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. Presented at the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 23~26, 1988, Los Angeles. Abstract 1490, 375
- 9) 松本文夫: 第 32 回日本化学療法学会西日本支部会, 新薬シンポジウム (I), BAYo-9867. p.83~119, 岡山, 1984
- 10) 一原規方, 立澤晴夫, 津村光義, 采 孟, 佐藤敬喜: DL-8280 の第一相臨床試験. Chemotherapy 32 (S-1): 118~149, 1984
- 11) Yokota T: Antibacterial activity of T-3262, a new synthetic pyridonecarboxylic acid anti-bac-

- terial agent. Presented at 28th Interscience Conference on Anti-microbial Agents and Chemotherapy. October 23~26, 1988, Los Angeles.
- 12) 三橋 進: 第32回日本化学療法学会西日本支部会, 新薬シンポジウム (I), BAYo-9867. p.15~82, 岡山, 1984
 - 13) 広瀬 徹, 三橋 進, 井上松久: NY-198の細菌学的評価. Chemotherapy 36 (S-2): 1~24, 1988
 - 14) 三橋 進: 第30回日本化学療法学会西日本支部会, 新薬シンポジウム, DL-8280. P.19~81, 名古屋, 1982
 - 15) HIRAI K, HOSAKA M, OOMORI Y, MURAYAMA S, ITO A, TAKAGI K, IRIKURA T, MITSUHASHI S: AM-833, a new norfloxacin analog. I. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity. Presented at the 23rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 24~26, 1983, Las Vegas. Abstract 658, 204
 - 16) FUJIMOTO T, OKUBO T, MITSUHASHI S: *In vitro* antibacterial activity of DR-3355. Presented at the 28th Interscience Conference on Anti-microbial Agents and Chemotherapy. October 23~26, 1988, Los Angeles. Abstract 950, 278
 - 17) NEU H C, LABTHAVIKUL P: *In vitro* activity of the quinolone amifloxacin compared with that of other quinolones and against β -lactam and aminoglycoside resistant bacteria. Presented at the 24th Interscience Conference on Anti-microbial Agents and Chemotherapy. October 8~10, 1984, Washington, D.C. Abstract 402, 162
 - 18) NAKAMURA S, MINAMI A, KOJIMA T, FUJIMOTO K, KUROBE N, KASHIMOTO S, OHUE T, KOUNO K, HASHIMOTO M, SHIMIZU M: AT-4140, a new broad spectrum quinolone. Presented at the 28th Interscience Conference on Anti microbial Agents and Chemotherapy. October 23~26, 1988, Los Angeles. Abstract 1487, 375
 - 19) SCHUMACHER G E: Pharmacokinetic and antimicrobial evaluation of dosage regimens of newer cephalosporins and penicillins. Clin. Pharm. 2: 448~457, 1983
 - 20) NORDINE J H: Stages of drug evaluation in man - general principles of experimental design, in: (eds. NORDINE J H, STELLER P E), Animal and clinical pharmacological techniques in drug evaluation. p. 89, Year Book Medical Pub. Inc., Chicago, 1964
 - 21) 小川楊也, 中野重行: 薬効評価のデザイン(1) 実施前の一般的注意. 総合臨床 19: 2637, 1964
 - 22) 高田寛治: 薬物動態学, 基礎と応用. 薬業時報社, 東京, 1987
 - 23) 石崎高志: 薬物投与設計のベッドサイドへの応用. 治療 59: 2111~2178, 1977
 - 24) 桶崎英一, 大道光一, 小池祥二, 高橋慶衛, 牧野栄一, 寺崎哲也, 辻 彰: NY-198の体内動態 I Biossyによる各種動物における吸収, 分布および排せつ. Chemotherapy 36 (S-2): 132~137, 1988
 - 25) 桶崎英一, 大道光一, 小池祥二, 高橋慶衛, 牧野栄一, 寺崎哲也, 辻 彰: NY-198の体内動態 II NY-198とnorfloxacinおよびofloxacinのbioassayによる体内動態比較. Chemotherapy 36 (S-2): 188~194, 1988
 - 26) 副島林造: 第35回化学療法学会総会, 新薬シンポジウム(3), NY-198. p.151~158, 盛岡, 1988
 - 27) 清水喜八郎, 戸塚恭一, 熊田徹平, 片平潤一, 深田智子: 化学療法の今後への展望. 臨床と研究 756: 1~9, 1988
 - 28) GUDMUNDSSON S, VOGELMAN B, CRAIG W: The *in vivo* Postantibiotic effect (PAE) for newer antimicrobials. 24th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 8~10, 1984, Washington, D.C. Abstract 1120, 289

CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIMICROBIAL PYRIDONECARBOXYLIC ACIDS (I): COMPARATIVE STUDY ON PHARMACOKINETICS IN HEALTHY HUMANS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY

MITSUYOSHI NAKASHIMA*, TOSHIHIKO UEMATSU, MITSUTAKA KANAMARU and HIDEO NAGANUMA

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine, 3600

Handa-cho, Hamamatsu-City 431-31, Japan

*Corresponding author

We compared the pharmacokinetics of eight synthetic antimicrobial quinolone derivatives available in Japan, two of which were already used in clinics. The average time course of serum concentrations after a single oral dose of each drug (normalized to 200mg) varied considerably from agent to agent. The area under the serum concentration curve (AUC) and the maximum serum concentration (C_{max}) showed 10- and 6-fold differences among the drugs, of which fleroxacin had the largest AUC and highest C_{max} . The time required to reach the maximum serum concentration ranged from 1 to 4 h. The cumulative urinary recovery of unchanged drug showed also a 10-fold difference among the drugs, of which ofloxacin had the highest (84% of the dose). The time for which the serum concentration of each derivative exceeded the MIC_{50} or MIC_{90} of representative strains of clinically isolated bacteria, such as *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, was also examined. Although tosufloxacin had the lowest serum concentration, levels, this was above the MIC_{50} for more than 3 h against all strains of bacteria tested. Notably, the *in vitro* antimicrobial activity of tosufloxacin was from one to thirty times greater than those of the other derivatives. Although lomefloxacin showed a serum level about 4 times higher than that of tosufloxacin, and the calculated duration above the MICs for lomefloxacin was shorter than that of tosufloxacin, the former was nevertheless more effective than the latter. This upholds the importance of detailed pharmacokinetic considerations and *in vivo* pharmacodynamics in order to estimate clinical efficacy.