

Teicoplanin の臨床第 I 相試験および histamine 遊離に関する検討

中 島 光 好

浜松医科大学薬理学教室*

金 丸 光 隆

新風会丸山病院 (現: 志都呂クリニック)

澤 居 米 市・橋 本 泰 行

マリオン・メレル・ダウ株式会社開発研究所枚方センター

新注射用抗生物質 teicoplanin (TEIC) の安全性および体内動態を検討する目的で、健常成人男子を対象として3つの試験を実施した。いずれの試験でも薬剤は30分間で点滴静注した。

試験1: 各群5例の被験者に2, 4, 8 mg/kgの単回投与および4 mg/kg 1日1回7日間の反復投与を行った。安全性については、反復投与でGOT, GPT, γ -GTPの上昇が認められ5回で投与を中止した1例を除き特記すべき異常は認められなかった。上記異常は投与中止約2週後に正常値に復した。2, 4, 8 mg/kg 単回投与後の血漿中ピーク濃度は各々17.0, 34.4, 71.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後3相性の消失を示し、終末消失半減期は46.08~55.88時間であった。尿中には96時間以内に45.6~54.0%が排泄され、糞中への排泄は極めて少なかった。反復投与では各投与24時間後の血漿中濃度は徐々に上昇し、投与5~6回目ではほぼ定常状態に達し、最終投与24時間後では7.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。反復投与時の全データを用いて得られた速度論的パラメータは単回投与時と極めて類似していた。最終投与後6日目までの尿中排泄率は62.2%であった。

試験2: 3例の被験者に1回400 mgを初日のみ2回, 2~5日目は1日1回400 mg反復投与した。投与期間中は安全性に関して特記すべきものはなかったが、投与終了後に1例で扁桃腺の腫脹、咳、発熱に続いてGOT, GPT, LDHの軽度上昇が認められた。血漿中trough levelは、初回投与12時間後のloading doseにより速やかに上昇し、以後反復投与により10.3~12.2 $\mu\text{g/ml}$ が維持された。最終投与後9日目までの尿中排泄率は78.8%であった。

試験3: 6例の被験者に400 mgを単回投与し、血漿中histamine濃度の変動について検討した。1例で薬剤投与以外の要因によると思われる軽度上昇が一過性に認められたが、他の5例では全く変動は認められず、本剤はhistamine遊離にはほとんど影響を及ぼさないものと考えられた。

Key words: Teicoplanin, 臨床第 I 相試験, 血中 histamine 濃度

Teicoplanin (TEIC) はマリオン・メレル・ダウ株式会社において開発された新規グリコペプチド系注射用抗生物質である。本剤は好気性、嫌気性のグラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示し、近年臨床問題となっている methicillin 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) をはじめとする多剤耐性菌に対する抗菌力も強く、その作用は殺菌的である¹⁻⁶⁾。本剤は、各種動物を用いた毒性試験等の成績より安全性が確認され⁷⁾、欧米で広く臨床試験が実施されている^{8,9)}。

我々は本邦において健常成人男子を対象として、安全性

および薬物体内動態の検討を目的とした第 I 相臨床試験 (試験1)、次いで臨床用量を用いた主に薬物体内動態の検討を目的とした追加試験 (試験2)、さらに histamine 遊離に関する検討を目的とした試験 (試験3) の3つの試験を実施したので報告する。

試験1は新風会丸山病院、試験2および試験3は志都呂クリニックにおいて、それぞれ院内倫理委員会の承認を得て実施された。試験期間は、試験1は1986年12月~1987年3月、試験2は1990年4月~5月、試験3は1992年9月であった。

I. 試験方法

<試験 1>

1. 被験者

試験に先立ち、薬剤の薬理作用および副作用、試験の方法および内容などについて十分な説明を行ったのち文書にて同意が得られ、試験前の諸検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、心電図、聴力検査など）で試験に適すると判断された健康成人男子を被験者とした。本試験では Table 1 に示したように 1 群 5 例の計 20 例を被験者とした。

2. 投与量および投与方法

薬剤は TEIC 200 mg (力価) パイアルを用い、生理食塩液 200 ml に用時溶解して 30 分間で点滴静注した。

1) 単回投与試験

初回投与量は、本邦での臨床期待用量 (4~8 mg/kg) の 1/2 に相当する 2 mg/kg とし、安全性を確認した後、4 mg/kg、8 mg/kg の順に増量を行った。

2) 反復投与試験

単回投与試験が終了後、1 日 1 回 4 mg/kg を 7 日間投与した。

3. 検査項目および試験スケジュール

検査項目および各投与群の試験スケジュールは Table 2, Fig. 1-1 および 1-2 に示すとおりであった。

4. 血漿中、尿中および糞便中 TEIC 濃度測定

Fig. 1-1 および 1-2 に示すスケジュールに従い採取した血漿、尿および糞便検体について TEIC 濃度を測定した。

血液試料は採血後直ちに冷却遠心分離して血漿を分離し、尿試料は尿量を測定した後その一部を、また糞便試料は重量測定後内容物が均一化するよう十分攪拌した後その一部を採取し、直ちに測定時まで凍結保存した。

血漿中、尿中および糞便中 TEIC 濃度は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌、Mueller Hinton II agar を検定培地とする agar well 法¹⁰⁾で測定した。測定限界は血漿および尿でそれぞれ 0.6 および 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 、糞便で 2.5 $\mu\text{g/g}$ であった。

5. 薬物速度論的解析

血漿中 TEIC の速度論的パラメータは非線型最小二乗プログラム MULTI¹¹⁾を用いて、持続注入過程のある open 3-compartment model にあてはめて求めた。重みは $y=1/Cp^2$ とした。また、non-compartmental パラメータについても通常の方法¹²⁾で算出した。反復投与試験については初回より最終採血時点までのすべてのデータを用いてあてはめを行った。

6. 腸内細菌叢検索

反復投与試験の薬剤投与前、最終投与日および投与終了 3 週後の早朝自然排泄便を試料とし、その一部を岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設に輸送し、糞便中の細菌叢の変動を検討した。

<試験 2>

1. 被験者

試験 1 と同様に同意が得られ、事前の臨床検査で適格と判断された Table 1 に示す健康成人男子 3 例を被験者とした。

2. 投与量および投与方法

1 回 400 mg を初日のみ 2 回、2~5 日目は 1 日 1 回 400 mg 反復投与した。なお、薬剤は TEIC 200 mg (力価) パイアルを用い、生理食塩液 100 ml に用時溶解して 30 分間で点滴静注した。

3. 検査項目および試験スケジュール

検査項目および試験スケジュールは Table 2 および Fig. 2 に示すとおりであった。

4. 血漿中および尿中 TEIC 濃度測定

Fig. 2 に示すスケジュールに従い採取した血漿および尿検体を用い試験 1 と同様に行った。

Table 1. Background of volunteers

Study		Dose	No. of subjects	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)
Study 1	Single dose	2 mg/kg	5	25~32 (27.4)	50.0~66.5 (59.5)	167.2~170.0 (168.4)
		4 mg/kg	5	23~32 (27.6)	59.2~76.6 (67.6)	166.7~182.2 (172.8)
		8 mg/kg	5	25~31 (28.0)	57.5~73.8 (65.8)	162.7~173.1 (168.3)
	Multiple dose	4 mg/kg/day×7 days	5	26~39 (35.2)	51.0~75.0 (62.8)	165.5~179.0 (171.4)
Study 2	Multiple dose	400 mg×2/day×1day →400 mg×1/day×4 days	3	22~31 (27.0)	60.0~74.0 (67.3)	169.5~179.5 (173.3)
Study 3	Single dose	400 mg	6	23~36 (31.0)	54.2~81.9 (62.6)	162.8~182.8 (170.8)

Table 2. Items observed

	Study 1	Study 2	Study 3
Skin reaction test	prick test		
Symptoms	clinical symptoms		
Physical examination	audiometry, ECG, blood pressure, pulse rate, body temperature		
			respiration rate
Hematology	RBC, WBC, differential WBC, Hb, Ht, platelet		
Serum-biochemistry	total protein, total cholesterol, total bilirubin, albumin, glucose, ALP, S-GOT, S-GPT, γ -GTP, uric acid, BUN, creatinine, CRP, Na, K, Cl, Ca, P		
	A/G, LDH, triglycerides, direct bilirubin		A/G, LDH, CO ₂
Urinalysis	pH, specific gravity, glucose, protein, bilirubin, urobilinogen, sediments, occult blood		
	NAG, α_1 -microglobulin		acetone
Immunological test	IgE and IgG antibody titer to teicoplanin		lymphocyte stimulation test
Pharmacokinetics	teicoplanin concentration in		
	plasma, urine and feces*	plasma and urine	plasma
Others	fecal microflora**		histamine concentration in plasma

* Only for single administration study (8 mg/kg)

** Only for multiple administration study

5. 薬物速度論的解析

試験1と同様に行った。

<試験3>

1. 被験者

試験1と同様に同意が得られ、事前の臨床検査で適格と判断された Table 1 に示す健康成人男子6例を被験者とした。

2. 投与量および投与方法

400 mg を単回投与した。使用薬剤および投与方法は試験2と同様であった。

3. 検査項目および試験スケジュール

検査項目および試験スケジュールは Table 2 および Fig. 3 に示すとおりであった。

4. 血漿中 TEIC および histamine 濃度測定

Fig. 3 に示すスケジュールに従い採取した血漿検体を用い、TEIC 濃度は試験1と同様に測定し、histamine 濃度は株式会社エスアールエルにおいて radioimmunoassay 法を用いて測定した。

II. 試験成績

<試験1>

1. 安全性

1) 副作用および臨床検査値異常

2, 4 および 8 mg/kg の単回投与試験ではいずれの用量についても自・他覚症状、理学検査および臨床

検査に本剤に起因すると思われる異常は認められなかった。4 mg/kg の反復投与試験では自・他覚症状および理学検査に異常は認められなかったが、臨床検査において1例で Fig. 4 に示すように4回目投与の24時間後に GOT, GPT, γ -GTP の軽度上昇が認められたため5日間で投与を中止した。これらの異常は投与中止約2週後に正常値に復したが、本剤との関連性は否定できなかった。

2) 血清抗体価

本剤に対する血清抗体価を ELISA 法を用いて検討したが、本剤投与前後で血清抗体価の上昇は全く認められなかった。

3) 腸内細菌叢

反復投与試験において実施した腸内細菌叢の検索では、本剤投与による影響は特に認められなかった。詳細については加藤ら¹³⁾が別報にて報告する。

2. 薬物体内動態

1) 単回投与試験

Table 3 および Fig. 5 に単回投与時の平均血漿中濃度推移を、Table 4 に薬物速度論的パラメータを示した。血漿中濃度は投与終了時(30分)に、2, 4 および 8 mg/kg 投与でそれぞれ 17.0, 34.4 および 71.8 μ g/ml のピーク濃度に達し、以後3相性の消失を示した。投与後初期の血漿中からの消失は比較的速く、分

Time	day	h	~-1	1										2	3	4	5	14
			Pre	0	0.5	0.75	1	2	3	4	6	8	12	24	48	72	96	
Teicoplanin D.I.				▨														
Prick test			○															
Antibody titer	○																	○
Audiometry	○																	
ECG	○		○											○				
Blood pressure	○		○						○					○				
Pulse rate	○		○						○					○				
Body temperature	○		○						○			○		○				
Symptoms	○		○	-----														
Hematology	○		○															
Biochemistry	○		○											○				
Urinalysis	○		○											○				
Blood sampling				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Urine sampling			○	-----														
Feces sampling*			○	-----														

* Only for 8 mg/kg

Fig. 1-1. Time schedule of Study 1 (single administration)

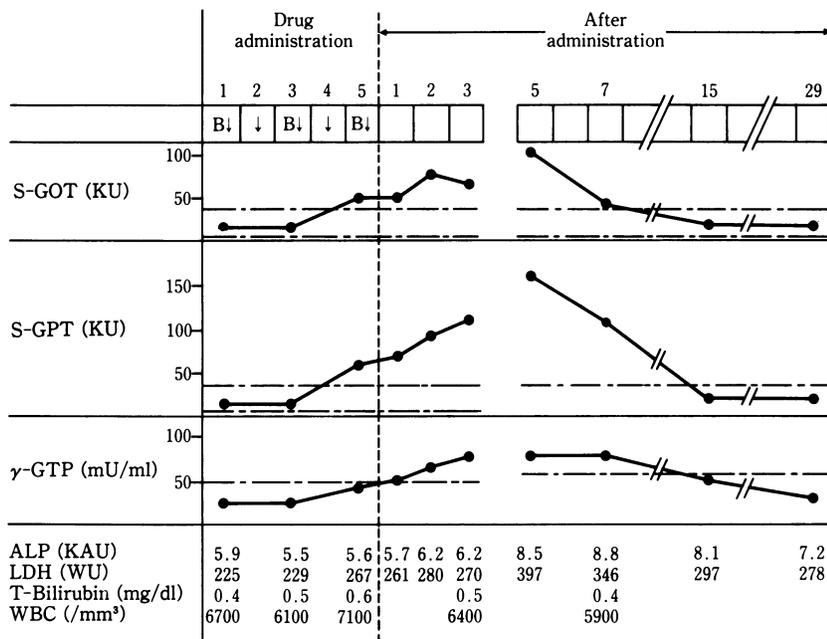
Time	day	h	~-1	1										2~6				7				8	9~13	20	28		
			Pre	0	0.5	1	2	4	6	8	12	0	0.5	2	12	0	0.5	1	2	4	6	8	12	0	0		
Teicoplanin D.I.				▨										▨				▨									
Prick test			○																								
Antibody titer	○																									○	
Audiometry	○																										
ECG	○		○										◎														
Blood pressure	○		○										◎														
Pulse rate	○		○										◎														
Body temperature	○		○			○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Symptoms	○		○	-----																							
Hematology	○		○																								
Biochemistry	○		○										◎														
Urinalysis	○		○																								
Fecal microflora	○		○																								
Blood sampling				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Urine sampling			○	-----																							

◎ : Only for 3rd and 5th day

Fig. 1-2. Time schedule of Study 1 (multiple administration)

布半減期 $t_{1/2\alpha}$ は 0.37~0.53 h, そして $t_{1/2\beta}$ は 3.29~4.72 h であった。しかし, その後, 終末消失半減期 ($t_{1/2\gamma}$) 46.08~55.88 h と極めて緩やかに消失した。モデルあてはめより得られた central com-

partment の分布容積 (V_c), 定常状態における分布容積 (V_{ss}) はそれぞれ 0.09~0.11 l/kg および 0.76~0.90 l/kg, また全身クリアランス (CLs) は 13.7~14.4 ml/h/kg といずれも投与量によらずほぼ



B: Before

Fig. 4. Laboratory findings (36 years, M, 54.8 kg)

Table 3. Plasma concentration of teicoplanin after single administration (Study 1)

Time(h) Dose	0.5	0.75	1	2	3	4	6	8	12	24	48	72	96
2 mg/kg (n=5)	17.0 ±0.87	12.2 ±1.35	10.1 ±0.97	6.25 ±0.61	4.72 ±0.40	3.72 ±0.23	2.90 ±0.32	2.41 ±0.19	1.99 ±0.11	1.22 ±0.09	0.80 ±0.05	0.58 ±0.04	0.45 ±0.03
4 mg/kg (n=5)	34.4 ±2.68	24.5 ±1.38	21.1 ±1.18	12.6 ±1.13	9.85 ±0.95	8.12 ±0.77	6.30 ±0.50	5.28 ±0.32	4.17 ±0.19	2.66 ±0.10	1.74 ±0.07	1.19 ±0.10	0.88 ±0.09
8 mg/kg (n=5)	71.8 ±6.92	49.8 ±6.65	40.5 ±6.36	24.6 ±4.73	19.2 ±2.98	16.0 ±2.36	12.1 ±2.00	10.5 ±1.81	8.14 ±1.04	5.38 ±0.74	3.61 ±0.42	2.65 ±0.24	1.98 ±0.29

μg/ml, Mean ± SD

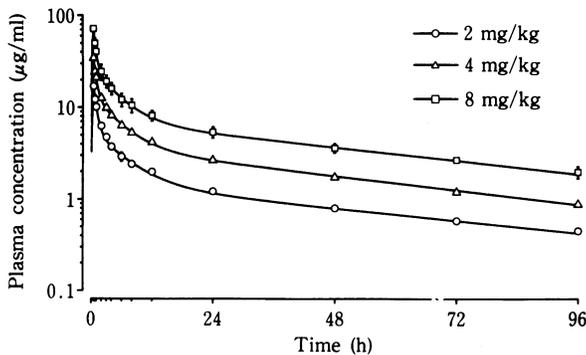


Fig. 5. Plasma concentration of teicoplanin after single administration (Study 1)

Table 4. Parameter estimates of teicoplanin after single and multiple administrations (Study 1 and 2)

	Study 1						Study 2	
	Single dose			Multiple dose			Multiple dose	
	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	4 mg/kg × 7 times	400 mg × 6 times			
A ₁	14.93 ± 1.83	30.10 ± 2.60	68.39 ± 8.58	30.88 ± 6.82	56.20 ± 8.37			
A ₂	4.20 ± 1.05	10.00 ± 2.67	20.59 ± 1.62	6.59 ± 2.24	10.45 ± 1.08			
A ₃	1.47 ± 0.17	3.65 ± 0.28	7.12 ± 0.80	2.36 ± 0.59	2.94 ± 0.27			
R ₁	1.517 ± 0.760	1.748 ± 0.447	2.048 ± 0.639	1.601 ± 0.455	1.154 ± 0.269			
R ₂	0.166 ± 0.063	0.200 ± 0.028	0.216 ± 0.041	0.121 ± 0.056	0.074 ± 0.023			
R ₃	0.013 ± 0.002	0.015 ± 0.002	0.014 ± 0.002	0.010 ± 0.002	0.008 ± 0.001			
T _{1/2α}	0.53 ± 0.19	0.42 ± 0.12	0.37 ± 0.11	0.46 ± 0.13	0.62 ± 0.13			
T _{1/2β}	4.72 ± 1.94	3.52 ± 0.53	3.29 ± 0.57	6.62 ± 2.73	9.89 ± 2.60			
T _{1/2γ}	55.88 ± 6.82	46.08 ± 5.72	51.40 ± 6.31	71.98 ± 16.59	85.68 ± 12.74			
K ₁₂	0.724 ± 0.408	0.807 ± 0.238	0.994 ± 0.368	0.894 ± 0.206	0.653 ± 0.139			
K ₂₁	0.522 ± 0.269	0.662 ± 0.194	0.708 ± 0.177	0.437 ± 0.170	0.276 ± 0.084			
K ₁₃	0.270 ± 0.117	0.295 ± 0.035	0.372 ± 0.112	0.239 ± 0.117	0.162 ± 0.045			
K ₃₁	0.045 ± 0.011	0.057 ± 0.009	0.057 ± 0.010	0.035 ± 0.014	0.020 ± 0.005			
K ₁₀	0.135 ± 0.027	0.142 ± 0.010	0.148 ± 0.021	0.127 ± 0.028	0.126 ± 0.021			
V _c	0.109 ± 0.013	0.102 ± 0.011	0.093 ± 0.008	0.116 ± 0.025	0.094 ± 0.010			
V _{ss}	0.895 ± 0.072	0.757 ± 0.041	0.816 ± 0.107	1.131 ± 0.238	0.974 ± 0.070			
AUC	154.58 ± 11.70	309.06 ± 23.67	658.73 ± 84.55	314.38 ± 30.89	561.11 ± 104.86			
CL _s	14.44 ± 1.17	14.44 ± 1.06	13.68 ± 1.88	14.24 ± 1.53	11.68 ± 1.05			
V _{ss(0-∞)} *	0.863 ± 0.072	0.728 ± 0.043	0.791 ± 0.108					
AUC _(0-∞) *	157.47 ± 11.94	314.69 ± 24.06	668.84 ± 86.94					
MDRT _(0-∞) *	61.08 ± 6.01	51.63 ± 5.76	59.00 ± 7.55					
CL _(0-∞) *	14.18 ± 1.15	14.18 ± 1.03	13.48 ± 1.88					

*Non-compartmental parameters obtained from 0 h to infinity

Mean ± SD

Table 5. Urinary excretion of teicoplanin after single administration (Study 1)

Dose		Time (h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	24~48	48~72	72~96
2 mg/kg (n=5)	Concentration (µg/ml)		137.5 ±23.59	72.93 ±9.75	45.27 ±3.95	23.28 ±11.44	20.74 ±3.92	16.79 ±5.33	8.81 ±1.01	9.46 ±1.09	5.72 ±0.95
	Cumulative excretion (%)		6.8 ±0.6	10.7 ±1.0	13.1 ±1.2	15.1 ±1.4	18.0 ±2.2	24.3 ±3.5	34.9 ±4.5	41.0 ±4.7	45.6 ±4.7
4 mg/kg (n=5)	Concentration (µg/ml)		241.7 ±92.19	175.4 ±39.06	72.54 ±27.23	44.14 ±28.48	35.78 ±11.73	44.41 ±5.08	20.46 ±2.41	17.88 ±2.72	14.90 ±1.66
	Cumulative excretion (%)		8.9 ±1.0	13.3 ±1.2	16.5 ±1.3	19.0 ±2.0	22.9 ±2.6	29.4 ±3.0	39.7 ±3.5	46.8 ±4.4	51.9 ±5.1
8 mg/kg (n=5)	Concentration (µg/ml)		586.1 ±183.66	273.0 ±76.82	139.7 ±30.94	75.15 ±43.61	71.53 ±44.77	83.17 ±22.82	34.08 ±7.56	22.67 ±5.23	20.90 ±5.36
	Cumulative excretion (%)		8.9 ±1.4	13.0 ±1.6	16.3 ±1.9	18.7 ±2.4	22.0 ±2.9	28.9 ±3.4	41.3 ±4.4	48.7 ±4.8	54.0 ±4.9

Mean ± SD

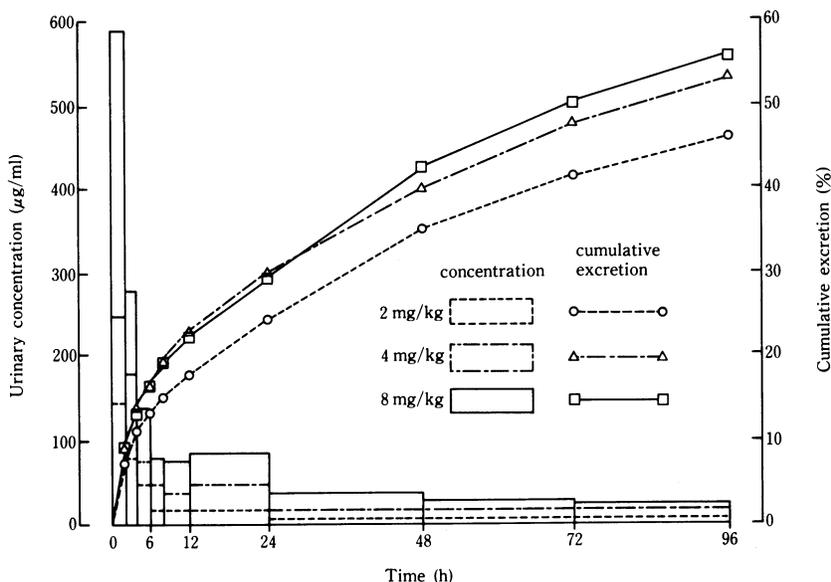


Fig. 6. Urinary excretion of teicoplanin after single administration (Study 1)

らに、尿中排泄量 (0-∞)/non-compartment model による AUC (0-∞) より算出した腎クリアランス (CL_R) は、それぞれ 7.8, 9.2 および 8.7 ml/h/kg であった。

8 mg/kg 投与時の糞中排泄は投与後 3 日間で投与量の 0.04~0.45 % と非常に低かった。

2) 反復投与試験

血漿中濃度は、初回投与後ピーク濃度 30.5 µg/ml に達し、以後単回投与時と類似した濃度推移で減少し、投与後 24 時間値 (2 回目投与直前, trough level) は 2.5 µg/ml であった。反復投与により trough level は次第に増加し、投与 5~6 回でほぼ定常状態に達し、

最終投与後 24 時間値 (初回投与後 168 時間) は 7.2 µg/ml であった (Table 6, Fig.7)。初回投与より最終投与後 144 時間までのすべてのデータを用いた、反復投与による 3-compartment model へのあてはめより得られた速度論的パラメータを Table 4 に示した。t_{1/2γ} は 72.0 h と単回投与に比較して長かったが、その他のパラメータは V_{ss} が 1.13 l/kg と若干高いことを除き、単回投与時と極めて類似した結果が得られた。また、あてはめ結果が用いたすべてのデータによく fit したことより、反復投与による TEIC の体内動態に対する影響はないと考えられた。

最終投与後 120~144 時間の尿中濃度は 22.1 µg/ml

Table 6. Plasma concentration of teicoplanin after multiple administration (4 mg/kg/day×7 days ; Study 1)

Time (h)	0.5	1	2	4	6	8	12	24	48	72	96	120	144
Concentration (μg/ml)	30.5 ±7.01	18.3 ±3.30	10.5 ±2.76	6.99 ±1.62	5.57 ±1.20	4.70 ±0.91	3.63 ±0.56	2.53 ±0.26	4.04 ±0.48	5.44 ±0.68	6.26 ±0.63	6.55 ±0.55	7.04 ±0.70
Time (h)	144.5	145	146	148	150	152	156	168	192	216	240	264	288
Concentration (μg/ml)	37.68 ±5.52	23.0 ±3.13	16.1 ±1.63	13.3 ±1.72	11.3 ±1.41	10.6 ±1.28	9.20 ±0.84	7.23 ±0.72	5.64 ±0.56	4.41 ±0.48	3.39 ±0.53	2.71 ±0.49	2.21 ±0.43

Mean ± SD

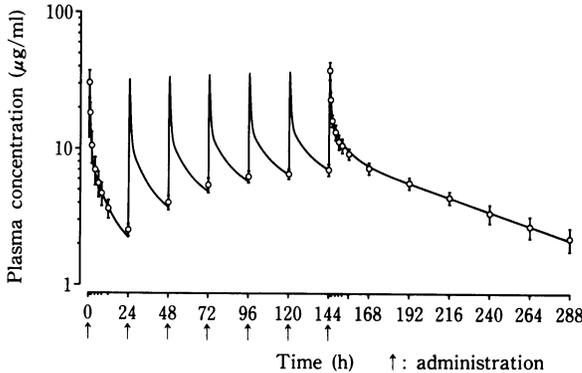


Fig. 7. Plasma concentration of teicoplanin after multiple administration (4 mg/kg/day×7 days ; Study 1)

と高く、初回投与後288時間までの全投与量に対する累積排泄率は62.2%であった (Table 7, Fig. 8)。最終投与24時間以後の排泄半減期は69.0hで、次より推定した CL_R は9.2 ml/h/kgであった。

尿中排泄量 (144 h-∞)/non-compartment model による AUC (144 h-∞)

<試験2>

1. 安全性

本剤投与期間中はいずれの症例においても自・他覚症状、理学検査および臨床検査に異常は認められなかった。

しかし、被験者1例で投与終了5日目、2時間のテニスを行った後、扁桃腺の腫脹を認め、翌6日目に、急激に発熱し、頭痛、疲労感、咳を伴った。発熱は翌日より39°C台に達したが、2,3日で軽快に向かい13日目までには無処置にて消失した。また、翌14日目の検査で軽度のGOT (32 IU/l)、GPT (42 IU/l)、LDH (441 IU/l)の上昇が認められ、21日目にはGOT (24 IU/l)、GPT (62 IU/l)、LDH (431 IU/l)と推移し、30日目には正常値に復した (Fig. 9)。

発熱については、扁桃腺の腫脹、頭痛、咳などの臨床症状より、風邪と考えられた。その後の検査値異常に関しては、確かな原因は不明であるが、GPTの上昇は62 IU/lとわずかなものであり、また、投与終了3週間後の発現であることから、薬剤投与との関連はうすいと判断された。

2. 薬物体内動態

血漿中濃度は初回投与後12時間まで単回投与と同様比較的速やかに減少した。12時間後のloading doseによりtrough level (初回投与後24時間)は11.4 μg/mlに上昇し、以後反復投与により10.3~12.2 μg/mlの濃度が維持された (Table 8, Fig. 10)。モデルあてはめによる結果は、試験1の反復投与と同様用いたすべてのデータに良くfitし、 $t_{1/2\gamma}$ は85.7hであった (Table 4)。他のパラメータは CL_S および K_{10} を除く K_{13} 、 K_{31} 等の移行速度定数が低いが、単回投与時と類似した結果であった。

最終投与後216時間までの全投与量に対する累積尿中排泄率は78.8%であり (Table 9, Fig. 11)、試験1と同様に求めた排泄半減期、 CL_R はそれぞれ72.2

Table 7. Urinary excretion of teicoplanin after multiple administration (4 mg/kg/day × 7 days ; Study 1)

Time (h)	0~4	4~8	8~12	12~24	24~48	48~72	72~96	96~120	120~144
Concentration (μg/ml)	143.9 ±70.29	50.26 ±18.52	31.81 ±20.08	35.64 ±16.55	96.57 ±48.75	77.62 ±38.15	110.3 ±33.45	99.54 ±26.94	110.2 ±36.95
Cumulative excretion (%)	13.4 ±2.5	18.5 ±3.3	21.9 ±3.8	28.7 ±4.0	34.2 ±4.4	37.6 ±5.2	41.2 ±3.0	43.4 ±1.7	46.4 ±1.6

Time (h)	144~148	148~152	152~156	156~168	168~192	192~216	216~240	240~264	264~288
Concentration (μg/ml)	173.5 ±129.90	110.4 ±36.82	72.23 ±22.52	103.8 ±31.97	57.15 ±24.26	46.03 ±13.01	33.69 ±10.57	31.45 ±8.55	22.08 ±9.75
Cumulative excretion (%)	42.5 ±1.6	44.3 ±1.6	45.7 ±1.6	48.8 ±1.6	53.5 ±1.2	56.5 ±1.2	58.9 ±1.0	60.7 ±1.0	62.2 ±1.1

Mean ± SD

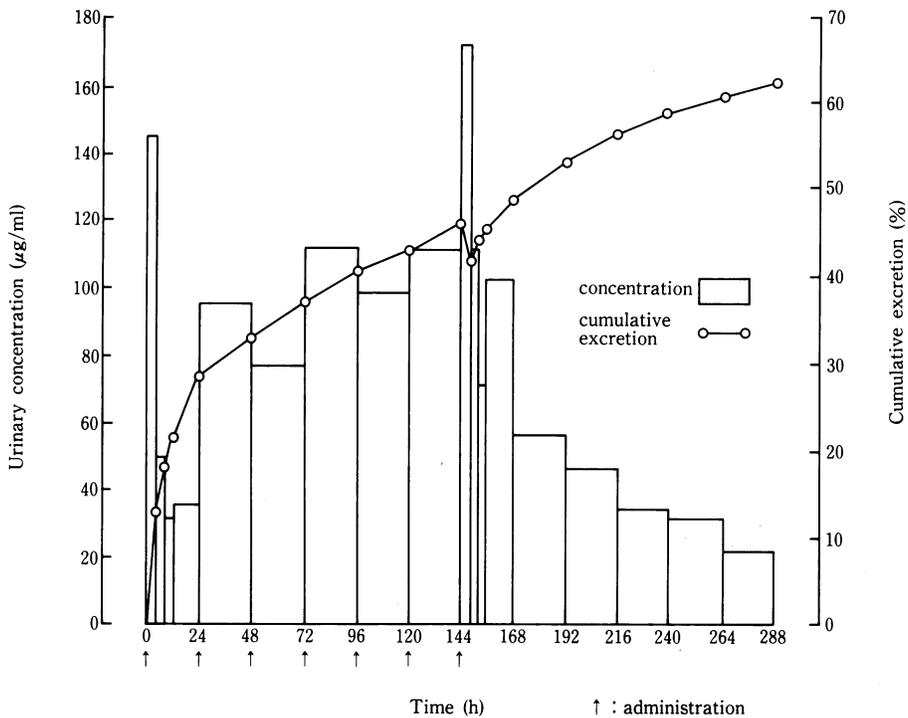


Fig. 8. Urinary excretion of teicoplanin after multiple administration (4 mg/kg/day × 7 days ; Study 1)

h, 8.6 ml/h/kg であった。

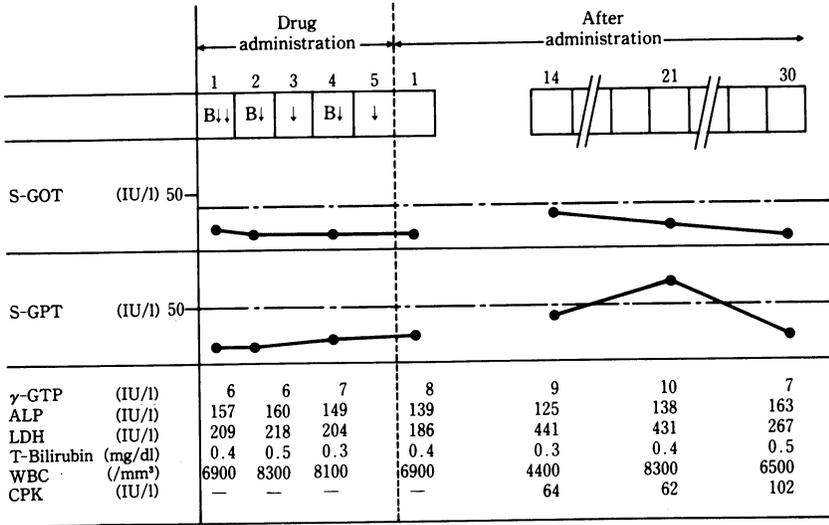
<試験 3 >

1. 安全性

いずれの症例においても自・他覚症状、理学検査および臨床検査に異常は認められなかった。

2. 血漿中 histamine 濃度

1例で投与終了の直後, 10, 60分後に各々0.58, 0.29, 1.55 ng/ml と若干の上昇が認められた。その他の5例では投与前後を通じて約0.1~0.2 ng/ml で推移し, 特に本剤投与による変動は認められなかった



B : Before

Fig. 9. Laboratory findings (23 years, M, 74 kg)

Table 8. Plasma concentration of teicoplanin after multiple administration (400 mg × 2/day × 1 day → 400 mg × 1/day × 4 days ; Study 2)

Time (h)	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	8.0	12.0	24.0	48.0	72.0	96.0
Concentration (μg/ml)	60.3 ±9.3	34.4 ±5.7	20.1 ±2.8	13.3 ±1.5	9.8 ±0.9	8.3 ±1.1	6.8 ±0.9	11.4 ±1.9	10.3 ±1.7	10.7 ±1.8	12.0 ±2.2
Time (h)	96.5	97.0	98.0	100.0	102.0	104.0	108.0	120.0	168.0	216.0	312.0
Concentration (μg/ml)	71.6 ±11.0	44.6 ±7.0	32.0 ±6.2	24.8 ±4.7	19.5 ±3.4	17.9 ±3.1	14.9 ±2.4	12.2 ±2.5	6.7 ±1.0	4.3 ±0.9	2.1 ±0.6

Mean ± SD

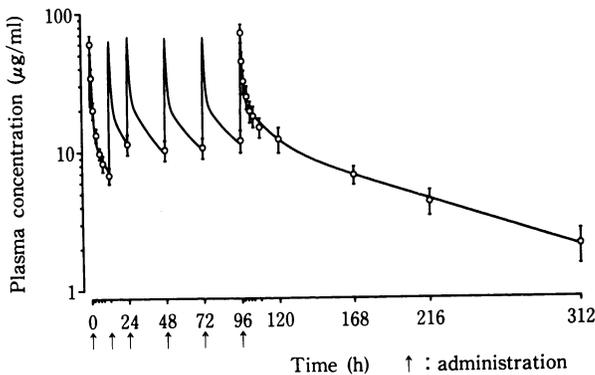


Fig. 10. Plasma concentration of teicoplanin after multiple administration (400 mg × 2/day × 1 day → 400 mg × 1/day × 4 days ; Study 2)

Table 9. Urinary excretion of teicoplanin after multiple administration
(400 mg × 2/day × 1 day → 400 mg × 1/day × 4 days ; Study 2)

Time (h)	0~4	4~8	8~12	12~24	24~48	48~72	72~96	96~100	100~104	104~108
Concentration (μg/ml)	283.3 ±35.1	76.0 ±31.7	36.9 ±12.4	182.0 ±54.8	232.8 ±18.5	148.9 ±14.8	220.6 ±39.9	534.5 ±116.3	273.0 ±47.9	206.3 ±15.8
Cumulative excretion (%)	17.4 ±1.1	23.5 ±2.4	27.8 ±2.9	31.6 ±3.8	44.4 ±3.2	50.5 ±3.4	55.2 ±3.0	50.6 ±2.8	53.1 ±2.8	55.0 ±2.9

Time (h)	108~120	120~144	144~168	168~192	192~216	216~240	240~264	264~288	288~312
Concentration (μg/ml)	129.5 ±39.9	97.5 ±30.2	83.3 ±32.5	63.7 ±5.0	47.5 ±12.0	38.3 ±1.1	25.3 ±7.9	18.9 ±5.5	15.9 ±1.4
Cumulative excretion (%)	59.4 ±2.6	64.9 ±2.2	68.8 ±2.0	71.6 ±2.0	73.8 ±2.0	75.5 ±2.2	76.8 ±2.3	77.9 ±2.4	78.8 ±2.5

Mean ± SD

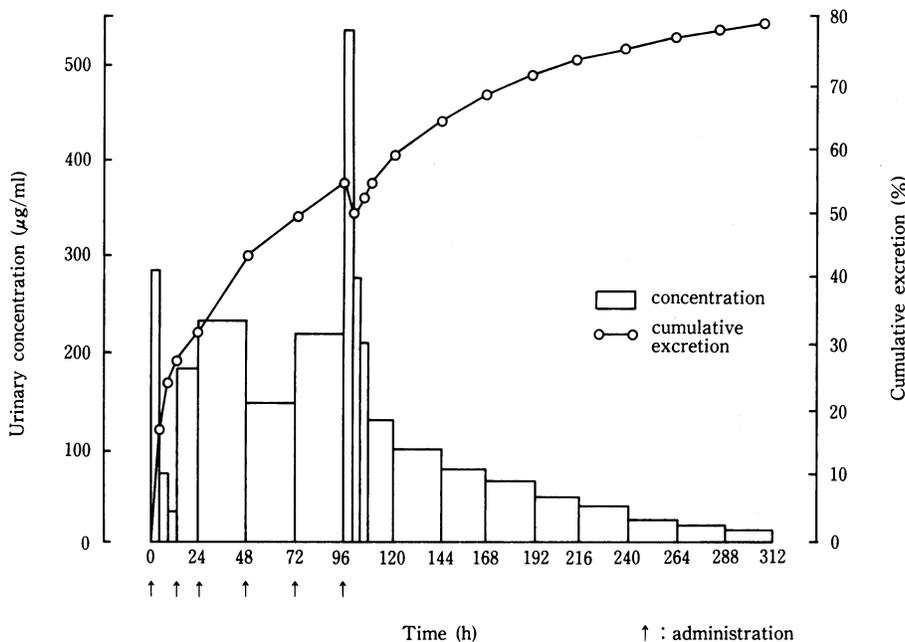


Fig. 11. Urinary excretion of teicoplanin after multiple administration
(400 mg × 2/day × 1 day → 400 mg × 1/day × 4 days ; Study 2)

(Table 10)。

3. 血漿中 TEIC 濃度

血漿中 TEIC 濃度は試験 1 の単回投与から予想される結果と極めて一致した推移を示し、投与終了直後では 69.9 μg/ml, 24 時間後では 4.7 μg/ml であった (Table 10)。

III. 考 察

TEIC はグラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示し、MRSA を含むグラム陽性菌感染症を対象として広く欧米で検討が行われ、その有効性が確認されている。本邦においても近年の MRSA 感染症の増加から、その臨床応用が期待されている薬剤である。我々は本邦

Table 10. Plasma concentrations of histamine and teicoplanin after single dose of 400 mg (Study 3)

	Subject No.	Time (min) after the start of administration						Time (min) after the end of administration						
		-60	-30	0	10	20	30	5	10	15	30	60	120	24 h
Histamine concentration (ng/ml)	1	0.18	0.13	0.11	0.14	0.11	0.58	0.11	0.29	0.11	0.11	1.55	0.12	0.10
	2	0.11	0.17	0.09	0.09	0.07	0.09	0.09	0.07	0.07	0.08	0.09	0.11	0.10
	3	0.08	0.09	0.11	0.09	0.09	0.10	0.10	0.08	0.09	0.10	0.10	0.09	0.08
	4	0.10	0.07	0.08	0.08	0.08	0.09	0.08	0.08	0.08	0.10	0.07	0.09	0.07
	5	0.12	0.13	0.10	0.12	0.11	0.11	0.13	0.12	0.13	0.16	0.12	0.16	0.09
	6	0.21	0.12	0.12	0.12	0.07	0.11	0.14	0.09	0.17	0.11	0.14	0.22	0.14
	Mean	0.13	0.10	0.10	0.11	0.09	0.18	0.11	0.12	0.11	0.11	0.35	0.13	0.10
SD	0.05	0.03	0.01	0.02	0.02	0.18	0.02	0.08	0.03	0.02	0.05	0.05	0.02	
Teicoplanin concentration (μ g/ml)	Mean	0	0	0	32.6	55.1	69.9	57.6	52.6	46.0	36.8	27.9	20.5	4.72
	SD				6.80	6.94	4.33	7.83	8.08	5.94	5.67	0.60	1.54	1.00

において健康成人男子を対象として、安全性および体内動態の検討を目的とした第 I 相臨床試験 (試験 1)、次いで臨床用量を用いた主に体内動態の検討を目的とした追加試験 (試験 2)、そして histamine 遊離に関する検討を目的とした試験 (試験 3) の 3 つの試験を実施した。

まず、本剤の臨床応用の第一段階として本邦での臨床期待用量 (4~8 mg/kg) の 1/2 に相当する 2 mg/kg を初回投与量とした 2, 4, 8 mg/kg の単回投与試験と 4 mg/kg の 7 日間反復投与試験 (試験 1) を実施した。その結果、安全性に関しては単回投与試験では特記すべきものは認められなかったが、反復投与試験では 1 例に GOT, GPT, γ -GTP の軽度上昇が認められ 5 日間で投与を中止した。これらの異常は中止後約 2 週で回復した。その他には副作用・臨床検査値異常は認められなかったことより、臨床検査値の変動に十分注意する限りにおいては次の段階に移行して臨床評価を進めることは特に問題ないと判断された。

その後、患者において臨床効果が検討され、1 日 200~400 mg を用いることにより十分な臨床効果が期待できることが明らかにされた。その用量の忍容性については欧米で既に確認されていたが、薬物体内動態についての情報は限られたものであったことから、新たに 1 回 400 mg を初日 2 回、その後 4 日間 1 日 1 回反復投与した際の薬物体内動態検討を目的とした試験を実施した (試験 2)。投与期間中には特に副作用・臨床検査値異常は認められなかったが、投与終了 1 週間後に 1 例で扁桃腺の腫脹、咳、発熱が発現し、3 週間後に軽度の GOT, GPT, LDH の上昇が認められた。今回の発熱は風邪に罹患したためと考えられたが、他の抗生物質では投与終了約 1 週後に遅延性のアレルギー反応として発熱が見られることがあり、本剤の使用

においてもこの点に留意する必要はあろう。その後の検査値異常に関しても薬剤との関連性はうすいと考えられた。

本剤と構造が類似している vancomycin (VCM) を短時間で静注すると histamine が遊離され、red man 症候群が発現することが知られている。TEIC の histamine 遊離能および red man 症候群の発現に関しては、既に米国において VCM との cross-over 比較試験で検討が行われている¹⁴⁾。それによれば、VCM 投与では血中 histamine 濃度の上昇に伴い red man 症候群の発現がほぼ全例 (11/12 例) で認められたが、TEIC 投与では血中 histamine 濃度の上昇や red man 症候群の発現は全く認められなかった。我々はこの結果を日本人で確認することを目的として 400 mg を単回投与した後の血中 histamine 濃度を測定した (試験 3)。被験者 6 例中 5 例では投与前後を通じて血中 histamine 濃度に変動はなかったが、1 例で投与終了の直後、10, 60 分後に各々 0.58, 0.29, 1.55 ng/ml と若干の上昇が認められた。しかし、一過性のものであり、米国での試験においてもプラセボとして生理食塩液を点滴静注した際にも同様の一過性の上昇が認められていることから、この上昇は薬剤投与以外の要因によるものと思われ、TEIC は histamine 遊離にはほとんど影響を与えないと考えられた。

体内動態に関しては、単回投与後の血漿中 TEIC は 2~8 mg/kg の範囲で、投与量に相関した濃度推移を示し、少なくともこの投与量の範囲で線型の体内動態を示すことが認められた。また、反復投与による体内動態の変化は認められなかった。TEIC の血中からの消失は非常に遅く、 $t_{1/2\gamma}$ は今回の単回投与試験で平均 46~56 h、反復投与試験で平均 72~86 h と、反復投与で長くなる傾向が見られた。外国での成績では、

sampling 期間の増加に伴い $t_{1/2\gamma}$ が長くなる傾向にあることが指摘されており、これは TEIC の組織への分布が非常に遅いことによるものと考えられている¹⁵⁾。また、TEIC の体内からの遅い消失は、deep compartment からの移行速度定数 K_{31} が central compartment からの移行速度定数 K_{13} に比較して小さいことにより、血漿蛋白への高い結合率¹⁶⁾と同様、組織への強い結合によるものと考えられる。さらに、central compartment からの消失速度定数 K_{10} との比較から、 K_{31} に関わる組織から循環系への遅い戻りが、血漿中からの消失の律速過程であると考えられる。

TEIC の尿中排泄率は単回投与で試験で 45~54%，反復投与で試験で 62~79% と、sampling 期間の増加に伴い増加する傾向が見られた。また、試験 2 では最終投与後 216 時間においても依然高い尿中濃度が観察された。Carver ら¹⁷⁾は TEIC 3 mg/kg を 21 日間投与した後の定常状態における腎クリアランス (CL_{RSS}) はその時の全身クリアランス (CL_{TSS}) の約 98% と、非常に高いことを報告している。このことより、今回の試験における糞中排泄がほとんどないことと併せて、TEIC の体内からの消失はその大部分が腎排泄によるものと考えられる。

Rowland¹⁵⁾は、欧米での TEIC の単回および反復投与試験の結果を概括して、sampling 期間により数値の偏りが見られるが V_c は 0.05~0.1 l/kg、 V_{ss} は 0.5~1 l/kg、また CL_s は 6~16 ml/h/kg であったと報告している。今回の試験結果は V_{ss} 、 CL_s が若干高い傾向にあるがいずれもほぼ報告値の範囲であり、日本人における TEIC の体内動態は欧米人のそれと差はないものと考えられた。

さらに、単回投与の結果から推定されるとおり、投与初期の loading dose により trough level は速やかに定常状態に達することより、臨床における血漿中濃度の速やかな立ち上げに loading dose が有効な手段であることが確認された。

文 献

- 1) 井上松久, 長曾部紀子, 野々山勝人: グラム陽性球菌に対する Teicoplanin の抗菌力とその基礎的検討。Chemotherapy 41 (S-2): 47~55, 1993
- 2) 井上邦雄, 井上松久, 三橋 進: 新規グリコペプチド系薬剤 Teicoplanin の細菌学的検討。Chemotherapy 41 (S-2): 1~9, 1993
- 3) 五島遼智子, 小川正俊, 金子康子, 辻 明良: Teicoplanin の細菌学的評価。Chemotherapy 41 (S-2): 18~24, 1993
- 4) 鈴木映子, 栗原京子, 横田 健: Teicoplanin の細菌学的検討。Chemotherapy 41 (S-2): 10~17, 1993
- 5) 西野武志, 藤井博昭, 永平和宏, 大槻雅子: Teicoplanin の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。Chemotherapy 41 (S-2): 62~77, 1993
- 6) 加藤直樹, 加藤はる, 田中保知, 田中香お里, 渡辺邦友, 上野一恵: 新 glycopeptide 系 抗 菌 薬 Teicoplanin の嫌気性菌に対する抗菌力。Chemotherapy 41 (S-2): 56~61, 1993
- 7) 齋藤 篤, 松本文夫: 第 39 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。Teicoplanin, 東京, 1992
- 8) Lewis P, Garaud J J, Parenti F: A multi-centre open clinical trial of teicoplanin in infections caused by Gram-positive bacteria. J Antimicrob Chemother 21(Suppl A): 61~67, 1988
- 9) Kulmala H K, Heilman C J, Kuzma R J, Sullivan W A, Stephens G J: A randomized, blinded, comparative study of teicoplanin versus vancomycin in the treatment of vascular-access-associated bacteremia/septicemia caused by Gram-positive bacteria (Protocol 102-009). Marriion Merrell Dow 社内資料 (NR-90-07)
- 10) 橋本泰行, 永富 光: Teicoplanin の生体試料中濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 41 (S-2): 78~87, 1993
- 11) 山岡 清: マイコンによる薬物体内動態解析法。p.79~123, 南江堂, 東京, 1984
- 12) Gibaldi M, Perrier D: Pharmacokinetics, 2nd ed., p.45~143, Marcel Dekker, Inc., New York, 1982
- 13) 加藤直樹, 加藤はる, 田中保知, 田中香お里, 渡辺邦友, 上野一恵: Teicoplanin のヒト糞便内細菌フローラに及ぼす影響。Chemotherapy 41 (S-2): 103~109, 1993
- 14) Sahai J, Healy D P, Shelton M J, Miller J S, Ruberg S J, Polk R: Comparison of vancomycin- and teicoplanin-induced histamine release and "red man syndrome". Antimicrob Agents Chemother 34: 765~769, 1990
- 15) Rowland M: Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet 18: 184~209, 1990
- 16) Assandri A, Bernareggi A: Binding of teicoplanin to human serum albumin. Eur J Clin Pharmacol 33: 191~195, 1987
- 17) Carver P L, Nightingale C H, Quintiliani R, Sweeney K, Stevens R C, Maderazo E: Pharmacokinetics of single- and multiple-dose teicoplanin in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 33: 82~86, 1989

Phase I clinical study on teicoplanin and investigation
of its histamine-releasing action

Mitsuyoshi Nakashima

Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

Mitsutaka Kanamaru

Shinpukai Maruyama Hospital

Yoneichi Sawai and Yasuyuki Hashimoto

R & D Hirakata Center, Marion Merrell Dow K.K.

In order to investigate the safety and pharmacokinetics of teicoplanin (TEIC), three studies were performed in healthy volunteers. In all studies, the drug was given intravenously for 30 min.

Study 1 : Single doses of 2, 4 and 8 mg/kg and a multiple dose of 4 mg/kg for 7 days were administered to 5 subjects in each dose group. No abnormal findings were observed except in one subject in the multiple dose group who showed slight increases in GOT, GPT, and γ -GTP. The peak plasma concentrations after single doses were dose related. The elimination half-lives were 46.08 to 56.88 h. Within 96 h, 45.6 to 54.0% of the drug was excreted into urine. Fecal excretion was extremely small. After multiple dosing, the plasma trough level gradually increased, reaching an almost steady state after 5 or 6 doses. Pharmacokinetic parameters were similar in the single and multiple dose studies.

Study 2 : To 3 subjects, a dose of 400 mg was given twice a day on the 1st day, then once a day for 4 days. No abnormal events were observed throughout the treatment period. However, 7 days after completion one subject showed swelling of tonsil, cough, and fever followed by slight increases in GOT, GPT, and LDH. The plasma trough level rapidly increased after a loading dose and was maintained at 10.3 to 12.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ thereafter.

Study 3 : A single dose of 400 mg was given to 6 subjects. No changes in plasma histamine concentration were observed except for a slight non-drug-related increase in one subject. It was considered that TEIC does not affect histamine release.