

ピリドンカルボン酸系抗菌薬の臨床薬理学的検討(3)

—ヒトでの薬物動態の比較および動物実験データから予測性の検討—

中島 光好・小菅 和仁^{a)}・梅村 和夫・滝口 祥令
近藤 一直・水野 淳宏・植松 俊彦^{b)}・渡辺 裕二

浜松医科大学薬理学教室*

^{a)}現: 浜松医科大学臨床薬理学教室^{b)}現: 岐阜大学医学部薬理学教室

(平成7年3月18日受付・平成7年5月8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種のピリドンカルボン酸系抗菌薬 temafloxacin (TMFX), grepafloxacin (GPFX), Y-26611, balofloxacin (BLFX), pazufloxacin (PZFX), NM 441, AM-1155 および DU-6859 a の健常人における体内動態の成績を, 市販の代表的薬剤 ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX) および sparfloxacin (SPFX) を対照として比較した。血中濃度から, TMFX, BLFX, AM-1155, DU-6859 a は OFLX に, Y-26611 は CPFX に, GPFX, NM 441 は SPFX にそれぞれ類似した推移を示した。PZFX は $t_{1/2}$ は短く C_{max} が高い新しいタイプの血中濃度推移であった。尿中回収率を比較すると, TMFX, BLFX, PZFX, AM-1155, DU-6859 a は OFLX に, Y-26611, NM 441 は CPFX に, GPFX は SPFX にそれぞれ類似した尿中排泄を示した。本系統薬の治療効果に重要な因子とされる AUC/MIC にもとづいたこれら薬剤の投与設計の結果, GPFX および NM 441 は, 体内動態の類似した SPFX と同様に投与回数の減少が可能であるが, NM 441 の場合には用量の増加が必要と考えられた。また, TMFX, BLFX および AM-1155 は OFLX と同じ用量で効果の増強が得られること, さらに DU-6859 a では減量が可能なこと, そして Y-26611 では増量の必要性が示唆された。実験動物での薬物速度論パラメータと健常人におけるそれとの関係について, 前報で検討した薬剤を加えた16剤での成績を Boxenbaum の方法で再度解析した。見かけの血漿クリアランス, 腎クリアランスおよび定常状態の見かけの分布容積のいずれにおいても, 検討したマウス, ラット, ウサギ, イヌおよびサル5種のうちウサギの値がヒトとよく相関した。一方, 消失相半減期はイヌの値のみヒトと有意な相関性を示した ($r=0.617$)。今回の検討により, あらたに開発される本系統薬剤のヒトにおける体内動態は, 適切な実験動物を選択し, 検討を加えることによりおおまかに推定でき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, アニマルスケールアップ, 投与設計

最近のピリドンカルボン酸系抗菌薬の開発は目覚ましい。より高い抗菌力を持ち薬物動態的に優れた新薬が次々と作られている。我々はすでに8種のピリドンカルボン酸系抗菌薬について健常人での薬物動態と抗菌力を比較し, 臨床での投与設計を行った¹⁾。さらに temafloxacin を加えた9種のピリドンカルボン酸系抗菌薬での動物実験データよりヒト体内動態の予測性の可能性²⁾を報告した。

今回, さきの8剤後, さらに8つの新しい薬剤の第1相臨床試験を当教室で行う機会を得た。そこで新8薬剤についてヒトでの体内動態を比較し, 各薬剤の特色を導き出すとともに抗菌力との対応により臨床応用に際しての投与設計を試みた。また, 動物実験の成績からヒトの体内動態の予測性について前報の薬剤も含めた計16薬剤について再度検討を加えた。

I. 実験材料および方法

1. 臨床治験

昭和63年6月から平成4年12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。

Temafloxacin³⁾(TMFX, 田辺製薬), grepafloxacin⁴⁾(GPFX, 大塚製薬) Y-26611⁵⁾(吉富製薬), balofloxacin⁶⁾(BLFX, 中外製薬), pazufloxacin⁷⁾(PZFX, 富士化学), NM441⁸⁾(日本新薬, 明治製薬), AM-1155⁹⁾(杏林製薬) および DU-6859 a¹⁰⁾(第一製薬)。

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200mgの空腹時1回

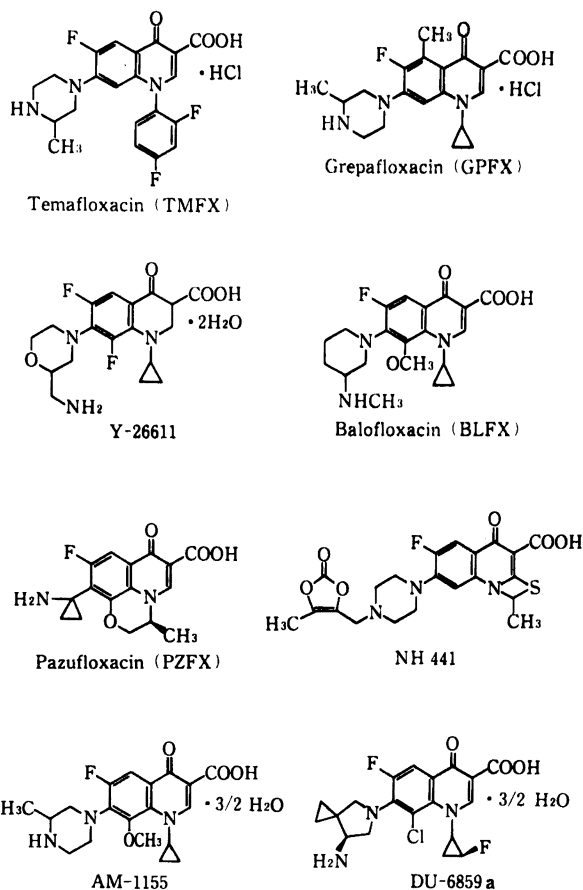


Fig. 1. Chemical structures of newly developed fluoroquinolones.

経口投与後の血中動態およびその解析値を用いた。なお、NM 441 は prodrug のため、その活性体である NM 394 の体内動態と比較したが、本試験中の表示は NM 441 で統一した。対照として、すでに上市されている ciprofloxacin (CPFX, バイエル), ofloxacin (OFLX, 第一製薬) および sparfloxacin (SPFX, 大日本製薬) の体内動態を既報の第 1 相試験の文献値より引用した¹¹⁻¹³。薬物速度論パラメーターは、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*, *Pseudomonas aeruginosa* およ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_{90} (*P. aeruginosa* の場合には用いる株により MIC_{90} が大きく変動するため MIC_{50} を使用) を基準とし、それぞれ文献値¹⁴⁻²¹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} または MIC_{90} を上回る Time above MIC (T>MIC)

に加え、本系統の薬剤の治療効果に重要な pharmacodynamic parameter とされている ACU/MIC²²⁻²⁴ を用いた。

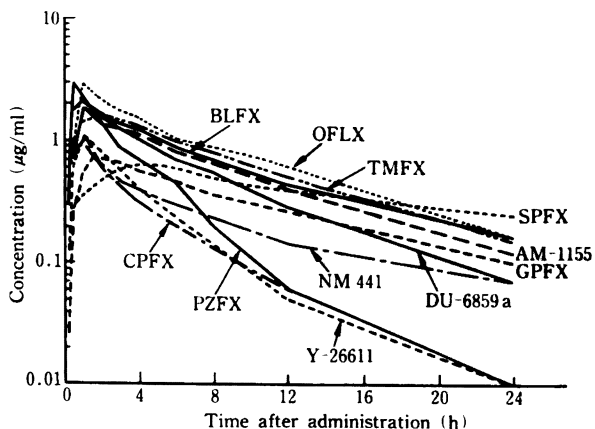
3. ヒトおよび実験動物における体内動態の比較

今回の検討した薬剤のうち TMFX を除く 7 剤の実験動物における体内動態値は既報の文献値より引用した²⁵⁻³¹。TMFX, CPFX, OFLX, SPFX, tosufofloxacin (TLFX), lomefloxacin (LMFX), feroxacin (FLRX), levofloxacin (LVFX) および amifloxacin (AMFX) の 9 剤の実験動物における体内動態値は我々の前報²⁾より引用した。薬剤により検討された動物種や実験方法が異なっているため、16 剤のうち 4 剤以上で経口投与時の体内動態がヒトと特定の動物種とで検討されているものを対象とした。ヒトの薬物速度論パラメータと実験動物のそれとの相関性は、Boxenbaum の方法³²⁾に準じて特定のパラメータ毎にその両対数をプロットし、回帰係数および相関係数を求めた。また、データの推計学的有意差検定は対応のある t-検定で行った。

II. 結 果

1. ヒト体内動態の比較

新規ピリドンカルボン酸誘導体 8 剤および対照剤 3 剤 (CPFX, OFLX, SPFX) を健康人に 200 mg 経口投与した時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。 C_{max} は PZFX がもっとも高く投与後 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 BLFX, DU-6859 a, AM-1155, TMFX, Y-26611, NM 441 の順で低くなりもっとも低かった GPFX では 0.68 $\mu\text{g/ml}$ と SPFX と同等であった。一方、 T_{max} は CPFX および OFLX と同様いずれの薬剤も投与後 2 時間を超えるものはなかった。 $t_{1/2}$ はいずれも SPFX より短い、その中では GPFX (11.1 時間) がもっとも長く、以下 NM 441, BLFX, AM-



BLFX: balofloxacin, OFLX: ofloxacin, TMFX: temafloxacin, SPFX: sparfloxacin, GPFX: grepafloxacin, CPFX: ciprofloxacin, PZFX: pazufloxacin

Fig. 2. Serum concentrations of fluoroquinolone derivatives after a single oral administration of 200 mg to healthy humans.

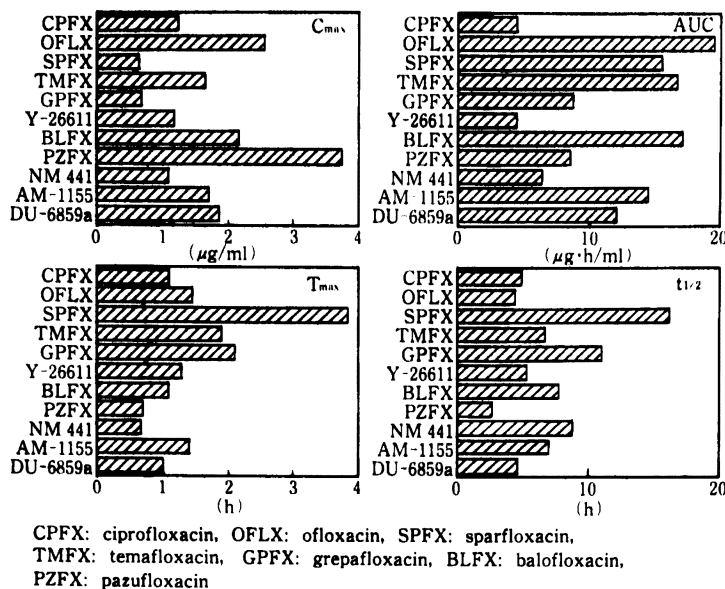


Fig. 3. C_{max} , T_{max} , AUC and $t_{1/2}$ values of newly developed fluoroquinolones.

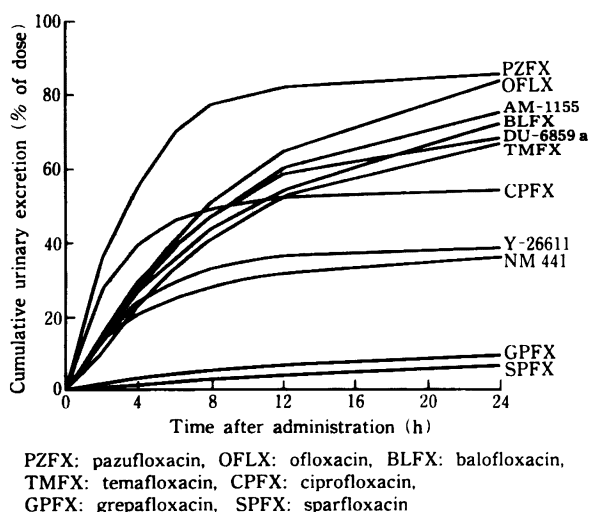


Fig. 4. Urinary excretion of fluoroquinolone derivatives after a single oral administration of 200 mg to healthy humans.

1155, TMFX, Y-26611, DU-6859 a の順で短くなり 4~9 時間の範囲であったが, PZFX は 2.7 時間であった。AUC は BLFX および TMFX が OFLX および SPFX とほぼ同等で, 以下 AM-1155, DU-6859 a, GPFX, PZFX, 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, BLFX, PZFX, AM-1155 および DU-6859 a が 67.0~85.5% と OFLX に匹敵する高い値を示した。Y-26611 および NM 441 の尿中回収率は CPFX より低く, GPFX は SPFX と同様もっとも低い値を示した。

2. 体内動態と抗菌力の関係

各薬剤の血中濃度と *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli* および *P. aeruginosa* に対する MIC_{90} (*P. aeruginosa* の場合のみ MIC_{50}) の関係のうち特に薬効と関連が深いとされるパラメータ, AUC/ MIC および $T > MIC$ について Fig. 5 に示した。各薬剤間の AUC/ MIC , $T > MIC$ の値の関係はいずれの菌においても同様に変動した。すなわち, *S. aureus* に対しては, GPFX, BLFX, AM-1155 および DU-6859 a の 4 剤が OFLX より大きい値を示し, TMFX, Y-26611 および PZFX 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-6859 a の値がもっとも大きく, TMFX, GPFX, BLFX および AM-1155 がそれに次ぎ SPFX と同等, Y-26611 および PZFX は OFLX および 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 を除きいずれでも高く, もっとも低い値を示した 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 および SPFX と同様血中濃度がピーク時にも MIC_{50} 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-6859 a がもっとも大きく, TMFX, GPFX, PZFX, NM 441 および AM-1155 が対照剤と同等で, Y-26611 および BLFX は小さい値を示した。

3. ヒトおよび実験動物における体内動態の比較

今回解析の対照とした新規ピリドンカルボン酸誘導体のヒトおよび動物における体内動態値を Table 1 に総括した。また, 比較の精度を増すために前報¹⁾で解析した同系統薬剤の成績を加え, 各種体内動態パラメータについてのヒトと各動物種の相関性を Table 2 に示した。

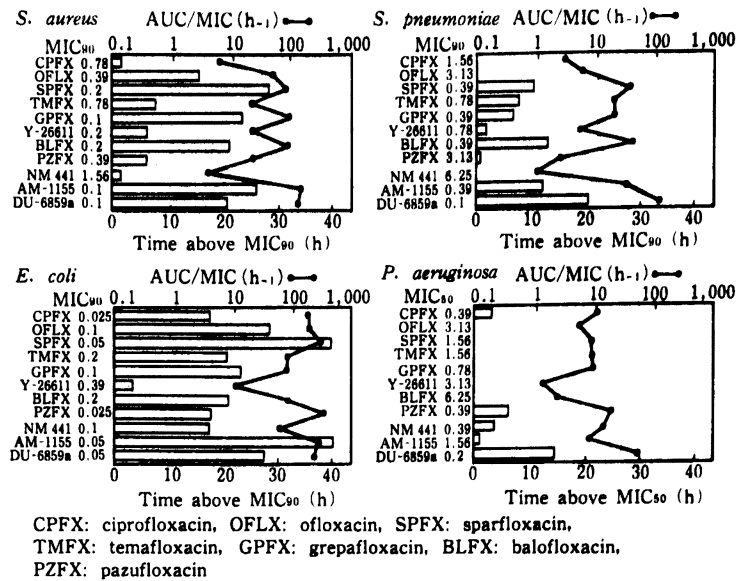


Fig. 5 Antibacterial activity, AUC/MIC and time above MIC of newly developed fluoroquinolones.

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およびウサギであった (r 値がそれぞれ0.914および0.915)。CLrについては、ウサギおよびマウスを除く3種の動物とヒトと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もっとも高かったが (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、解析したいず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 (0.613) の順に高かった。 $t_{1/2}$ は、イヌのみヒトの値と有意に相関したが、相関関係は低かった (0.617)。

III. 考 察

我々は、前報^{1,2)}以降8剤の新規ピリドンカルボン酸系合成抗菌薬の健康成人での第1相試験を行った。それら薬剤の薬物動態の比較および本系統薬剤の適応される代表的な4種の臨床分離菌に対する *in vitro* 抗菌力を反映させた適切な投与設計について検討した。また、実験動物とヒトにおける体内動態パラメータの相関性について、前報²⁾の成績も含めて16剤の薬剤の成績をもとに、実験動物の成績からヒト体内動態の予測を再度試みた。

すでに本邦において実用に供されている薬剤のうち、前報^{1,2)}で対照としたCPFXXおよびOFLXに加え、 $t_{1/2}$ の長い薬剤としてSPFXを対照剤として比較した新規ピリドンカルボン酸8剤の健康人における血中濃度推移 (Fig. 2) ならびに尿中排泄率 (Fig. 4) は、ともに薬剤によりかなりの相違がみられた。しかしながら、これらの薬剤は比較的類似した化学構造を有することを反映して血中濃度は概して高く、活性体として尿中排泄も良好

であった。血中濃度推移からこれらの薬剤を分類すると、8剤の中でTMFX, BLFX, AM-1155およびDU-6859aの4剤が C_{max} およびAUCの大きいOFLXに類似し、GPFXXおよびNM 441の2剤は $t_{1/2}$ の長いSPFXに、Y-26611はCPFXXにそれぞれ類似した。一方、PZFXはOFLXより高い C_{max} および短い $t_{1/2}$ を示し、他の薬剤とは異なり吸収速度、排泄速度の速いタイプであった。これらの薬剤では抗菌力の改良に加え、体内動態面でも C_{max} またはAUCを重視した開発姿勢がうかがえた。

抗菌力の面では、従来の本系統の薬剤の効力が弱かった *S. pneumoniae* に対して多くの薬剤で改良がみられたのに対し、PZFX, NM 441のように *P. aeruginosa* に重点をおいたものもあった。抗菌薬の薬効は本来、菌が感染している病巣組織における薬剤の存在状態 (十分な濃度とその持続性) と抗菌力の関係により決定される。しかし、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り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、各ピリドンカルボン酸を同一条件の200 mg 経口服用した時の血中濃度と各菌種に対する抗菌力の関係から薬効を予測した。なお、抗菌薬の至適投与法探求を目指した体内動態と薬理的特性との関連に関しては多くの報告があり、薬剤の殺菌特性から濃度依存的殺菌作用を示すアミノ配糖体では C_{max}/MIC またはAUC/MICが、時間依存的殺菌作用を示す β -ラクタム剤では $T > MIC$ が重要なパラメータであるとされている^{22,33-35)}。ピリドンカルボン酸系薬剤の場合には、アミノ配糖体と同様、 C_{max}/MIC またはAUC/MIC

Table 1. Summary of pharmacokinetic parameters of newly developed fluoroquinolones in humans and laboratory animals

Compound	Species	CLp/F(a)	CLr(a)	Vss/F(b)	t _{1/2} (h)
Temafloxacin	human	195	131	113	6.75
	dog	2.88	1.26	1.47	c
	rat	62.7	15.4	3.5	c
Grepafloxacin	human	380	45.1	365	11.1
	monkey	12.3	0.84	7.24	6.8
	rat	84.4	5.65	31.4	4.3
	mouse	71.2	c	38.8	6.3
	Y-26611	human	747	290	349
Y-26611	dog	10.6	5.44	2.94	3.2
	rat	70.9	15.7	8.59	1.4
	Balofloxacin	human	195	157	132
Balofloxacin	dog	4.54	0.54	2.28	5.8
	monkey	10.7	3.35	2.54	2.74
	rat	29.8	8.73	4.85	1.88
Pazufloxacin	human	388	332	90	2.68
	dog	4.93	3.12	1.11	2.6
	rabbit	43.9	18	5.32	1.4
	rat	18.5	11.7	1.28	0.8
	mouse	24.5	6.69	2.97	1.4
NM 441	human	520	199	402	8.92
	dog	18.5	4.07	9.77	6.1
	monkey	33.3	10.7	31.7	11
	rabbit	133	c	57.6	5
	rat	62.9	17	16.3	3
	mouse	167	c	37.6	2.6
AM-1155	human	230	192	142	7.1
	dog	4.65	1.74	2.13	5.3
	monkey	8.62	4.89	1.87	2.5
	rabbit	26.4	6.39	4.34	1.9
	rat	19.7	8.35	3.75	2.2
	mouse	61.5	13.8	7.99	1.5
DU-6859 a	human	277	199	110	4.6
	dog	6.86	1.5	3.21	5.4
	monkey	5.75	3.9	2.49	5
	rat	23.7	c	10.1	4.9

* Each clearance rate is expressed as 'ml/min/body' in humans and 'ml/min/kg' in animals.

^b Each volume of distribution is expressed as 'L/body' in humans and 'L/kg' in animals.

^c Data not available.

とされるが^{23,24,36}、本検討では経口剤を扱っているため MIC に比し必ずしも高い C_{max} が期待できないこともあり、AUC/MIC で薬剤間比較を試みた。また、至適投与間隔を予測するために T>MIC も検討した。市販の CPFX, OFLX, SPFX をこれらのパラメータで解析すると、*E. coli* に対してはいずれの薬剤も 100 以上の大きい AUC/MIC を示し同様に優れた効果を示すと考えられる。その他の菌種において CPFX はグラム陽性菌には弱い、*P. aeruginosa* には強いこと、OFLX は *S. aureus* に強く CPFX と比べて *S. pneumoniae* にはやや強く *P. aeruginosa* にはやや弱いこと、SPFX はいずれの菌種に対しても OFLX より大きい AUC/MIC を示し特に

Table 2. Summary of correlation between pharmacokinetic parameters of fluoroquinolones in humans and laboratory animals

Parameter	Animal	No. of compounds	Regression line*	r**	Significance
CLp/F	dog	13	Y = 78.9 × X ^{0.718}	0.914	p < 0.001
	monkey	10	Y = 60.5 × X ^{0.690}	0.770	p < 0.01
	rabbit	7	Y = 27.6 × X ^{0.681}	0.915	p < 0.01
	rat	16	Y = 44.3 × X ^{0.513}	0.792	p < 0.001
	mouse	9	Y = 86.1 × X ^{0.500}	0.406	NS***
CLr	dog	13	Y = 109 × X ^{0.738}	0.725	p < 0.01
	monkey	10	Y = 64.8 × X ^{0.530}	0.724	p < 0.05
	rabbit	4	Y = 37.4 × X ^{0.538}	0.952	NS***
	rat	14	Y = 19.2 × X ^{0.848}	0.614	p < 0.005
	mouse	5	Y = 190 × X ^{-0.278}	-0.151	NS***
Vss/F	dog	12	Y = 80.6 × X ^{0.576}	0.816	p < 0.01
	monkey	10	Y = 69.8 × X ^{0.500}	0.771	p < 0.01
	rabbit	7	Y = 62.9 × X ^{0.588}	0.900	p < 0.01
	rat	15	Y = 75.7 × X ^{0.330}	0.613	p < 0.05
	mouse	8	Y = 45.8 × X ^{0.561}	0.874	p < 0.01
t _{1/2}	dog	12	Y = 1.062x + 0.903	0.617	p < 0.05
	monkey	10	Y = 0.364x + 5.544	0.387	NS***
	rabbit	7	Y = 0.464x + 4.765	0.232	NS***
	rat	16	Y = -0.052x + 7.159	-0.029	NS***
	mouse	9	Y = 1.267x + 4.337	0.513	NS***

* Y: pharmacokinetic parameters in humans,

X: pharmacokinetic parameters in animals.

** correlation coefficient. *** not significant.

The pharmacokinetic parameters used were those in Table 1 and our previous report²⁾.

S. pneumoniae には優れること、および SPFX の場合には CPFX, OFLX に比し長い半減期を反映した長い T>MIC から投与回数の減少が可能なが示唆され、臨床でのこれらの薬剤の用法用量および治療効果の位置付けと一致していた。これらの観点より新規誘導体の各菌種に対する効果を比較すると、GPFX は、抗菌力および体内動態のいずれにおいても類似した SPFX と同様の用法用量が可能と考えられる。CPFX と抗菌力の類似した PZFX, NM 441 では、PZFX で *S. aureus* に対する効果の増強が、NM 441 で特にグラム陽性菌を意識すれば用量の増加の必要性が示唆されたが、いずれの薬剤も *P. aeruginosa* に対しては優れた効果が期待される。また、PZFX の高い C_{max} は、前述のごとく用量依存的な殺菌性を示す薬剤の場合には有利に働くので、AUC/MIC から予想されるより優れた効果を示すと考えられる。OFLX と同様に AUC が大きい TMFX, BLFX, AM-1155, DU-6859 a では、グラム陽性菌、特に *S. pneumoniae* に対して抗菌力の増強を反映した優れた効果が予想された。また、DU-6859 a はいずれも菌種に対しても平均した強い抗菌力を示したところから用量の減少が可能なことおよび BLFX の場合には *P. aeruginosa* を意識すれば用量の増加の必要性が示唆された。Y-26611 は、体内動態は CPFX と同様で、グラム陽性菌に対して CPFX より大きい AUC/MIC を示したが、

AUCの大きい新規誘導体と比べると特にグラム陰性菌に対して用量を増やす必要があると考えられる。しかしながら、各薬剤の抗菌力と体内動態パラメータにもとづいたこれらの用法用量の予測に関しては起炎菌の存在する病巣部位への薬剤の移行性を考慮に入れる必要があり、ヒトでの組織内濃度および臨床効果が判明した時点で再度詳細な比較検討を行うことにより疾患に応じた薬剤毎の至適投与法を考慮して行かなければならない。また、至適投与間隔の設定の際にはこの系統の薬剤にも見られる、薬剤濃度がMIC以下に減少した後の菌の再増殖遅延作用すなわち post-antibiotic effect³⁷⁾も考慮する必要がある。さらに、*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*等の菌種においては近年この系統の薬剤に対する耐性菌の増加が懸念されており、このような耐性菌にも配慮した用法量を決定する際にも前述の臨床効果と相関する薬効パラメータが重要な意味を持つものと考えられる。

我々は前報²⁾においてピリドンカルボン酸系抗菌薬の経口投与時の薬物動態値について、5種の実験動物による前臨床試験と健常人による臨床第1試験との相関性を検討し、イヌによる血中動態と尿中排泄を測定することによってヒトに適用した時のおよその体内動態が予測できることを示した。今回あらたに開発された薬剤を加えて、16薬剤について再度同様な解析を試みたところ、血漿クリアランス、腎クリアランスおよび見かけの分布容積で、ほとんどの動物種とヒトとのあいだに有意な正の相関が認められた。また今回の検討においてイヌよりウサギでの成績が高い相関係数を示し、ウサギの試験成績を用いることによってかなりの精度でヒトの体内動態を推定しうることが示唆された。我々はこの系統の薬剤のヒトと各種動物におけるAUCのBoxenbaum法による比較において、本報告と同様ウサギの成績がヒトのそれともっとも相関することを論じている³⁸⁾。一方、 $t_{1/2}$ は前報より検討薬剤数が増加したことを反映し、イヌにおいてのみヒトの値と有意な正の相関を示したが、相関係数は低かった。また、今回も検討の都合上、体内動態値の相関性比較により適した臓器固有クリアランス等のintrinsicパラメータでなく、分布、代謝、排泄過程を複合したhybridパラメータのままヒトと実験動物との相関性の検討に用いたが、検討薬剤数が増えても比較的良好な相関が得られた。これは、この系統の薬剤の類似した化学構造にもとづいて、血清蛋白結合率、消化管吸収率等の薬剤間差が小さいことによると考えられる。今回の検討によって、新規に開発されるピリドンカルボン酸系抗菌薬をヒトに適用した時の体内動態が、前臨床段階で少なくともウサギまたはイヌによる血中濃度および尿中排泄を測定しておくことにより予測できることがさらに明確となった。これによってヒトにおける体内動態の予測に適した動物種を用いた、より質の高い体内動態の

評価の実施が可能となり、実験動物の有効利用が図れると期待される。しかしながら、これまでに検討した薬剤数は16種と少なく、今回ももっとも相関性の良かったウサギでの検討薬剤数はさらに限定されていたため、それを経験則とするにはさらなる薬剤の追加検討が必要である。

本系統の薬剤は広く臨床で用いられており、また多くの新規薬剤が開発途上にあるため、これらの臨床での有効性や安全性等の成績はかなり蓄積されている。したがって、今後これらの臨床成績を再解析し、前臨床試験における抗菌力、体内動態パラメータ、毒性との相関性に詳細な解析を加えることにより、さらに改良された誘導体の開発や既存薬剤の使用法の改善への応用が期待される。

文 献

- 1) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 長沼英夫: 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—。Chemotherapy 38: 533~539, 1990
- 2) 中島光好, 長沼英夫, 植松俊彦, 金丸光隆: ピリドンカルボン酸系抗菌剤の臨床薬理学的検討(2)—実験動物データに基づいたヒトにおける体内動態の予測—。Chemotherapy 38: 653~660, 1990
- 3) 斎藤 玲: 第39回日本化学療法学会西日本支部会, 新薬シンポジウム Temafloxacin, p.63~97, 大分, 1991
- 4) Uematsu T, Nagashima S, Takiguchi Y, Nakashima M: OPC-17116, a new quinolone: Phase I study. Presented at the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 29~October 2, 1991, Chicago. Abstract 1481
- 5) Nakashima M, Uematsu T: Pharmacokinetics and safety of Y-26611, a novel quinolone derivative, in healthy volunteers. Presented at the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 29~October 2, 1991, Chicago. Abstract 1502
- 6) Nakashima M, Uematsu T, Wada K: Pharmacokinetics and safety of Q-35, a new 8-methoxy quinolone, in healthy volunteers. Presented at the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 11~14, 1992, Anaheim. Abstract 1014
- 7) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Tai M, Nakagawa S, Tsuda H: Pharmacokinetics and safety of T-3761 in healthy volunteers. Presented at the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 11~14, 1992, Anaheim. Abstract 656
- 8) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Morino A, Okuyama Y, Takebe Y: Pharmacokinetics and safety of NM 441, a new quinolone, in healthy male volunteers. Presented at the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 11~14, 1992, Anaheim. Abstract 660
- 9) Kosuge K, Wada K, Uematsu T, Nakashima

- M, Ooide T, Kusajima H, Ishida R, Uchida H: Phase I study of AM-1155. Presented at the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 11~14, 1992, Anaheim. Abstract 1003
- 10) Nakashima M, Uematsu T, Nakano M, Kosuge K, Tanaka M, Hakusui H: Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, DU-6859 a in healthy male volunteers. Presented at the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 17~20, 1993, New Orleans. Abstract 1004
- 11) 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 88~119, 岡山, 1984
- 12) 一原規方, 立澤晴夫, 津村光義, 采 猛, 佐藤敬喜: DL-8280の第一相臨床試験. *Chemotherapy* 32 (S-1): 118~149, 1984
- 13) 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
- 14) 五島瑛智子: 第39回日本化学療法学会西日本支部会, 新薬シンポジウム, Temafloxacin, p. 21~57, 大分, 1991
- 15) Wakebe H, Mitsuhashi S: Comparative In Vitro Activities of a New Quinolone, OPC-17116, Possessing Potent Activity against Gram-Positive Bacteria *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2185~2191, 1992
- 16) Yokota T, Kanda K, Hirayama F: Y-26611, its antibacterial activity, cytotoxicity to mammalian cells, and synergy with serum complement or mouse cultured macrophage. Presented at the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 21~24, 1990, Atlanta. Abstract 390
- 17) Ito T, Otsuki M, Nishino T: In vitro antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 1708~1714, 1992
- 18) Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Todo Y, Narita H: In vitro and in vivo antibacterial activities of T-3761, a new quinolone derivative. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 384~392, 1993
- 19) Ozaki M, Matsuda M, Tomii Y, Kimura K, Kazuno K, Kitano M, Kise M, Shibata K, Otsuki M, Nishino T: In vitro antibacterial activity of a new quinolone, NM 394. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35: 2490~2495, 1991
- 20) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, Tomozawa H, Aoyama H, Hirai K: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2108~2117, 1992
- 21) Sato K, Hoshino K, Houmura M, Tanaka M, Hayakawa I, Sato M, Osada Y: Antimicrobial activity of DU-6859, a new fluoroquinolone. Presented at the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 29~October 2, 1991, Chicago. Abstract 1505
- 22) Fantin B, Leggett J, Ebert S, Craig W A: Correlation between in vitro and in vivo activity of antimicrobial agents against Gram-negative bacilli in a murine infection model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35: 1413~1422, 1991
- 23) Watanabe Y, Ebert S, Craig W A: AUC/MIC ratio is unifying parameter for comparison of in vivo activity among fluoroquinolones. Presented at the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 11~14, 1992, Anaheim. Abstract 42
- 24) Drusano G L, Johnson D E, Rosen M, Standiford H C: Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutrobenic rat model of *Pseudomonas sepsis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 483~490, 1993
- 25) Akiyama H, Koike M, Nii S, Ohguro K, Ooomi M: OPC-17116, an excellently tissue-penetrative new quinolone: Pharmacokinetic profiles in animals and antibacterial activities of metabolites. Presented at the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 29~October 2, 1991, Chicago. Abstract 1477
- 26) Takamatsu R, Matsuki H, Miura S: Pharmacokinetics and metabolism of Y-26611, a new quinolone derivative, in rats and dogs. Presented at the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 29~October 2, 1991, Chicago. Abstract 1501
- 27) Matsubara S, Matsumoto M, Ishigai M, Nakagawa M, Nabuchi Y, Takahashi F, Tanaka K, Yokota T: Pharmacokinetics and pharmacology of Q-35, a new 8-methoxy quinolone, in experimental animals. Presented at the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 29~October 2, 1991, Chicago. Abstract 1445
- 28) Fukuoka Y, Ikeda Y, Noumi T, Minami S, Hayakawa H: T-3761, a novel pyridonecarboxylic acid, its pharmacokinetics and safety in experimental animals, Presented at the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 21~24, 1990, Atlanta. Abstract 389
- 29) Morino A, Okuyama Y, Momota K, Ohyabu M: Pharmacokinetics of NM 441, a new quinolone, in laboratory animals. Presented at the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 11~14, 1992, Anaheim. Abstract 659
- 30) Ooie T, Machida M, Kusajima H, Ishida R, Uchida H, Nishino K: Pharmacokinetics of AM-1155, a new quinolone, in laboratory animals. Presented at the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 21~24, 1990, Atlanta. Abstract 386

- 31) Tanaka M, Aoki H, Kurata T, Okazaki O, Hakusui H: Du-6859a, a new quinolone: Pharmacokinetics in rats, dogs and monkeys. Presented at the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 17~20, 1993, New Orleans. Abstract 1000
- 32) Boxenbaum H: Comparative Pharmacokinetics of benzodiazepines in dog and man. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 10: 411~426, 1982
- 33) Leggett J E, Ebert S, Fantin B, Craig W A: Comparative dose-effect relations at several dosing intervals for beta-lactam, aminoglycoside and quinolone antibiotics against gram-negative bacilli in murine thigh-infection and pneumonitis models. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 74: 179~184, 1991
- 34) Drusano G L: Role of pharmacokinetics in the outcome infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32: 289~297, 1988
- 35) 戸塚恭一: 感染症の治療計画と投与計画。最新医学 47: 207~214, 1992
- 36) Poloquin C A, Cumbo T J, Nix D E, Sands M F, Schentag J J: Evaluation of intravenous ciprofloxacin in patients with lower respiratory tract infections: impact of plasma concentrations, organism, MIC, and clinical condition on bacterial eradication. *Arch. Intern. Med.* 149: 2269~2273, 1989
- 37) Craig W A, Gudmundsson S: The postantibiotic effect. *In* *Antibiotics in Laboratory Medicine* (Lorian V ed.), p. 515~536, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1986
- 38) 植松俊彦, 長沼英夫, 松林久一, 中島光好: キノロンの体内動態と組織移行性—ヒトにおいて—。ニューキノロン (三橋 進編), p.162~177, 学会出版センター, 東京, 1991

Clinical pharmacology of antimicrobial pyridonecarboxylic acids (III)

—Comparative study of newly developed compounds on pharmacokinetics in healthy humans—

Mitsuyoshi Nakashima, Kazuhiro Kosuge*, Kazuo Umemura,
Yoshiharu Takiguchi, Kazunao Kondo, Atsuhiko Mizuno,
Toshihiko Uematsu** and Yuuji Watanabe

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

Present address: *Department of Clinical-Pharmacology, Hamamatsu University School
of Medicine, **Department of Pharmacology, School of Medicine, Gifu University

We compared the pharmacokinetics of 8 newly developed antimicrobial quinolones with those of ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX) and sparfloxacin (SPFX) in healthy human. Based on the average time course of serum concentrations after a single oral dose of each drug (normalized to 200 mg), grepafloxacin (GPFX) and NM 441 were similar to SPFX with low C_{max} and long $t_{1/2}$; temafloxacin (TMFX), balofloxacin (BLFX), AM-1155 and DU-6859 a were similar to OFLX with high C_{max} and large AUC; Y-26611 was similar to CPFX with low C_{max} , and short $t_{1/2}$ and small AUC; pazufloxacin (PZFX) was a new type with high C_{max} and short $t_{1/2}$. However, in the cumulative urinary recovery of the unchanged drug, TMFX, BLFX, PZFX, AM-1155 and DU-6859 a as well as OFLX; had high values Y-26611 and NM 441 had lower values than CPFX; and GPFX and SPFX had the lowest values. We also tried design an optimum dosing regimen on the basis of the serum AUC/MIC, a possibly important factor in the therapeutic efficacy of this type of drug. GPFX and NM 441 as well as SPFX might require less frequent but NM 441 might require a higher dose than SPFX. TMFX, BLFX and AM-1155 might have stronger effects than OFLX especially against *Streptococcus pneumoniae*. It is suggested that DU-6859 a does not need as high a dose but Y-26611 requires a higher dose than OFLX and CPFX. The therapeutic effect of PZFX might be similar to that of CPFX, but an advantage of its high C_{max} in the therapeutic effect remains to be shown. The pharmacokinetic relationships of 16 antimicrobial quinolones including 9 previously reported derivatives in healthy humans and in five laboratory animal species were investigated according to Boxenbaum's approach. All the parameters of apparent plasma clearance, renal clearance and apparent steady state volume of distribution in humans had the best correlation with those in rabbits among mice, rats, rabbits, dogs and monkeys. However, the $t_{1/2}$ in humans was significantly correlated with that only in dogs, though the correlation coefficient was low ($r=0.617$). These results support the idea that the overall pharmacokinetic behavior of an antimicrobial quinolone in humans can be estimated with sufficient accuracy from that obtained in preclinical studies.