

【臨床試験】

Micafungin の高用量での薬物動態試験

東 純一¹⁾・中原 邦夫²⁾・加賀山 彰²⁾・大熊 利明²⁾・河村 章生²⁾・向井 知人²⁾¹⁾大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学*²⁾藤沢薬品工業株式会社

健康成人男子 30 名を対象に、micafungin (MCFG) の 25, 50, 75 および 150 mg の単回静脈内投与ならびに 1 日 1 回 75 mg の 7 日間反復静脈内投与を行い、薬物動態を検討した。MCFG を単回投与すると、血漿中未変化体濃度は投与終了後 2 相性に消失した。消失半減期 ($t_{1/2}$)、定常状態の分布容積 (V_{dss})、全身クリアランス (CL_R) などの薬物動態パラメータは投与量間で差が認められなかった。これらを全例の平均値±標準偏差で示すと、それぞれ 13.9 ± 1.0 h, 0.228 ± 0.016 L/kg および 0.197 ± 0.018 mL/min/kg であった。また、血漿中未変化体濃度の投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は投与量に比例して増加した。これらのことから、本薬の体内動態は線形であると考えられた。尿中には未変化体はほとんど排泄されず、排泄率は投与量の 1% 以下であった。MCFG の 75 mg を反復投与したときの C_{max} は、第 4 日に定常状態に達した。また、反復投与後の $t_{1/2}$ および AUC_{0-24h} は、単回投与での値とよく一致した。尿中には未変化体はほとんど排泄されず、排泄率は投与量の 1% 以下であった。第 1 および 7 日の未変化体の血漿中蛋白結合率は、それぞれ 99.83 ± 0.01 および $99.82\pm 0.01\%$ であり、反復投与による蛋白結合率の変化は認められなかった。これらのことから、未変化体の体内動態は、反復投与においても単回投与と変わらず線形であると考えられた。ラットおよびイヌで認められた 2 種の活性代謝物 M 1 (カテコール体) および M 2 (メトキシ体) についても検討した。その結果、M 1 は、単回投与では 50 mg 以上の投与量で血漿中に用量比例的に検出された。75 mg 反復投与では、第 2 日より検出され、第 7 日には $0.297\pm 0.039\sim 0.307\pm 0.042$ $\mu\text{g/mL}$ の一定した濃度に達したが、未変化体のトラフ濃度と比べると 1/5 以下であった。M 1 の尿中排泄率は、投与量の $0.15\pm 0.02\%$ であり、尿中へはほとんど排泄されなかった。M 2 は血漿および尿のいずれにおいてもほとんど定量限界以下であった。

Key words: micafungin, FK 463, 健康成人男子, 薬物動態

Micafungin (MCFG) は藤沢薬品工業株式会社により創製されたキャンディン系抗真菌薬 (治験薬コード: FK 463) であり、真菌に特異的な細胞壁の主要な構成成分のひとつである 1,3- β -D-glucan の生合成を阻害する新規作用機序を有した注射用抗真菌薬である。本薬は深在性真菌症の主要起因菌であるカンジダ属、アスペルギルス属などに対して優れた試験管内抗真菌活性を示し、また、マウスの全身感染および呼吸器感染に対して優れた防御効果を示すことが確認されている¹⁻³⁾。

健康成人を対象とした第 I 相試験では、2.5~50 mg の単回投与および 25 mg の反復投与を行い、これらの用量における安全性と線形な薬物動態が確認された⁴⁾。また、高齢者および非高齢者を対象とした薬物動態試験では、両者の薬物動態に差のないことが確認された⁵⁾。

一方、国内の深在性真菌症患者を対象とした臨床試験では、安全性を確認しながら段階的に投与量を増量した結果、第 I 相試験で検討された用量以上の 150 mg まで投与されるようになった。このため、臨床で用いられる用量範囲の薬物動態

を検討することを目的として、本試験を実施した。本試験は 2000 年 9~10 月に大阪臨床薬理研究所で実施した。なお、本試験における血漿および尿中薬物濃度ならびに血漿中蛋白結合率の測定は、株式会社日本医学臨床検査研究所にて実施した。

I. 試験方法

1. 治験薬

本試験では、MCFG 25 mg (力価) バイアル (Lot No.71069 YK) および 50 mg (力価) バイアル (Lot No.71129 YK) を使用した。なお、以下の含量表示はすべて力価で示した。

2. 被験者

1) 同意

本試験の実施に際し、参加希望者に対して本試験の目的、方法、安全性などについて説明文書を用いて十分説明を行い、自由意思による文書での同意を得た。試験参加後の途中脱退は本人の自由とした。

2) 被験者の選定

*大阪府吹田市山田丘 1-6

Table 1. Background characteristics and allocation of 30 healthy male subjects in pharmacokinetic study of micafungin

Group	Subject no.	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)
25 mg single administration	1	24	188.3	72.6
	2	21	166.3	57.2
	3	30	178.0	70.2
	4	20	165.1	53.9
	5	21	179.7	64.8
	6	21	177.8	57.0
	mean S. D.	22.8 3.8	175.9 8.8	62.6 7.7
50 mg single administration	7	28	166.3	51.2
	8	25	177.1	60.2
	9	21	170.9	54.1
	10	22	172.0	65.6
	11	27	177.5	63.8
	12	22	173.8	63.0
	mean S. D.	24.2 2.9	172.9 4.2	59.7 5.8
75 mg single administration	13	25	176.2	63.3
	14	21	178.9	57.3
	15	21	175.7	57.2
	16	20	166.4	54.0
	17	22	179.8	63.9
	18	22	163.8	56.0
	mean S. D.	21.8 1.7	173.5 6.7	58.6 4.0
150 mg single administration	19 ^{a)}	25	181.5	73.0
	20	21	162.2	51.6
	21	24	166.8	57.9
	22	22	173.6	73.8
	23	24	174.4	61.7
	24	21	175.3	53.7
	mean S. D.	22.8 1.7	172.3 6.8	62.0 9.5
75 mg u. i. d. repeated administration	25	31	171.6	64.6
	26	21	172.4	65.0
	27	20	171.9	64.7
	28	20	172.3	65.1
	29	22	172.4	64.3
	30	27	172.4	64.5
	mean S. D.	23.5 4.5	172.2 0.3	64.7 0.3
Total	mean	23.0	173.3	61.5
	S. D.	3.0	5.8	6.3

^{a)}Subject no. 19 was excluded for analysis of pharmacokinetics because administration of micafungin temporarily discontinued upon observation of leakage during administration

	Screening	Day-1	Day 1												Day 2				Day 3	Follow-up ^{a)}			
			pre	time after start of administration (h)											24	28	34	36	48				
				0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	10	12									
Hospitalization		○																					
Administration				←	→																		
Meal			↑							↑				↑		↑	↑	↑				↑	
Height, weight	○	○																				○ ^{b)}	
Blood pressure, pulse rate, temp	○	○			○		○	○					○			○						○	○
12-lead ECG	○	○						○					○			○						○	○
Monitor ECG				←	→																		
Subjective symptoms			←																			→	
Medical Examination	○	○			○	○		○	○	○			○			○						○	○
Laboratory tests	○	○																				○	○
Plasma drug concn.			○		○	○	○	○	○	○	○		○	○								○	○
Urine drug concn.			○	←						→	→		→	→		→	→				→	→	

^{a)} Day 8, ^{b)} Weight only

Fig. 1. Trial schedule for single administration studies (25, 50, or 75 mg).

	Screening	Day-1	Day 1												Day 2				Day 3	Follow-up ^{a)}			
			pre	time after start of administration (h)											24	28	34	36	48				
				0	0.5	1	1.25	1.5	2	4	6	8	10	12									
Hospitalization		○																					
Administration				←	→																		
Meal			↑							↑				↑		↑	↑	↑				↑	
Height, weight	○	○																				○ ^{b)}	
Blood pressure, pulse rate, temp	○	○			○			○	○				○			○						○	○
12-lead ECG	○	○						○					○			○						○	○
Monitor ECG				←	→																		
Subjective symptoms			←																			→	
Medical Examination	○	○			○	○		○	○				○			○						○	○
Laboratory tests	○	○																				○	○
Plasma drug concn.			○		○	○	○	○	○	○	○		○	○								○	○
Urine drug concn.			○	←						→	→		→	→		→	→				→	→	

^{a)} Day 8, ^{b)} Weight only

Fig. 2. Trial schedule for single administration studies (150 mg).

試験参加を希望する健康成人男子のなかから、スクリーニング検査（診察，臨床検査および理学的検査）において本試験の対象として適当と判定された30名を被験者として採用した。採用した被験者の背景をTable 1に示した。被験者の年齢は20~31歳，体重は51.2~73.8 kg，身長は162.2~188.3 cmであった。

3. 投与量および投与方法

朝食後，生理食塩液に溶解したMCFGの25, 50, 75, 150 mgの単回静脈内投与，または75 mgの1日1回7日間反復静脈内投与を実施した。投与液量は200 mLに統一し，輸液ポンプを用い，150 mgの場合は1時間かけて，その他の用量では30分間かけて静脈内に定速持

続注入した。試験中の食事の内容について，単回投与の第1日，反復投与の第1, 4および7日の朝食は以下のメニューに統一した。それ以外の食事については，特に規定を設けなかった。

ロールパン2個70 g，マーガリン5 g，チーズ20 g，半熟卵1個，オレンジジュース100 mL，低脂肪ミルク150 mL（総カロリー約460 kcal，蛋白質22 g，脂肪17 g，糖質57 g程度）。

4. 薬物動態検討のための採血および採尿

未変化体，ラットおよびイヌで認められた2種の活性代謝物M1（カテコール体），M2（メトキシ体）の血漿中濃度，尿中排泄および未変化体の血漿中蛋白結合

	Screening	Day 1													Days 2 and 3													Day 4													
		Day-1													time after start of administration (h)													time after start of administration (h)													
		pre	0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	10	12	pre	0	0.5	1	4	10	12	pre	0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	10	12									
Hospitalization	○																																								
Administration				←→																																					
Meal		↑					↑										↑																								
Height, weight	○	○						○									○																								
Blood pressure, pulse rate, temp	○	○							○								○																								
12-lead ECG	○	○								○							○																								
Monitor ECG		←→																																							
Subjective symptoms		↓																																							
Medical Examination	○	○						○									○																								
Laboratory tests	○	○																																							
Plasma drug concn.		○															○																								
Plasma protein binding		○																																							
Urine drug concn.		○																																							

	Days 5 and 6					Day 7												Day 8					Day 9					Follow-up ^{a)}												
	time after start of administration (h)					time after start of administration (h)												time after start of administration (h)					time after start of administration (h)																	
	pre	0	0.5	1	4	pre	0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	10	12	24	28	34	36	48	pre	0	0.25	0.5	0.75		1	2	4	6	8	10	12	24	28	34	36	48
Administration	←	→				←	→				←	→																												
Meal			↑								↑																													
Height, weight			○					○										○																						
Blood pressure, pulse rate, temp			○					○										○																						
12-lead ECG			○					○										○																						
Monitor ECG																																								
Subjective symptoms																																								
Medical Examination	○					○												○																						
Laboratory tests	○					○																																		
Plasma drug concn.																																								
Plasma protein binding																																								
Urine drug concn.																																								

Fig. 3. Trial schedules for repeated administration studies.

^{a)} Day 14, ^{b)} Weight only

Table 2. Parameters of laboratory tests

Hematology	WBC, WBC differential, RBC, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH, MCHC, platelet count, reticulocyte count
Blood chemistry	AST, ALT, ALP, γ -GTP, LAP, LDH, ChE, CK, total protein, albumin, A/G, total bilirubin, direct bilirubin, total cholesterol, triglyceride, urea nitrogen, uric acid, creatinine, amylase, Na, K, Cl, glucose
Urinalysis	pH, glucose, protein, occult blood, urobilinogen, sediment

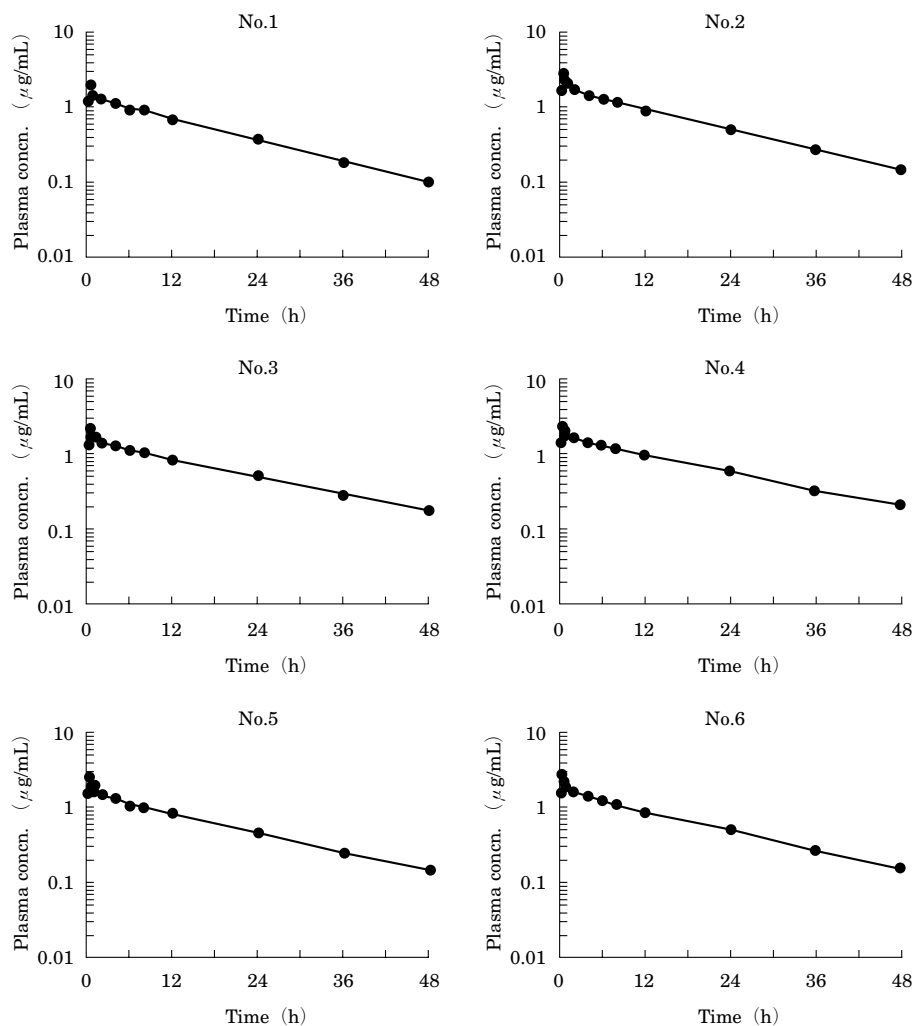


Fig. 4. Plasma concentrations of micafungin (MCFG) in each subject during/after single 0.5 hour intravenous infusion of 25 mg MCFG.

率を検討するため、Figs. 1～3 に示す試験スケジュールにしたがって採血および採尿を行った。

1) 採血

(1) 血漿中薬物濃度

25, 50 および 75 mg の単回投与では、投与前、投与開始後 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 および 48 時間に採血を行った。150 mg の単回投与では、投与前、投与開始後 0.5, 1, 1.25, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 および 48 時間に採血を行った。また、

反復投与では、第 1, 4 および 7 日の投与前、投与開始後 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間、第 2, 3, 5 および 6 日の投与前、投与開始後 0.5 時間、第 8 日最終投与開始後 24, 36 時間、第 9 日最終投与開始後 48 時間に採血を行った。

各時点で、血液 5 mL をヘパリンナトリウム添加の採血管に採取し、4℃、3,000 rpm で 10 分間遠心した。遠心分離により得られた血漿 1.5 mL に、血漿中代謝物の分解を避けるため、蒸留水で 3 倍希釈したリン酸溶

Table 3. Plasma concentrations of micafungin during/after single intravenous infusion of 25, 50, 75 and 150 mg micafungin

Dose (mg)	Infusion time (h)	Subject no.	Plasma concentrations of micafungin ($\mu\text{g/mL}$)															
			time after start of administration (h)															
			pre	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	4	6	8	12	24	36	48	
25	0.5	1	N.D.	1.248	2.014	1.507	1.358	N.S.	N.S.	1.275	1.140	0.940	0.918	0.688	0.374	0.183	0.098	
		2	N.D.	1.688	2.777	2.237	2.049	N.S.	N.S.	1.720	1.423	1.267	1.150	0.901	0.506	0.274	0.147	
		3	N.D.	1.573	2.504	2.012	1.929	N.S.	N.S.	1.664	1.475	1.290	1.199	0.963	0.590	0.314	0.191	
		4	N.D.	1.569	2.521	2.342	1.954	N.S.	N.S.	1.801	1.548	1.421	1.299	1.041	0.643	0.349	0.226	
		5	N.D.	1.563	2.560	2.026	1.792	N.S.	N.S.	1.563	1.349	1.081	1.018	0.849	0.461	0.250	0.146	
		6	N.D.	1.572	2.758	2.148	1.939	N.S.	N.S.	1.635	1.419	1.229	1.107	0.863	0.498	0.263	0.154	
		mean	0	1.536	2.522	2.045	1.837	N.S.	N.S.	1.610	1.392	1.205	1.115	0.884	0.512	0.272	0.160	
		S.D.	0	0.149	0.276	0.292	0.249	N.S.	N.S.	0.183	0.140	0.170	0.134	0.119	0.095	0.057	0.044	
50	0.5	7	N.D.	3.147	5.352	4.518	4.119	N.S.	N.S.	3.452	3.120	2.738	2.605	2.165	1.239	0.704	0.432	
		8	N.D.	2.989	5.060	4.417	4.085	N.S.	N.S.	3.486	3.172	2.619	2.443	1.975	1.240	0.694	0.414	
		9	N.D.	3.499	5.905	4.792	4.368	N.S.	N.S.	3.870	3.329	2.904	2.610	2.139	1.055	0.523	0.278	
		10	N.D.	3.239	5.233	4.129	4.034	N.S.	N.S.	3.332	3.109	2.617	2.280	1.836	1.078	0.594	0.356	
		11	N.D.	3.449	4.850	3.843	3.386	N.S.	N.S.	2.954	2.879	2.324	2.213	1.806	1.074	0.637	0.387	
		12	N.D.	3.001	4.953	4.369	3.715	N.S.	N.S.	3.139	2.811	2.323	2.124	1.670	1.006	0.546	0.360	
		mean	0	3.221	5.226	4.345	3.951	N.S.	N.S.	3.372	3.070	2.588	2.379	1.932	1.115	0.616	0.371	
		S.D.	0	0.218	0.380	0.327	0.347	N.S.	N.S.	0.316	0.192	0.230	0.205	0.196	0.100	0.075	0.054	
75	0.5	13	N.D.	3.731	6.837	6.084	5.284	N.S.	N.S.	4.475	3.943	3.414	3.129	2.474	1.455	0.837	0.547	
		14	N.D.	5.543	9.521	7.748	6.810	N.S.	N.S.	5.387	4.614	4.334	3.785	3.005	1.575	0.858	0.528	
		15	N.D.	4.062	7.278	6.408	5.778	N.S.	N.S.	5.123	4.428	3.948	3.517	2.671	1.472	0.877	0.532	
		16	N.D.	4.963	8.422	7.056	6.656	N.S.	N.S.	5.479	4.820	4.308	3.786	2.967	1.799	1.100	0.681	
		17	N.D.	3.408	6.146	5.974	4.981	N.S.	N.S.	4.256	3.767	3.155	3.099	2.458	1.318	0.765	0.516	
		18	N.D.	5.898	9.188	7.239	7.044	N.S.	N.S.	6.159	5.770	4.666	4.370	3.212	1.875	1.182	0.722	
		mean	0	4.601	7.899	6.752	6.092	N.S.	N.S.	5.147	4.557	3.971	3.614	2.798	1.582	0.937	0.588	
		S.D.	0	1.017	1.353	0.706	0.863	N.S.	N.S.	0.698	0.716	0.584	0.478	0.310	0.215	0.165	0.090	
150	1	20	N.D.	N.S.	9.426	N.S.	14.049	12.668	13.488	11.438	10.660	8.307	7.934	6.351	3.448	1.772	1.146	
		21	N.D.	N.S.	10.109	N.S.	16.257	13.341	12.017	11.845	9.940	8.477	7.522	5.917	3.512	1.802	1.076	
		22	N.D.	N.S.	7.192	N.S.	13.026	9.596	9.605	9.605	8.569	7.746	6.134	5.680	4.536	2.679	1.498	0.890
		23	N.D.	N.S.	7.692	N.S.	13.287	11.277	10.650	10.022	8.795	7.396	6.974	5.272	3.475	2.094	1.392	
		24	N.D.	N.S.	8.218	N.S.	14.894	13.086	12.252	10.586	9.390	7.908	7.306	5.844	3.363	1.897	1.229	
				mean	0	N.S.	8.527	N.S.	14.303	11.994	11.602	10.492	9.306	7.644	7.083	5.635	3.295	1.813
		S.D.	0	N.S.	1.213	N.S.	1.313	1.559	1.504	1.290	1.111	0.941	0.858	0.681	0.349	0.216	0.186	

N.D.: Not determined (<0.050 $\mu\text{g/mL}$), set equal to zero, N.S.: No sampling

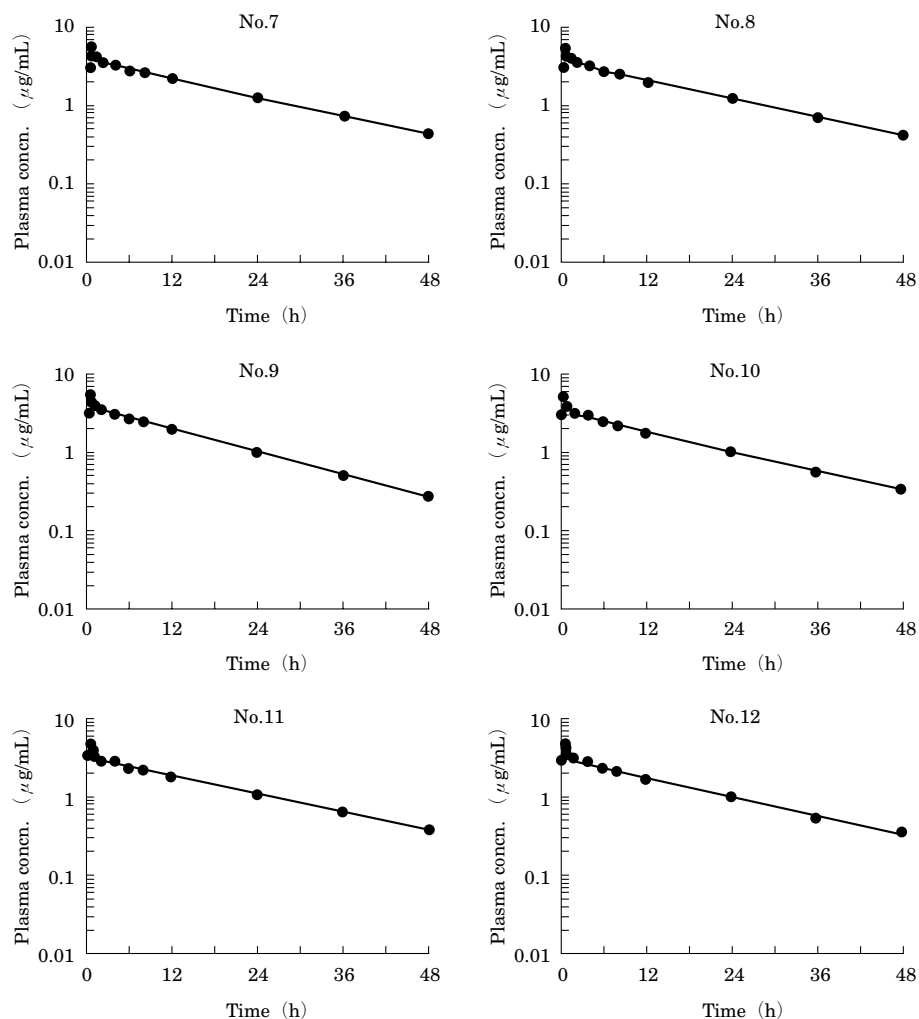


Fig. 5. Plasma concentrations of micafungin (MCFG) in each subject during/after single 0.5 hour intravenous infusion of 50 mg MCFG.

液 15 μL を添加し、血漿中薬物濃度測定時まで -80°C 以下で凍結保存した。

(2) 血漿中蛋白結合率

反復投与第 1 および 7 日の投与開始後 0.5 時間に、未変化体の血漿中蛋白結合率の測定のため採血を行った。血液 10 mL を採取し、 4°C 、3,000 rpm で 10 分間遠心した。遠心分離により得られた血漿 3 mL にはリン酸を添加せず、測定時まで -80°C 以下で凍結保存した。

2) 採尿

単回投与では、投与前 (スポット尿)、投与開始後 0~4、4~8、8~12、12~24、24~36 および 36~48 時間の尿を採取した。反復投与では、第 1 日の投与前 (スポット尿)、投与開始後 0~12 および 12~24 時間、第 2~6 日の投与開始後 0~12 および 12~24 時間、第 7~9 日の最終投与開始後 0~12、12~24、24~36 および 36~48 時間の尿を採取した。採尿容器への本薬の吸着を避けるため、5% Tween 20 溶液 50 mL をあらかじめ容器に添加した。採取した尿量を測定した後、約 10

mL を濃度測定時まで -80°C 以下で凍結保存した。

5. 定量法

未変化体、M1 および M2 の血漿および尿中濃度の測定は、蛍光検出器を用いた HPLC 法により行った。本法による血漿および尿中薬物濃度の定量限界は、未変化体、M1 および M2 ともに、血漿 50 μL を用いて 0.050 $\mu\text{g/mL}$ 、5% Tween 20 溶液添加後の尿 100 μL を用いて 0.025 $\mu\text{g/mL}$ であった。

未変化体の血漿中蛋白結合率の測定は、セントリフリー (YM-30, アミコン社製) を用いた限外濾過法にて行った。すなわち、限外濾過で得られた血漿および濾液中の未変化体濃度を蛍光検出器を用いた HPLC 法により測定し、血漿中濃度 (総濃度) と濾液中濃度 (非結合体濃度) から非結合型分率を算出することにより、血漿中蛋白結合率を求めた。なお、濾液中濃度の定量限界は、濾液 100 μL を用いて 0.002 $\mu\text{g/mL}$ であった。

6. 薬物動態解析

1) 薬物動態パラメータの算出

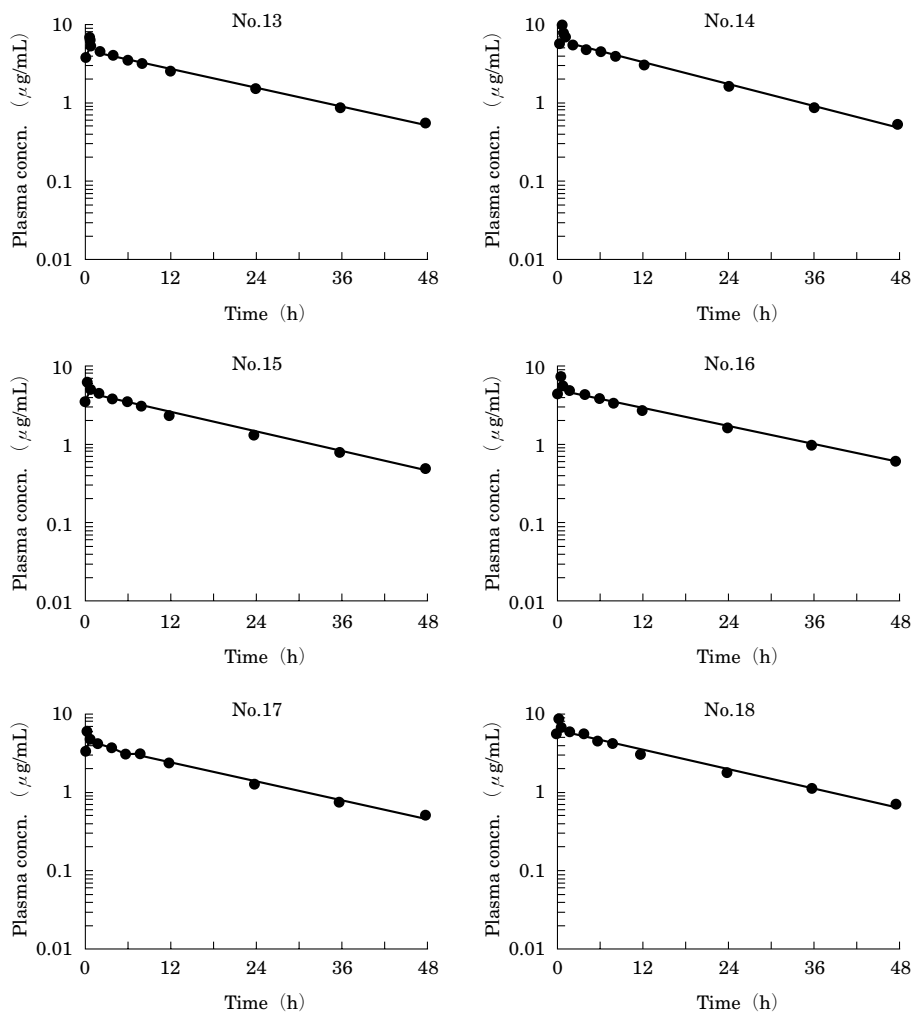


Fig. 6. Plasma concentrations of micafungin (MCFG) in each subject during/after single 0.5 hour intravenous infusion of 75 mg MCFG.

薬物動態パラメータはWinNonlin (version 3.1, Pharsight Corp.)を用いてモデルによらない方法で算出した。なお、すでに得られている本薬の第I相試験成績より、未変化体、M1およびM2は尿中にほとんど排泄されないことが判明している⁴⁾ことから、今回の解析では尿中排泄についての詳細なパラメータの算出は行わなかった。また、血漿中M1およびM2についても濃度が低かったことから、算出可能なパラメータについてのみ求めた。

(1) 最高血漿中濃度 (C_{max})

単回投与および反復投与の第1, 4および7日の経時的な血漿中濃度の測定値のうち、それぞれもっとも高い濃度を C_{max} とした。

(2) 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})

単回投与および反復投与の第1, 4および7日の C_{max} の時間を t_{max} とした。

(3) 血漿からの消失速度定数 (β)

単回投与および反復投与の第1, 4および7日における対数変換後の血漿中濃度-時間曲線から見かけ上直線

と判断できる消失相について、3点以上の濃度データを用いて線形最小二乗法により β を算出した。

(4) 血漿中濃度の半減期 ($t_{1/2}$)

$t_{1/2}$ は $\ln 2 / \beta$ で算出した。

(5) 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC)

単回投与では投与後24および48時間までのAUCをそれぞれ AUC_{0-24h} および AUC_{0-48h} として台形公式で算出した。また、反復投与では第1, 4および7日の投与後24時間までのAUCをそれぞれ AUC_{0-24h} として算出した。また、単回投与および反復投与の初回投与(第1日)の投与後無限大時間までのAUC ($AUC_{0-\infty}$) を $AUC_{0-t} + C_t / \beta$ で算出した。ここで t は血漿中濃度が定量できた最終時間、 C_t は時間 t における血漿中濃度の推定値を用いた。

(6) 全身クリアランス (CL_t)

単回投与および反復投与の第1日については投与量を $AUC_{0-\infty}$ で除して CL_t を算出した。また、反復投与の第4および7日の CL_t は1日あたりの投与量を AUC_{0-24h} で除して算出した。ただし、反復投与で得ら

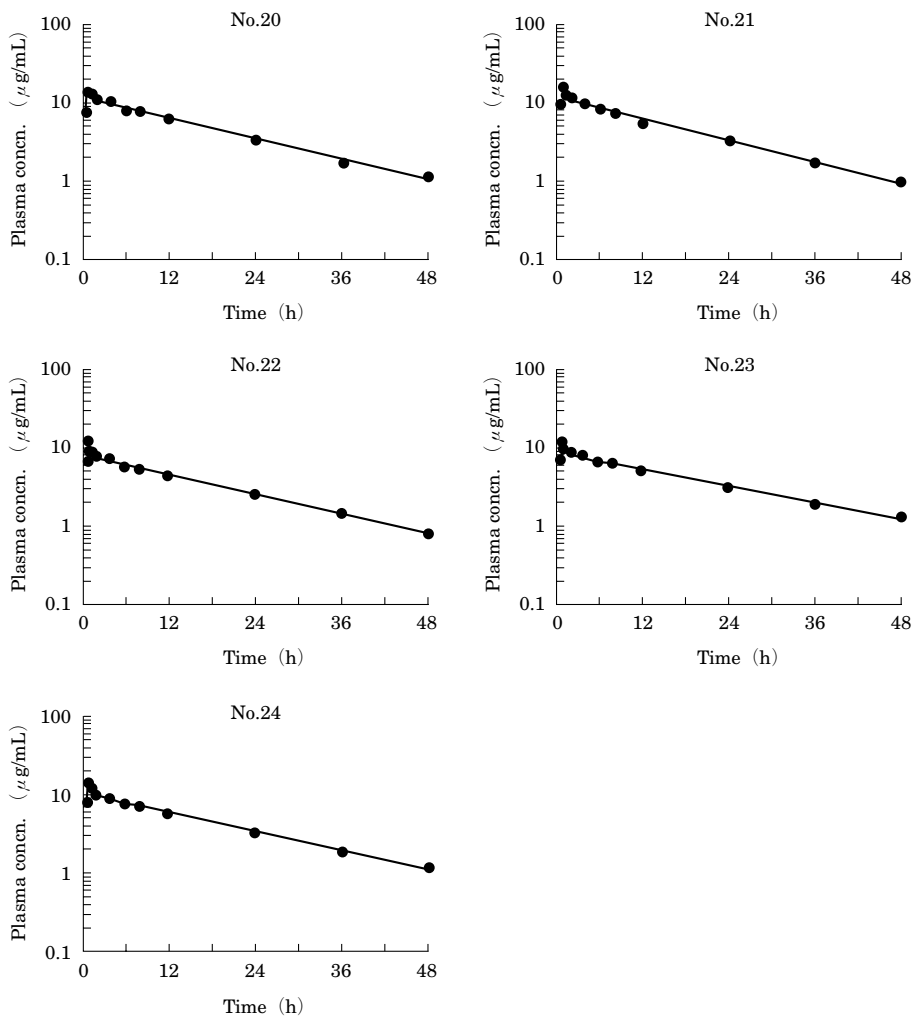


Fig. 7. Plasma concentrations of micafungin (MCFG) in each subject during/after single 1 hour intravenous infusion of 150 mg MCFG.

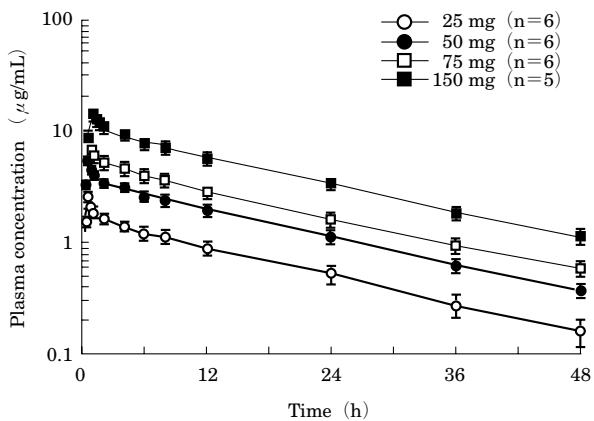


Fig. 8. Plasma concentrations of micafungin (MCFG) during/after single intravenous infusion of 25, 50, 75 and 150 mg MCFG (Mean±S.D.).

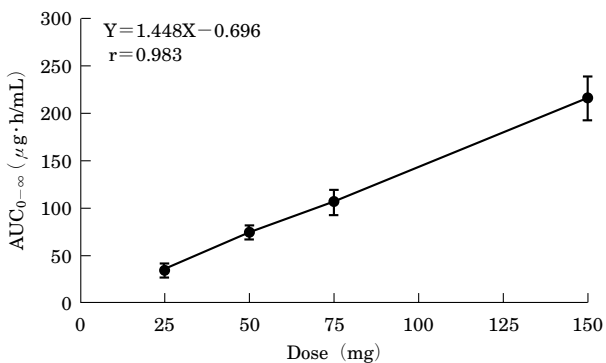


Fig. 9. Relationship of $AUC_{0-\infty}$ of micafungin versus dose after single intravenous infusion (Mean±S.D., 25 mg: n=6, 50 mg: n=6, 75 mg: n=6, 150 mg: n=5).

Table 4. Model independent pharmacokinetic parameters of micafungin after single intravenous infusion micafungin

Dose (mg)	Subject no.	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{0-48h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$AUC_{0-\infty}/\text{Dose}$ (h/mL)	β (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Vd_{ss} (L)		Vd_0 (L)	CL_R (mL/min)	CL_R (mL/min/kg)	Ae% (%)	CL_R (mL/min/kg)		
										(L)	(L/kg)							
25	1	2.01	0.5	18.6	23.6	25.5	0.00102	0.0545	12.7	17.4	0.240	18.0	0.248	16.4	0.225	0.1043	0.00144	
	2	2.78	0.5	24.6	31.8	34.4	0.00138	0.0516	13.4	13.5	0.235	14.1	0.246	12.1	0.212	0.0466	0.00082	
	3	2.50	0.5	25.6	34.0	38.7	0.00155	0.0450	15.4	14.0	0.199	14.3	0.204	10.8	0.153	0.0411	0.00059	
	4	2.52	0.5	27.6	37.0	42.1	0.00168	0.0442	15.7	13.1	0.243	13.4	0.249	9.9	0.184	0.0780	0.00145	
	5	2.56	0.5	22.5	29.1	31.5	0.00126	0.0509	13.6	14.8	0.229	15.6	0.240	13.2	0.204	0.0704	0.00109	
	6	2.76	0.5	23.8	30.9	33.5	0.00134	0.0516	13.4	14.0	0.245	14.5	0.254	12.5	0.219	0.0896	0.00157	
	mean	2.52	0.5	23.8	31.1	34.3	0.00137	0.0496	14.0	14.5	0.232	15.0	0.240	12.5	0.199	0.0717	0.00116	
	S. D.	0.28	0	3.1	4.5	5.8	0.00023	0.0041	1.2	1.6	0.017	1.6	0.018	2.3	0.027	0.15	0.0245	0.00040
50	7	5.35	0.5	55.3	73.8	82.5	0.00165	0.0455	15.2	12.9	0.251	13.3	0.260	10.1	0.197	0.60	0.0678	0.00132
	8	5.06	0.5	53.0	71.3	80.8	0.00162	0.0448	15.5	13.5	0.224	13.8	0.230	10.3	0.171	0.74	0.0870	0.00144
	9	5.91	0.5	55.8	70.1	74.4	0.00149	0.0568	12.2	11.3	0.209	11.8	0.219	11.2	0.207	0.62	0.0735	0.00136
	10	5.23	0.5	50.1	65.8	71.2	0.00142	0.0511	13.6	13.4	0.204	13.7	0.209	11.7	0.178	0.60	0.0754	0.00115
	11	4.85	0.5	47.5	63.9	70.5	0.00141	0.0467	14.8	14.8	0.232	15.2	0.238	11.8	0.185	0.79	0.1025	0.00161
	12	4.95	0.5	46.1	60.9	66.5	0.00133	0.0494	14.0	14.7	0.234	15.2	0.242	12.5	0.199	0.63	0.0862	0.00137
	mean	5.23	0.5	51.3	67.6	74.3	0.00149	0.0491	14.2	13.4	0.226	13.9	0.233	11.3	0.190	0.66	0.0821	0.00138
	S. D.	0.38	0	4.0	4.9	6.2	0.00012	0.0045	1.2	1.3	0.017	1.3	0.018	0.9	0.014	0.08	0.0125	0.00015
75	13	6.84	0.5	66.8	88.9	96.5	0.00129	0.0490	14.2	15.4	0.243	15.9	0.251	13.0	0.205	0.66	0.0932	0.00147
	14	9.52	0.5	80.8	103.7	109.5	0.00146	0.0548	12.7	11.9	0.208	12.5	0.218	11.4	0.199	0.61	0.0730	0.00127
	15	7.28	0.5	73.2	95.8	99.9	0.00133	0.0552	12.6	13.2	0.231	13.6	0.238	12.5	0.219	0.73	0.0957	0.00167
	16	8.42	0.5	81.6	109.7	118.4	0.00158	0.0490	14.2	12.6	0.233	12.9	0.240	10.6	0.196	0.69	0.0782	0.00145
	17	6.15	0.5	64.1	84.3	89.8	0.00120	0.0513	13.5	15.6	0.245	16.3	0.255	13.9	0.218	0.57	0.0842	0.00132
	18	9.19	0.5	90.2	119.9	124.6	0.00166	0.0544	12.8	10.8	0.193	11.1	0.198	10.0	0.179	0.67	0.0700	0.00125
	mean	7.90	0.5	76.1	100.4	106.5	0.00142	0.0523	13.3	13.3	0.225	13.7	0.233	11.9	0.203	0.66	0.0824	0.00141
	S. D.	1.35	0	9.9	13.4	13.4	0.00018	0.0029	0.7	1.9	0.020	2.0	0.022	1.5	0.015	0.06	0.0105	0.00016
150	20	14.05	1.0	165.7	214.6	230.3	0.00154	0.0534	13.0	11.8	0.229	12.2	0.236	10.9	0.210	0.70	0.0815	0.00158
	21	16.26	1.0	161.6	210.8	230.9	0.00154	0.0507	13.7	12.4	0.214	12.8	0.221	10.8	0.187	0.70	0.0825	0.00142
	22	13.03	1.0	122.4	161.7	175.8	0.00117	0.0501	13.8	16.5	0.223	17.0	0.231	14.2	0.193	0.70	0.1076	0.00146
	23	13.29	1.0	146.5	200.9	224.0	0.00149	0.0448	15.5	14.6	0.236	14.9	0.242	11.2	0.181	0.71	0.0889	0.00144
	24	14.89	1.0	154.2	204.6	221.7	0.00148	0.0498	13.9	13.1	0.244	13.6	0.253	11.3	0.210	0.57	0.0696	0.00130
		mean	14.30	1.0	150.1	198.5	216.6	0.00144	0.0498	14.0	13.7	0.229	14.1	0.237	11.7	0.196	0.68	0.0860
	S. D.	1.31	0	17.1	21.2	23.1	0.00015	0.0031	0.9	1.9	0.012	1.9	0.012	1.4	0.013	0.06	0.0139	0.00010
Mean																		
S. D.																		

—: Not estimated.

Table 5. Plasma concentrations of M 1 during/after single intravenous infusion of 25, 50, 75 and 150 mg micafungin

Dose (mg)	Infusion time (h)	Subject no.	Plasma concentration of M 1 (µg/mL)															
			time after start of administration (h)															
			Pre	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	4	6	8	12	24	36	48	
25	0.5	1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
		2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
		3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
		4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
		5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
		6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
		mean	0	0	0	0	0	N.S.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		S.D.	0	0	0	0	0	N.S.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
50	0.5	7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.060	0.064	
		8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.059	0.075	
		9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.061	0.072	
		10	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
		11	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
		12	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
		mean	0	0	0	0	0	N.S.	0	0	0	0	0	0	0.020	0.035		
		S.D.	0	0	0	0	0	N.S.	0	0	0	0	0	0	0.031	0.038		
75	0.5	13	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.055	0.077	
		14	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.064	0.090	
		15	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.055	0.075	
		16	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.068	0.093	
		17	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.056	0.073	
		18	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.073	0.105	
		mean	0	0	0	0	0	N.S.	0	0	0	0	0	0.062	0.086			
		S.D.	0	0	0	0	0	N.S.	0	0	0	0	0	0.008	0.013			
150	1	20	N.D.	N.S.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.058	0.154		
		21	N.D.	N.S.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.057	0.163		
		22	N.D.	N.S.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.060	0.147		
		23	N.D.	N.S.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.070	0.187		
		24	N.D.	N.S.	N.D.	N.S.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.061	0.148		
				mean	0	N.S.	0	N.S.	0	0	0	0	0	0	0.061	0.118		
		S.D.	0	N.S.	0	N.S.	0	0	0	0	0	0	0.005	0.016				

N. D.: Not determined (<0.050 µg/mL), set equal to zero, N. S.: No sampling.

Table 6. Model independent pharmacokinetic parameters of M1 after single intravenous infusion of micafungin

Dose (mg)	Subject no.	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	t ^{a)} (h)
25	1	N. D.	—	N. D.	—
	2	N. D.	—	N. D.	—
	3	N. D.	—	N. D.	—
	4	N. D.	—	N. D.	—
	5	N. D.	—	N. D.	—
	6	N. D.	—	N. D.	—
	mean	0	—	0	—
S. D.	0	—	0	—	
50	7	0.064	48	1.10	48
	8	0.075	36	2.05	48
	9	0.072	36	2.01	48
	10	N. D.	—	N. D.	—
	11	N. D.	—	N. D.	—
	12	0.050	48	0.30	48
	mean	0.044	42	0.91	48
S. D.	0.035	7	0.96	0	
75	13	0.082	48	2.08	48
	14	0.090	36	2.38	48
	15	0.085	48	2.07	48
	16	0.099	48	2.53	48
	17	0.086	48	2.06	48
	18	0.117	48	2.84	48
	mean	0.093	46	2.33	48
S. D.	0.013	5	0.32	0	
150	20	0.183	48	4.81	48
	21	0.176	48	4.97	48
	22	0.155	48	4.47	48
	23	0.206	48	5.62	48
	24	0.178	48	4.63	48
	mean	0.180	48	4.90	48
	S. D.	0.018	0	0.45	0

N. D.: Not determined (<0.050 μg/mL), set equal to zero.

—: Not estimated.

^{a)}Last measurable time point.

れる3つのCL_t値のうち一番精度よく求めることができる第7日のCL_tの値を反復投与のCL_tとして採用することにした。

(7) 定常状態の分布容積 (Vd_{ss})

単回投与および反復投与の初回投与時のデータからVd_{ss}は以下の式で算出した。

$$Vd_{ss} = (\text{投与量}) \times AUMC_{0-\infty} / (AUC_{0-\infty})^2 - (\text{投与量}) \times T / (2 \times AUC_{0-\infty})$$

ここで、

T = 定速注入に要する時間

AUMC_{0-∞} = AUMC_{0-t} + AUMC_{t-∞} [AUMCは、血漿中薬物濃度と時間の積 (tC_t) の時間曲線下面積]

$$AUMC_{0-t} = \Sigma [\{ (t_{n-1}C_{n-1} + t_n C_n) / 2 \} (t_n - t_{n-1})]$$

$$AUMC_{t-\infty} = tC_t / \beta + C_t / \beta^2$$

C_t = 時間 t における血漿中濃度

(8) 消失相の分布容積 (Vd_β)

単回投与および反復投与の第1日については投与量をAUC_{0-∞}とβで除してVd_βを算出した。反復投与の第4および7日については1日あたりの投与量をそれぞれのAUC_{0-24h}とβで除して算出した。

(9) 定常状態での平均血漿中濃度 (C_{av})

C_{av}は反復投与第7日のAUC_{0-24h}を24時間で除して算出した。

(10) トラフ濃度 (C_{min})

反復投与時のトラフ(各投与直前の濃度)の測定値をC_{min}とした。

(11) 変動率 (DF, degree of fluctuation at steady

Table 7. Urinary concentrations of micafungin after single intravenous infusion of 25, 50, 75 and 150 mg micafungin

Dose (mg)	Infusion time (h)	Subject no.	Urinary concentrations of micafungin ($\mu\text{g/mL}$)						
			collection period (h)						
			Pre	0-4	4-8	8-12	12-24	24-36	36-48
25	0.5	1	N. D.	N. D.	0.039	0.045	0.043	0.053	0.029
		2	N. D.	N. D.	0.039	0.043	0.051	0.030	N. D.
		3	N. D.	N. D.	N. D.	0.035	0.044	N. D.	N. D.
		4	N. D.	N. D.	0.070	0.106	0.106	0.060	0.036
		5	N. D.	N. D.	0.034	0.032	0.041	0.031	N. D.
		6	N. D.	N. D.	0.043	0.097	0.091	0.048	0.029
		mean	0	0	0.038	0.060	0.063	0.037	0.016
		S. D.	0	0	0.022	0.033	0.028	0.022	0.017
50	0.5	7	N. D.	0.035	0.081	0.256	0.285	0.134	0.095
		8	N. D.	0.031	0.057	0.128	0.238	0.147	0.094
		9	N. D.	0.027	0.066	0.076	0.189	0.112	0.063
		10	N. D.	0.026	0.076	0.148	0.180	0.105	0.049
		11	N. D.	0.041	0.060	0.077	0.142	0.089	0.089
		12	N. D.	N. D.	0.105	0.077	0.155	0.104	0.053
		mean	0	0.027	0.074	0.127	0.198	0.115	0.074
		S. D.	0	0.014	0.018	0.070	0.054	0.021	0.021
75	0.5	13	N. D.	N. D.	0.186	0.383	0.297	0.156	0.138
		14	N. D.	0.047	0.123	0.179	0.326	0.152	0.078
		15	N. D.	0.055	0.182	0.384	0.335	0.137	0.100
		16	N. D.	0.062	0.134	0.333	0.398	0.144	0.115
		17	N. D.	0.035	0.113	0.124	0.251	0.133	0.075
		18	N. D.	0.067	0.177	0.194	0.204	0.123	0.094
		mean	0	0.044	0.153	0.266	0.302	0.141	0.100
		S. D.	0	0.024	0.033	0.114	0.068	0.012	0.024
150	1	20	N. D.	0.085	0.344	0.507	0.526	0.310	0.173
		21	N. D.	0.103	0.238	0.523	0.358	0.225	0.180
		22	N. D.	0.124	0.242	0.440	0.553	0.367	0.175
		23	N. D.	0.070	0.198	0.370	0.598	0.246	0.250
		24	N. D.	0.080	0.190	0.277	0.491	0.208	0.152
		mean	0	0.092	0.242	0.423	0.505	0.271	0.186
		S. D.	0	0.021	0.061	0.102	0.091	0.066	0.037

N. D.: Not determined ($<0.025 \mu\text{g/mL}$), set equal to zero.

Table 8. Urinary concentrations of M 1 after single intravenous infusion of 25, 50, 75 and 150 mg micafungin

Dose (mg)	Infusion time (h)		Urinary concentrations of M 1 ($\mu\text{g/mL}$)						
			collection period (h)						
			Pre	0-4	4-8	8-12	12-24	24-36	36-48
25	0.5	mean	0	0	0	0	0	0	0
		S. D.	0	0	0	0	0	0	0
50	0.5	mean	0	0	0	0	0	0.025	0.010
		S. D.	0	0	0	0	0	0.012	0.016
75	0.5	mean	0	0	0	0	0.019	0.035	0.033
		S. D.	0	0	0	0	0.015	0.003	0.006
150	1	mean	0	0	0	0	0.039	0.061	0.053
		S. D.	0	0	0	0	0.008	0.008	0.009

Table 9. Urinary excretions of micafungin after single intravenous infusion of 25, 50, 75 and 150 mg micafungin

Dose (mg)	Infusion time (h)	Subject no.	Urinary excreted amount of micafungin (mg)							Recovery (% of administered dose)
			collection period (h)							
			0-4	4-8	8-12	12-24	24-36	36-48	0-48	
25	0.5	1	N. D.	0.015	0.038	0.051	0.028	0.016	0.148	0.59
		2	N. D.	0.012	0.037	0.008	0.032	N. D.	0.089	0.36
		3	N. D.	N. D.	0.031	0.053	N. D.	N. D.	0.084	0.34
		4	N. D.	0.017	0.036	0.057	0.047	0.016	0.173	0.69
		5	N. D.	0.014	0.018	0.045	0.046	N. D.	0.123	0.49
		6	N. D.	0.014	0.031	0.060	0.047	0.014	0.166	0.66
		mean	0	0.012	0.032	0.046	0.033	0.008	0.131	0.52
		S. D.	0	0.006	0.007	0.019	0.018	0.008	0.038	0.15
50	0.5	7	0.007	0.019	0.047	0.101	0.094	0.032	0.300	0.60
		8	0.011	0.030	0.061	0.134	0.097	0.039	0.372	0.74
		9	0.008	0.032	0.060	0.110	0.074	0.025	0.309	0.62
		10	0.010	0.020	0.047	0.106	0.082	0.033	0.298	0.60
		11	0.011	0.034	0.068	0.130	0.110	0.040	0.393	0.79
		12	N. D.	0.026	0.050	0.124	0.084	0.031	0.315	0.63
		mean	0.008	0.027	0.056	0.118	0.090	0.033	0.331	0.66
		S. D.	0.004	0.006	0.009	0.014	0.013	0.006	0.041	0.08
75	0.5	13	N. D.	0.043	0.110	0.190	0.095	0.059	0.497	0.66
		14	0.010	0.048	0.102	0.136	0.134	0.024	0.454	0.61
		15	0.014	0.048	0.104	0.189	0.147	0.048	0.550	0.73
		16	0.013	0.035	0.083	0.169	0.169	0.046	0.515	0.69
		17	0.013	0.035	0.085	0.128	0.125	0.040	0.426	0.57
		18	0.014	0.038	0.104	0.138	0.157	0.053	0.504	0.67
		mean	0.011	0.041	0.098	0.158	0.138	0.045	0.491	0.66
		S. D.	0.005	0.006	0.011	0.028	0.026	0.012	0.044	0.06
150	1	20	0.030	0.082	0.185	0.376	0.288	0.088	1.049	0.70
		21	0.033	0.091	0.174	0.418	0.257	0.070	1.043	0.70
		22	0.023	0.077	0.165	0.400	0.278	0.101	1.044	0.70
		23	0.025	0.076	0.197	0.372	0.312	0.090	1.072	0.71
		24	0.017	0.067	0.141	0.306	0.248	0.076	0.855	0.57
		mean	0.026	0.079	0.172	0.374	0.277	0.085	1.013	0.68
		S. D.	0.006	0.009	0.021	0.043	0.025	0.012	0.089	0.06
		Mean	—	—	—	—	—	—	—	0.63
S. D.	—	—	—	—	—	—	—	0.11		

N. D.: Not determined (<0.025 µg/mL), set equal to zero.

—: Not estimated.

Table 10. Urinary excretions of M 1 after single intravenous infusion of 25, 50, 75 and 150 mg micafungin

Dose (mg)	Infusion time (h)	Subject no.	Urinary excreted amount of M 1 (mg)							Recovery (% of administered dose)
			collection period (h)							
			0-4	4-8	8-12	12-24	24-36	36-48	0-48	
25	0.5	mean	0	0	0	0	0	0	0	0
		S. D.	0	0	0	0	0	0	0	0
50	0.5	mean	0	0	0	0	0.018	0.004	0.022	0.046
		S. D.	0	0	0	0	0.009	0.006	0.012	0.026
75	0.5	mean	0	0	0	0.010	0.034	0.015	0.059	0.084
		S. D.	0	0	0	0.008	0.008	0.004	0.011	0.016
150	1	mean	0	0	0	0.030	0.063	0.024	0.117	0.084
		S. D.	0	0	0	0.007	0.010	0.003	0.015	0.011

Table 11. Model dependent pharmacokinetic parameters of micafungin obtained by curve-fitting the individual data of single administration to a two-compartment model

Dose (mg)	Infusion time (h)	Subject no.	V_e (L)	k_{12}^a (h^{-1})	k_{21}^a (h^{-1})	k_{el}^a (h^{-1})	A ($\mu g/mL$)	B ($\mu g/mL$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	Vd_{ss} (L)	Vd_p (L)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} ($\mu g/mL$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu g \cdot h/mL$)	r^b
25	0.5	1	7.27	3.27	2.27	0.138	0.74	49.2	5.61	0.0556	17.7	18.0	12.5	2.04	25.0	0.9990
		2	6.64	1.26	1.17	0.110	1.64	66.9	2.49	0.0517	13.8	14.1	13.4	2.87	34.2	0.9976
		3	6.76	1.85	1.74	0.098	1.08	74.2	3.64	0.0468	14.0	14.2	14.8	2.62	37.6	0.9966
		4	7.24	1.23	1.49	0.083	1.17	81.8	2.76	0.0449	13.2	13.4	15.4	2.69	41.5	0.9952
		5	6.94	1.49	1.22	0.114	1.48	61.5	2.77	0.0502	15.4	15.8	13.8	2.64	31.5	0.9967
		6	6.91	1.27	1.17	0.108	1.57	65.5	2.49	0.0506	14.4	14.7	13.7	2.76	33.5	0.9986
		mean	6.96	1.73	1.51	0.109	1.28	66.5	3.29	0.0500	14.8	15.0	13.9	2.60	33.9	0.9973
		S.D.	0.25	0.79	0.43	0.018	0.35	11.1	1.21	0.0038	1.6	1.7	1.0	0.29	5.6	0.0014
50	0.5	7	7.08	1.20	1.38	0.086	2.59	161.5	2.63	0.0453	13.2	13.5	15.3	5.51	82.1	0.9991
		8	7.88	0.85	1.15	0.080	2.76	156.3	2.04	0.0451	13.7	13.9	15.4	5.26	79.5	0.9970
		9	6.03	1.68	1.77	0.113	2.38	144.6	3.51	0.0570	11.7	11.9	12.2	6.03	73.5	0.9992
		10	6.73	1.58	1.48	0.102	2.54	142.6	3.11	0.0487	13.9	14.1	14.2	5.44	72.6	0.9949
		11	5.85	2.73	1.68	0.119	2.41	141.7	4.48	0.0445	15.3	15.6	15.6	5.27	72.0	0.9925
		12	7.75	0.95	0.96	0.095	3.43	132.2	1.96	0.0467	15.4	15.8	14.8	5.19	67.8	0.9962
		mean	6.88	1.50	1.41	0.099	2.69	146.5	2.96	0.0479	13.9	14.1	14.6	5.45	74.6	0.9965
		S.D.	0.85	0.69	0.31	0.015	0.39	10.7	0.96	0.0047	1.4	1.4	1.3	0.31	5.3	0.0026
75	0.5	13	9.38	0.62	0.85	0.080	4.75	195.2	1.51	0.0451	16.2	16.6	15.4	6.88	100.0	0.9987
		14	6.00	1.14	1.02	0.111	6.26	218.9	2.21	0.0510	12.7	13.1	13.6	9.70	112.6	0.9993
		15	8.65	0.69	1.06	0.082	4.04	208.2	1.78	0.0487	14.2	14.5	14.2	7.39	106.1	0.9978
		16	7.10	0.86	0.99	0.085	5.44	243.6	1.89	0.0444	13.3	13.6	15.6	8.67	124.5	0.9966
		17	10.50	0.48	0.78	0.076	4.53	183.4	1.29	0.0460	16.9	17.3	15.1	6.33	94.0	0.9967
		18	5.36	1.99	1.69	0.103	4.15	266.5	3.74	0.0467	11.7	11.9	14.8	9.66	135.3	0.9918
		mean	7.83	0.96	1.07	0.089	4.86	219.3	2.07	0.0470	14.2	14.5	14.8	8.10	112.1	0.9968
		S.D.	2.01	0.55	0.32	0.014	0.85	31.0	0.88	0.0025	2.1	2.1	0.8	1.45	15.5	0.0027
150	1	20	6.90	1.02	1.27	0.093	4.33	228.8	2.34	0.0507	12.5	12.7	13.7	15.23	233.1	0.9883
		21	5.51	1.50	1.16	0.119	5.86	223.7	2.72	0.0505	12.6	12.9	13.7	16.48	229.5	0.9966
		22	8.02	1.14	1.00	0.105	4.74	173.7	2.20	0.0477	17.2	17.6	14.5	12.30	178.4	0.9930
		23	8.24	0.82	0.96	0.078	4.86	227.7	1.81	0.0414	15.3	15.6	16.7	13.30	232.5	0.9968
		24	7.89	0.58	0.76	0.083	6.38	222.1	1.38	0.0460	13.9	14.3	15.1	14.75	228.5	0.9988
				mean	7.31	1.01	1.03	0.096	5.23	215.2	2.09	0.0473	14.3	14.6	14.8	14.41
		S.D.	1.13	0.34	0.20	0.016	0.85	23.4	0.51	0.0038	2.0	2.0	1.3	1.64	23.6	0.0041
		Mean	7.24	1.31	1.26	0.098	—	—	2.63	0.0481	14.3	14.6	14.5	—	—	0.9964
		S.D.	1.22	0.67	0.37	0.017	—	—	1.03	0.0037	1.7	1.7	1.1	—	—	0.0028

—: Not estimated.

^a)Model parameters directory obtained curve-fitting, ^b)Correlation coefficient of curve-fitting.

Table 12. Model dependent pharmacokinetic parameters of micafungin obtained by curve-fitting the mean data of single or repeated administration to a two-compartment model

Administration	Dose (mg)	Infusion time (h)	V_c^a (L)	k_{12}^a (h^{-1})	k_{21}^a (h^{-1})	k_{el}^a (h^{-1})	A ($\mu g/mL$)	B ($\mu g/mL$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	V_{dss} (L)	$V_{d\beta}$ (L)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} ($\mu g/mL$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu g \cdot h/mL$)	r^b
Single	25	0.5	7.02	1.55	1.44	0.1051	1.26	66.5	3.05	0.0495	14.6	14.9	14.0	2.61	33.9	0.9980
	50	0.5	6.87	1.41	1.41	0.0976	2.63	146.5	2.87	0.0478	13.8	14.0	14.5	5.47	74.5	0.9974
	75	0.5	7.55	0.90	1.06	0.0885	4.78	219.5	2.00	0.0470	13.9	14.2	14.8	8.11	112.2	0.9979
Repeated	150	1	7.36	0.89	0.97	0.0925	5.36	214.9	1.91	0.0471	14.1	14.5	14.7	14.45	220.2	0.9968
	75 u. i. d.	0.5	7.37	1.13	1.12	0.0948	4.63	210.3	2.31	0.0461	14.8	15.1	15.0	7.96	107.5	0.9960

^aModel parameters directory obtained by curve-fitting.^bCorrelation coefficient of curve-fitting.

state)

DFは反復投与第7日の C_{max} と C_{min} の差を C_{av} で除した値に100を乗じて算出した。

(12) 蓄積係数 (R)

反復投与の各投与日における AUC_{0-24h} および C_{min} の蓄積係数を各投与日に対する第1日の値の比として算出した。

(13) 累積尿中排泄量 (Ae)

単回投与後48時間までに排泄されたAeを Ae_{0-48h} として算出した。反復投与の場合は第1日から第9日まで24時間ごとのAeを Ae_{0-24h} として算出した。ただし、尿中濃度が定量限界以下の場合は0として扱った。

(14) 尿中排泄率 (Ae%)

Ae%は Ae_{0-48h} を投与量で除して算出した。反復投与の場合は、第1日から第9日までの Ae_{0-24h} の総量を総投与量(75 mg×7)で除してAe%を算出した。ただし、代謝物の排泄率は未変化体の排泄率と同じ計算式で算出した後に、さらに分子量で補正した係数を乗じて求めた。

(15) 腎クリアランス (CL_r)

単回投与の CL_r は Ae_{0-48h} を AUC_{0-48h} で除して算出した。反復投与の場合は第7日の Ae_{0-24h} を AUC_{0-24h} で除して算出した。

2) モデルへのあてはめ

モデルへのあてはめは、個々の被験者および各投与群における未変化体およびM1の平均血漿中濃度について行った。解析ソフトにはWinNonlinを用い、重みは $1/y^2$ とした。

(1) 未変化体のあてはめ

モデルとして以下に示す0次のインプットを有する線形な2-コンパートメントモデルを用いた。

投与中:

$$C_p = A(1 - \exp(-at)) + B(1 - \exp(-\beta t))$$

投与終了後:

$$C_p = A(\exp(-a(t-T)) - \exp(-at)) + B(\exp(-\beta(t-T)) - \exp(-\beta t))$$

ここで,

 C_p = 血漿中濃度

t = 時間

T = 定速注入時間

$$A = D(a - k_{21}) / (T V_c (a - \beta) a)$$

$$B = D(k_{21} - \beta) / (T V_c (a - \beta) \beta)$$

$$a\beta = k_{21}k_{el}$$

$$a + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{el}$$

D = 投与量

V_c = セントラルコンパートメントの分布容積a, β, k₁₂, k₂₁, k_{el} = 速度定数

薬物動態パラメータとしては、モデルへのあてはめで直接得られるV_c, k₁₂, k₂₁, k_{el}のパラメータ以外にA, B, a, β, V_{d_{ss}}, V_{d_β}, t_{1/2}, C_{max}およびAUC_{0-∞}について

Table 13. Plasma concentrations of micafungin during/after repeated 0.5 hour intravenous infusion of 75 mg micafungin once daily for 7 days

Subject no.		Plasma concentrations of micafungin ($\mu\text{g/mL}$)													
		day 1										day 2		day 3	
		time after start of administration (h)													
		0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	12	0	0.5	0	0.5
25	N. D.	5.056	8.580	6.493	6.022	5.419	4.562	3.860	3.368	2.746	1.692	9.577	2.299	10.786	
26	N. D.	3.824	6.242	5.062	4.824	4.121	3.545	3.307	2.840	2.215	1.358	7.997	1.894	8.205	
27	N. D.	4.026	7.580	5.694	5.209	4.380	3.835	3.228	2.991	2.566	1.501	8.871	1.997	9.028	
28	N. D.	3.931	6.901	5.971	5.446	4.390	3.715	3.294	3.019	2.283	1.283	8.172	1.744	9.301	
29	N. D.	4.892	8.006	6.361	6.058	4.983	4.524	3.638	3.423	2.742	1.601	9.192	2.168	10.872	
30	N. D.	4.809	8.535	6.974	6.098	5.207	4.524	4.165	3.362	2.984	1.692	10.079	2.377	11.430	
Mean	0	4.423	7.641	6.093	5.610	4.750	4.118	3.582	3.167	2.589	1.521	8.981	2.080	9.937	
S. D.	0	0.553	0.930	0.670	0.532	0.524	0.469	0.375	0.246	0.296	0.172	0.805	0.244	1.269	

Subject no.		Plasma concentrations of micafungin ($\mu\text{g/mL}$)													
		day 4										day 5		day 6	
		time after start of administration (h)													
		0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	12	0	0.5	0	0.5
25	2.470	7.254	11.409	9.151	8.658	7.479	6.650	5.768	5.640	4.468	2.821	11.297	2.951	11.012	
26	1.916	5.784	8.150	7.107	6.297	4.834	5.120	4.754	4.495	3.696	2.106	8.630	1.932	8.071	
27	2.333	6.970	9.657	8.148	7.634	6.779	6.007	5.458	4.864	4.011	2.483	10.279	2.456	9.907	
28	2.034	5.986	9.477	7.750	7.330	6.092	5.123	4.676	4.289	3.634	2.102	9.923	2.136	9.911	
29	2.445	7.356	10.700	9.166	8.348	7.349	6.709	5.630	5.574	4.267	2.374	11.427	2.463	10.999	
30	2.643	8.422	11.880	10.317	9.267	8.316	7.194	6.573	5.580	4.948	2.702	12.478	2.855	13.492	
Mean	2.307	6.962	10.212	8.607	7.922	6.808	6.134	5.477	5.074	4.171	2.431	10.672	2.466	10.565	
S. D.	0.278	0.971	1.382	1.160	1.059	1.219	0.870	0.703	0.604	0.498	0.298	1.350	0.395	1.791	

Subject no.		Plasma concentrations of micafungin ($\mu\text{g/mL}$)													
		day 7										day 8		day 9	
		time after start of administration (h)													
		0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	12	24	36	48	
25	2.823	8.091	11.967	10.045	9.112	8.617	7.258	6.318	5.863	4.625	2.745	1.591	0.900		
26	2.135	6.563	8.746	7.348	6.966	5.872	5.350	5.065	4.519	3.490	2.091	1.267	0.687		
27	2.556	6.845	10.166	8.495	8.242	7.297	6.520	5.679	5.051	4.306	2.465	1.485	0.898		
28	2.110	6.735	9.786	8.220	7.578	6.547	5.698	5.204	4.410	3.562	1.989	1.125	0.676		
29	2.504	7.864	11.829	9.590	8.615	7.595	6.659	6.051	5.453	4.102	2.300	1.252	0.697		
30	2.779	8.771	12.732	10.596	10.641	8.804	7.369	6.871	5.758	4.677	2.793	1.417	0.843		
Mean	2.485	7.478	10.871	9.049	8.526	7.455	6.476	5.865	5.176	4.127	2.397	1.356	0.784		
S. D.	0.306	0.893	1.534	1.230	1.284	1.144	0.815	0.688	0.620	0.512	0.332	0.172	0.108		

N. D.: Not determined ($<0.050 \mu\text{g/mL}$), set equal to zero.

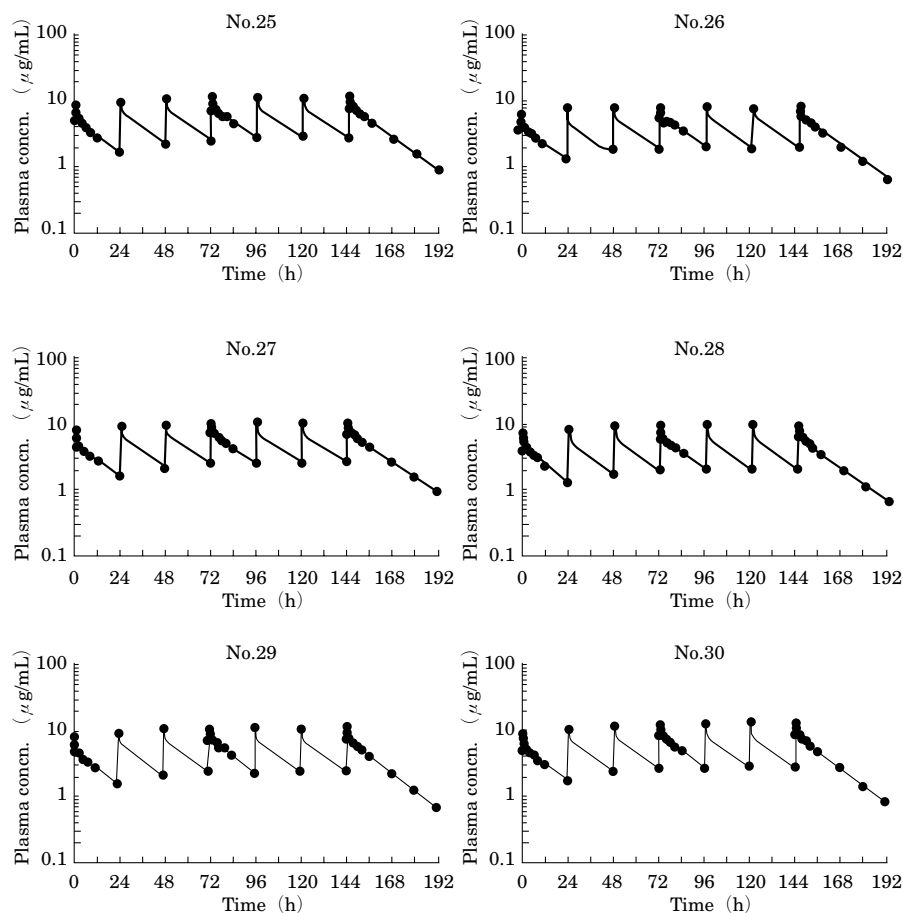


Fig. 10. Plasma concentrations of micafungin (MCFG) in each subject during/after repeated 0.5 hour intravenous infusion of 75 mg MCFG once daily for 7 days.

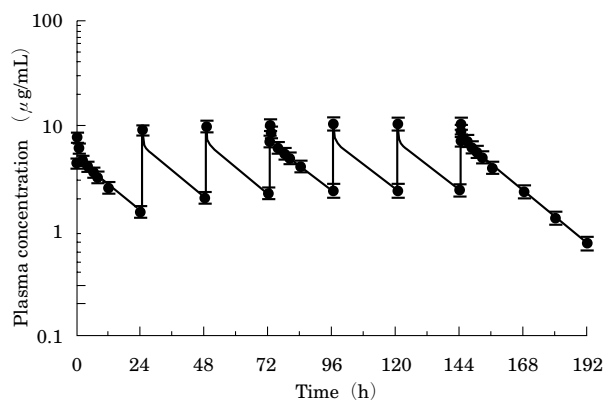


Fig. 11. Plasma concentrations of micafungin (MCFG) during/after repeated 0.5 hour intravenous infusion of 75 mg MCFG once daily for 7 days (Mean \pm S.D., n=6).

Table 14. Model independent pharmacokinetic parameters of micafungin during/ after repeated administration

Subject no.	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	$\beta^{(1)}$ (h^{-1})	$t_{1/2}^{(a)}$ (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Vd_{ss}		Vd_b		CL_r ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	
							(L)	(L/kg)	(L)	(L/kg)		
25	8.58	0.5	0.0477	14.5	76.0	111.5	13.7	0.211	14.1	0.218	11.2	0.174
26	6.24	0.5	0.0486	14.3	61.1	89.0	16.9	0.260	17.3	0.267	14.0	0.216
27	7.58	0.5	0.0449	15.5	66.8	100.2	16.0	0.248	16.7	0.258	12.5	0.193
28	6.90	0.5	0.0532	13.0	63.2	87.3	15.5	0.238	16.1	0.248	14.3	0.220
29	8.01	0.5	0.0494	14.0	74.2	106.6	13.8	0.214	14.2	0.221	11.7	0.182
30	8.54	0.5	0.0485	14.3	78.2	113.1	13.2	0.204	13.7	0.212	11.1	0.171
mean	7.64	0.5	0.0487	14.3	69.9	101.3	14.8	0.229	15.4	0.237	12.5	0.193
S.D.	0.93	0.0	0.0027	0.8	7.2	11.1	1.5	0.022	1.5	0.023	1.4	0.021
25	11.41	0.5	0.0421	16.4	118.3	185.3	—	—	15.1	0.233	10.6	0.164
26	8.15	0.5	0.0451	15.4	92.1	138.8	—	—	18.1	0.278	13.6	0.209
27	9.66	0.5	0.0439	15.8	105.9	162.5	—	—	16.1	0.249	11.8	0.182
28	9.48	0.5	0.0444	15.6	93.9	141.2	—	—	18.0	0.276	13.3	0.204
29	10.70	0.5	0.0510	13.6	113.1	159.7	—	—	13.0	0.202	11.0	0.172
30	11.88	0.5	0.0484	14.3	126.3	182.2	—	—	12.3	0.190	9.9	0.153
mean	10.21	0.5	0.0458	15.2	108.3	161.6	—	—	15.4	0.238	11.7	0.181
S.D.	1.38	0.0	0.0033	1.0	13.6	19.6	—	—	2.4	0.037	1.5	0.022
25	11.97	0.5	0.0479	14.5	124.7	182.0	—	—	12.6	0.194	10.0	0.155
26	8.75	0.5	0.0482	14.4	93.9	137.4	—	—	16.6	0.255	13.3	0.205
27	10.17	0.5	0.0473	14.7	111.6	163.7	—	—	14.2	0.220	11.2	0.173
28	9.79	0.5	0.0526	13.2	96.5	134.3	—	—	14.8	0.227	13.0	0.199
29	11.83	0.5	0.0538	12.9	112.8	155.6	—	—	12.4	0.192	11.1	0.172
30	12.73	0.5	0.0488	14.2	128.2	185.4	—	—	12.0	0.186	9.8	0.151
mean	10.87	0.5	0.0498	14.0	111.3	159.7	—	—	13.7	0.212	11.4	0.176
S.D.	1.53	0.0	0.0027	0.7	14.1	21.6	—	—	1.8	0.026	1.5	0.022

—: Not estimated.

^{a)} Estimated from plasma concentration–time data between 8 and 24 hours for days 1 and 4, and between 8 and 48 hours for day 7.

Table 15. Accumulation ratio of C_{max} and AUC_{0-24h} of micafungin during/after repeated intravenous infusion of 75 mg micafungin once daily for 7 days

Subject no.	C_{max}													
	day 1		day 4		day 7		day 1		day 4		day 7		day 7	
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	R^a	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	R^a	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	R^a	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	R^b	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	R^b	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	R^b	$C_{min}^{(b)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	DF ^(c) (%)
25	8.58	1.33	11.41	1.33	11.97	1.39	76.0	1.39	118.3	1.56	124.7	1.64	5.20	176.0
26	6.24	1.31	8.15	1.31	8.75	1.40	61.1	1.40	92.1	1.51	93.9	1.54	3.91	168.9
27	7.58	1.27	9.66	1.27	10.17	1.34	66.8	1.34	105.9	1.59	111.6	1.67	4.65	163.7
28	6.90	1.37	9.48	1.37	9.79	1.42	63.2	1.42	93.9	1.49	96.5	1.53	4.02	191.0
29	8.01	1.34	10.70	1.34	11.83	1.48	74.2	1.48	113.1	1.52	112.8	1.52	4.70	198.4
30	8.54	1.39	11.88	1.39	12.73	1.49	78.2	1.49	126.3	1.62	128.2	1.64	5.34	186.4
Mean	7.64	1.34	10.21	1.34	10.87	1.42	69.9	1.42	108.3	1.55	111.3	1.59	4.64	180.7
S. D.	0.93	0.04	1.38	0.04	1.53	0.06	7.2	0.06	13.6	0.05	14.1	0.07	0.59	13.4

^a Accumulation ratio; ratio to day 1.^b Average plasma concentration at steady state.^c Degree of fluctuation at steady state.Table 16. Accumulation ratio of C_{min} of micafungin during/after repeated intravenous infusion of 75 mg micafungin once daily for 7 days

Subject no.	C_{min}													
	Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6		Day 7		Day 8	
	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	R^a	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	R^a	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	R^a	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	R^a	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	R^a	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	R^a	$C_{min}^{(b)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	R^a
25	1.69	1.36	2.30	1.36	2.47	1.46	1.67	1.67	2.95	1.74	2.82	1.67	2.75	1.62
26	1.36	1.39	1.89	1.39	1.92	1.41	1.55	1.55	1.93	1.42	2.14	1.57	2.09	1.54
27	1.50	1.33	2.00	1.33	2.33	1.55	1.65	1.65	2.46	1.64	2.56	1.70	2.47	1.64
28	1.28	1.36	1.74	1.36	2.03	1.59	1.64	1.64	2.14	1.66	2.11	1.64	1.99	1.55
29	1.60	1.35	2.17	1.35	2.45	1.53	1.48	1.48	2.46	1.54	2.50	1.56	2.30	1.44
30	1.69	1.40	2.38	1.40	2.64	1.56	1.60	1.60	2.86	1.69	2.78	1.64	2.79	1.65
Mean	1.52	1.37	2.08	1.37	2.31	1.52	1.60	1.60	2.47	1.62	2.48	1.63	2.40	1.57
S. D.	0.17	0.03	0.24	0.03	0.28	0.07	0.07	0.07	0.40	0.12	0.31	0.05	0.33	0.08

^a Accumulation ratio; ratio to day 2.^b Plasma concentration 24 hours after the last dose.

Table 17. Plasma concentrations of M 1 during/after repeated 0.5 hour intravenous infusion of 75 mg micafungin once daily for 7 days

Plasma concentrations of M 1 ($\mu\text{g/mL}$)														
Subject no.	day 1										day 2		day 3	
	time after start of administration (h)													
	0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	12	0	0.5	0	0.5
25	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	0.065	0.075	0.145	0.143
26	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	0.060	0.067	0.135	0.121
27	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	0.057	0.107	0.106
28	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	0.059	0.061	0.109	0.117
29	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	0.073	0.072	0.141	0.142
30	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	0.069	0.073	0.158	0.157
Mean	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.054	0.068	0.133	0.131
S. D.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.027	0.007	0.020	0.019

Plasma concentrations of M 1 ($\mu\text{g/mL}$)														
Subject no.	day 4										day 5		day 6	
	time after start of administration (h)													
	0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	12	0	0.5	0	0.5
25	0.203	0.209	0.216	0.210	0.215	0.289	0.302	0.313	0.336	0.244	0.288	0.280	0.330	0.299
26	0.172	0.180	0.179	0.175	0.174	0.155	0.183	0.194	0.204	0.213	0.226	0.222	0.233	0.242
27	0.169	0.177	0.172	0.169	0.168	0.173	0.173	0.191	0.184	0.208	0.217	0.225	0.255	0.244
28	0.166	0.161	0.163	0.160	0.161	0.156	0.156	0.165	0.171	0.181	0.202	0.197	0.233	0.231
29	0.210	0.194	0.200	0.205	0.202	0.198	0.210	0.208	0.236	0.236	0.248	0.251	0.289	0.281
30	0.222	0.224	0.220	0.237	0.229	0.229	0.237	0.245	0.237	0.270	0.267	0.272	0.322	0.341
Mean	0.190	0.191	0.192	0.193	0.192	0.200	0.210	0.219	0.228	0.225	0.241	0.241	0.277	0.273
S. D.	0.024	0.023	0.024	0.030	0.028	0.052	0.053	0.053	0.059	0.031	0.032	0.032	0.043	0.042

Plasma concentrations of M 1 ($\mu\text{g/mL}$)														
Subject no.	day 7										day 8		day 9	
	time after start of administration (h)													
	0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	12	24	36	48	
25	0.341	0.349	0.341	0.349	0.341	0.363	0.348	0.341	0.359	0.341	0.349	0.343	0.285	
26	0.281	0.290	0.270	0.270	0.285	0.270	0.274	0.288	0.286	0.274	0.285	0.287	0.233	
27	0.284	0.265	0.273	0.272	0.291	0.294	0.299	0.283	0.294	0.308	0.288	0.292	0.255	
28	0.249	0.252	0.245	0.253	0.252	0.251	0.260	0.258	0.243	0.251	0.244	0.251	0.229	
29	0.306	0.310	0.316	0.299	0.293	0.297	0.293	0.304	0.313	0.298	0.293	0.289	0.246	
30	0.339	0.339	0.335	0.344	0.374	0.355	0.340	0.358	0.345	0.344	0.352	0.301	0.290	
Mean	0.300	0.301	0.297	0.298	0.306	0.305	0.302	0.305	0.307	0.303	0.302	0.294	0.256	
S. D.	0.036	0.039	0.039	0.041	0.044	0.045	0.035	0.038	0.042	0.037	0.042	0.030	0.026	

N. D.: Not determined ($<0.050 \mu\text{g/mL}$), set equal to zero.

Table 18. Plasma concentrations of M 2 during/after repeated 0.5 hour intravenous infusion of 75 mg micafungin once daily for 7 days

Plasma concentrations of M 2 (µg/mL)														
Subject no.	day 1										day 2		day 3	
	time after start of administration (h)													
	0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	12	0	0.5	0	0.5
25	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
26	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
27	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
28	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
29	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
30	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Mean	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S. D.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Plasma concentrations of M 2 (µg/mL)														
Subject no.	day 4										day 5		day 6	
	time after start of administration (h)													
	0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	12	0	0.5	0	0.5
25	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
26	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
27	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
28	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
29	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
30	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Mean	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S. D.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Plasma concentrations of M 2 (µg/mL)														
Subject no.	day 7										day 8		day 9	
	time after start of administration (h)													
	0	0.25	0.5	0.75	1	2	4	6	8	12	24	36	48	
25	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	0.051	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	0.050	0.051	0.050	
26	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	
27	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	
28	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	
29	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	
30	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	0.050	N. D.	N. D.	0.050	N. D.	0.053	
Mean	0	0	0	0	0	0.009	0	0.008	0	0	0.017	0.009	0.017	
S. D.	0	0	0	0	0	0.021	0	0.020	0	0	0.026	0.021	0.027	

N. D.: Not determined (<0.050 µg/mL), set equal to zero.

でも WinNonlin を用いて算出した。

(2) M 1 のあてはめ

モデルとして以下に示す 1 次の生成速度定数 (k_f) と消失速度定数 (k_{el}) を有する 1-コンパートメントモデルを用いた。

$$C_p = C(\exp(-k_{el}t) - \exp(-kt))$$

ここで、

C = 係数

得られたパラメータを用い、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ を

WinNonlin を用いて算出した。それ以外にも定常状態における C_{av} および C_{min} の蓄積係数 (R) を以下の式で算出した。

$$C_{av} = AUC_{0-\infty}/24$$

$$R = 1/(1 - \exp(-24 k_{el}))$$

7. 統計解析

統計解析は SAS (version 6.12, SAS Japan) を用いて行った。統計的な比較検定には一元配置あるいは二元配置分散分析を行い、統計的に有意差がみられた場合は

Table 19. Model independent pharmacokinetic parameters of M 1 and M 2 during/after repeated administration of 75 mg micafungin

Subject no.	M 1				M 2				
	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	t ^{a)} (h)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	t ^{a)} (h)	
Day 1	25	0.065	24	0.39	24	N. D.	—	N. D.	—
	26	0.060	24	0.36	24	N. D.	—	N. D.	—
	27	N. D.	—	N. D.	—	N. D.	—	N. D.	—
	28	0.059	24	0.35	24	N. D.	—	N. D.	—
	29	0.073	24	0.44	24	N. D.	—	N. D.	—
	30	0.069	24	0.41	24	N. D.	—	N. D.	—
	mean	0.054	24	0.33	24	0	—	0	—
S. D.	0.027	0	0.16	0	0	—	0	—	
Day 4	25	0.336	8	6.67	24	N. D.	—	N. D.	—
	26	0.226	24	4.92	24	N. D.	—	N. D.	—
	27	0.217	24	4.76	24	N. D.	—	N. D.	—
	28	0.202	24	4.29	24	N. D.	—	N. D.	—
	29	0.248	24	5.52	24	N. D.	—	N. D.	—
	30	0.270	12	6.12	24	N. D.	—	N. D.	—
	mean	0.250	19.3	5.38	24	0	—	0	—
S. D.	0.049	7.3	0.90	0	0	—	0	—	
Day 7	25	0.363	2	8.34	24	0.051	2	0.377	24
	26	0.290	0.25	6.71	24	N. D.	—	N. D.	—
	27	0.308	12	7.10	24	N. D.	—	N. D.	—
	28	0.260	4	5.99	24	N. D.	—	N. D.	—
	29	0.316	0.5	7.17	24	N. D.	—	N. D.	—
	30	0.374	1	8.36	24	0.050	6	0.400	24
	mean	0.319	3.3	7.28	24	0.017	4.0	0.129	24
S. D.	0.043	4.5	0.93	0	0.026	2.8	0.201	0	

—: Not estimated.

^{a)}Last measurable time point.

多重比較を行った。両側5%を有意水準とした。比較検定はモデルによらない薬物動態パラメータを常用対数に変換して行った。

1) 線形性

単回投与で得られた β , Vd_{ss} , Vd_{β} , CL_t および投与量で除して正規化した $AUC_{0-\infty}$ について、各投与量における差を統計的に評価した。さらに $AUC_{0-\infty}$ については投与量に対する直線回帰分析も行った。

また、75 mgの単回投与で得られた β , $AUC_{0-\infty}$ を反復投与時における最終投与の β , AUC_{0-24h} と比較検定した。

2) 蓄積性

反復投与については第1, 4および7日の C_{max} および AUC_{0-24h} を比較検定した。さらに第1日~第7日の C_{max} と第2日~第8日の C_{min} (第8日は最終投与後24時間の濃度)についても比較検定を行った。

3) 蛋白結合

蛋白との非結合型分率を反復投与の第1日と第7日で比較検定した。

8. 安全性の検査項目

Figs. 1~3に示す試験スケジュールにしたがい、自覚症状の調査、診察、臨床検査、理学的検査(血圧・脈拍数、体温、標準12誘導心電図、モニター心電図、体重)を実施した。臨床検査項目はTable 2に示した。

II. 試験成績

1. 薬物動態

本試験は健康成人男子30名を対象に実施した。ただし、150 mg単回投与のNo.19の被験者については、投与中、投与液が血管外に漏れたため、投与を一時中断し、投与開始後30分の血漿中薬物濃度が欠測となった。このため、当該被験者を除いた29名のデータで薬物動態解析を行った。

1) 単回投与

未変化体の血漿中濃度をTable 3に示した。また、25, 50, 75および150 mgを投与したときの個々の被験者の血漿中未変化体濃度推移をFigs. 4~7に、平均血漿中濃度の推移をFig. 8に示した。血漿中未変化体濃度は持続投与終了時に最高となり、それ以降、見かけ上2

Table 20. Urinary concentrations of micafungin during/after repeated intravenous infusion of 75 mg micafungin once daily for 7 days

Subject no.	Urinary concentrations of micafungin ($\mu\text{g/mL}$)																
	day 1		day 2		day 3		day 4		day 5		day 6		day 7-day 9				
	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	24-36	36-48	
25	N.D.	0.133	0.196	0.160	0.249	0.405	0.221	0.277	0.411	0.512	0.293	0.371	0.315	0.160	0.407	0.275	0.130
26	N.D.	0.166	0.206	0.248	0.311	0.368	0.177	0.472	0.235	0.433	0.423	0.288	0.231	0.165	0.314	0.195	0.082
27	N.D.	0.097	0.170	0.241	0.270	0.306	0.234	0.235	0.467	0.353	0.460	0.421	0.306	0.153	0.323	0.218	0.123
28	N.D.	0.080	0.194	0.129	0.219	0.224	0.201	0.150	0.178	0.189	0.219	0.159	0.220	0.095	0.249	0.104	0.079
29	N.D.	0.074	0.218	0.195	0.228	0.396	0.226	0.207	0.246	0.203	0.349	0.176	0.165	0.083	0.349	0.143	0.057
30	N.D.	0.116	0.269	0.193	0.233	0.266	0.260	0.288	0.319	0.332	0.328	0.534	0.443	0.114	0.407	0.173	0.085
Mean	0	0.111	0.209	0.194	0.252	0.328	0.220	0.272	0.309	0.337	0.345	0.325	0.280	0.128	0.342	0.185	0.093
S.D.	0	0.035	0.033	0.046	0.034	0.074	0.028	0.110	0.111	0.126	0.087	0.146	0.098	0.036	0.060	0.060	0.028

N.D.: Not determined ($<0.025 \mu\text{g/mL}$), set equal to zero.

Table 21. Urinary concentrations of M 1 during/after repeated intravenous infusion of 75 mg micafungin for 7 days

Subject no.	Urinary concentrations of micafungin ($\mu\text{g/mL}$)															
	day 1		day 2		day 3		day 4		day 5		day 6		day 7-day 9			
	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	24-36	36-48
25	N.D.	N.D.	0.025	0.040	0.064	0.043	0.056	0.071	0.100	0.061	0.077	0.066	0.046	0.081	0.101	0.067
26	N.D.	N.D.	0.032	0.041	0.055	0.031	0.079	0.042	0.077	0.070	0.056	0.046	0.037	0.061	0.068	0.045
27	N.D.	N.D.	0.031	0.039	0.045	0.040	0.045	0.063	0.070	0.071	0.082	0.058	0.041	0.059	0.071	0.055
28	N.D.	N.D.	N.D.	0.030	0.036	0.032	0.032	0.026	0.038	0.037	0.035	0.039	0.027	0.043	0.036	0.034
29	N.D.	N.D.	0.026	0.031	0.059	0.040	0.044	0.038	0.043	0.058	0.038	0.036	0.028	0.056	0.049	0.027
30	N.D.	N.D.	0.031	0.038	0.048	0.051	0.058	0.053	0.069	0.064	0.091	0.086	0.034	0.081	0.068	0.048
Mean	0	0.005	0.024	0.037	0.051	0.040	0.052	0.049	0.066	0.060	0.063	0.055	0.036	0.064	0.066	0.046
S.D.	0	0.011	0.012	0.005	0.010	0.007	0.016	0.017	0.023	0.012	0.024	0.019	0.007	0.015	0.022	0.014

N.D.: Not determined ($<0.025 \mu\text{g/mL}$), set equal to zero.

Table 22. Urinary excretions of micafungin after repeated 0.5 hour intravenous infusion of 75 mg micafungin once daily for 7 days

Subject no.	Urinary excreted amount of micafungin (mg)														
	day 1			day 2			day 3			day 4			day 5		
	collection period (h)														
	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total
25	0.142	0.204	0.346	0.263	0.282	0.545	0.333	0.292	0.625	0.314	0.291	0.605	0.362	0.344	0.706
26	0.166	0.178	0.344	0.232	0.238	0.470	0.377	0.149	0.526	0.355	0.279	0.634	0.349	0.310	0.659
27	0.127	0.136	0.263	0.270	0.210	0.480	0.362	0.198	0.560	0.230	0.267	0.497	0.246	0.326	0.572
28	0.132	0.113	0.245	0.251	0.125	0.376	0.291	0.175	0.466	0.200	0.175	0.375	0.298	0.165	0.463
29	0.158	0.209	0.367	0.282	0.231	0.513	0.325	0.230	0.555	0.352	0.217	0.569	0.489	0.235	0.724
30	0.113	0.177	0.290	0.295	0.230	0.525	0.314	0.200	0.514	0.209	0.215	0.424	0.348	0.243	0.591
Mean	0.140	0.170	0.309	0.266	0.219	0.485	0.334	0.207	0.541	0.277	0.241	0.517	0.349	0.271	0.619
S. D.	0.020	0.038	0.050	0.022	0.052	0.060	0.032	0.050	0.053	0.072	0.045	0.103	0.081	0.068	0.097

Subject no.	Urinary excreted amount of micafungin (mg)									Total urinary excretion	
	day 6			day 7			day 8-day 9			day 1-day 9	
	collection period (h)									amount excreted (mg)	recovery (% of administered dose)
	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total		
25	0.340	0.291	0.631	0.350	0.313	0.663	0.207	0.111	0.318	4.439	0.85
26	0.359	0.228	0.587	0.429	0.282	0.711	0.232	0.071	0.303	4.234	0.81
27	0.290	0.266	0.556	0.408	0.255	0.663	0.196	0.088	0.284	3.875	0.74
28	0.334	0.153	0.487	0.287	0.206	0.493	0.167	0.052	0.219	3.124	0.60
29	0.376	0.204	0.580	0.383	0.197	0.580	0.208	0.062	0.270	4.158	0.79
30	0.153	0.161	0.314	0.339	0.241	0.580	0.139	0.050	0.189	3.427	0.65
Mean	0.309	0.217	0.526	0.366	0.249	0.615	0.192	0.072	0.264	3.876	0.74
S. D.	0.082	0.055	0.114	0.051	0.044	0.079	0.033	0.024	0.050	0.508	0.10

N. D.: Not determined ($<0.025 \mu\text{g/mL}$), set equal to zero.

相性で消失した。Table 4 には個々の被験者の薬物動態パラメータを示した。 β , $t_{1/2}$, $V_{d_{ss}}$, $V_{d\beta}$ および CL_c について、25~150 mg の各投与量間で有意な差はなく、全例から算出した平均値 \pm 標準偏差で示すと、 $0.0502 \pm 0.0037 \text{ h}^{-1}$, $13.9 \pm 1.0 \text{ h}$, $0.228 \pm 0.016 \text{ L/kg}$, $0.236 \pm 0.017 \text{ L/kg}$ および $0.197 \pm 0.018 \text{ mL/min/kg}$ であった。Fig.9 に投与量と $AUC_{0-\infty}$ の関係を示したが、個々の被験者の値を直線式にあてはめた結果、 $y = 1.448x - 0.696$ ($n = 23$), 相関係数 $r = 0.983$ と良好な直線関係にあり、さらに投与量で正規化した $AUC_{0-\infty}$ は分散分析で投与量間に有意な差はみられず、 $AUC_{0-\infty}$ は投与量と比例関係が認められた。

M 1 の血漿中濃度および薬物動態パラメータを Tables 5, 6 に示した。25 mg 単回投与ではいずれの時点においても定量限界 ($0.05 \mu\text{g/mL}$) 以下であったが、50~150 mg では投与後 12 時間以降に検出され、150 mg 投与での C_{max} は $0.180 \pm 0.018 \mu\text{g/mL}$ であった。血漿中 M 2 はいずれの投与量においても定量限界以下であった。

未変化体および M 1 の尿中濃度、尿中排泄量および

尿中排泄率を Tables 7~10 に示した。未変化体の尿中排泄率は、25, 50, 75 および 150 mg 投与でそれぞれ 0.52 ± 0.15 , 0.66 ± 0.08 , 0.66 ± 0.06 および $0.68 \pm 0.06\%$ と非常に低かった。また、投与量間で未変化体の尿中排泄率に差は認められず、全例では $0.63 \pm 0.11\%$ であった。尿中の M 1 は 25 mg 投与では定量限界 ($0.025 \mu\text{g/mL}$) 以下であったが、50~150 mg 投与群では投与後 12 時間以降に検出され、150 mg 投与での尿中排泄率は $0.084 \pm 0.011\%$ であった。尿中 M 2 はすべて定量限界以下であった。

個々の被験者の血漿中未変化体濃度をモデルではめた結果を Table 11, 各投与群の平均血漿中濃度を使って同様にあてはめた結果を Table 12 に示した。また、Figs. 4~7 には理論曲線を実測値と合わせて示したが、いずれもあてはめは良好であった。

2) 反復投与

未変化体の血漿中濃度を Table 13 に示した。また、個々の被験者および平均の血漿中未変化体濃度推移を Figs. 10, 11 に示した。血漿中未変化体濃度は持続注入終了時に最高となり、それ以降、2 相性で消失した。Table

Table 23. Urinary excretions of M 1 after repeated intravenous infusion of 75 mg micafungin once daily for 7 days

Subject no.	Urinary excreted amount of M 1 (mg)														
	day 1			day 2			day 3			day 4			day 5		
	collection period (h)			collection period (h)			collection period (h)			collection period (h)			collection period (h)		
	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total
25	N. D.	N. D.	N. D.	0.041	0.045	0.086	0.053	0.057	0.110	0.064	0.050	0.114	0.071	0.072	0.143
26	N. D.	N. D.	N. D.	0.030	0.031	0.061	0.056	0.026	0.082	0.059	0.050	0.109	0.062	0.051	0.113
27	N. D.	N. D.	N. D.	0.035	0.030	0.065	0.053	0.034	0.087	0.044	0.036	0.080	0.049	0.050	0.099
28	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	0.017	0.017	0.047	0.028	0.075	0.043	0.026	0.069	0.060	0.028	0.088
29	N. D.	N. D.	N. D.	0.038	0.031	0.069	0.048	0.041	0.089	0.075	0.034	0.109	0.104	0.039	0.143
30	N. D.	0.018	0.018	0.047	0.038	0.085	0.057	0.039	0.096	0.042	0.036	0.078	0.072	0.047	0.119
Mean	0	0.003	0.003	0.032	0.032	0.064	0.052	0.038	0.090	0.055	0.039	0.093	0.070	0.048	0.118
S. D.	0	0.007	0.007	0.017	0.009	0.025	0.004	0.011	0.012	0.014	0.010	0.020	0.019	0.015	0.023

Subject no.	Urinary excreted amount of M 1 (mg)									Total urinary excretion	
	day 6			day 7			day 8-day 9			day 1-day 9	
	collection period (h)			collection period (h)			collection period (h)			amount excreted (mg)	recovery (%of administered dose)
	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total		
25	0.071	0.061	0.132	0.101	0.062	0.163	0.076	0.057	0.133	0.881	0.18
26	0.070	0.045	0.115	0.096	0.055	0.151	0.081	0.039	0.120	0.751	0.15
27	0.056	0.050	0.106	0.109	0.047	0.156	0.064	0.040	0.104	0.697	0.14
28	0.074	0.027	0.101	0.082	0.036	0.118	0.058	0.022	0.080	0.548	0.11
29	0.081	0.044	0.125	0.129	0.032	0.161	0.071	0.029	0.100	0.796	0.16
30	0.026	0.031	0.057	0.101	0.048	0.149	0.055	0.028	0.083	0.685	0.14
Mean	0.063	0.043	0.106	0.103	0.047	0.150	0.068	0.036	0.103	0.726	0.15
S. D.	0.020	0.012	0.027	0.016	0.011	0.016	0.010	0.012	0.021	0.113	0.02

N. D.: Not determined ($<0.025 \mu\text{g/mL}$), set equal to zero.

14にはそのときの薬物動態パラメータを示した。最終投与後のデータから得られた β , $t_{1/2}$, Vd_{β} および CL_{β} はそれぞれ $0.0498 \pm 0.0027 \text{ h}^{-1}$, $14.0 \pm 0.7 \text{ h}$, $0.212 \pm 0.026 \text{ L/kg}$ および $0.176 \pm 0.022 \text{ mL/min/kg}$ であった。第1, 4および7日の $t_{1/2}$ はそれぞれ 14.3 ± 0.8 , 15.2 ± 1.0 および $14.0 \pm 0.7 \text{ h}$ であり, 第4日の $t_{1/2}$ は第1および7日に比べて有意に長かったが ($p < 0.05$), その差は小さく, $t_{1/2}$ 値に投与日数に伴う一定の傾向がみられなかったことから, 体内動態的に意味のある変化ではないと考えられた。

C_{\max} は第1, 4, 7日にそれぞれ 7.64 ± 0.93 , 10.21 ± 1.38 , $10.87 \pm 1.53 \mu\text{g/mL}$ となり, C_{\max} の蓄積係数を第1日との比で求めると, 第4日で 1.34 ± 0.04 , 第7日で 1.42 ± 0.06 であった (Table 15)。第4および7日の C_{\max} は, 第1日に比べ有意に高かった ($p < 0.05$)。また, 第4日と第7日の C_{\max} の間に有意な差がみられたが ($p < 0.05$), 第4日と第7日の差は6%と小さかった。同様に第1, 4および7日の AUC_{0-24h} は, それぞれ 69.9 ± 7.2 , 108.3 ± 13.6 , $111.3 \pm 14.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり, AUC_{0-24h} の蓄積係数を第1日との比で求めると, 第4日で $1.55 \pm$

0.05 , 第7日で 1.59 ± 0.07 であった (Table 15)。 AUC_{0-24h} は第1日に比べ第4日と第7日では有意に高く ($p < 0.05$), また第4日と第7日でも有意な差 ($p < 0.05$)がみられた。しかし, 第4日と第7日の差は3%と小さかった。

第2, 3, 4, 5, 6, 7および8日 (第8日は最終投与後24時間値)のトラフ濃度は, それぞれ 1.52 ± 0.17 , 2.08 ± 0.24 , 2.31 ± 0.28 , 2.43 ± 0.30 , 2.47 ± 0.40 , 2.48 ± 0.31 および $2.40 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$ であった。トラフ濃度は, 第2日の $1.52 \mu\text{g/mL}$ から第4日の $2.31 \mu\text{g/mL}$ まで有意に増加したが ($p < 0.05$), 第4日以降はほぼ一定した値を示した (Table 16)。第2日に対する第4日から第8日のトラフ濃度の蓄積係数はいずれも $1.52 \sim 1.63$ の範囲であった (Table 16)。

M1およびM2の血漿中濃度をTables 17, 18に, そのときの薬物動態パラメータをTable 19に示した。血漿中M1は, 第1日は定量限界以下の濃度であったが, 第2日以降は検出された。M1の平均血漿中濃度は第6日以降ほぼ一定した値を示したが, 第7日の投与前~投与開始後12時間の濃度は $0.297 \pm 0.039 \sim 0.307$

Table 24. Model dependent pharmacokinetic parameters of micafungin obtained by curve-fitting the data of repeated administration to a two-compartment model

Subject no.	V_c^a (L)	k_{12}^a (h^{-1})	k_{21}^a (h^{-1})	k_{el}^a (h^{-1})	A ($\mu g/mL$)	B ($\mu g/mL$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	V_{dss} (L)	$V_{d\beta}$ (L)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} ($\mu g/mL$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu g \cdot h/mL$)	$r^{(b)}$
25	6.74	1.20	1.14	0.0937	4.95	232.6	2.40	0.0447	13.8	14.1	15.5	8.60	118.8	0.9935
26	8.42	1.54	1.42	0.0972	3.17	180.3	3.02	0.0459	17.5	17.8	15.1	6.55	91.7	0.9937
27	7.92	1.12	1.08	0.0893	4.47	207.7	2.25	0.0428	16.2	16.5	16.2	7.42	106.1	0.9954
28	8.44	0.80	0.85	0.0948	5.40	182.2	1.69	0.0474	16.4	16.9	14.6	7.35	93.8	0.9955
29	6.52	1.42	1.34	0.1040	4.37	216.8	2.81	0.0494	13.5	13.7	14.0	8.59	110.6	0.9942
30	6.37	1.11	1.09	0.0964	5.53	238.6	2.24	0.0467	12.9	13.2	14.9	9.23	122.1	0.9896
Mean	7.40	1.20	1.15	0.0959	4.65	209.7	2.40	0.0461	15.0	15.4	15.1	7.96	107.2	0.9937
S.D.	0.96	0.26	0.21	0.0048	0.87	24.6	0.47	0.0022	1.9	1.9	0.7	1.01	12.5	0.0022
Mean data	7.37	1.13	1.12	0.0948	4.63	210.3	2.31	0.0461	14.8	15.1	15.0	7.96	107.5	0.9960

^a Model parameters directory obtained by curve-fitting.^b Correlation coefficient of curve-fitting.

$\pm 0.042 \mu g/mL$ と、血漿中未変化体濃度のトラフ値に比して 1/5 以下の低い値であった。第 7 日の C_{max} , t_{max} および AUC_{0-24h} はそれぞれ $0.319 \pm 0.043 \mu g/mL$, $3.3 \pm 4.5 h$ および $7.28 \pm 0.93 \mu g \cdot h/mL$ であった。M 2 は第 7~9 日で 2 名に $0.050 \sim 0.053 \mu g/mL$ と定量限界付近で検出されたのみであった。

未変化体および M 1 の尿中濃度、尿中排泄量および尿中排泄率を Tables 20~23 に示した。未変化体および M 1 の排泄率は非常に低く、それぞれ 0.74 ± 0.10 および $0.15 \pm 0.02\%$ であった。M 2 はすべての尿検体で定量限界以下の濃度であった。

個々の被験者の血漿中未変化体濃度をモデルではめた結果を Table 24, 各投与群の平均血漿中濃度を使って同様にあてはめた結果を Table 12 に示した。Figs. 10, 11 に理論曲線と実測値を合わせて示した通り、いずれもあてはめは良好であった。

M 1 についてのあてはめた結果を Table 25 に示した。あてはめで推定した $AUC_{0-\infty}$ は $8.39 \pm 1.07 \mu g \cdot h/mL$, $t_{1/2}$ は $38.7 \pm 8.8 h$, R は 2.86 ± 0.52 , C_{ss} は $0.349 \pm 0.044 \mu g/mL$ であった。個々の被験者の理論曲線と実測値を Fig. 12 に、平均値の場合を Fig. 13 に示したが、いずれもあてはめは良好であった。

血漿中蛋白結合の測定結果を Table 26 に示した。第 1 および 7 日の未変化体の血漿中蛋白結合率は、それぞれ $99.83 \pm 0.01\%$, $99.82 \pm 0.01\%$ と同様に高く、両者の間に有意な差は認められなかった。

2. 安全性

本試験において、安全性上の問題は認められなかった。

III. 考 察

単回投与と反復投与の結果を投与量に依存しないパラメータである β , $t_{1/2}$, $V_{d\beta}$ および CL_t について比較すると、これらのパラメータは単回投与ではそれぞれ $0.0502 \pm 0.0037 h^{-1}$, $13.9 \pm 1.0 h$, $0.236 \pm 0.017 L/kg$ および $0.197 \pm 0.018 mL/min/kg$ (Table 4), 反復投与ではそれぞれ $0.0498 \pm 0.0027 h^{-1}$, $14.0 \pm 0.7 h$, $0.212 \pm 0.026 L/kg$ および $0.176 \pm 0.022 mL/min/kg$ (Table 14) であり、いずれもほぼ同じ値であった。さらに、75 mg を単回投与したときの $AUC_{0-\infty}$ ($106.5 \pm 13.4 \mu g \cdot h/mL$) は 75 mg を反復投与したときの第 7 日の AUC_{0-24h} ($111.3 \pm 14.1 \mu g \cdot h/mL$) とほぼ同じ値であった。このように本薬の体内動態データは単回、反復投与を通じて一定であり、また、 $AUC_{0-\infty}$ が投与量に比例して増加していること、さらに反復投与したときの血漿中濃度データが線形モデルによくあてはまったことから、本薬の体内動態は線形で近似し得ると考えられる。

今回よりも低い用量の MCFG を投与したときの体内動態が線形であることはすでに第 I 相試験において確認されており⁴⁾, 5~50 mg を単回投与したときの CL_t ($0.198 \pm 0.022 mL/min/kg$) および $t_{1/2}$ ($14.7 \pm 1.0 h$),

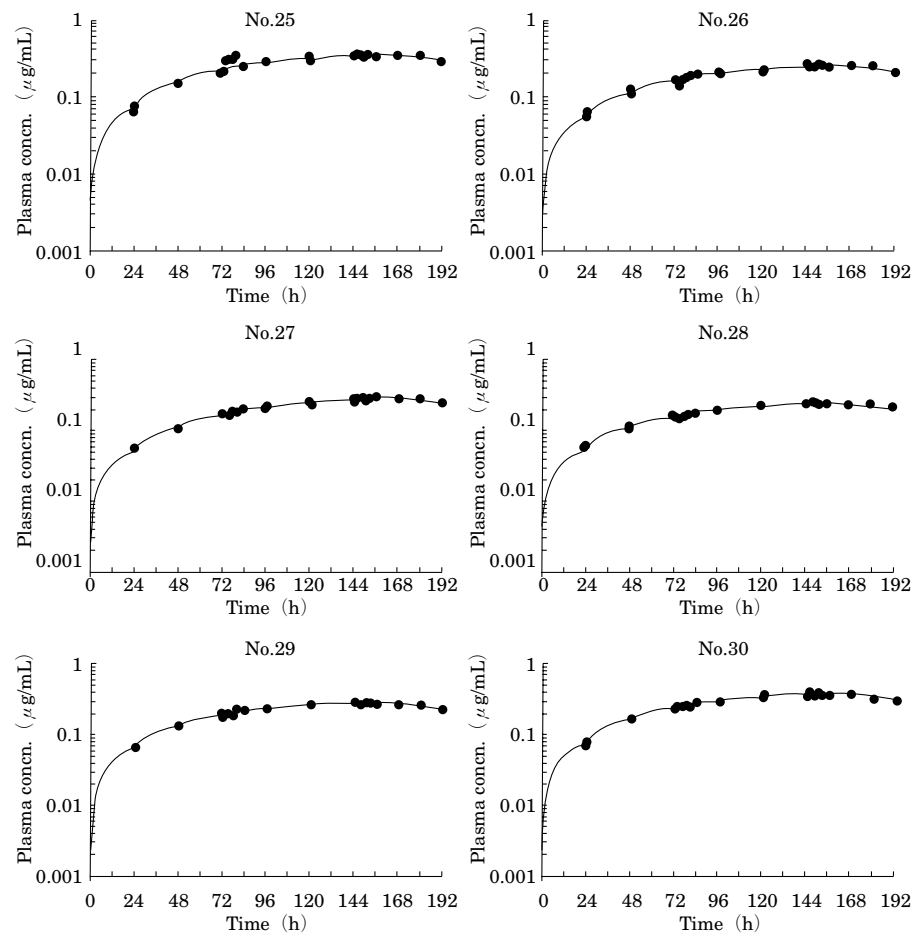


Fig. 12. Plasma concentrations of M 1 in each subject during/after repeated intravenous infusion of 75 mg micafungin once daily for 7 days.

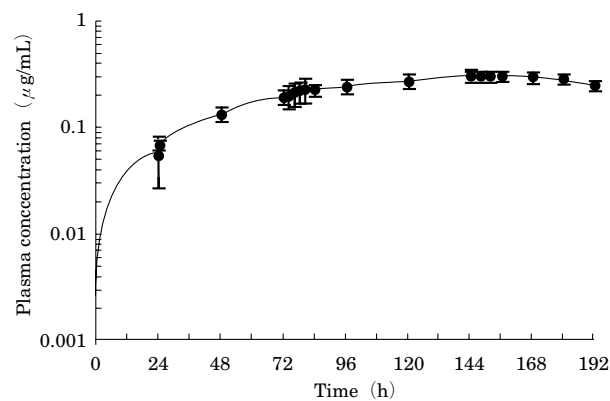


Fig. 13. Plasma concentrations of M 1 during/after repeated intravenous infusion of 75 mg micafungin once daily for 7 days (Mean \pm S.D., $n=6$).

Table 25. Model dependent pharmacokinetic parameters of M 1 obtained by curve-fitting the data of repeated administration to a one-compartment model

Subject no.	C ^{a)} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	k _r ^{a)} (h ⁻¹)	k _{el} ^{a)} (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{ss} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	R ^{b)}	r ^{c)}
25	0.892	0.0262	0.0204	33.9	9.58	0.399	2.58	0.9495
26	0.406	0.0296	0.0191	36.3	7.53	0.314	2.72	0.9863
27	0.176	0.0329	0.0125	55.7	8.80	0.367	3.87	0.9935
28	0.251	0.0329	0.0173	40.1	6.90	0.287	2.95	0.9876
29	0.531	0.0305	0.0208	33.3	8.10	0.338	2.54	0.9902
30	1.041	0.0262	0.0212	32.7	9.42	0.392	2.51	0.9893
Mean	0.550	0.0297	0.0185	38.7	8.39	0.349	2.86	0.9827
S.D.	0.349	0.0030	0.0033	8.8	1.07	0.044	0.52	0.0165
Mean data	0.969	0.0251	0.0206	33.6	8.37	0.349	2.56	0.9975

^{a)}Model parameters directory obtained by curve-fitting.

^{b)}Accumulation ratio of plasma concentration at steady state to first administration.

^{c)}Correlation coefficient of curve-fitting.

Table 26. Plasma protein binding of micafungin at the end of 0.5 hour intravenous infusion of 75 mg micafungin on days 1 and 7 in repeated administration studies

	Subject no.	Total drug ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Unbound drug (ng/mL)	Unbound fraction (%)	Bound fraction (%)
Day 1	25	8.103	12.822	0.158	99.84
	26	7.198	13.223	0.184	99.82
	27	7.229	13.473	0.186	99.81
	28	7.081	11.734	0.166	99.83
	29	7.250	13.235	0.183	99.82
	30	8.287	14.103	0.170	99.83
	mean	7.525	13.098	0.175	99.83
S.D.	0.526	0.790	0.011	0.01	
Day 7	25	11.139	19.612	0.176	99.82
	26	9.912	19.539	0.197	99.80
	27	9.971	15.825	0.159	99.84
	28	8.978	16.386	0.183	99.82
	29	10.045	18.526	0.184	99.82
	30	12.510	20.972	0.168	99.83
	mean	10.426	18.477	0.178	99.82
S.D.	1.230	2.002	0.013	0.01	

また 25 mg を 1 日 1 回反復投与したときの CL_t (0.222 ± 0.027 mL/min/kg) および t_{1/2} (13.8 ± 1.5 h) は、今回得られた値とほぼ同じであった。

1 日 1 回 75 mg を反復投与した場合の未変化体の C_{max} およびトラフ濃度は、第 4 日には定常状態に達したものと考えられた。このことは、すでに実施した 25 mg 反復投与での結果と同様であった。

血漿中 M 1 濃度は反復投与第 2 日後にわずかに定量限界 (0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を上回る値として測定された。このように第 1 日の濃度値が得られなかったため、モデ

ル解析を試み、反復投与による M 1 の蓄積の程度を推定した。その結果、M 1 の定常状態下での AUC は 8.39 ± 1.07 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (Table 25) と推定され、この値はモデルによらない方法で求めた第 7 日の AUC 値 7.28 ± 0.93 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (Table 19) より大きかった (P < 0.05) が、その差は 15% と僅少であった。また、M 1 の定常状態到達時間を Table 25 の t_{1/2} (38.7 ± 8.8 時間) の 4 倍として推定すると 155 時間 (6.5 日) となる。これらのことから、M 1 は第 7 日にはほぼ定常状態に達していると推察される。

以上、MCFGの体内動態は、高用量においても線形であり、また、薬物動態パラメータもすでに実施した低用量の値と同様であった。

文 献

- 1) 池田文昭, 大友寿美, 中井 徹, 他: キャンディン系抗真菌薬 micafungin の *in vitro* 抗真菌活性。日化療会誌 50 (S-1): 8~19, 2002
- 2) 松本 哲, 若井芳美, 渡部悦子, 他: *Candida* 属および *Aspergillus fumigatus* によるマウス全身感染に対する micafungin の防御効果。日化療会誌 50 (S-1): 30~36, 2002
- 3) 松本 哲, 若井芳美, 渡部悦子, 他: *Aspergillus fumigatus* によるマウス呼吸器感染に対する micafungin の防御効果。日化療会誌 50 (S-1): 37~42, 2002
- 4) 東 純一, 中原邦夫, 加賀山彰, 他: Micafungin の第 I 相試験。日化療会誌 50 (S-1): 104~147, 2002
- 5) 東 純一, 中原邦夫, 加賀山彰, 他: Micafungin の高齢者における薬物動態。日化療会誌 50 (S-1): 148~154, 2002

Pharmacokinetic study of micafungin

Junichi Azuma¹⁾, Kunio Nakahara²⁾, Akira Kagayama²⁾, Toshiaki Okuma²⁾,
Akio Kawamura²⁾ and Tomohito Mukai²⁾

¹⁾Clinical Evaluation of Medicines and Therapeutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamadaoka Suita, Osaka 565-0854, Japan

²⁾Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd

The pharmacokinetics of micafungin (MCFG) were examined using 30 healthy male volunteers both in single and repeated administration studies. In the single administration studies, 25, 50, 75 and 150 mg of MCFG were given intravenously using a continuous infusion pump. In the single administration studies, plasma concentrations of unchanged drug declined in a bi-exponential way after cessation of infusion. There were no differences between dosage groups in elimination half-life ($t_{1/2}$), volume of distribution at steady state ($V_{d_{ss}}$), total clearance (CL_t) and other pharmacokinetic parameters. The mean±S.D. of $t_{1/2}$, $V_{d_{ss}}$, and CL_t were 13.9±1.0 h, 0.228±0.016 L/kg and 0.197±0.018 mL/min/kg, respectively. The area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity ($AUC_{0-\infty}$) of unchanged drug increased proportionally to the dose of MCFG in a linear fashion. Urinary recovery of MCFG was less than 1% of the administered dose, showing virtually no urinary excretion. In the repeated administration studies, 75 mg of MCFG was given intravenously with continuous infusion pump once daily for 7 days. C_{max} of unchanged drug during repeated administration reached a steady state by day 4. The $t_{1/2}$ and AUC_{0-24h} during repeated administration were about the same as those obtained in the single administration studies. Unchanged drug was minimally excreted into the urine, showing a urinary recovery of less than 1% of the administered dose. The percent of unchanged drug bound to plasma protein did not differ between day 1 (99.83±0.01%) and day 7 (99.82±0.01%). The drug was thus concluded to exhibit linear pharmacokinetics during repeated administration as well. Metabolite M 1 (catechol form) and M 2 (methoxy form), which are found in rats and dogs, were also studied. In the single administration studies, M 1 was detected in plasma at dose levels of 50 mg or more. On the other hand, M 1 was detected from day 2 in plasma, and its concentration reached a constant level on day 7, at 0.297±0.039 to 0.307±0.042 μ g/mL, during repeated administration at a dose level of 75 mg. Although metabolite M 1 was detected in plasma in the repeated administration studies, its concentration was less than 1/5 of the trough concentration of unchanged drug. In addition, M 1 showed very little urinary excretion, with a urinary recovery of only 0.15±0.02% of the administered dose. The amount of metabolite M 2 was less than the quantifiable limit in plasma and urine in most cases.