

【短 報】

Sitafloxacin 第 I 相臨床試験

—ノンコンパートメント—

中 島 光 好

浜松シーピーティ研究所*

(平成 19 年 10 月 5 日受付・平成 19 年 12 月 13 日受理)

Sitafloxacin (STFX : DU-6859a) 第 I 相臨床試験における単回投与試験のデータをノンコンパートメント解析により再解析し, STFX の血清中薬物動態および食事の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

STFX は 25 mg から 200 mg の投与量の範囲内で C_{max} , AUC_{0-inf} が線形性を示すことが確認され, 50 mg および 100 mg 空腹時単回経口投与時の C_{max} はそれぞれ $0.51 \mu\text{g/mL}$ および $1.00 \mu\text{g/mL}$ であり, AUC_{0-inf} は $2.62 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ および $5.55 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。また, 食事は薬物動態に有意な影響を及ぼさないことが確認された。

Key words: sitafloxacin, pharmacokinetics, fluoroquinolone, phase I study

Sitafloxacin (STFX) は 1988 年に第一製薬株式会社 (現 第一三共株式会社) により創製されたニューキノロン系抗菌薬である。

本薬の第 I 相臨床試験は 1992 年に実施し, その成績をすでに報告した¹⁾。薬物動態は当時主流であった 2-コンパートメントモデルにより解析したが, 平成 13 年 6 月 1 日に「医薬品の臨床薬物動態試験について」²⁾が公表され, 「7.1. 薬物動態解析」の項において標準的な薬物動態試験法ではモデルに依存しない解析法により薬物動態パラメータを算出するのが望ましいとされている。そこで今回, 本通知に従いノンコンパートメント解析により再解析したので, その成績を報告する。

ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出した。実測値から C_{max} および最高血清中濃度到達時間 (t_{max}) を求めた。 $t_{1/2}$ は消失相の直線部分から直線回帰により得られた消失速度定数 (k_{el}) をもとに $t_{1/2} = \ln 2 / k_{el}$ の関係式より算出した。測定可能な最終時点までの AUC_{0-t} は台形法により算出した。 AUC_{0-inf} は AUC_{0-t} に, k_{el} を用いて算出した AUC_{t-inf} を加えて求めた。

対数変換した AUC_{0-inf} および C_{max} を対数変換した投与量に対して, 直線回帰分析を行い, 傾きの点推定値と 95% 信頼区間を算出した。また, 各ステップの経口クリアランス (CL/F) の有意水準を 5% とし一元配置分散分析を行った。

1. 血清中薬物動態

ノンコンパートメント解析により算出した薬物動態パラメータを Table 1 に示した。

STFX 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 空腹時単回

投与時の血清中濃度は, 投与後 1.0~1.3 時間で C_{max} に達した。50 mg および 100 mg 空腹時単回投与時の C_{max} はそれぞれ $0.51 \mu\text{g/mL}$ および $1.00 \mu\text{g/mL}$ であり, AUC_{0-inf} は $2.62 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ および $5.55 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。 $t_{1/2}$ は 6.2 時間および 5.7 時間であった。

対数変換した C_{max} の対数変換した投与量に対する回帰直線の傾きは 0.918 (95%CI=0.796, 1.041), 対数変換した AUC_{0-inf} の対数変換した投与量に対する回帰直線の傾きは 0.998 (95%CI=0.879, 1.117) であった。また, CL/F の一元配置分散分析の結果, 投与量による有意な変動は認められなかった ($P=0.661$)。

以上より, STFX は 25~200 mg の投与量の範囲で AUC_{0-inf} および C_{max} が線形性を示すことが確認された。

2. 食事の影響

STFX 100 mg 空腹時および食後単回投与時の薬物動態パラメータを Table 2 に示した。

STFX 100 mg 空腹時および食後単回投与時の t_{max} はそれぞれ 1.2 時間および 2.0 時間, C_{max} は $1.00 \mu\text{g/mL}$ および $0.88 \mu\text{g/mL}$, AUC_{0-inf} は $5.55 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ および $5.81 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり, 食後投与により t_{max} の遅延と C_{max} の低下傾向が認められた。しかし, いずれのパラメータにも空腹時投与と食後投与の間に有意差は認められなかった (t_{max} : Wilcoxon の符号付順位検定 $P=0.06$, C_{max} : 対応のある t 検定 $P=0.39$, AUC_{0-inf} : 対応のある t 検定 $P=0.60$)。

以上より, 食事は STFX の血清中薬物動態に有意な影響を及ぼさないことが確認された。

臨床試験の標準的な薬物動態試験法では, 十分な採血

*静岡県浜松市中区助信町 40-3

Table 1. STFX pharmacokinetic parameters after a single oral dose in fasting healthy male volunteers

Dosage (mg)	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (μg · h/mL)	MRT _{0-24h} (h)	Vd _z /F (L/kg)	CL _t /F (mL/min)
25	6	0.29 ± 0.08	1.3 ± 0.9	5.2 ± 1.1	1.52 ± 0.31	5.4 ± 1.6	1.8 ± 0.3	284 ± 54
50	6	0.51 ± 0.14	1.2 ± 0.5	6.2 ± 0.4	2.62 ± 0.52	5.9 ± 0.5	2.8 ± 0.5	327 ± 57
100	6	1.00 ± 0.14	1.2 ± 0.5	5.7 ± 0.7	5.55 ± 1.22	5.8 ± 0.5	2.5 ± 0.7	313 ± 72
200	6	1.86 ± 0.36	1.0 ± 0.0	5.2 ± 0.7	12.04 ± 3.26	6.2 ± 0.7	2.1 ± 0.2	293 ± 76

(Mean ± SD)

Table 2. STFX pharmacokinetic parameters after a single 100 mg oral dose in healthy fasting or non fasting male volunteers

Status	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (μg · h/mL)	MRT _{0-24h} (h)	Vd _z /F (L/kg)	CL _t /F (mL/min)
fasting	6	1.00 ± 0.14	1.2 ± 0.5	5.7 ± 0.7	5.55 ± 1.22	5.8 ± 0.5	2.5 ± 0.7	313 ± 72
non fasting	6	0.88 ± 0.31	2.0 ± 0.8	5.5 ± 0.5	5.81 ± 1.31	6.4 ± 0.5	2.3 ± 0.3	298 ± 61
Paired t-test (P)		0.3944	0.0625 ^{a)}	NT	0.6002	NT	NT	NT

(Mean ± SD) NT: not tested

^{a)}Wilcoxon's signed rank sum test

時点を確保し、モデルに依らない解析法により薬物動態パラメータを算出することが「医薬品の臨床薬物動態について」に記載されている。またこれに合わせて、コンパートメントモデル等に基づくモデル解析により、速度定数等の追加情報が得られ、構築されたモデルに基づく薬物動態予測が可能となる。しかしながら、モデルに依存した解析では、解析モデル、解析アルゴリズムやソフトウェア等を選択があり、予め細部の取り決めを行っていない場合には同一データでも解析担当者によりその結果が異なる可能性がある。1995年の報告¹⁾では、反復投与時の薬物動態予測のために2-コンパートメントモデルを用いた解析を実施したが、C_{max}やAUCなどはモデルに依らない解析により算出しており、今回の報告と違い

はない。一方、t_{1/2}については、2-コンパートメントモデル解析によりβ相を評価した前回の成績（平均値で、4.40~5.02 h）と比べて、終末相を評価した今回はやや大きい値となっているが、その差異は小さく、用量用法設定に影響を及ぼすものではないものと考えられる。

文 献

- 1) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Umemura K, Hakusui H, Tanaka M: Pharmacokinetics and tolerance of DU-6859a, a new fluoroquinolone, after single and multiple oral doses in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 170-4
- 2) 厚生労働省医薬局審査管理課：医薬品の臨床薬物動態試験について。医薬審発第796号，平成13年6月1日

Pharmacokinetics of sitafloxacin (DU-6859a) in healthy volunteers

Mitsuyoshi Nakashima

Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology and Therapeutics,
40-3 Sukenobu, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka, Japan

We studied the pharmacokinetics of sitafloxacin (STFX) in healthy male volunteers given single oral doses 25 mg, 50 mg, 100 mg (fasting and non fasting state), or 200 mg. Non compartmental analysis was used to calculate pharmacokinetic parameters of STFX. C_{max} of 0.29, 0.51, 1.00, 0.88, and 1.86 of serum appeared within 1 to 2 h after administration. After C_{max} was reached, serum drug levels decreased with elimination half-lives of 5 to 6 h. C_{max} and AUC_{0-inf} increased in a dose proportional manner. We found a good linear correlation between administered doses and resulting C_{max} and AUC_{0-inf}. Food intake did not significantly influence STFX pharmacokinetics.