

【原著・臨床】

健康成人男性および高齢男性を対象とした levofloxacin 250~1,000 mg の第 I 相臨床試験

柴 孝也¹⁾・深瀬 広幸²⁾・杉山 篤³⁾

¹⁾ 東京慈恵会医科大学*

²⁾ 医療法人 幸良会シーピーシークリニック

³⁾ 山梨大学大学院医学工学総合研究部薬理学

(平成 20 年 12 月 15 日受付・平成 21 年 6 月 2 日受理)

日本人健康成人男性を対象とした levofloxacin (LVFX) 250 mg, 500 mg, 750 mg および 1,000 mg の単回投与試験, 日本人健康成人男性と健康高齢男性を対象とした LVFX 500 mg 1 日 1 回の 7 日間反復投与試験を実施し, 薬物動態および安全性を検討した。また, 白人健康成人男性を対象に LVFX 500 mg の単回投与試験を実施し, その薬物動態を日本人健康成人男性と比較した。

1. 薬物動態: 単回投与試験では, C_{max} に用量比例性が認められたが, AUC_{0-72h} は投与量の増加以上に上昇した。500 mg 投与群での C_{max} は $7.35 \mu\text{g/mL}$, AUC_{0-72h} は $57.86 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。

反復投与試験では, 投与 1 日目および 7 日目の C_{max} , 投与 24 時間後の血漿中 LVFX 濃度 (C_{24h}) および AUC_{0-24h} は健康成人男性より健康高齢男性で高値を示した。健康成人男性, 健康高齢男性ともに投与 2 日目から 7 日目の投与直前の血漿中 LVFX 濃度は一定値で推移し, 明らかな蓄積性は認められなかった。

LVFX 500 mg 単回投与時の C_{max} および AUC_{0-72h} は白人健康成人男性に比べ日本人健康成人男性で高かった。

2. 安全性: 単回投与試験, 反復投与試験ともに LVFX 投与後に副作用および臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

以上より, 500 mg 1 日 1 回反復投与は日本人健康成人男性および健康高齢男性ともに忍容性に問題は認められなかった。

Key words: levofloxacin, phase I study, healthy volunteer, pharmacokinetics

Levofloxacin (LVFX) は日本国内で呼吸器感染症および尿路感染症などの各種感染症の治療に, 標準用量を 100 mg 1 日 2~3 回 (重症または効果不十分と思われる場合には 1 回 200 mg, 1 日 3 回まで増量可能) として, 医療現場で広く使用されている。

近年, 感染症治療においては, 各種薬剤に対する耐性菌の増加に伴い, 有効な抗菌薬の選択肢が狭まり, 治療に難渋する場面が増えつつある。キノロン系抗菌薬についても, 呼吸器感染症の主要な原因菌である肺炎球菌の高齢者由来株で耐性化が進行している¹⁾。こうした臨床背景から, 既存薬剤についても耐性化の抑制を念頭におき, 用法・用量を見直すことが喫緊の課題である。

近年, 肺炎球菌のキノロン耐性化を抑制するために, C_{max} と MIC の比 (C_{max}/MIC) を 5 以上にすることが望ましいとされている²⁾。肺炎球菌臨床分離株に対する LVFX の MIC_{90} 値は $1 \mu\text{g/mL}$ であるが^{3,4)}, LVFX 100 mg 単回投与時の C_{max} は $1.45\sim 1.82 \mu\text{g/mL}$ ⁵⁾, 国内の標準的な用法・用量である 100

mg 1 日 3 回投与時の C_{max} は $1.6 \mu\text{g/mL}$ ⁶⁾ であり, 耐性化抑制に必要な C_{max}/MIC は達成できていない。一方, 500 mg 1 日 1 回投与では, 耐性化抑制に必要な C_{max}/MIC が達成できることが期待される⁷⁾。

日本人における LVFX 500 mg 1 回投与については, 注射薬で QT 間隔に対する影響とあわせて薬物動態および安全性を検討した成績が報告されているが⁸⁾, 経口薬での使用経験はない。そこで今回, 日本国内の用法・用量を 500 mg 1 日 1 回に変更するにあたり, 250 mg, 500 mg, 750 mg および 1,000 mg までの単回投与試験, そして 500 mg の反復投与試験を実施し, その時の薬物動態および安全性をプラセボを対照とした二重盲検比較試験で検討した。

I. 対象および方法

本試験は, 平成 9 年 3 月 27 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第 28 号) を遵守して実施した。

Table 1. Subject profiles in (A) single and (B) multiple-dose studies

(A) Single-dose study									
	Ethnicity		Japanese				Caucasian		
	dose (mg)	250	500	750	1,000	placebo	500	placebo	
	n	9	9	9	9	12	9	3	
Age (yr)	mean \pm SD	25.1 \pm 4.2	25.1 \pm 5.1	24.8 \pm 5.5	25.8 \pm 3.9	24.0 \pm 5.4	30.3 \pm 5.6	30.7 \pm 6.1	
	median	24	24	22	24	21	30	32	
	min, max	20, 32	20, 37	20, 34	22, 32	20, 37	24, 39	24, 36	
Height (cm)	mean \pm SD	172.4 \pm 5.4	169.2 \pm 9.4	176.7 \pm 5.5	172.4 \pm 7.1	173.5 \pm 8.5	179.7 \pm 5.7	175.6 \pm 6.0	
	median	172.1	171.5	177.2	173.1	170.6	179.5	173.5	
	min, max	163.3, 180.2	155.5, 185.5	167.0, 182.8	156.0, 182.0	159.2, 183.6	172.5, 192.1	171.0, 182.4	
Body weight (kg)	mean \pm SD	62.8 \pm 5.5	62.3 \pm 10.2	64.5 \pm 5.3	69.2 \pm 8.6	61.6 \pm 6.6	77.9 \pm 6.1	74.7 \pm 5.7	
	median	62.3	58.8	64.4	70.1	61.2	78	74.8	
	min, max	56.0, 73.4	51.0, 79.9	56.9, 75.7	56.4, 81.0	52.0, 75.5	67.5, 90.9	69.0, 80.4	
BMI (kg/m ²)	mean \pm SD	21.1 \pm 1.4	21.6 \pm 2.0	20.6 \pm 1.1	23.2 \pm 2.0	20.4 \pm 1.3	24.2 \pm 2.3	24.2 \pm 1.4	
	median	21	21.1	20.2	24.1	20.6	24.2	24.2	
	min, max	19.2, 23.3	18.6, 24.7	19.2, 22.7	18.9, 24.9	18.5, 22.5	20.9, 29.4	22.9, 25.6	
C _{cr} (Cockcroft) (mL/min)	mean \pm SD	109.6 \pm 16.1	115.6 \pm 11.5	129.0 \pm 12.4	119.6 \pm 9.5	118.8 \pm 12.1	111.0 \pm 17.0	102.3 \pm 8.0	
	median	102	118	133	117	113.5	100	103	
	min, max	89, 131	99, 128	106, 143	106, 130	107, 145	93, 142	94, 110	
(B) Multiple-dose study									
	dose (mg)	500 \times 7 days nonelderly		500 \times 7 days nonelderly placebo		500 \times 7 days elderly		500 \times 7 days elderly placebo	
	n	9		3		9		3	
Age (yr)	mean \pm SD	23.0 \pm 2.5		22.7 \pm 3.8		70.0 \pm 2.5		70.3 \pm 3.5	
	median	23		21		70		70	
	min, max	20, 27		20, 27		67, 73		67, 74	
Height (cm)	mean \pm SD	169.5 \pm 3.7		168.4 \pm 7.5		157.5 \pm 7.4		162.7 \pm 8.7	
	median	169.5		171.3		160.4		160.6	
	min, max	164.0, 177.5		159.8, 174.0		144.7, 165.8		155.2, 172.3	
Body weight (kg)	mean \pm SD	62.6 \pm 5.1		63.3 \pm 7.3		60.2 \pm 9.5		68.3 \pm 14.3	
	median	63.7		61.4		56.2		68.4	
	min, max	56.0, 71.6		57.1, 71.4		50.6, 76.5		54.0, 82.6	
BMI (kg/m ²)	mean \pm SD	21.8 \pm 1.8		22.4 \pm 3.0		24.2 \pm 2.5		25.6 \pm 2.8	
	median	22.6		24.0		23.8		26.5	
	min, max	19.3, 24.6		18.9, 24.3		21.0, 27.8		22.4, 27.8	
C _{cr} (Cockcroft) (mL/min)	mean \pm SD	112.0 \pm 16.8		94.0 \pm 15.9		89.1 \pm 10.1		100.0 \pm 23.3	
	median	113		88		85		96	
	min, max	83, 139		82, 112		74, 105		79, 125	

1. 被験者

単回投与試験は年齢 20 歳以上 45 歳未満の日本人健康成人男性 48 例および白人健康成人男性 12 例、反復投与試験は日本人健康成人男性 12 例および年齢 65 歳以上 75 歳未満の日本人健康高齢男性 12 例を対象とした。試験の目的および方法、予想される効果および危険性などについて説明文書を用いて十分な説明したうえで自由意思により試験参加に文書で同意を取得し、事前のスクリーニング検査で適格と判断された被験者を対象とした。

2. 使用薬剤

被験薬として LVFX 250 mg 錠ならびに 500 mg 錠を用いた。対照薬として、これらと識別不能の 250 mg 錠プ

ラセボおよび 500 mg 錠プラセボを用いた。

3. 投与方法

単回投与試験では日本人健康成人男性に 250 mg, 500 mg, 750 mg および 1,000 mg の LVFX を各群 9 例、プラセボを各群 3 例に朝空腹時に投与した。また、白人健康成人男性に 500 mg の LVFX を 9 例、またはプラセボを 3 例に朝空腹時に投与した。反復投与試験では日本人健康成人男性および日本人健康高齢男性に 500 mg の LVFX 錠またはプラセボ錠を朝食後 30 分に 7 日間投与した。いずれの試験でも被験者は試験薬を水 200 mL とともに服用した。

試験ごとの各群の投与量、被験者数、年齢、身長、体重、BMI および C_{cr} (Cockcroft) を Table 1 に示す。

Table 2. Study schedule in the (A) single and (B) multiple-dose studies

(A) Single-dose study		Screening Day -28 ≤	-2	-1	1	2	3	4	Follow-up 8
Hospitalization			←—————→						
Dose					●				
Subject background		●							
Investigator's examination		●		●	●	●	●	●	●
Height		●							
Body weight		●		●				●	●
BMI		●		●					
Temperature, blood pressure, pulse rate		●		●	●	●			
12-lead electrocardiogram		●		●	●	●			
Clinical laboratory test	Immunological test	●							
	Drug test (urine)	●							
	Hematology, blood biochemistry, urinalysis	●		●		●			●
	C _{cr}	●		●					
Pharmacokinetic Monitoring	Plasma ¹⁾				●	●	●	●	
	Saliva ^{2), 3)}				●	●			
	Urine ⁴⁾			●	●	●	●	●	

(B) Multiple-dose study		Screening Day -28 ≤	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Follow-up 14	28
Hospitalization			←—————→													
Dose					●	●	●	●	●	●	●					
Subject background		●														
Investigator's examination		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
Height		●														
Body weight		●		●										●	●	
BMI		●		●												
Temperature, blood pressure, pulse rate		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	
12-lead Electrocardiogram		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	
Clinical laboratory test	Immunological test	●														
	Drug test (urine)	●														
	Hematology, blood biochemistry, urinalysis	●		●				●				●				
	C _{cr}	●		●												
Pharmacokinetic Monitoring	Plasma ¹⁾				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
	Urine ²⁾			●	●	●					●	●				
Intestinal flora ³⁾			←—————→												● ⁴⁾	● ⁴⁾

¹⁾ Blood samples collected: day 1; immediately before (time zero), 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, and 12 h
 day 2-6; immediately before (time zero) and 1.5 h
 day 7; immediately before (time zero), 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, and 12 h
 day 8; 24 and 36 h
 day 9; 48 and 60 h
 day 10; 72 h

²⁾ Urinary samples collected: day-1; -24-0 h days 1 and 7; 0-2, 2-4, 4-8, 8-12, and 12-24 h

³⁾ Only nonelderly Japanese. Feces sampling was done once within each interval.

⁴⁾ A subject having no bowel movement was hospitalized in three days at maximum.

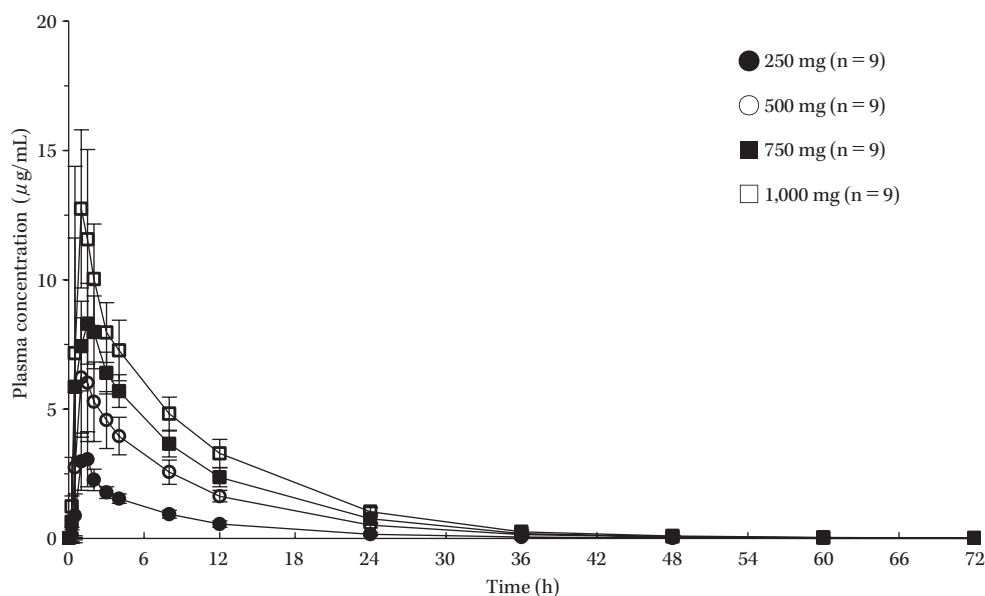


Fig. 1. LVFX plasma concentration after single-dose oral administration to Japanese subjects (mean \pm SD).

Table 3. LVFX pharmacokinetic parameters in single-dose study

Dose (mg)	n		C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-72h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL_r/F (L/h)	Vd_z/F (L)	CL_r (L/h)	
250	Japanese	9	mean	3.72	1.1	21.77	21.85	7.4	11.6	120.7	9.1
			SD	0.93	0.3	2.91	2.94	1.7	1.6	16.6	1.5
500	Japanese	9	mean	7.35	1.4	57.86	58.02	9.6	8.8	123.6	7.4
			SD	2.21	0.7	9.70	9.68	2.1	1.3	36.0	1.1
500	Caucasian	9	mean	4.61	1.4	47.03	47.21	8.4	10.7	129.2	8.4
			SD	1.10	0.5	4.30	4.38	0.6	1.0	6.9	0.8
750	Japanese	9	mean	10.53	1.3	83.15	83.34	8.8	9.1	116.0	7.2
			SD	3.32	0.5	9.25	9.26	1.5	1.0	26.2	0.9
1,000	Japanese	9	mean	15.37	1.0	111.61	111.83	7.5	9.1	98.4	7.1
			SD	2.63	0.5	14.16	14.18	0.4	1.1	14.5	1.0

4. 検査および測定方法

薬物濃度測定用試料の採取, および安全性の検査, 測定のスケジュールを Table 2 に示す。

1) 薬物濃度の測定

血液は単回投与試験では投与開始直前, 投与開始 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72 時間後に, 反復投与試験では投与 1 日目は投与開始直前, 投与開始 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12 時間後, 投与 2~6 日目は投与開始直前, 投与開始 1.5 時間後に, 投与 7 日目は投与開始直前, 投与開始 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72 時間後に 5 mL を採取した。採血後, ただちに血漿を分離し, 遮光ボックスに入れて測定まで -20°C 以下で凍結保存した。

尿は単回投与試験では $-24\sim 0$, $0\sim 2$, $2\sim 4$, $4\sim 8$, $8\sim 12$, $12\sim 24$, $24\sim 48$, $48\sim 72$ 時間, 反復投与試験では投与開始前 $-24\sim 0$ 時間, 投与開始 1 日目と 7 日目に $0\sim 2$, $2\sim 4$, $4\sim 8$, $8\sim 12$, $12\sim 24$ 時間, 排尿ごとに蓄尿容器に

直接排尿させ, 冷蔵で遮光保存した。蓄尿終了後, 混和して尿量を算定した後, 5 mL を分取し, 遮光ボックスに入れて測定まで -20°C 以下で凍結保存した。

唾液は単回投与試験の投与開始直前, 投与開始 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24 時間後にシャーレに出させ, 分取し, 遮光ボックスに入れ, -20°C 以下で凍結保存した。

LVFX 濃度は株式会社三菱化学ビーシーエル (現 三菱化学メディエンス株式会社) にて, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法⁹⁾により測定した。

2) 安全性の評価

安全性の評価項目は, 有害事象および副作用とした。試験薬投与から最終観察終了時まで起こったあらゆる好ましくない, あるいは意図しない徴候 (臨床検査値, バイタルサイン, 心電図の異常を含む), 症状, または病気を有害事象とし, そのうち, 当該試験薬との因果関係が否定されなかった事象を副作用とした。

なお, 12 誘導心電図を記録し, QT/QTc 間隔について

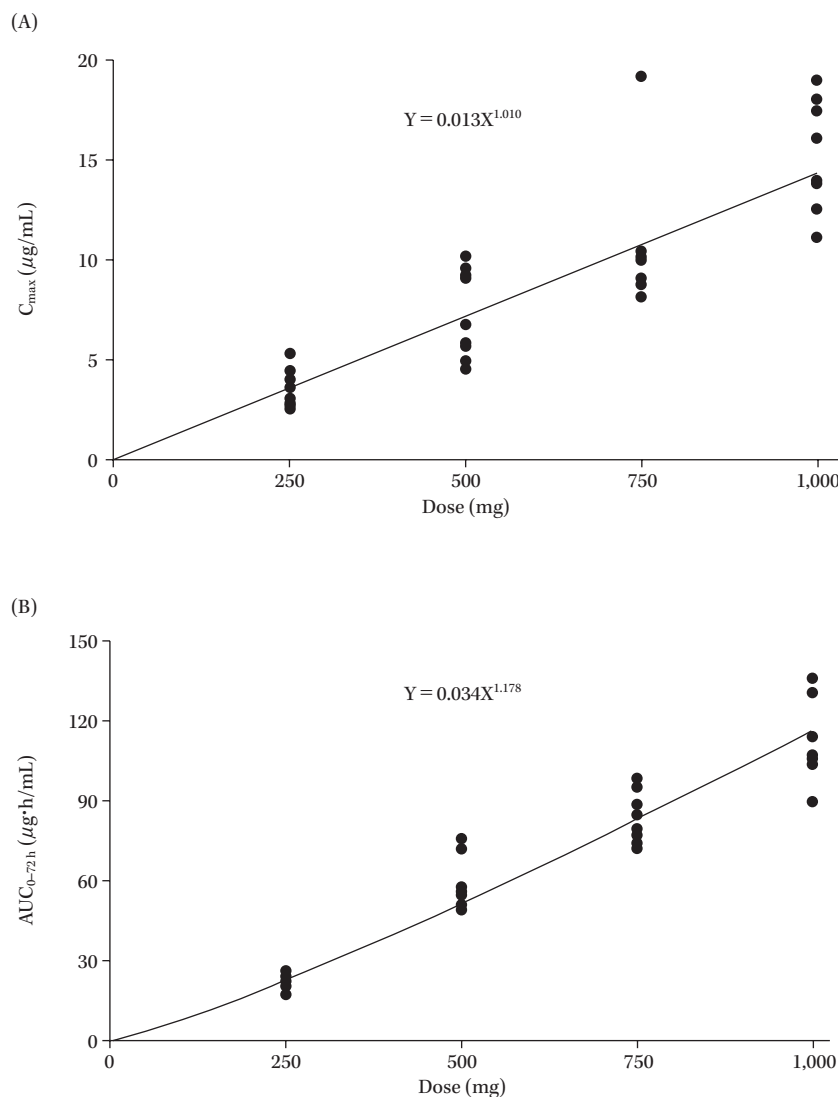


Fig. 2. The relationship between LVFX pharmacokinetic parameters versus dose after single-dose oral administration to Japanese subjects (X = dose, Y = parameter).
 (A) C_{max}, (B) AUC_{0-72h}

も求めた。

3) 腸内細菌叢の検討

LVFX 投与による腸内細菌叢への影響を探索的に検討するため、反復投与試験における日本人健康成人男性より投与開始2日前～1日目投与前、1日目投与後～3日目投与前、4日目投与後～6日目投与前、7日目投与後～9日目、14日目、28日目にそれぞれ1回糞便を採取し、三菱化学メディエンス株式会社にて細菌の同定および菌数を測定し、変動を評価した。

5. 結果解析

1) 薬物動態解析

薬物動態の解析には、ノンコンパートメント解析法を使用した。解析は、WinNonlinを用いて被験者ごとにC_{max}、投与後24時間の血漿中濃度(C_{24h})、t_{max}、t_{1/2}、AUC_{0-24h}、AUC_{0-72h}、AUC_{0-inf}、みかけの全身クリアランス(CL_r/F)、みかけの終末相分布容積(Vd_z/F)、累積尿中排

泄率および腎クリアランス(CL_r)を求め、投与群別に要約統計量を算出した。

日本人健康成人男性にLVFX 250 mg, 500 mg, 750 mg および 1,000 mg を投与した際のC_{max} および AUC_{0-72h} の用量比例性をパワーモデルによって検討した。パラメータを反応変数 Y, 投与量を説明変数 X とするパワー曲線 $Y = \alpha X^\beta$ を仮定し、下式のとおり対数変換して、最小二乗法により切片と傾きを推定した。

$$\text{Log}(Y) = \text{Log}(\alpha) + \beta \times \text{Log}(X) + \text{error}$$

傾きの点推定値とその両側 95% 信頼区間より β の点推定値およびその両側 95% 信頼区間を算出した。

反復投与試験では、投与7日目と投与1日目のC_{max}、C_{24h}、AUC_{0-24h}を比較した。

500 mg 単回投与試験では、唾液中の薬物濃度と血漿中の薬物濃度の比を求めた。

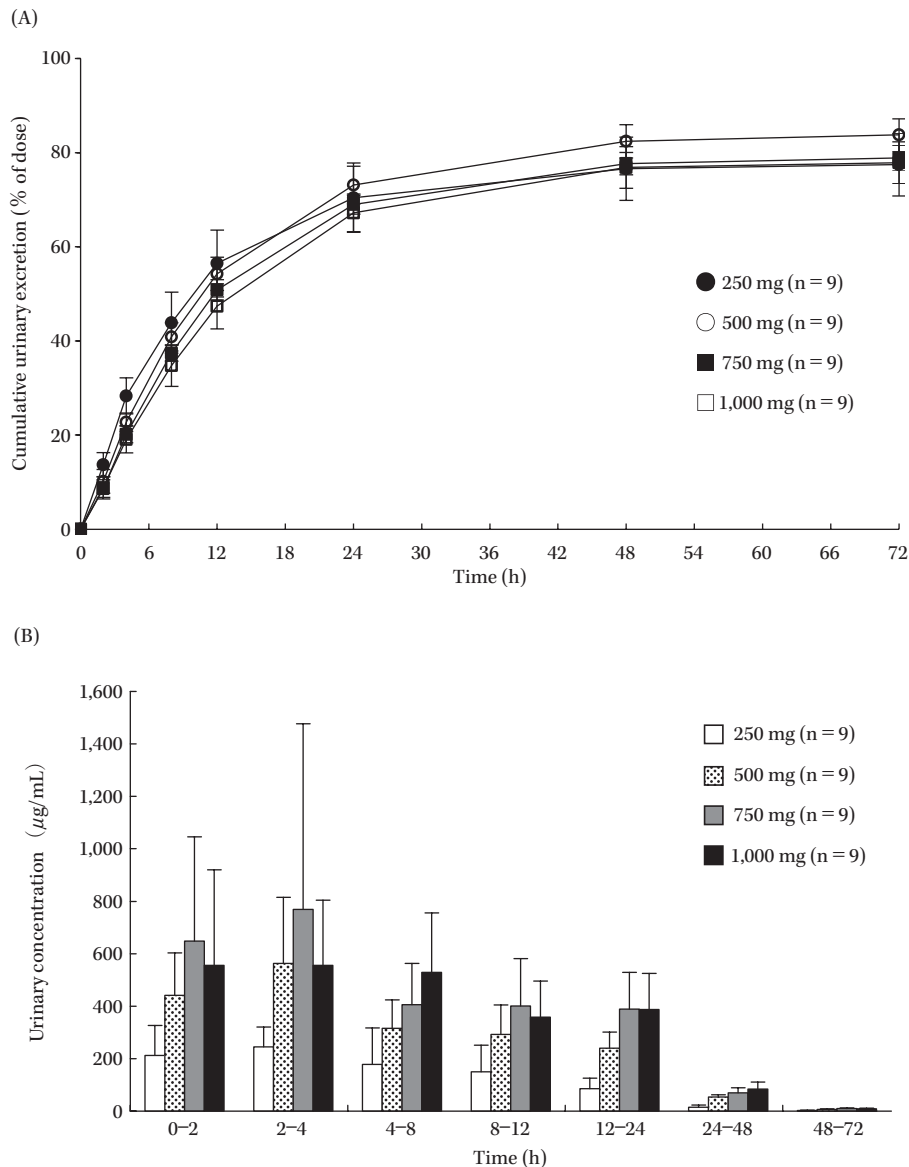


Fig. 3. (A) Cumulative LVFX urinary excretion and (B) LVFX urinary concentration after single-dose oral administration to Japanese subjects (mean \pm SD).

2) 有害事象

有害事象はICH国際医薬用語集 MedDRA (MedDRA/J version.8.1) に読み替え、頻度を集計した。

3) 心電図

12誘導心電図からQT間隔、QTc間隔 (Fridericia法)を求め、時期別、投与群別に要約統計量を算出した。なお、QTc間隔は、LVFXが投与量の増加に伴い心拍数も軽微に増加すること¹⁰⁾、Bazettの補正法は心拍数増加に際して過大な補正となり、60拍毎分を下回る心拍数では過小な補正となるため¹¹⁾、Fridericia法による解析を行うこととした。

また、試験薬投与後に1時点以上QT/QTc間隔の絶対値が450msを超えた被験者数、および試験薬投与後に1時点以上QT/QTc間隔とベースラインの差が30msを超えた被験者の数を集計した。さらに、QT間隔お

よびQTc間隔のベースラインからの差の平均値の推移も集計した。なお、QT間隔およびQTc間隔のベースラインは、初回試験薬投与前日の同一時刻の値とした。

II. 結 果

1. 薬物動態

1) 単回投与試験

日本人健康成人男性にLVFX 250 mg, 500 mg, 750 mg および 1,000 mg を空腹時単回投与した時の血漿中LVFX濃度の推移を Fig. 1 に、薬物動態パラメータを Table 3 に示す。C_{max} はそれぞれ 3.72, 7.35, 10.53, 15.37 µg/mL, AUC_{0-72h} は 21.77, 57.86, 83.15, 111.61 µg·h/mL であった。C_{max} および AUC_{0-72h} の用量比例性をパワーモデルで検討した結果、C_{max} の β の点推定値は 1.010 であり、 β の 95% 信頼区間は 0.849~1.171 で 1 を含み、用量に比例した C_{max} の上昇が認められた。AUC_{0-72h} の β の

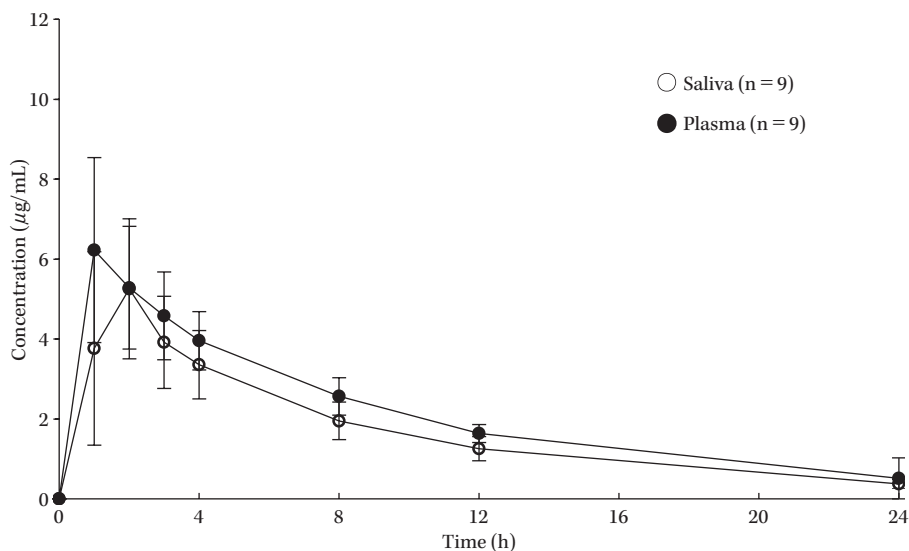


Fig. 4. LVFX salivary and plasma concentration after 500 mg single-dose oral administration to Japanese subjects (mean \pm SD).

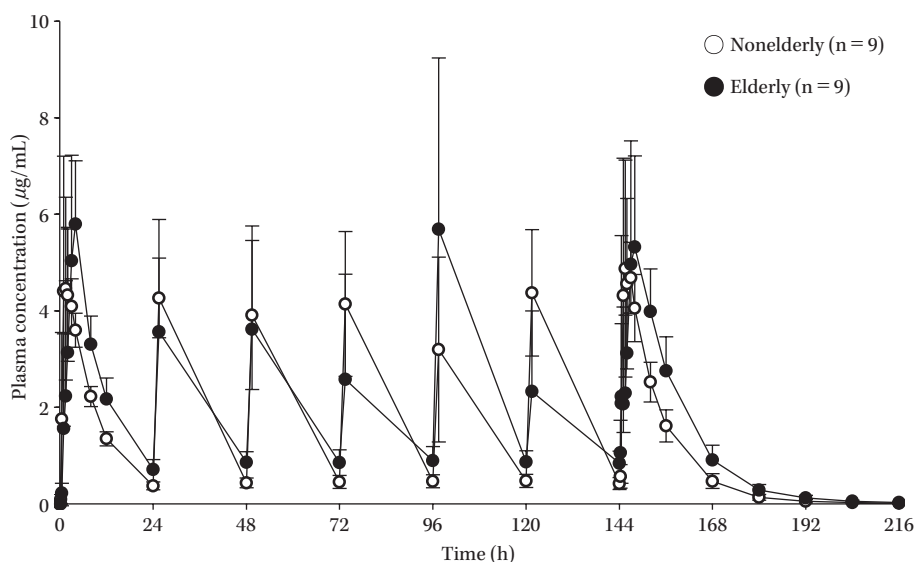


Fig. 5. LVFX plasma concentration in 500 mg multiple-dose study (mean \pm SD).

点推定値は1.178であり、 β の95%信頼区間は1.084~1.273で1を含まず、用量の増加を超える AUC_{0-72h} の上昇が認められた (Fig. 2)。 t_{max} は1.0~1.4時間、 $t_{1/2}$ は7.4~9.6時間であり、いずれも用量依存傾向は認められなかった。 CL_r は250 mgで9.1 L/h, 1,000 mgで7.1 L/hであり、高用量になるほど低下する傾向にあった。

白人健康成人男性にLVFX 500 mgを単回投与した時の薬物動態パラメータをTable 3に示す。 C_{max} は4.61 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-72h} は47.03 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、いずれも日本人健康成人男性より低かった。

単回投与時における投与72時間までの累積尿中排泄率と尿中濃度をFig. 3に示す。投与72時間での累積尿中排泄率は77.5~83.8%であり、投与量にかかわらずほぼ

一定の値を示した。最高尿中濃度はそれぞれ245.46, 563.27, 768.39, 556.20 $\mu\text{g/h} \cdot \text{mL}$ であり、500 mg以上の投与量ではほぼ飽和した値を示した。用量に依存した傾向は認められなかった。また、尿中濃度は250~750 mg投与では投与後2~4時間、1,000 mg投与では0~2時間で最も高くなった。

LVFX 500 mg単回投与時における唾液中LVFX濃度および血漿中LVFX濃度の推移をFig. 4に示す。投与2時間後の唾液中LVFX濃度と血漿中LVFX濃度の比は0.968であり、唾液への良好な移行性を示した。

2) 反復投与試験

日本人健康成人男性および日本人健康高齢男性にLVFX 500 mgを反復投与した時の血漿中LVFX濃度の

Table 4. LVFX pharmacokinetic parameters in multiple-dose study

(A) Day 1						
Group	n		C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{24h} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
LVFX 500 mg nonelderly	9	mean	6.02	0.37	1.7	43.36
		SD	1.04	0.08	0.8	3.76
LVFX 500 mg elderly	9	mean	6.49	0.71	3.3	58.75
		SD	0.90	0.20	0.7	8.91

(B) Day 7										
Group	n		C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{24h} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)	CL _t /F (L/h)	V _d /F (L)	CL _r (L/h)
LVFX 500 mg nonelderly	9	mean	6.32	0.47	1.9	49.67	9.4	10.2	136.6	7.8
		SD	1.15	0.15	0.9	6.68	2.9	1.5	36.4	0.9
LVFX 500 mg elderly	9	mean	7.14	0.91	4.1	67.49	9.5	7.6	104.0	5.5
		SD	2.09	0.30	2.5	10.70	1.9	1.1	28.6	1.1

推移を Fig. 5 に、投与 1 日目および 7 日目の薬物動態パラメータの要約統計量をそれぞれ Table 4 に示す。

日本人健康成人男性の投与 1 日目と 7 日目の C_{max} はそれぞれ 6.02 $\mu\text{g/mL}$ 、6.32 $\mu\text{g/mL}$ 、C_{24h} は 0.37 $\mu\text{g/mL}$ 、0.47 $\mu\text{g/mL}$ 、AUC_{0-24h} は 43.36 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、49.67 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。日本人健康高齢男性の投与 1 日目と 7 日目の C_{max} はそれぞれ 6.49 $\mu\text{g/mL}$ 、7.14 $\mu\text{g/mL}$ 、C_{24h} は 0.71 $\mu\text{g/mL}$ 、0.91 $\mu\text{g/mL}$ 、AUC_{0-24h} は 58.75 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、67.49 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、日本人健康成人男性と比較し大きい値を示した。t_{max} も日本人健康成人男性より日本人健康高齢男性で延長した。また、日本人健康成人男性および日本人健康高齢男性のいずれにおいても、投与 2 日目から 7 日目の投与直前の血漿中 LVFX 濃度 (C_{24h}) は一定値で推移し、明らかな蓄積性は認められなかった。

2. 腸内細菌叢への影響

日本人健康成人男性に LVFX 500 mg を反復投与した時の腸内細菌叢の推移を Fig. 6 に示す。好気性菌の総菌数は投与開始前の 7.61 log CFU/g から投与 4~6 日目に 6.47 log CFU/g へとやや減少したが、投与終了後 7 日目には、投与開始前の菌数にほぼ回復した。一方、嫌気性菌は投与開始前から投与終了後 21 日目まで、総菌数にほとんど変動はみられなかった。なお、個人差があるものの被験者ごとの腸内細菌叢の変化は平均とほぼ同様の推移を示した。また、いずれの被験者からも *Clostridium difficile* は検出されず、*C. difficile* toxin A も検出されなかった。

3. 安全性

1) 単回投与試験

単回投与試験では、LVFX が投与された被験者に有害事象は認められなかった。その他の臨床検査値およびバイタルサインにも問題となる変動は認められなかった。

2) 反復投与試験

反復投与試験では、日本人高齢健康男性の LVFX 投与群に有害事象は認められなかった。日本人健康成人男性

の LVFX 500 mg 投与群 9 例中 3 例に「水様便」, 「大腸憩室炎」, 「歯周囲炎」, 「急性歯槽膿瘍」各 1 件の有害事象が認められた。これらの有害事象の重症度は軽度もしくは中等度であり、発現時期より試験薬との因果関係はいずれも否定された。死亡および重篤な有害事象、LVFX の投与中止にいたる有害事象は認められなかった。なお、臨床検査値およびバイタルサインに特に問題となるような変動は認められなかった。

3) 心電図の評価

LVFX 投与後に QT 間隔が 450 ms を超えた被験者は、単回投与試験の 250 mg および 500 mg 投与群に各 1 例認められたが、反復投与試験の被験者には認められなかった。QT 間隔が 450 ms を超えた被験者 2 名はいずれも徐脈傾向にあり、QTc 間隔は正常範囲であることから、生理的な QT 間隔の延長であり、臨床上問題ないと判断された。単回投与試験および反復投与試験を通じ、LVFX 投与後に QTc 間隔がベースラインから 30 ms を超えて変動した被験者はみられなかった。試験薬投与後の QT 間隔および QTc 間隔の平均値には各試験、各投与群に日内変動が認められたが、投与前日と投与後の明らかな違いや投与量、投与回数、年齢および人種に関連した延長傾向は認められなかった。

III. 考 察

LVFX 500 mg 1 日 1 回投与に際して、その薬物動態および安全性を検討するために、第 I 相臨床試験を実施した。

日本人健康成人男性に LVFX 250~1,000 mg を単回投与した時、C_{max} は投与量の増加に比例して上昇し、LVFX 500 mg 投与群では 7.35 $\mu\text{g/mL}$ であった。一方、AUC_{0-72h} は投与量の増加以上に上昇し、LVFX 500 mg 投与群では 57.86 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。LVFX は腎排泄型の薬剤であり、尿管管分泌の関与の可能性が報告されている⁷⁾。また、投与後 72 時間までの累積尿中排泄率は投与量に寄らず 77.5~83.8% とほぼ一定であったが、投与量の増加に

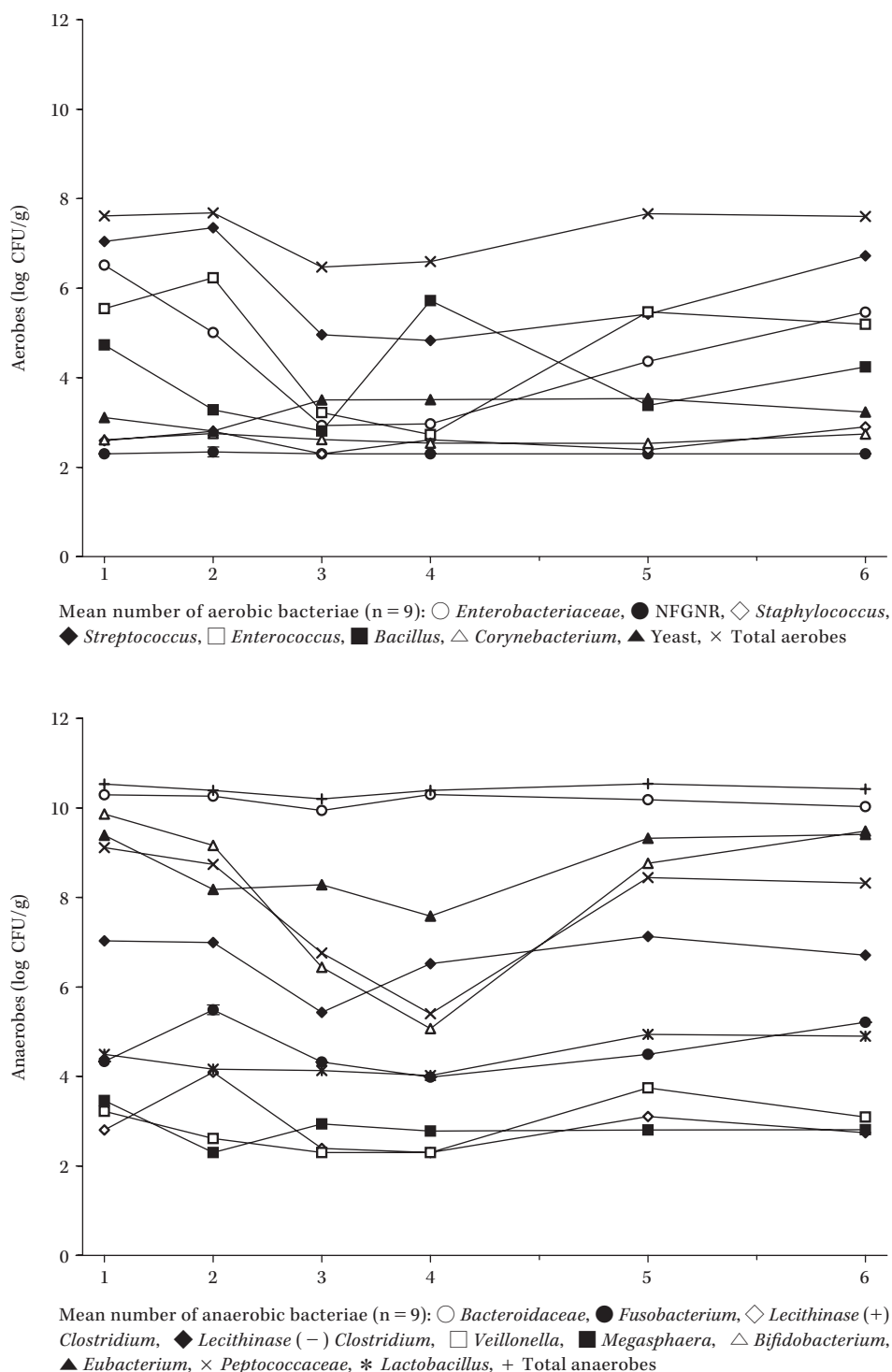


Fig. 6. Impacts of LVFX administration on intestinal flora in nonelderly Japanese in multiple-dose study.

Abscissa 1: 2 days before dose-day 1 2: day 1 - day 3 3: day 4 - day 6 4: day 7 - day 9
5: day 14 6: day 28

伴う腎クリアランスの低下傾向がみられたことから、その原因は腎排泄における腎尿細管分泌過程の飽和による可能性が考えられた。しかし、LVFX 500 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時、健康成人男性と健康高齢男性いずれも反復投与による蓄積は認められなかった。

健康高齢男性では健康成人男性に比べて C_{max} , C_{24h} , AUC_{0-24h} が高かった。本試験の結果を含めて行われた母集団薬物動態解析において、みかけの全身クリアランスに対しては C_{cr} が、みかけの分布容積に対しては体重および年齢がそれぞれ共変量として選択され、血漿中薬物

濃度に及ぼすこれらの共変量の影響を検討したところ、 C_{cr} の影響が最も大きく、体重、年齢でも軽微な影響が確認された¹²⁾。本試験において高齢男性と成人男性で体重の差はほとんどないこと、本薬剤は腎排泄型であることなどを勘案すると、本試験で認められた薬物動態パラメータの差は、年齢よりも C_{cr} の違いによる影響が大きいと考えられた。なお、一般的に高齢者では C_{cr} が低下していることが多いため、投与に際しては注意が必要と考えられる。

安全性に関しては、反復投与を行った日本人健康成人男性において軽度から中等度の有害事象が3例に認められたが、副作用は1例も認められず、投与を中止した被験者もなかった。一部のフルオロキノロン系抗菌薬では心電図のQT間隔を延長することが報告されているが、非臨床試験においてLVFXはQT間隔の延長や不整脈の誘発作用を認めていない¹³⁾。本試験においても心電図に関連した有害事象は認められず、QT/QTcの延長など心電図の波形に臨床的に重要な変化は認められなかった。LVFX注射薬500 mg単回静脈内投与時のQT/QTc間隔に対する詳細な検討⁸⁾の結果、特に問題となる変化が認められていないこと、および注射薬と経口薬の絶対バイオアベイラビリティは99%以上¹⁴⁾であることを勘案すれば、LVFXの経口投与におけるQT間隔に対する作用はきわめて弱いと考える。

以上より、500 mg 1日1回反復投与は日本人健康成人男性および健康高齢男性ともに忍容性に問題は認められなかった。

文 献

- 1) 横田伸一, 佐藤 清, 吉田 繁, 藤井暢弘: フルオロキノロン耐性 *Streptococcus pneumoniae* の検出状況と分子疫学的検討。感染症学雑誌 2004; 78: 428-34
- 2) Madaras-Kelly K J, Demasters T A: In vitro characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37: 253-60
- 3) 山口恵三, 古谷信彦, 岩田守弘, 渡邊直樹, 上原信之, 保嶋 実, 他: 2002年度 多施設由来の臨床分離菌に対する gatifloxacin の抗菌力—呼吸器および尿路からの分離菌—。日化療会誌 2004; 52: 771-86
- 4) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, レボフロキサシンサーベイランスグループ: 2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2006; 59: 428-51
- 5) Shiba K, Sakai O, Shimada J, Okazaki O, Aoki H, Hakusui H: Effects of antacids, ferrous sulfate, and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2270-4
- 6) 齊藤昭弘, 小口健一, 原田吉将, 篠田育男, 米田尚生, 岡野 学, 他: 腎機能障害者における Levofloxacin の体内動態の検討。Chemotherapy 1992; 40: 188-95
- 7) Fish D N, Chow A T: The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 101-19
- 8) 杉山 篤, 福田涼子, 毛利光志, 藤田朋恵, 熊谷雄治: Levofloxacin 注射剤 500 mg 単回投与の健康被験者における QT/QTc 間隔に対する影響。日化療会誌 2009; 57: 106-14
- 9) Okazaki O, Aoki H, Hakusui H: High-performance liquid chromatographic determination of (S) - (-) - ofloxacin and its metabolites in serum and urine using a solid-phase clean-up. *J Chromatogr* 1991; 563: 313-22
- 10) Noel G J, Goodman D B, Chien S, Solanki B, Padmanabhan M, Natarajan J: Measuring the effects of supratherapeutic doses of levofloxacin on healthy volunteers using four methods of QT correction and periodic and continuous ECG recordings. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 464-73
- 11) International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs: E14. Geneva, Switzerland; 2005. Available at <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1476.pdf>
- 12) 谷川原祐介, 清水貴子, 戸塚恭一: Levofloxacin 500 mg 経口投与時の母集団薬物動態/薬力学解析。日化療会誌 2009; 57 (S-2): S47-54
- 13) Sugiyama A: Sensitive and reliable proarrhythmia in vivo animal models for predicting drug-induced torsades de pointes in patients with remodelled hearts. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 1528-37
- 14) Chien S C, Rogge M C, Gisclon L G, Curtin C, Wong F, Natarajan J, et al: Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2256-60

Phase I study of levofloxacin in healthy and elderly volunteers

Kohya Shiba¹⁾, Hiroyuki Fukase²⁾ and Atsushi Sugiyama³⁾

¹⁾ Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shimbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Medical Corporation Kouryokai CPC Clinic

³⁾ Department of Pharmacology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi

To prepare for changing the standard levofloxacin(LVFX) dosage from 100 mg three times a day to 500 mg once daily (qd), we evaluated the LVFX qd safety and pharmacokinetic profile in a single-dose study in healthy Japanese male volunteers given an oral dose ranging from 250 mg to 1,000 mg and in a multiple-dose study in healthy nonelderly and elderly Japanese male volunteers given LVFX 500 mg qd for 7 days. To compare pharmacokinetic profiles in different ethnic groups, we also conducted a study in healthy Caucasian male volunteers given an oral dose of 500 mg.

1. Pharmacokinetics: In the single-dose study, LVFX C_{max} and AUC_{0-72h} were $7.35 \mu\text{g/mL}$ and $57.86 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ at a dose of 500 mg. While LVFX C_{max} increased dose-proportionally, AUC increased above dose-proportionally.

In the multiple-dose study, LVFX C_{max} , C_{24h} , and AUC_{0-24h} on day 7 were higher in elderly than nonelderly subjects. C_{min} was stable from days 2 through 7 with no clear evidence of accumulation in either the nonelderly or elderly.

Average LVFX C_{max} and AUC_{0-72h} were higher in Japanese than Caucasian subjects.

2. Safety: No adverse drug reactions were seen after LVFX administration in any study.

In conclusion, LVFX 500 mg qd was well tolerated, and no accumulation was seen in multiple-dose administration.