

## 【原著・臨床】

## 健康成人における tosufloxacin 細粒の薬物動態および忍容性の検討

砂川 慶介<sup>1)</sup>・三上 洋<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 北里大学北里生命科学研究科特別研究部門\*<sup>2)</sup> 医療法人 平心会大阪治験病院

(平成 22 年 5 月 10 日受付・平成 22 年 8 月 6 日受理)

キノロン系薬は、幼弱動物に対する関節障害が認められたため、小児に対する開発が控えられてきた。しかし、緑膿菌や腸管感染症の原因菌に対して有効な経口抗菌薬が望まれ、1991 年小児用の norfloxacin (NFLX) が発売された。

近年、小児の呼吸器感染症や中耳炎の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の  $\beta$ -ラクタム系薬やマクロライド系薬耐性菌が増加し、経口薬では治療に難渋する症例が増加し、深刻な問題となってきた<sup>1)</sup>。医療現場からは耐性菌治療に対して外来使用ができる薬剤が切望され、厚生労働省の小児薬物療法検討会議にて検討する薬物として、小児感染症学会よりすでに成人の感染症に長期間広く使用されて有効性、安全性が確認され、かつ、小児に対する適応外使用例も報告<sup>2)</sup>されている tosufloxacin (TFLX) が要望医薬品として推薦された。

本薬剤の開発にあたり、健康成人を対象に TFLX 細粒 100, 200, 300 mg (活性本体) の単回投与時の薬物動態を検討した。TFLX 細粒の単回投与時の血漿中濃度は、各用量で平均 2.4~2.6 時間で  $C_{max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は 6.3~6.5 時間であった。100, 200 および 300 mg 投与時の  $C_{max}$  の平均は 0.54  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 1.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$  および 1.35  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , AUC は 4.84  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ , 9.99  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  および 12.69  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  であり、 $C_{max}$ , AUC とともに用量に依存して増加した。また、投与 24 時間後迄の累積尿中排泄率は、49.7%, 43.1% および 38.9% であった。

有害事象は 24 例中 4 例に 6 件に発現し、すべて軽度であった。

以上の結果より TFLX 細粒の忍容性に問題ないと考えた。また、TFLX 細粒は錠剤の薬物動態と類似し、有効性が期待できること、単回投与ではあるが、細粒剤に特有な有害事象が認められなかったことから、注意を払いながら、小児患者を対象に試験を進めることは可能と考えた。

**Key words:** tosufloxacin, pharmacokinetics, safety

キノロン系薬は、オールドキノロンとされる piromidic acid 開発時に幼弱動物に対する関節障害が認められたことから、キノロン系薬の小児に対する開発は実施されなくなった。しかし緑膿菌や腸管感染症の原因菌に対して外来治療が可能な経口薬が小児に対しても是非必要との要望が高まりつつあったこと、また最初に発売された nalidixic acid はキノロン薬のなかで最も関節障害が強い薬剤であるにもかかわらず、小児の用法・用量が確立され多くの症例に使用されており、重篤な関節障害の報告がみられなかったことなどの理由により、norfloxacin (NFLX) の小児での臨床試験が実施され、1991 年小児用として発売が許可された。しかし、小児に対する有効性および安全性の確認が十分とはいえず、臨床の現場では小児への使用が控えられてきた。

近年、小児の呼吸器感染症や中耳炎の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* が  $\beta$ -ラクタ

ム系薬やマクロライド系薬に耐性を示す株が増加し<sup>1)</sup>、経口  $\beta$ -ラクタム薬では治療に難渋する症例が増加し、入院のうえいづれの細菌に対しても有効とされるカルバペネム系薬または耐性肺炎球菌に対して有効な vancomycin, *H. influenzae* に対して有効な第三世代セフェム系の注射剤を使用せざるをえないという深刻な問題となってきた。医療現場からは耐性菌治療に対して外来使用ができる薬剤が切望され、厚生労働省の小児薬物療法検討会議に於いて検討する薬物として、小児感染症学会から tosufloxacin (TFLX) が要望医薬品として推薦された<sup>3)</sup>。

フルオロキノロン薬の小児適応拡大の要望に対応するため、すでに成人の感染症に長期間にわたり広く使用されて有効性・安全性が確認され、かつ、小児に対する適応外使用例も報告されている tosufloxacin tosilate hydrate 錠を TFLX 細粒小児用として再開発することとなった。

\*東京都港区白金 5-9-1

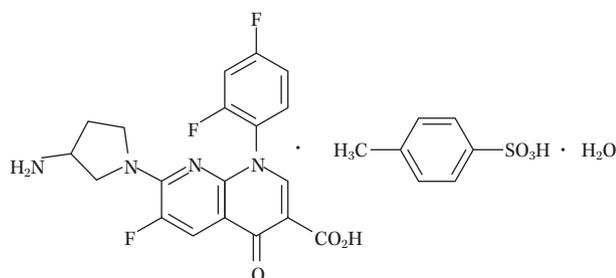


Fig. 1. Chemical structure of tosofloxacin tosylate hydrate.

フルオロキノロン薬は小児に対する有効性および安全性が十分に確認されていないため、NFLX 以外は小児への使用が禁忌となっている。また、NFLX は医療現場から特に要望の強い肺炎や中耳炎の適応症を有せず、そのうえ肺炎球菌に対する抗菌力が劣ることから日本小児科学会、日本小児感染症学会から一部フルオロキノロン薬の小児適応が要望されていた。

Tosufloxacin tosylate hydrate は、富山化学工業株式会社で創製された広域抗菌スペクトルを有するフルオロキノロン薬である (Fig. 1)。その錠剤は 1990 年に承認され、1998 年には再審査結果を受領して現在までに成人の感染症に広く使用されており、その有効性および安全性が十分確認されていると考えられる。また、小児に対する適外使用例も報告されており、現在までのところ問題となる重症の関節障害などの副作用は報告されていない。TFLX 細粒の製剤開発に際しては小児への服用を容易にすることおよび調剤性を配慮したが細粒剤とした。服用性の改善を目的とし、本薬の錠剤 (OZEX<sup>®</sup> TAB. 150) とは異なる賦形剤を使用したことから、健康成人での薬物動態、安全性を確認するために本試験を実施した。

本試験は試験実施施設の治験審査委員会 (IRB) の承認を得るとともに、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」(平成 9 年厚生省令第 28 号) ならびに治験実施計画書を遵守して実施した。

## I. 対象と方法

### 1. 試験実施施設

本試験は医療法人平心会大阪治験病院にて実施した。

### 2. 被験者

被験者は健康成人男性とした。試験実施施設の責任医師または分担医師は、被験者が本試験に参加する前に、同意説明文を用いて十分に説明した後、自由意志による本試験参加の同意を本人から文書で得た。試験実施施設の責任医師、分担医師は事前の検査結果より試験薬剤を投与する適格者を決定した。

### 3. 治験薬剤

試験薬剤は 1 g 中に TFLX を 100 mg 含有するストロベリーフレーバーの淡赤色の細粒剤を使用した。

### 4. 投与量、投与方法

TFLX 細粒を 1 回 100 mg および 200 mg (活性本体) を各 8 名に投与し、被験者の安全性が確認された後

に、1 回 300 mg を 8 名に投与した。

薬剤の投与は食直前の単回経口投与とし、食事内容は幼児に投与されることを考慮し離乳食とした。

### 5. 併用薬剤・併用療法

有害事象治療などやむをえない場合を除き、すべての併用薬、併用療法を禁止とした。

### 6. 調査項目および調査時期

#### 1) 被験者特性の調査項目

治験薬投与開始前に性別、生年月日、体重、身長、既往歴、手術歴、アレルギー既往歴、基礎疾患・合併症および重症度、治験薬投与前 7 日以内の薬剤服用の有無、スクリーニング検査前 3 カ月の採血の有無、治験薬投与前 7 日以内の喫煙の有無、他院の治療の有無を調査した。

#### 2) 臨床検査および観察

治験薬投与前、投与日、投与 1 日後および投与 3 日後に診察、12 誘導心電図、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン (血圧・脈拍数・呼吸数および体温)、尿中結晶、自覚症状を調査した。

#### 3) 薬物濃度測定

TFLX の血漿中濃度、尿中濃度を株式会社住化分析センターにおいて液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法を用いて測定した。

#### 4) 有害事象の調査

本治験薬との因果関係にかかわらず、治験薬投与後から投与 3 日後の最終検査・観察終了時まで治験薬が投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候 (バイタルサインおよび臨床検査値の異常変動<sup>4,5)</sup>、心電図の臨床的に問題となる異常の発現)、症状又は病気を有害事象とすることとした。治験開始後に出現した有害事象について、治験薬との因果関係を「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」および「関係なし」の 4 段階で判定した。治験薬との因果関係が、「関係あり」、「多分関係あり」または「可能性あり」と判定されたものを副作用として取り扱った。

### 7. 薬物動態についての解析

1) 血漿中濃度推移、尿中濃度および累積尿中排泄率、モデルに依存しない解析法を用いて、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ )、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ )、半減期 ( $T_{1/2}$ )、未変化体の尿中排泄率 (UR)、全身クリアランス (CL/F)、腎クリアランス (CL<sub>r</sub>)、平均滞留時間 (MRT)、分布容積 ( $V_d/F$ ) を算出した。ただし、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$  は血漿中濃度実測値を用いた。

#### 2) $C_{max}$ および AUC を用い薬物動態の線形性の検討

$C_{max}$ 、AUC を目的変数 (Y)、投与群を説明変数 (X) としたそれぞれの変数を対数変換した値を用い以下の式で単回帰分析を行った。

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

$\beta$  の推定値の検討を行うとともに、 $\beta$  の 95% 信頼区間が 1 を含む場合に、用量に比例し線形性ありと判定した。

Table 1. Baseline subject profile in pharmacokinetic analysis

Parameters	Level Statistics	100 mg	200 mg	300 mg	Total
	Number	8	8	8	24
Gender	Male	8 (100)	8 (100)	8 (100)	24 (100)
	Female	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Age (yr)	Mean $\pm$ SD	24.1 $\pm$ 4.6	23.6 $\pm$ 2.9	24.8 $\pm$ 1.3	24.2 $\pm$ 3.1
	Min - Max	20 - 34	21 - 28	23 - 26	20 - 34
	Median	22.5	22.0	25.0	23.0
Height (cm)	Mean $\pm$ SD	173.1 $\pm$ 5.2	168.3 $\pm$ 4.2	172.1 $\pm$ 3.5	171.2 $\pm$ 4.7
	Min - Max	167.1 - 182.4	163.6 - 176.7	167.7 - 176.9	163.6 - 182.4
	Median	172.5	168.0	171.3	170.4
Body weight (kg)	Mean $\pm$ SD	60.9 $\pm$ 3.1	58.8 $\pm$ 4.7	65.1 $\pm$ 5.7	61.6 $\pm$ 5.2
	Min - Max	56.6 - 65.2	52.4 - 67.4	56.8 - 72.2	52.4 - 72.2
	Median	61.1	57.6	64.8	61.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean $\pm$ SD	20.4 $\pm$ 1.5	20.7 $\pm$ 1.1	22.0 $\pm$ 2.3	21.0 $\pm$ 1.8
	Min - Max	18.5 - 22.3	19.3 - 22.3	19.3 - 25.5	18.5 - 25.5
	Median	20.3	20.6	21.4	20.9
CL <sub>cr</sub> (mL/min)	Mean $\pm$ SD	124.8 $\pm$ 8.3	108.9 $\pm$ 11.9	121.9 $\pm$ 14.6	118.5 $\pm$ 13.4
	Min - Max	112 - 134	94 - 131	100 - 143	94 - 143
	Median	128.0	108.5	120.0	117.5
Medical history (Drug induced allergy)	No	8 (100)	8 (100)	8 (100)	24 (100)
	Yes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Underlying disease and complication	No	8 (100)	8 (100)	8 (100)	24 (100)
	Yes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Medical history (Other)	No	5 (62.5)	5 (62.5)	6 (75.0)	16 (66.7)
	Yes	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	8 (33.3)
Smoking within 7 days before administering investigational drug	No	8 (100)	8 (100)	8 (100)	24 (100)
	Yes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

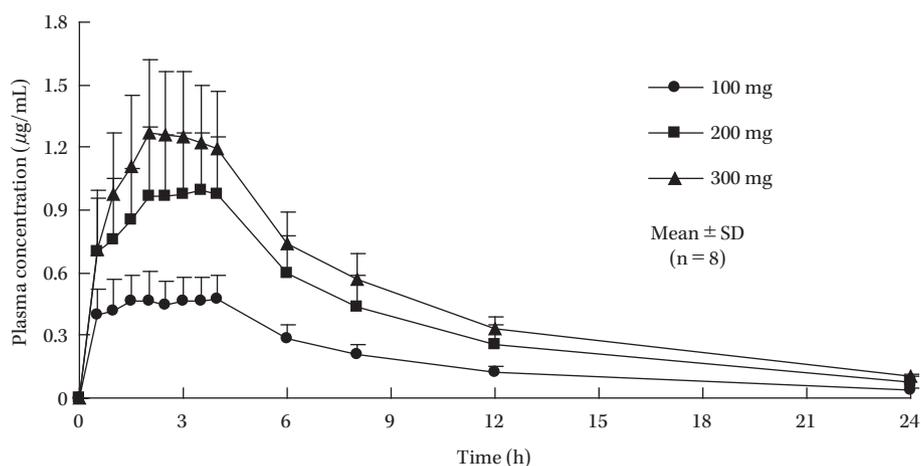


Fig. 2. Plasma concentration versus time profile.

### 3) 血漿中濃度推移シミュレーションによる反復投与時の定常状態の検討

単回投与の平均血漿中濃度推移を用いた重ね合わせ法により、1日2回および1日3回反復シミュレーションを行い、反復投与時の定常状態における最低血漿中濃度 ( $C_{ss, \min}$ ) および最高血漿中濃度 ( $C_{ss, \max}$ ) を推定した。

## II. 結 果

### 1. 被験者背景

薬物動態解析対象集団の被験者24例の年齢、身長、体重、BMI および  $CL_{cr}$  の平均  $\pm$  標準偏差はそれぞれ  $24.2 \pm 3.1$  歳、 $171.2 \pm 4.7$  cm、 $61.6 \pm 5.2$  kg、 $21.0 \pm 1.8$  kg/m<sup>2</sup> および  $118.5 \pm 13.4$  mL/min であった。被験者の人口統計学的

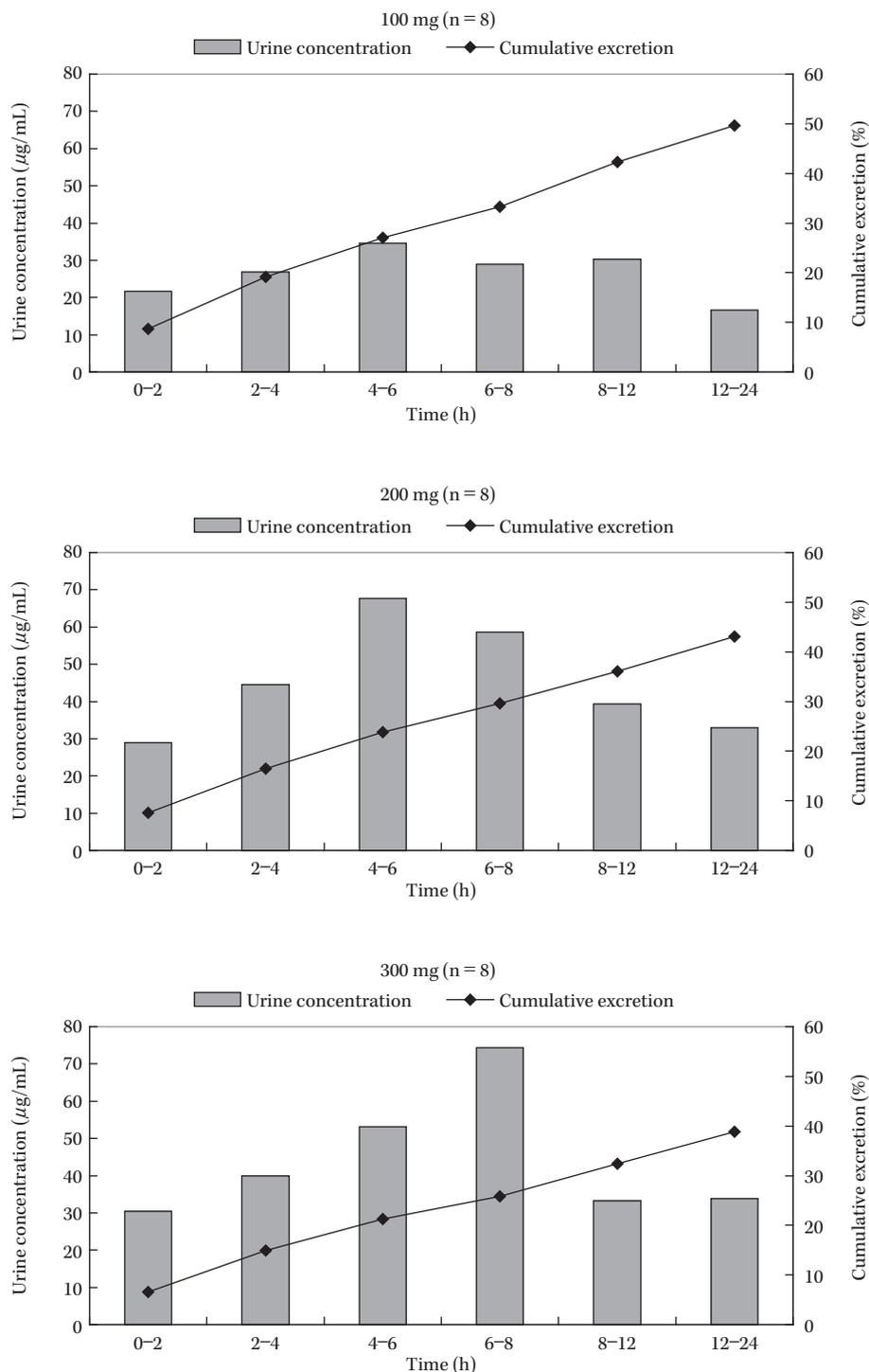


Fig. 3. Urine concentration and cumulative excretion of TFLX after single oral administration.

および他の基準値の特性を Table 1 に示す。

## 2. 血漿中および尿中濃度

TFLX 細粒 100, 200 および 300 mg (活性本体) 単回経口投与時の血漿中濃度の推移を (Fig. 2) に示した。TFLX 細粒 100, 200 および 300 mg を単回経口投与した後の、血漿中濃度は各用量で平均 2.4~2.6 時間で  $C_{max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は平均 6.3~6.5 時間であった。また、尿中濃度および累積尿中排泄率の推移図を (Fig. 3) に示した。

## 3. 薬物動態パラメータ

TFLX 細粒 100, 200 および 300 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータの要約統計量を (Table 2) に示した。

TFLX 細粒 100, 200 および 300 mg 投与群の  $C_{max}$  の平均±標準偏差はそれぞれ  $0.54 \pm 0.12 \mu\text{g/mL}$ ,  $1.06 \pm 0.29 \mu\text{g/mL}$  および  $1.35 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$ , AUC の平均±標準偏差はそれぞれ  $4.84 \pm 1.11 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ,  $9.99 \pm 3.19 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  および  $12.69 \pm 2.45 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であり、 $C_{max}$ , AUC

Table 2. Pharmacokinetic parameters of TFLX after single oral administration

Parameters	Statistics	100 mg	200 mg	300 mg
	Number	8	8	8
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	Mean $\pm$ SD	$0.54 \pm 0.12$	$1.06 \pm 0.29$	$1.35 \pm 0.33$
	Min - Max	0.370 - 0.725	0.745 - 1.460	0.909 - 1.940
	Geometric mean	0.52	1.03	1.32
$T_{max}$ (h)	Mean $\pm$ SD	$2.4 \pm 1.4$	$2.5 \pm 1.1$	$2.6 \pm 0.7$
	Min - Max	0.5 - 4.0	0.5 - 4.0	1.5 - 3.5
	Median	2.5	2.3	2.8
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	Mean $\pm$ SD	$4.84 \pm 1.11$	$9.99 \pm 3.19$	$12.69 \pm 2.45$
	Min - Max	3.70 - 6.58	6.81 - 14.91	8.87 - 16.67
	Geometric mean	4.73	9.56	12.47
$T_{1/2}$ (h)	Mean $\pm$ SD	$6.5 \pm 0.5$	$6.3 \pm 0.6$	$6.4 \pm 0.6$
	Min - Max	5.94 - 7.48	5.42 - 7.01	5.44 - 7.12
	Median	6.3	6.3	6.5
CL/F (L/h)	Mean $\pm$ SD	$21.58 \pm 4.51$	$21.83 \pm 6.51$	$24.46 \pm 4.92$
	Min - Max	15.2 - 27.0	13.4 - 29.4	18.0 - 33.8
	Geometric mean	21.14	20.93	24.05
CLr (L/h)	Mean $\pm$ SD	$10.51 \pm 1.49$	$8.95 \pm 1.24$	$9.35 \pm 1.77$
	Min - Max	8.63 - 12.36	7.18 - 10.46	6.79 - 12.24
	Median	10.56	9.28	9.56
MRT (h)	Mean $\pm$ SD	$8.6 \pm 0.6$	$8.6 \pm 0.7$	$8.9 \pm 0.5$
	Min - Max	7.81 - 9.67	7.61 - 9.44	7.90 - 9.71
	Median	8.5	8.8	9.0
Vd/F (L)	Mean $\pm$ SD	$202.63 \pm 53.73$	$197.00 \pm 64.19$	$226.63 \pm 60.28$
	Min - Max	136 - 291	134 - 297	141 - 347
	Geometric mean	196.32	188.16	219.96
UR <sup>a)</sup> (%)	Mean $\pm$ SD	$49.7 \pm 6.6$	$43.1 \pm 8.1$	$38.9 \pm 7.9$
	Min - Max	38.4 - 57.4	34.0 - 53.5	30.9 - 54.8
	Median	50.7	43.9	36.6

<sup>a)</sup>24-hour urine collection

ともに用量に依存して増加した。尿中薬物排泄量はいずれの投与量でも投与2~4時間後で最も高く、それぞれ  $10.45 \pm 2.41$  mg,  $17.86 \pm 4.70$  mg および  $24.94 \pm 6.45$  mg と用量に依存して増加した。投与24時間後までの累積尿中排泄率は、それぞれ  $49.7 \pm 6.6\%$ ,  $43.1 \pm 8.1\%$  および  $38.9 \pm 7.9\%$  であった (Fig. 3)。

#### 4. 薬物動態の線形性の検討

$C_{max}$  および AUC それぞれを目的変数(Y), 投与群を説明変数(X)として単回帰分析を実施した。 $C_{max}$  および AUC の  $\beta$  の推定値はそれぞれ  $0.8520$  および  $0.8967$ ,  $\beta$  の95%信頼区間はそれぞれ  $0.6180 \sim 1.0860$  および  $0.6654 \sim 1.1279$  といずれも1を含んでいた。また, $C_{max}$  および AUC を体重および BMI で補正して同様に解析した場合にも, $C_{max}$  および AUC の  $\beta$  の95%信頼区間は1を含んでおり、補正前と同様であった。

#### 5. 反復投与時の定常状態の検討

各被験者について単回投与時の血漿中濃度推移より1日2回および3回反復投与のシミュレーションを行い、その結果を Fig. 4 に示した。

反復投与のシミュレーション結果から  $C_{max}$  および  $C_{min}$  は投与3日後以降変化がみられなかったため、投与3日

後の  $C_{max}$  および  $C_{min}$  推定値を  $C_{ss, max}$  および  $C_{ss, min}$  に相当すると推定した。1日2回および3回投与のいずれも、血漿中濃度は投与2日後に定常状態に達していると判断した。

#### 6. 安全性

有害事象は200 mg 投与群の8例中4例に6件発現したが、単回投与に於いては重篤と考えられる副作用は認められなかった。そのうち、副作用は白血球数減少1件で、「薬剤との因果関係があるかもしれない」と判定された。その他、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が2件、血中乳酸脱水素酵素増加、血中アルカリホスファターゼ増加および好酸球百分率増加が各1件発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関係なし」と判定された (Table 3)。

また、100 mg および 300 mg 投与群では有害事象は発現しなかった。

白血球数減少の副作用が発現した被験者は、スクリーニング時から白血球数の低値が認められており被験者固有の変動とも考えられるが、発現時間を考慮すると因果関係を明確に否定する根拠はなく、治験責任医師は「関係あるかもしれない」と判断した。

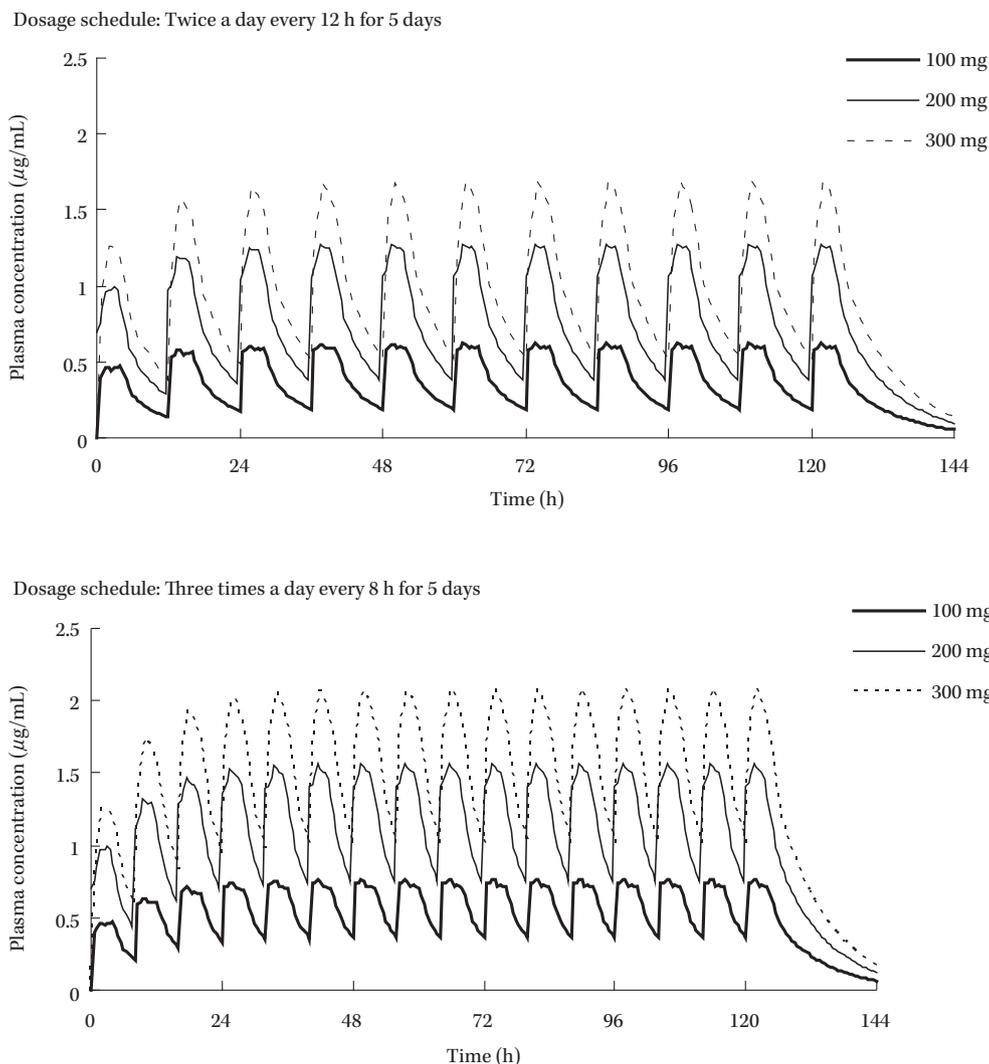


Fig. 4. Simulation of TFLX plasma concentration in repeated oral administration of several doses.

### III. 考 察

健康成人男子を対象とした、TFLX 細粒の薬物動態および忍容性を確認した。TFLX 細粒 100, 200 および 300 mg 投与群の血漿中 TFLX の  $C_{max}$  の平均はそれぞれ 0.54  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 1.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$  および 1.35  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , AUC の平均は 4.84  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ , 9.99  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  および 12.69  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  であり、用量に依存して増加した。これらパラメータについて回帰分析により線形性を検討した結果、補正前、体重又は BMI による補正後のいずれも、 $\beta$  の 95% 信頼区間は 1 を含んでいた。

Tosufloxacin tosilate hydrate 錠と TFLX 細粒とのパラメータを比較した結果を Table 4 に示した。パラメータは tosufloxacin tosilate hydrate 錠開発当時と同様に 12 時間までのデータで再算出した。その結果、トスフロキサシン量として 100 mg および 200 mg 投与時の  $C_{max}$ , AUC および  $T_{1/2}$  は錠剤と細粒剤で類似した。

血漿中トスフロキサシン濃度推移より 1 日 2 回および 3 回反復投与のシミュレーションを行った結果、いずれ

の用量でも投与 2 日後に定常状態に達すると推定された (Fig. 4)。投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は TFLX の 100, 200 および 300 mg 投与群でそれぞれ 49.7%, 43.1% および 38.9% であり、用量の増加とともに減少した (Fig. 3)。これは、蓄尿時間が投与 24 時間後までと短く、特に高用量では 24 時間以降にも尿中に比較的高濃度に薬物が排泄されるためと考えられる。また、Table 5 に示すように、tosufloxacin tosilate hydrate 錠<sup>6)</sup>と TFLX 細粒の尿中排泄率を比較した結果、尿中排泄率に大きな差はなかった。

安全性については、死亡を含め、重篤な有害事象および重要な有害事象はなかった。発現した有害事象はすべて軽度で、臨床問題となるものはなかった。また、尿中結晶の観察では、300 mg 投与群の 1 例で採尿直後に TFLX の結晶が認められたが、尿検査および問診による追跡調査では異常は認められず、臨床的に問題となるものではなかった。

その他、診察、バイタルサインおよび 12 誘導心電図に

Table 3. Adverse event

	MedDRA preferred term	Screening	Before treatment	24 hr later	3 days later	Follow up (Execution)	
1	WBC decreased (/mm <sup>3</sup> )	3,400*	4,100	3,700*	2,700*	3,200* (7 days later)	
2	Creatine kinase increased (IU/L)	226	201	121	435*	130 (10 days later)	
3	ALP increased (IU/L)	307	295	291	355*	347* (10 days later)	
	Lactate dehydrogenase increased (IU/L)	211*	178	156	220*	180 (10 days later)	
	Creatine kinase increased (IU/L)	294	229	122	466*	209 (10 days later)	
4	Eosinophil count increased (%) [mm <sup>3</sup> ]	3.0 [147]	6.4 [326]	8.4 [428]	11.8*[555]	11.2* [717] (11 days)	14.9* [685] (18 days)

\* : out of reference range

Table 4. TFLX pharmacokinetic parameter tablet and granule

Formulation <sup>a)</sup>	Dose <sup>b)</sup>	Number	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC (μg·h/mL)
Tablet	102 mg (150 mg)	34	2.00	0.54	4.85	4.95
Granule	100 mg (1,000 mg)	8	2.4	0.54	4.8	4.20
Tablet	204 mg (300 mg)	5	2.16	1.06	4.44	8.97
Granule	200 mg (2,000 mg)	8	2.5	1.06	4.8	8.72
Granule	300 mg (3,000 mg)	8	2.6	1.35	5.1	11.43

<sup>a)</sup>Tablet, Reference 6: Granule, Present study<sup>b)</sup>Amount of tosylfloxacin, including diluting agents

Table 5. Cumulative urinary excretion of TFLX after single administration

Formulation <sup>a)</sup>	Dose <sup>b)</sup>	Number	0-2 h (%)	0-4 h (%)	0-6 h (%)	0-8 h (%)	0-12 h (%)	0-24 h (%)
Tablet	102 mg (150 mg)	6	12.0	21.5	28.1	33.0	39.4	45.8
Granule	100 mg (1,000 mg)	8	8.7	19.1	27.1	33.3	42.3	49.7
Granule	200 mg (2,000 mg)	8	7.6	16.5	23.8	29.6	36.1	43.1
Granule	300 mg (3,000 mg)	8	6.6	14.9	21.3	25.8	32.4	38.9

<sup>a)</sup>Tablet, Reference 6: Granule, Present study<sup>b)</sup>Amount of tosylfloxacin, including diluting agents

については、異常所見あるいは異常変動は認められなかった。

今回の成績を検討すると、薬物動態に関してC<sub>max</sub>およびAUCで用量に依存して増加したことおよび薬物動態パラメータがtosylfloxacin tosylate hydrate錠のパラメータと類似していたことから、細粒剤と錠剤で薬物動態に大きな差はないと考えた。また、安全性に関しても問題となる事象は認められず、TFLX細粒剤の忍容性が確認された。

以上の結果から、本細粒剤は錠剤と同様な有効性が期待できること、また細粒剤で特有な有害事象が認められなかったこと、薬物動態に大きな違いが認められなかったことから、薬物濃度を確認するなど十分な注意を払いながら、小児患者を対象に試験を進めていくことは可能であると考えた。

## 文 献

- 1) 上田 泰, 松本文夫, 柴 孝也, 森田雅之 編: 臨床医のための抗微生物薬化学療法, ライフ・サイエンス, 東京, 2003
- 2) 交久瀬善隆: 小児へのニューキノロン薬の使用 2) 企業の立場から. 化学療法の領域 2009; 25: 1336-41
- 3) 第1回小児薬物療法検討会議 資料7. 厚生労働省 平成18年3月30日
- 4) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準. Chemotherapy 1991; 39: 687-9
- 5) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準の一部変更. 日化療誌 1995; 43: 巻頭
- 6) 橋本茂一: ピリドンカルボン酸系抗菌剤 トシル酸トスフロキサシンの体内動態. 化学療法の領域 1990; 8: 90-101

## Pharmacokinetics and safety of oral tosufloxacin granule preparation in healthy adult subjects

Keisuke Sunakawa<sup>1)</sup> and Hiroshi Mikami<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Research Project Studies, Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Heishinkai Medical Group Osaka Pharmacology Clinical Research Hospital

Development of quinolone antimicrobial agents for the use in children had been held back due to musculoskeletal disorder seen in juvenile animal studies. However, norfloxacin for the use in children was launched in the market in 1991 upon demand for effective oral antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa* and offending bacteria for enteric infection in medical practice.

Recently, increased cases of failure in treatment with oral  $\beta$ -lactam agents has been a serious problem owing to increase in the number of  $\beta$ -lactam- and macrolide-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* which are major offending bacteria for respiratory tract infection and otitis media in children. Due to high demand for drugs that can be used in out-patients for the treatment of resistant strains in medical practice, Japanese Society for Pediatric Infectious Disease recommended the Health, Labor and Welfare Ministry to discuss the use of tosufloxacin(TFLX) in children as it had been long used for the treatment of infections in adults demonstrating its safety and efficacy and its off-label use in children had been reported.

In this study, the pharmacokinetics and the safety of single doses of 100, 200, or 300 mg of active agent of TFLX granule were evaluated in healthy adult volunteers. The plasma drug concentration reached  $C_{max}$  2.4–2.6 hours after single oral doses of TFLX granule in average for each dose and  $T_{1/2}$  were 6.3–6.5 hours in average. The mean  $C_{max}$  for 100, 200, and 300 mg doses was 0.54  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 1.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , and 1.35  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . The mean AUC for the 100, 200, and 300 mg doses was 4.84  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ , 9.99  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ , and 12.69  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ . The increase in  $C_{max}$  and AUC was dose-dependent. The 24-hr urine excretion ratio after a 100, 200, or 300 mg dose was 49.7%, 43.1%, and 38.9%. Of 24 volunteers, 4 (16.7%) reported 6 adverse events. All of these events were mild and were not clinically significant.

This study for TFLX granule demonstrated a linear correlation between the plasma drug concentration and its dosage and its safe use with no clinically significant adverse events.

The TFLX granule preparation showed pharmacokinetics similar to those of the tablet promising similar efficacy as for the tablet. Furthermore, no specific adverse events were observed for the granule though this was a single dose study. Therefore, it is possible to conduct clinical trials in children with careful patient selection and with adequate attention to the drug concentration.