

【臨床試験】

Telithromycin の第 I 相臨床試験

—単回および反復経口投与—

保田 国伸¹⁾・石原 浪砂²⁾・鈴木比紅江²⁾・三橋 晴美²⁾¹⁾医療法人社団薬川会観音台クリニック*²⁾アベンティスファーマ株式会社開発研究所臨床薬理研究室

新規ケトライド系経口抗菌薬 telithromycin (TEL) の安全性、腸内細菌叢におよぼす影響ならびに体内動態を検討する目的で、日本人の健康成人男子 76 名 (単回投与 52 名, 反復投与 24 名) を対象に第 I 相臨床試験を実施した。TEL 50, 100, 200, 400, 600, 800 および 1,200 mg の空腹時単回経口投与試験では、重篤な有害事象の発現や臨床的に問題となる所見は認められず、TEL の忍容性は良好であった。TEL は経口投与後速やかに吸収され、血漿中 TEL 濃度は、投与後 1.8~2.5 時間に最高濃度 (C_{max}) に達した。本邦での推定至適臨床用量である 600 mg を単回投与したときの血漿中 TEL 濃度は、投与後 2.5 時間に C_{max} に達し、消失相血中半減期 ($T_{1/2\beta}$) は 9.6 時間であった。そのときの C_{max} , 血漿中濃度—時間曲線下面積 (AUC_{0-24h}) および投与後 24 時間濃度 (C_{24h}) は、それぞれ $0.91 \mu\text{g}/\text{mL}$, $4.00 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ および $0.012 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。投与後 24 時間までの見かけの全身クリアランス (CL/F) および腎クリアランス (CL_R) は、それぞれ $163.4 \text{ L}/\text{h}$ および $11.3 \text{ L}/\text{h}$ であった。TEL 400, 600 および 800 mg の 1 日 1 回 10 日間反復経口投与試験では、重篤な有害事象の発現や臨床的に問題となる所見は認められず、忍容性は良好であった。TEL 反復投与による腸内細菌叢への影響として、好気性菌総数に一過性の減少がみられたが、嫌気性菌総数に大きな変動は認められなかった。また、*Clostridium difficile* は認められず、同毒素も検出されなかった。600 mg の反復投与後 10 日目の C_{max} , AUC_{0-24h} , C_{24h} および CL/F は、それぞれ $1.18 \mu\text{g}/\text{mL}$, $7.47 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $0.039 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $86.1 \text{ L}/\text{h}$ であった。投与 1 日目に比べ、10 日目では C_{max} は約 1.4 倍、 AUC は約 1.5 倍に増加した。また、10 日目の白血球中 TEL 濃度は、投与後 2 および 6 時間に 53.05 および $53.94 \mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、血漿中濃度のそれぞれ約 73 および 99 倍であった。600 mg 反復投与 10 日目の投与後 24 時間までの TEL の累積尿中排泄率 ($Ae_{(0-24h)}$) は 12.8%, CL_R は $9.6 \text{ L}/\text{h}$ であった。以上、健康成人男子を対象に実施した TEL の 50~1,200 mg 単回投与、400, 600 および 800 mg の 1 日 1 回 10 日間反復投与による第 I 相臨床試験の結果から、TEL の体内動態の特性が明らかとなり、TEL の安全性に問題は認められなかった。

Key words: telithromycin, 第 I 相試験, 単回投与試験, 反復投与試験, 体内動態, 腸内細菌叢

Telithromycin (TEL) は、ルセル・ユクラフ社 (現: アベンティスファーマ株式会社) が創薬・開発した新規のケトライド系合成経口抗菌薬である (Fig. 1)^{1,2)}。

本薬はグラム陽性菌、非定型病原菌、一部のグラム陰性菌を含めた幅広い広域抗菌スペクトルを有している^{3~5)}。特に肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌に強く、ペニシリン、マクロライドおよびキノロン耐性肺炎球菌に対しても強力な抗菌活性を示す^{6~12)}。

本薬の毒性試験^{13~17)}および一般薬理試験¹⁸⁾の結果より、臨床試験を開始するにあたり安全性において問題となる所見は認められなかった。そこで、今回、日本人健康成人男子を対象とした第 I 相臨床試験を実施し、TEL の安全性、腸内細菌叢への影響および体内動態について検討したので、その成績を報告する。

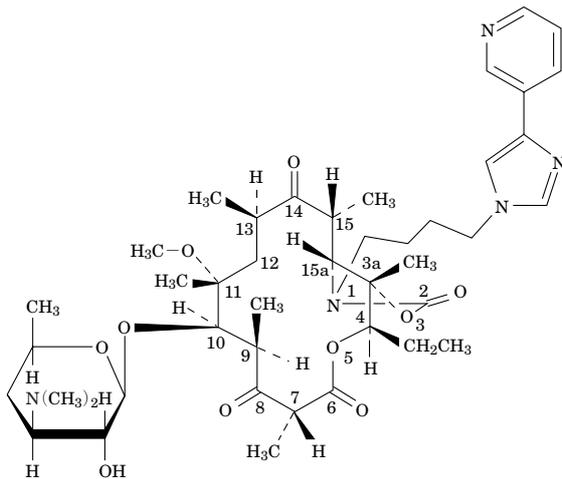
I. 試験方法

1. 被験者

治験参加志願者に対し事前に本試験の目的および方法、本薬の安全性および薬理作用などを説明した。自由意思により本治験参加に文書で同意し、健康診断結果にもとづき治験責任医師により適格と判断された健康成人男子を対象とした。

単回投与試験では 52 名 (予定被験者 56 名に対し投与前脱落により 4 名欠員)、反復投与試験では 24 名が治験を完了した。被験者の年齢、身長、体重および肥満度を Table 1 に示す。有意水準 10% で Kruskal-Wallis 検定を行い、いずれの項目においても試験ごとの投与群間に有意な差は認められず、各投与量間の比較は妥当であると考えられた。なお、被験者の既往歴、家族歴、薬

*茨城県つくば市観音台 1-21-16



(+)-(3a*S*,4*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*,13*R*,15*R*,15*aR*)-4-ethyloctahydro-11-methoxy-3a,7,9,11,13,15-hexamethyl-1-[4-(3-pyridyl)imidazol-1-yl]butyl]-10-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylohexopyranosyl]oxy]-2*H*-oxacyclotetradecino [4,3-*d*]oxazole-2,6,8,14 (1*H*,7*H*,9*H*)-tetrone

Fig. 1. Chemical structure of telithromycin.

剤過敏症などに本試験の実施ならびに評価の上で問題となるものは認められなかった。

単回投与試験は1997年8月から11月に、反復投与試験は1998年1月から3月に、いずれも医療法人社団薬川会観音台クリニックにおいて治験審査委員会 (IRB) の承認を得て実施した。

2. 被験薬剤

被験薬剤として、1錠中にTEL 25 または 100 mg を含有するフィルムコート錠を用いた。対照薬剤としてのプラセボには、薬理学的に不活性で被験薬剤と外観上識別不能な同一形状のフィルムコート錠を使用した。いずれの錠剤もヘキスト・マリオン・ルセル社 (現: アベンティスファーマ株式会社) より観音台クリニックに提供された。

3. 試験スケジュールおよび検査項目

単回投与試験は、TEL 50 mg の経口投与 (ステップ 1) から開始し、安全性を確認した後、順次 100 mg (ステップ 2), 200 mg (ステップ 3), 400 mg (ステップ 4), 600 mg (ステップ 5), 800 mg (ステップ 6) および 1,200 mg (ステップ 7) と移行した。なお、ステップ移行時には、治験責任医師による安全性の確認および移行に対する適否判定に加え、治験依頼者側の医学専門家による確認を行った。全ステップを全例異なる被験者で実施し、各ステップは実薬投与 6 例とプラセボ投与 2 例の無作為割付けとする二重盲検並行群間比較試験とした。

単回投与試験で安全性を確認した後、TEL 400, 600 または 800 mg の 1 日 1 回 10 日間反復投与試験を実施した。方法は、3 投与量 (各 8 例) の投与量を無作為割付けとする二重盲検並行群間比較試験とした。

単回投与の場合、被験者は規定時刻に絶食下で水 200 mL とともに治験薬を服用した。なお、投与前 10 時間から投与後昼食時までを絶食とした。50 mg 群には TEL (またはプラセボ) 25 mg 錠を 2 錠、100 mg 群には TEL (またはプラセボ) 100 mg 錠を 1 錠、以下 200~1,200 mg 群には TEL (またはプラセボ) 100 mg 錠 2~12 錠をそれぞれ投与した。

反復投与の場合、被験者は毎朝食後 30 分に水 200 mL とともに治験薬を服用した。400 mg 群には TEL 100 mg 錠 4 錠とプラセボ錠 4 錠、600 mg 群には TEL 100 mg 錠 6 錠とプラセボ錠 2 錠、800 mg 群には TEL 100 mg 錠 8 錠をそれぞれ投与した。

被験者は、規定の時刻に同一メニューの食事を摂り、それ以外の食事は禁止とした。なお、いずれの試験も飲水は自由とした。

単回投与試験および反復投与試験の試験スケジュールを Tables 2, 3 に示す。これらの試験スケジュールにし

Table 1. Background of subjects

Study	Dosage (mg)	Number of subjects	Age (yrs)	Height (cm)	Body weight (kg)	Obesity index (%)
Single administration	50	6	23.0 ± 3.2	170.5 ± 7.0	61.6 ± 9.5	-3.1 ± 10.5
	100	6	24.5 ± 2.9	176.2 ± 5.9	63.9 ± 9.1	-6.5 ± 14.4
	200	5	21.4 ± 1.7	174.1 ± 5.5	63.8 ± 6.3	-4.0 ± 9.9
	400	6	21.2 ± 0.8	174.0 ± 4.6	59.3 ± 8.9	-11.1 ± 12.3
	600	6	25.2 ± 5.9	172.2 ± 4.9	63.2 ± 5.8	-2.6 ± 8.3
	800	5	22.6 ± 1.5	170.8 ± 9.5	55.8 ± 6.0	-12.1 ± 5.4
	1,200	6	22.2 ± 1.5	173.9 ± 6.3	61.3 ± 9.1	-7.8 ± 10.8
	placebo	12	21.8 ± 2.0	174.3 ± 4.5	64.6 ± 7.3	-3.3 ± 9.6
Kruskal-Wallis test			p=0.130	P=0.583	P=0.499	P=0.327
Multiple administration (10 days)	400	8	21.1 ± 0.6	175.0 ± 6.5	60.3 ± 6.3	-10.4 ± 8.4
	600	8	22.5 ± 2.4	173.7 ± 5.8	62.8 ± 8.0	-5.5 ± 6.4
	800	8	21.1 ± 1.0	172.1 ± 4.6	60.9 ± 7.4	-6.4 ± 6.8
	Kruskal-Wallis test			p=0.590	P=0.511	P=0.798

Values: mean ± S. D.

Table 2. Schedule of single administration study

Item	Day	Day 1												Day 2	Day 3 ^{b)}	Day 7	
	Day - 1 ^{a)}	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24	36	48
Elapsed time (h)																	
Drug administration		↑															
Height		↑															
Body weight		↑													↑		↑
Symptoms		↑		↑		↑				↑					↑	↑	↑
Vital signs		↑		↑		↑		↑		↑				↑	↑	↑	↑
12-lead ECG		↑		↑	↑	↑				↑					↑	↑	↑
Hearing acuity test	↑														↑		
Clinical laboratory test																	
blood	↑	↑													↑	↑	↑
urine	↑	↑													↑	↑	↑
Pharmacokinetics																	
blood		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑						↑	↑	↑
urine																	

^{a)}Hospitalization, ^{b)}Discharge

Table 3. Schedule of multiple administration study

Item	Day	Day	Day	Day 1												Day 10												Day	Day	Day	Day	Day	Day														
	-3 ^{a)}	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	11	12	13 ^{b)}	17	24	38												
Elapsed time (h)																																															
Drug administration				↑												↑																															
Height				↑																								↑																			
Body weight				↑													↑			↑					↑																						
Symptoms	↑			↑		↑											↑		↑																												
Vital signs				↑		↑			↑					↑			↑		↑			↑					↑																				
12-lead ECG				↑		↑			↑					↑			↑		↑			↑				↑																					
Ophthalmological and hearing acuity test	↑																												↑			↑															
Clinical laboratory test																																															
blood	↑			↑																								↑																			
urine	↑			↑																								↑																			
Pharmacokinetics																																															
blood (plasma)				↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑										
blood (WBC)				↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑											
saliva				↑												↑																															
urine				↑												↑																															
feces for pharmacokinetics, intestinal microflora		↑																																													

^{a)}Hospitalization, ^{b)}Discharge

Table 4. Examination items

Symptoms	Subjective and objective symptoms
Height, body weight, vital signs	Height, body weight, blood pressure, body temperature, pulse rate
ECG	Standard 12-lead ECG at rest
Hearing acuity test	Hearing acuity (1,000 and 4,000 Hz)
Ophthalmological test ^{a)}	Visual acuity test, funduscopy
Hematology	WBC, RBC, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH, MCHC, platelet WBC differential, reticulocyte
Blood coagulation	PT (prothrombin time), APTT (activated partial thromboplastin time), fibrinogen
Blood chemistry	Total protein, albumin, A/G ratio, bilirubin (total and direct), GOT, GPT, ALP, LDH, cholinesterase, γ -GTP, LAP, CK, total cholesterol, triglyceride, free fatty acid, phospholipid, uric acid, BUN, creatinine, Na, K, Cl, Ca, P, amylase, blood glucose, CRP
Urinalysis	Specific gravity, pH, sediments, qualitative analysis (glucose, protein, urobilinogen, bilirubin, ketone body, occult blood)
Intestinal flora ^{a)}	Microbiological analysis
Others ^{b)}	HBs antigen, HCV antibody, HIV antibody, serologic test for syphilis, GA (gastric acidity) test

^{a)}Multiple administration study only

^{b)}Screening test only

たがって、Table 4 に示す各項目の検査を実施した。また、安全性の検討のほかに、血漿中および尿中 TEL 濃度などを測定し、体内動態を検討した。

4. 生体試料の採取

薬物濃度測定のための生体試料は、Tables 2, 3 に示す試験スケジュールにしたがって採取した。

5. 薬物濃度の測定法および生体試料の保存条件

血漿、尿など生体試料中の薬物濃度の定量法として以下の方法¹⁹⁾を採用した。

血漿、尿、唾液および糞便中薬物濃度は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌として用いたバイオアッセイ (bioassay) 法にて測定した。さらに、血漿、尿および白血球中薬物濃度については、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法により測定した。また、両測定法による血漿中薬物濃度測定値の相関を検討した。血漿中 TEL 代謝物濃度は、液体クロマトグラフ/質量分析 (LC/MS) 法にて測定した。

各検体は、測定時まで -20°C 以下で保存した。

定量限界値 (LOQ) は、bioassay 法: 血漿 $0.002 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、尿 $0.002 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、唾液 $0.002 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、糞便 $0.010 \mu\text{g}/\text{g}$ 、HPLC 法: 血漿 $0.005 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、尿 $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、白血球 $0.35 \sim 1.7 \mu\text{g}/\text{mL}$ (試料中の白血球数により異なる)、LC/MS 法: 血漿 $0.0025 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

6. 腸内細菌叢の検索

糞便検体は脱酸素の処理を施した後、測定時まで 4°C で冷蔵保存した。

糞便中細菌の分離、同定および菌数測定は、原則として検体採取後 24 時間以内に行った。好気性菌総数および嫌気性菌総数の合計から糞便中総菌数を算出した。さらに、各菌種別の菌数および *Clostridium difficile* 毒素 (D-1 antigen) を測定した。

7. 体内動態解析

モデルによらない方法により以下の薬物動態学的パラメータを算出した; 最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max})、血漿中濃度—時間曲線下面積 (AUC)、投与後 24 時間濃度 ($C_{24\text{h}}$)、見かけの全身クリアランス (CL/F)、腎クリアランス (CL_R)。なお、消失相血中半減期 ($T_{1/2\beta}$) は、薬物動態解析ソフト Win Nonlin Professional Version 1.5 (Pharsight Inc.) を用いて、2-コンパートメントモデルにあてはめて算出した。

II. 成績

1. 自他覚症状

治験責任医師により有害事象と判定され、因果関係が否定できない自他覚症候 (副作用) を Table 5 に示す。

単回投与時に認められた副作用は、50 mg 投与 6 例中の泥状便 1 例および発熱 1 例、1,200 mg 投与 6 例中の水様便 3 例、泥状便 1 例および全身倦怠感 1 例 (水

Table 5. Adverse events with causal-relationship with telithromycin

Study	Dose (mg)	Subject no.	Subjective/objective symptoms
Single administration	50	13	mushy stool
	50	14	fever (37.5°C)
	1,200	71	watery stool
	1,200	72	general malaise, watery stool, and mushy stool
	1,200	73	watery stool
	placebo	16	mushy stool
Multiple administration	600	6	mushy stool
	600	7	sputum
	600	8	mushy stool

Table 6. Changes of abnormal laboratory test values judged as causal-relationship with telithromycin in single administration study

Dose (Subject no.)	Item of abnormal value	Normal range	Screening test	Hospitalization	Pre-dosing	24h after dosing	After dosing (days)			
							2 ^{a)}	7	15	20
100 mg (no. 27)	urinary sediments (WBC increase)	no standard value	4-5 /every field	—	0-1 /several fields	8-10 ↑ /every field	—	1-2 /several fields	—	—
100 mg (no. 28)	phospholipid increase	150-250 mg/dL	186	—	197	316 ↑	—	177	—	—
	amylase increase	65-197 IU/L	139	—	135	221 ↑	—	120	—	—
200 mg (no. 38)	uric acid increase	3.7-7.9 mg/dL	7.9	—	7.4	8.4 ↑	—	7.2	—	—
1,200 mg (no. 73)	uric acid increase	3.7-7.9 mg/dL	6.8	—	7.5	8.3 ↑	—	7.3	—	—
1,200 mg (no. 78)	WBC decrease	3,500-9,000/μL	4,300	3,600	5,100	3,800	4,000	2,900 ↓	3,200 ↓	5,100

↑ : Increase without of normal range, ↓ : Decrease without of normal range, — : not done, ^{a)}: Discharge from the hospital

Table 7. Changes of abnormal laboratory test values judged as causal-relationship with telithromycin in multiple administration study

Dose (Subject no.)	Item of abnormal value	Normal range	Screening test	Hospitalization	Pre-1st dosing	After 1st dosing		After the last dosing (days)			
						1 day	5 days	1	3 ^{a)}	7	14
400 mg (no. 3)	triglyceride increase	30-149 mg/dL	122	—	119	—	—	182 ↑	158 ↑	133	—
400 mg (no. 12)	GPT increase	3-38 IU/L	28	20	19	21	31	40 ↑	43 ↑	40 ↑	13
800 mg (no. 10)	GPT increase	3-38 IU/L	22	15	21	29	44 ↑	48 ↑	50 ↑	65 ↑	22
800 mg (no. 22)	GPT increase	3-38 IU/L	23	12	21	19	41 ↑	47 ↑	43 ↑	44 ↑	26
	triglyceride increase	30-149 mg/dL	86	—	130	—	—	248 ↑	202 ↑	135	—

↑ : Increase without of normal range, ↓ : Decrease without of normal range, — : not done, ^{a)}: Discharge from hospital

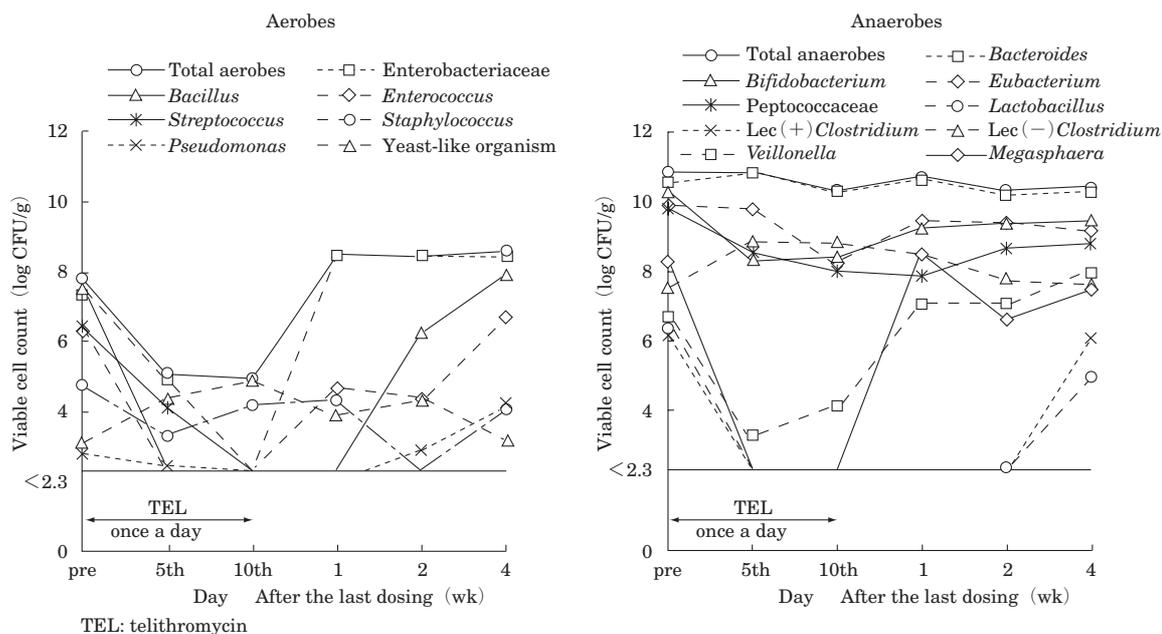


Fig. 2. Change of intestinal flora after multiple oral administrations of telithromycin 800 mg daily for 10 days (mean; logarithmic plot).

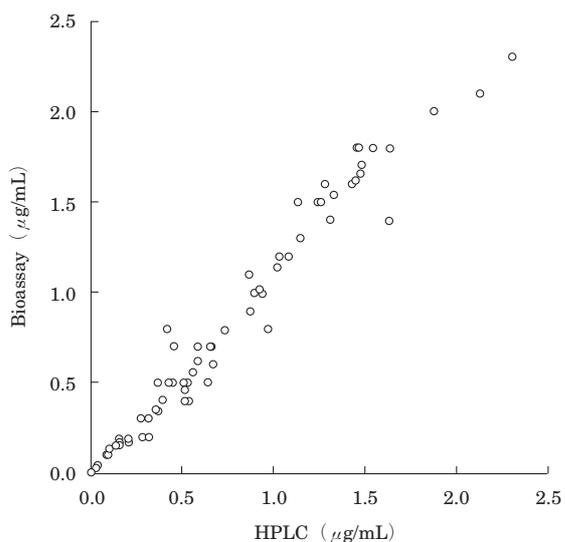


Fig. 3. Correlation between plasma concentration of telithromycin determined by HPLC and bioassay method (number of samples = 75).

様便，泥状便の1例と同一例)，プラセボ投与12例中の泥状便1例であった。これらの症状はいずれも軽度であったため，対症療法を必要とせず経過観察のみとしたが，退院時または投与後1週間目を実施した事後検査時にそれらの症状の回復または消失が確認された。

反復投与時に認められた副作用は，600 mg投与8例中の泥状便2例および喀痰増加1例であった。これらは軽度であり，いずれの症状も対症療法を必要とせず，経過観察により投与期間中にそれらの消失を確認した。なお，400および800 mg投与例には，副作用と判定される自他覚症候は認められなかった。

2. 体重，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温），心電図，聴力および視覚検査

単回および反復投与時に，いずれの項目にも臨床問題となる異常所見または異常変動は認められなかった。

3. 臨床検査

治験責任医師により有害事象と判定され，因果関係が否定できない単回投与時および反復投与時の臨床検査値異常を Tables 6, 7 にそれぞれ示す。

単回投与時に認められた因果関係が否定できない臨床検査値異常は，100 mg投与6例中の尿沈渣における白血球増加1例，リン脂質およびアミラーゼ上昇1例（同一例），200 mg投与5例中の尿酸上昇1例，1,200 mg投与6例中の尿酸上昇1例および白血球数減少1例であった。反復投与時に認められた因果関係が否定できない臨床検査値異常は，400 mg投与8例中のGPT上昇1例およびトリグリセライド上昇1例，800 mg投与8例中のGPT上昇2例およびトリグリセライド上昇1例（GPT上昇の1例と同一例）であった。いずれも軽度であり，対症療法を必要とせず経過観察により事後検査または追跡検査時に，臨床検査値のそれら基準値内への回復を確認した。

4. 腸内細菌叢の検索

腸内細菌叢の好気性菌と嫌気性菌のそれぞれの菌数の変動を Fig. 2 に示す。

TEL 800 mgの反復投与により好気性菌総数に一過性の減少がみられたが，最優勢を占める *Bacteroides* spp. がほぼ一定の菌数を維持していたため，嫌気性菌総数に大きな変動は認められなかった。また，いずれの被験者にも *Clostridium difficile* は認められず，同毒素も検出されなかった。なお，600 mg投与の2例に副作用とし

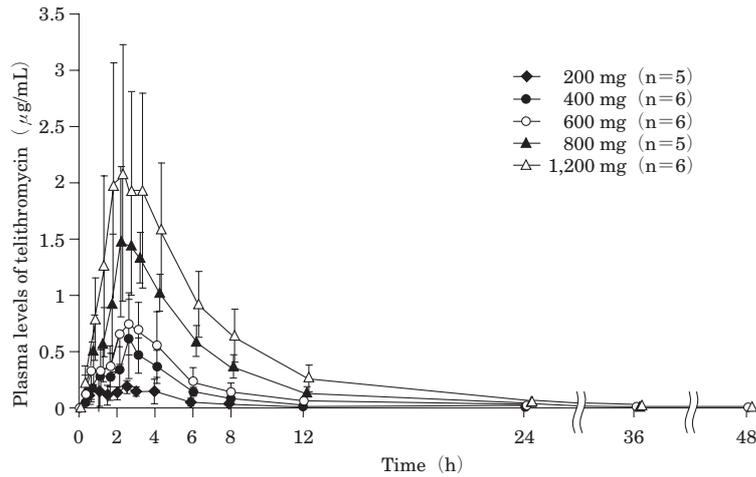


Fig. 4. Plasma levels of telithromycin after single oral administration (mean \pm S. D., HPLC method).

Table 8. Pharmacokinetic parameters of telithromycin in healthy male volunteers after single oral administration

Dose (mg)	n	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	AUC _{0-z} (µg·h/mL)	C _{24h} (µg/mL)	T _{1/2β} ^{b)} (h)	CL _{(0-24h)/F} (L/h)
50	6	0.026 \pm 0.013	2.0	0.081 \pm 0.034	0.074 \pm 0.032	BLQ ^{a)}	—	735.6 \pm 365.6
100	6	0.106 \pm 0.045	2.5	0.322 \pm 0.114	0.295 \pm 0.100	BLQ	—	338.8 \pm 100.5
200	5	0.268 \pm 0.123	2.5	0.945 \pm 0.414	0.882 \pm 0.390	BLQ	—	234.5 \pm 65.6
400	6	0.742 \pm 0.256	2.5	2.516 \pm 0.441	2.516 \pm 0.441	0.008 \pm 0.002	13.27	162.7 \pm 25.8
600	6	0.912 \pm 0.177	2.5	4.002 \pm 1.327	4.049 \pm 1.392	0.012 \pm 0.004	9.56	163.4 \pm 49.7
800	5	1.642 \pm 0.482	2.0	8.555 \pm 1.520	8.795 \pm 1.517	0.029 \pm 0.005	7.95	95.7 \pm 15.6
1,200	6	2.382 \pm 0.874	1.75	13.977 \pm 4.816	14.501 \pm 5.057	0.055 \pm 0.019	9.16 ^{c)}	97.3 \pm 42.9

Values: mean \pm S. D. except for T_{max} value of median, —: not calculated

^{a)} Below limit of quantification ($< 0.005 \mu\text{g/mL}$), ^{b)} Two-compartment model analysis, ^{c)} Mean calculated without the value of subject no. 77 who was shown remarkable extended T_{1/2β} (108.95 hours)

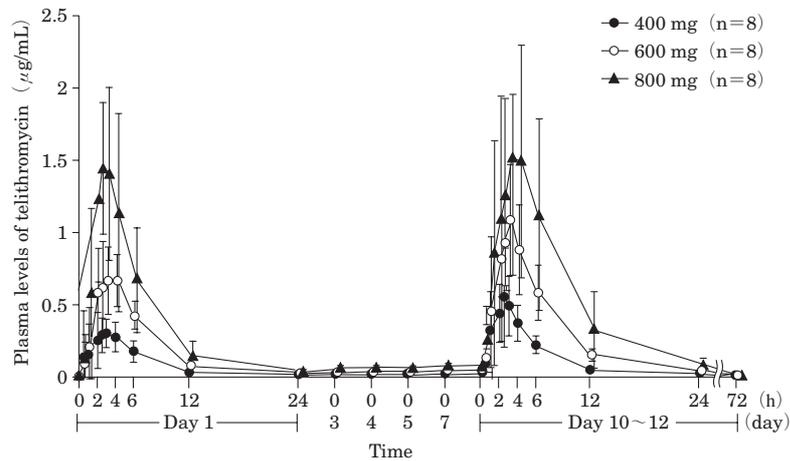


Fig. 5. Plasma levels of telithromycin after multiple oral administrations (mean \pm S. D., HPLC method).

て泥状便が観察されたが、両被験者の腸内細菌叢の変動に、他の被験者と大きな違いは認められなかった。

5. HPLC 法と bioassay 法による血漿中薬物濃度測定値の相関

TEL 800 mg 単回投与時の HPLC 法および bioassay 法による血漿中濃度測定値の散布図を Fig. 3 に示す。

HPLC 法および bioassay 法の両測定法から得られた値に良好な相関性が認められた (Pearson の相関係数 0.985, Spearman の順位相関係数 0.990)。

6. 薬物動態

以下、本邦での推定至適臨床用量である TEL 600 mg の体内動態を中心に述べる。

Table 9. Pharmacokinetic parameters of telithromycin in healthy male volunteers after multiple oral administrations

Dose (mg)	Day	n	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	C _{24h} (μg/mL)	T _{1/2β} ^{a)} (h)	Accumulation rate ^{b)}	CL _(0-24h) /F (L/h)
400	1 st	8	0.435 ± 0.236	3.25	2.158 ± 0.621	0.007 ± 0.003	—	1.451	201.3 ± 66.5
	10 th	8	0.593 ± 0.324	2.5	3.154 ± 1.054	0.014 ± 0.004	31.21		138.9 ± 43.3
600	1 st	8	0.824 ± 0.178	3.25	4.861 ± 1.060	0.016 ± 0.003	—	1.520	128.9 ± 29.0
	10 th	8	1.175 ± 0.390	3.0	7.466 ± 1.857	0.039 ± 0.013	30.47		86.1 ± 27.7
800	1 st	8	1.591 ± 0.605	2.5	9.041 ± 4.183	0.028 ± 0.012	—	1.489	100.8 ± 34.1
	10 th	8	1.913 ± 0.793	2.75	13.393 ± 6.063	0.073 ± 0.051	23.79		67.2 ± 20.3

Values: mean ± S. D. except for T_{max} value of median, —: not calculated

^{a)}Two-compartment model analysis, ^{b)}Accumulation rate: AUC_{0-24h} (10 th dosing)/AUC_{0-24h} (1 st dosing)

Table 10. Cumulative urinary excretion rates (A_e) and renal clearance (CL_R) of telithromycin after single or multiple oral administrations

Study	Dose (mg)	n	A _{e(0-24h)} (% of dose)	CL _{R(0-24h)} (L/h)	
Single administration	50	6	1.85 ± 0.89	12.162 ± 6.209	
	100	6	4.26 ± 0.95	13.739 ± 2.252	
	200	5	5.09 ± 3.13	10.508 ± 3.840	
	400	6	7.17 ± 1.63	11.634 ± 3.035	
	600	6	7.54 ± 2.88	11.304 ± 2.241	
	800	5	11.52 ± 1.21	11.058 ± 2.236	
	1,200	6	13.19 ± 3.06	11.930 ± 2.595	
Multiple administration	400	1 st	8	4.76 ± 1.46	8.919 ± 2.020
		10 th	8	7.43 ± 1.94	9.733 ± 1.993
	600	1 st	7 ^{a)}	8.44 ± 2.16	10.042 ± 1.648
		10 th	7 ^{a)}	12.78 ± 3.14	9.564 ± 1.079
	800	1 st	8	11.96 ± 4.20	10.907 ± 1.275
		10 th	8	17.63 ± 5.15	10.980 ± 1.626

Values: mean ± S. D.

^{a)}Excluded one subject who spilt a part of his urine sample by mistake

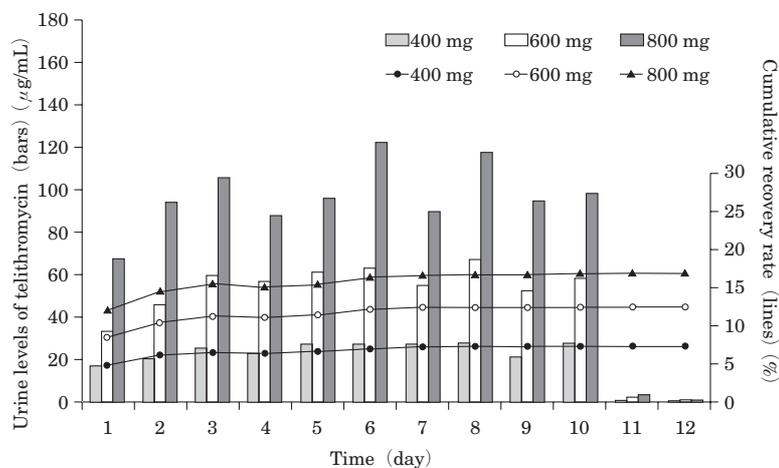


Fig. 6. Concentration and cumulative recovery of telithromycin in urine after multiple oral administrations (mean, 400 and 800 mg: n = 8, 600 mg: n = 7, HPLC method).

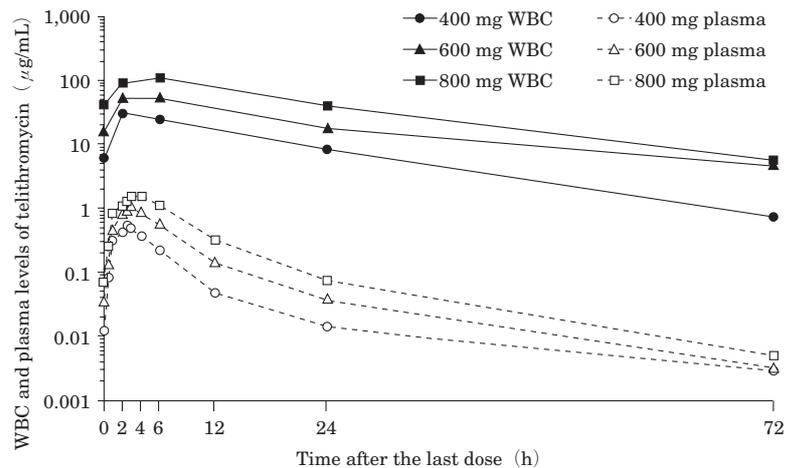


Fig. 7. WBC and plasma levels of telithromycin after the last dosing of multiple oral administrations (mean; logarithmic plot, $n = 8$, HPLC method).

Table 11. Concentration of telithromycin ($\mu\text{g/mL}$: bioassay) in WBC after the last dosing of multiple oral administrations

		Hours after the last dosing				
		pre	2	6	24	72
400 mg	WBC level	6.21 ± 3.21	30.07 ± 14.41	24.61 ± 6.42	8.18 ± 7.48	0.74 ± 0.35
	W/P ratio ^{a)}	497.54	70.14	120.82	582.98	277.44
600 mg	WBC level	15.87 ± 6.42	53.05 ± 12.43	53.94 ± 12.45	17.36 ± 11.84	4.86 ± 2.87
	W/P ratio	441.01	72.85	98.79	508.48	1,504.96
800 mg	WBC level	41.25 ± 40.05	91.62 ± 50.89	110.66 ± 62.33	39.45 ± 42.27	5.55 ± 9.84
	W/P ratio	576.96	154.48	104.28	519.02	936.92

Values: mean \pm S. D.

^{a)}WBC level/plasma level

Table 12. Concentration of telithromycin ($\mu\text{g/mL}$: bioassay) in saliva after the last dosing of multiple oral administrations

		Hours after the last dosing					
		pre	2	6	12	24	72
400 mg	saliva level	0.11 ± 0.10	0.40 ± 0.20	0.28 ± 0.05	0.10 ± 0.09	0.13 ± 0.14	0.01 ± 0.00
	S/P ratio ^{a)}	11.28	1.01	1.23	2.22	10.24	5.06
600 mg	saliva level	0.44 ± 0.16	0.49 ± 0.25	0.62 ± 0.24	0.25 ± 0.06	0.33 ± 0.34	0.02 ± 0.01
	S/P ratio	12.96	0.62	1.18	1.89	8.71	12.45
800 mg	saliva level	0.61 ± 0.89	0.80 ± 0.63	1.19 ± 0.73	0.36 ± 0.25	0.56 ± 0.87	0.06 ± 0.10
	S/P ratio	7.71	0.92	1.06	1.25	6.54	14.26

Values: mean \pm S. D.

^{a)}Saliva level/plasma level

1) 血漿中濃度

単回投与時の血漿中 TEL 濃度推移を Fig. 4 に、薬物動態学的パラメータを Table 8 に示す。

TEL は経口投与後速やかに吸収され、最初の採血時点である投与後 15 分には、各ステップの半数例以上の被験者で定量限界値 ($0.005 \mu\text{g/mL}$) 以上の血漿中 TEL 濃度を示した。TEL 濃度を検出することのできた最終

時点は、TEL 600 mg 投与では 6 例中 4 例で 24 時間、2 例で 36 時間であった。600 mg 投与したときの血漿中 TEL 濃度は、投与後 2.5 時間に C_{max} に達し、 $T_{1/2\beta}$ は 9.6 時間であった。そのときの C_{max} 、 $AUC_{0-24\text{h}}$ 、 $C_{24\text{h}}$ および CL/F は、それぞれ $0.91 \mu\text{g/mL}$ 、 $4.00 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $0.012 \mu\text{g/mL}$ および 163.4 L/h であった。なお、50~1,200 mg の単回投与において、TEL の C_{max} および AUC は投

Table 13. Concentration of telithromycin ($\mu\text{g/g}$: bioassay) in feces after multiple oral administrations

Dose (mg)	n	5th day	10th day (last dosing)	After the last dosing (weeks)		
				1	2	4
400	8	846.9 \pm 458.6	671.0 \pm 420.5	4.034 \pm 3.641	0.625 \pm 0.386	0.226 \pm 0.279
600	8	883.9 \pm 413.7	791.5 \pm 356.0	3.747 \pm 3.571	0.677 \pm 0.665	0.197 \pm 0.131
800	8	1,285.0 \pm 281.1	1,347.5 \pm 157.3	22.148 \pm 37.045	2.677 \pm 2.597	0.607 \pm 0.957

Values: mean \pm S. D.

与量とともに投与量線形性を超える増加であった。

10日間反復投与時の血漿中 TEL 濃度推移を Fig. 5 に、薬物動態学的パラメータを Table 9 に示す。

TEL 600 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの最終投与時 (10 日目) の C_{max} , $AUC_{0-24\text{h}}$, $C_{24\text{h}}$ および CL/F は、それぞれ 1.18 $\mu\text{g/mL}$, 7.47 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 0.039 $\mu\text{g/mL}$ および 86.1 L/h であった。投与 1 日目に比べ、10 日目では C_{max} は約 1.4 倍、 AUC は約 1.5 倍に増加した。なお、400, 600 および 800 mg の反復投与において、TEL の C_{max} および AUC は投与量とともに投与量線形性を超える増加を示した。

2) 尿中濃度および尿中排泄

単回および反復投与時の累積尿中排泄率 (A_e) および CL_R を Table 10 に示す。また、反復投与時の尿中 TEL 濃度および累積尿中排泄率の推移を Fig. 6 に示す。

TEL 600 mg を単回投与したとき、投与後 24 時間までに投与量の 7.5% が尿中に排泄され、 $CL_{R(0-24\text{h})}$ は 11.3 L/h であった。600 mg を反復投与したときの尿中 TEL 濃度は、被験者により投与 1 および 10 日目の投与後 0~3 または 3~6 時間にそれぞれ最高値を示し、24 時間蓄尿での尿中 TEL 濃度は、投与 2, 3 および 7 日目でそれぞれ 45.8, 59.7 および 54.9 $\mu\text{g/mL}$ であり、血漿中濃度を明らかに上回る濃度であった。投与後 24 時間までの A_e は 1 日目 8.4%, 10 日目 12.8% であり、 $CL_{R(0-24\text{h})}$ はそれぞれ 10.0 および 9.6 L/h であった。

3) 白血球中濃度

反復投与したときの最終投与後の白血球中および血漿中 TEL 濃度推移を Fig. 7 に、また、白血球中/血漿中 TEL 濃度比を Table 11 に示す。

TEL 600 mg を反復投与したときの白血球中 TEL 濃度は、10 日目の最終投与後 2 および 6 時間において 53.05 および 53.94 $\mu\text{g/mL}$ であり、それぞれ血漿中 TEL 濃度の約 73 および 99 倍であった。

4) その他の生体試料中の薬物濃度

反復投与したときの最終投与後の唾液中薬物濃度と唾液中/血漿中濃度比を Table 12 に示す。

唾液中薬物濃度は、いずれの投与量でも 10 日目の最終投与後 2 または 6 時間に最高値に達し、TEL 600 mg 投与時の最終投与後 6 時間では 0.62 $\mu\text{g/mL}$ と、血漿中濃度とほぼ同程度の濃度であった。

Table 14. $AUC_{0-24\text{h}}$ ratio (%) of each telithromycin metabolites to telithromycin after multiple oral administrations

Dose (mg)	Day	n	RU 76363	RU 76584	RU 72365
800	1 st	8	12.5 \pm 2.5	2.8 \pm 0.6	2.0 \pm 0.4
	10 th	8	11.9 \pm 4.6 ^{a)}	1.7 \pm 0.6	1.6 \pm 0.4

Values: mean \pm S. D.

^{a)}: n = 7

This ratio was calculated from the concentrations in molar equivalent

反復投与時の糞便中薬物濃度を Table 13 に示す。

TEL 600 mg を反復投与したときの糞便中薬物濃度は、投与 5 日目に 883.9 $\mu\text{g/g}$, 10 日目に 791.5 $\mu\text{g/g}$ であった。反復投与終了後、最終投与後 1 週間目では 3.7 $\mu\text{g/g}$, 2 週間目で 0.7 $\mu\text{g/g}$, 4 週間目では 0.2 $\mu\text{g/g}$ と減少した。

血漿中 TEL 代謝物を測定した TEL 800 mg 反復投与時について、血漿中 TEL に対する血漿中各 TEL 代謝物の AUC の割合 (モル換算濃度比較) を Table 14 に示す。

血漿中 TEL の AUC に比し、各 TEL 代謝物の AUC は小さく、RU 76363 (N-脱芳香環体) は初回投与時で約 13%, 最終回投与時で約 12%, RU 76584 (N-オキサイド体) および RU 72365 (N-脱メチル体) では初回投与時にそれぞれ約 3 および 2% で、最終回投与時では両代謝物とも約 2% であった。

III. 考 察

単回および反復投与試験で認められ、TEL 投与との因果関係を否定できなかった自覚症状および臨床検査値異常 (副作用) はいずれも一過性であり、特に対症療法を必要とせず回復または消失したため、臨床上問題となるものではないと判断された。その他の安全性に関する観察項目 (バイタルサイン, 心電図, 聴力および視覚検査) に臨床的に問題であると判断された所見は認められなかった。

反復投与時に実施した腸内細菌叢検索では、TEL 投与により好気性菌総数が減少したが、嫌気性菌総数に大きな変動は認められなかった。これは、好気性菌で最優勢を占めるグラム陰性桿菌である Family Enterobacteriaceae に対し、TEL が主に胆汁を介して排泄される

ため糞便中での薬物濃度が Table 13 に示すように非常に高かったことから、同菌数が減少したと考えられた。一方、グラム陰性菌であり嫌気性菌の最優勢を占める *Bacteroides* spp. に対して、TEL の抗菌活性は非常に弱いことから嫌気性菌総数に大きな変動は認められなかったものと考えられた。また、最終投与後1週間目に腸内細菌叢は投与前の状態に回復したが、これは糞便中薬物濃度が最終投与後1週間目で明らかに低下していることによるものと考えられた。なお、いずれの被験者にも偽膜性大腸炎の原因菌となる *Clostridium difficile* は認められず、同毒素も検出されなかった。

TEL は経口投与後速やかに吸収され、600 mg を単回投与したときの血漿中 TEL 濃度は、投与後 2.5 時間に C_{max} に達し、 $T_{1/2\beta}$ は 9.6 時間であった。そのときの C_{max} 、 AUC_{0-24h} および C_{24h} は、それぞれ $0.91 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $4.00 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ および $0.012 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。600 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの最終投与時の C_{max} 、 AUC_{0-24h} および C_{24h} はそれぞれ $1.18 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $7.47 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ および $0.039 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。初回投与時（投与 1 日目）と最終回投与時（投与 10 日目）の比較では、 C_{max} は約 1.4 倍、AUC は約 1.5 倍増加した。トラフ値は投与 3 日目までに大きく上昇したが、それ以降大きな変動はみられなかった。また、投与 3 日目以降の尿中 TEL 排泄率はほぼ一定であった。これら血漿中 TEL 濃度および尿中 TEL 排泄率の推移から、投与 3 日目以降定常状態に達し、蓄積性はないと考えられた。

この単回および反復投与試験では、線形性を超える TEL の C_{max} および AUC の増加を認めた。両試験とも投与量の増加とともに見かけの全身クリアランス (CL/F) は低下しているものの、腎クリアランス (CL_R) に投与量による大きな差は認められていないことから、腎外クリアランスが投与量の増加に伴い減少したと考えられる。TEL の代謝・排泄は肝が主であることから、投与量増加に伴い肝クリアランスが低下したことが主要な要因と考えられる。

また、600 mg を反復投与したときの最終投与時の $T_{1/2\beta}$ は、単回投与時の 9.6 時間に比べ 30.5 時間と延長した。反復投与試験では、採血量の制限から消失相 (β 相) にあたる投与後 8、36 および 48 時間の時点で採血できなかった。単回投与試験では、この時点での薬物濃度データがあることから、この採血ポイントの違いがこの差につながったものと考えられた。

800 mg 投与における TEL 代謝物: N-脱芳香環体、N-オキサイド体および N-脱メチル体の血漿中濃度はいずれも TEL に比べ低く、血漿中 TEL の AUC に比し、N-脱芳香環体で約 13%、他の代謝物でそれぞれ約 2~3% であった。この血漿中 TEL と各代謝物の割合は、外国人健康成人を対象に実施したマスバランス試験²⁰⁾ で得られた結果と同様であった。

今回の日本人に TEL 600 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの 10 日目の AUC_{0-24h} ($7.47 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) は、海外の健康成人に 800 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの値 ($8.49 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)²¹⁾ に近く、同じ投与量を投与したとき日本人の AUC の方が高かった。この要因を検討した結果、身長や体重に表れる体格の差に起因していると考えられた。

本邦では、呼吸器感染症および耳鼻科領域感染症の主要な原因菌である肺炎球菌の抗菌薬に対する耐性化が深刻な問題となりつつある²²⁻²⁴⁾。ペニシリンあるいはテリスロマイシン耐性肺炎球菌に対する TEL の 90% 最小発育阻止濃度 (MIC_{90}) は、それぞれ $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ であると報告されている²⁵⁾。TEL 600 mg の 1 日 1 回反復投与時において、これら MIC_{90} を上回る血中濃度が投与後 6 時間まで保たれており、肺炎球菌に対して、十分な組織内薬物濃度が得られるものと考えられた。

さらに、白血球中 TEL 濃度も血漿中濃度の 70 倍以上あり、細胞内寄生性の *Chlamydia pneumoniae* (MIC_{90} : $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$)²⁶⁾ や *Legionella pneumophila* (MIC_{90} : $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$)²⁷⁾ に対する MIC_{90} を十分に上回る濃度であった。

なお、TEL の肺組織への薬物移行性について、単回および反復投与試験を実施した後に日本人健康成人男子を対象に検討した²⁸⁾。その結果、1 回 600 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの最終投与後 2 および 8 時間における肺胞分泌液中薬物濃度は、それぞれ 4.92 および $2.26 \mu\text{g}/\text{mL}$ と同時点の血漿中濃度に比して約 6 倍高い値であった。呼吸器感染症で主要な原因菌である肺炎球菌、および TEL の MIC がもっとも高いインフルエンザ菌に対する本薬の MIC_{90} がそれぞれ $0.008\sim 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ および $1\sim 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ である²⁹⁻³²⁾ ことを考慮すると、600 mg の 1 日 1 回反復投与で標的部位に十分な薬物濃度が得られると考えられた。

以上 TEL の単回および 1 日 1 回 10 日間反復経口投与による第 I 相臨床試験の結果、TEL の体内動態が明らかとなり、TEL の安全性に特に問題はないと考えられた。

本邦での臨床分離株に対する TEL の抗菌活性とその幅広い抗菌スペクトル、および健康成人で得られた体内動態の結果から、TEL が呼吸器感染症やその他の細菌感染症での原因菌に対して効果的な抗菌作用を発揮し、それら感染症に対する十分な臨床効果が期待できるものと考えられる。

文 献

- 1) Bryskier A: New research in macrolides and ketolides since 1997. *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 8 (8): 1171~1194, 1999
- 2) Denis A, Agouridas C, Auger JM, et al.: Synthesis and antibacterial activity of HMR 3647, a new

- ketolide highly potent against erythromycin-resistant and susceptible pathogens. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9: 3075~3080, 1999
- 3) Jones R N, Biedenbach D J: Antimicrobial activity of RU-66647, a new ketolide. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 27: 7~12, 1997
 - 4) Pankuch G A, Hoellman D B, Lin G, et al.: Activity of HMR 3647 Compared to those of five agents against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* by MIC determination and time-kill assay. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (11): 3032~3034, 1998
 - 5) Biedenbach D J, Barrett M S, Jones R N: Comparative antimicrobial activity and kill-curve investigations of novel ketolide antimicrobial agents (HMR 3004 and HMR 3647) tested against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* strains. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 31: 349~353, 1998
 - 6) Pankuch G A, Visalli M A, Jacobs M R, et al.: Susceptibilities of penicillin- and erythromycin-susceptible and -resistant pneumococci to HMR 3647 (RU 66647), a new ketolide, compared with susceptibilities to 17 other agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (3): 624~630, 1998
 - 7) Barry A L, Fuchs P C, Brown S D: Antipneumococcal activities of a ketolide (HMR 3647), a streptogramin (quinupristin-dalfopristin), a macrolide (erythromycin), and a lincosamide (clindamycin). *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (4): 945~946, 1998
 - 8) Reinert R R, Bryskier A, Lütticken R: *In vitro* activities of the new ketolide antibiotics HMR 3004 and HMR 3647 against *Streptococcus pneumoniae* in Germany. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (6): 1509~1511, 1998
 - 9) Barry A L, Fuchs P C, Brown S D: *In vitro* activities of the ketolide HMR 3647 against recent Gram-positive clinical isolates and *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (8): 2138~2140, 1998
 - 10) Hamilton-Miller J M T, Shah S: Comparative *in vitro* activity of ketolide HMR 3647 and four macrolides against Gram-positive cocci of known erythromycin susceptibility status. *J. Antimicrob. Chemother.* 41: 649~653, 1998
 - 11) Schülin T, Wennersten C B, Moellering Jr R C, et al.: *In vitro* activity of the new ketolide antibiotic HMR 3647 against Gram-positive bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 42: 297~301, 1998
 - 12) Boswell F J, Andrews J M, Ashby J P, et al.: The *in vitro* activity of HMR 3647, a new ketolide antimicrobial agent. *J. Antimicrob. Chemother.* 42: 703~709, 1998
 - 13) 重栖幹夫, Catez D, 上田隆弘: Telithromycin のマウス, ラットおよびイヌを用いた単回投与毒性試験。日化療会誌 51 (S-1): 100~102, 2003
 - 14) 重栖幹夫, Eluard B, Thien-Aubert H, 他: Telithromycin のラットを用いた反復経口投与毒性およびトキシコキネティックス試験。日化療会誌 51 (S-1): 103~114, 2003
 - 15) 重栖幹夫, Eluard B, Thien-Aubert H, 他: Telithromycin のイヌおよびサルを用いた反復経口投与毒性試験ならびにトキシコキネティックス。日化療会誌 51 (S-1): 115~130, 2003
 - 16) 重栖幹夫, Weill D, Bode G, 他: Telithromycin のラットまたはウサギを用いた経口投与生殖・発生毒性試験ならびにトキシコキネティックス。日化療会誌 51 (S-1): 131~146, 2003
 - 17) 重栖幹夫, de Jouffrey S, Deibac C, 他: Telithromycin の遺伝毒性, 抗原性, 腎毒性および聴覚器毒性試験。日化療会誌 51 (S-1): 147~167, 2003
 - 18) アベンティスファーマ(株) 社内資料
 - 19) 山崎浩子, 土田晃敬, 小幡淳雄, 他: Telithromycin の体液内測定法に関する研究。日化療会誌 51 (S-1): 168~181, 2003
 - 20) Sultan E, Namour F, Mauriac C, et al.: The Majority of the ketolide antimicrobial, HMR 3647, is metabolised and eliminated predominantly in the faeces in man. 19th International Congress of Chemotherapy, abstract, 1999
 - 21) Lenfant B, Sultan E, Wable C, et al.: Pharmacokinetics of 800 mg once-daily oral dosing of the ketolide, HMR 3647, in healthy young volunteers. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, abstract, A-49, 1998
 - 22) Ubutaka K, Asahi Y, Okuzumi K, et al.: The working group for Penicillin-Resistant *S. Pneumoniae*. Incidence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Japan, 1993-1995. *J. Infect. Chemother.* 1: 177~184, 1996
 - 23) 永武 毅: 肺炎球菌肺炎。感染と抗菌薬 Vol. 1 No. 3: 241~245, 1998
 - 24) 小栗豊子, 三澤成毅, 中村文子, 他: 耐性菌出現の背景と現状。化学療法の領域 Vol.14 No.8: 1327~1338, 1998
 - 25) 伊藤輝代, 堀 典子, 黒田博子, 他: Telithromycin の各臨床分離株に対する抗菌力の検討—主に呼吸器感染症起炎菌の臨床分離株に対する抗菌力—。日化療会誌 51 (S-1): 38~45, 2003
 - 26) Miyashita N, Fukano H, Niki Y, et al.: *In vitro* activity of telithromycin, a new ketolide, against *Chlamydia pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 48: 403~405, 2001
 - 27) 斎藤 厚, 小出道夫, 新垣紀子: Telithromycin の *Legionella* 菌種に対する *in vitro* 抗菌力—*Legionella* 菌種の標準株, 臨床分離株に対する抗菌力—。日化療会誌 51 (S-1): 66~70, 2003
 - 28) Kadota J, Ishimatsu Y, Iwashita T, et al.: Intrapulmonary pharmacokinetics of telithromycin, a new ketolide, in healthy Japanese volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46: 917~922, 2002
 - 29) 新井 進, 岡本博樹, 野口恵子, 他: Telithromycin の *in vitro* 抗菌力—嫌気性菌を含む標準菌株, 臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力—。日化療会誌 51 (S-1): 7~18, 2003
 - 30) 西野武志, 大槻雅子, 原田秀明: Telithromycin の抗菌力試験—各種菌株に対する抗菌力・諸因子の影響・形態変化—。日化療会誌 51 (S-1): 19~31, 2003
 - 31) 井上松久, 佐藤優子, 岡本了一: Telithromycin の細菌学的検討—臨床分離株に対する抗菌力と耐性誘導能—。日化療会誌 51 (S-1): 46~54, 2003
 - 32) 山口恵三, 宮崎修一, 岡本博樹: Telithromycin の *in*

in vitro 抗菌活性および *in vivo* 感染防御効果—臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力と *in vivo* 感染防御効果—。

日化療会誌 51 (S-1): 55~65, 2003

Phase I clinical studies of telithromycin, a new ketolide oral antimicrobial agent

—Single and multiple oral administration—

Kuninobu Yasuda¹⁾, Roza Ishihara²⁾, Hikoe Suzuki²⁾
and Harumi Mitsuhashi²⁾

¹⁾Kan-nondai Clinic, Medical Corporation., 1-21-16 Kan-nondai, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan

²⁾Clinical Discovery & Human Pharmacology, Lead Optimization, Drug Innovation & Approval Division, Aventis Pharma Ltd.

In an attempt to investigate the safety, the effect on intestinal bacterial flora and the pharmacokinetics of telithromycin (TEL), a novel ketolide oral antimicrobial agent, phase I clinical studies were performed using 76 subjects (52 in a single administration study and 24 in a multiple administration study) of Japanese healthy male adult volunteers. In the single oral administration study of TEL at doses of 50, 100, 200, 400, 600, 800 and 1,200 mg under fasting condition, there were no serious or clinically significant adverse events, indicating that TEL was well tolerated at these doses. TEL was rapidly absorbed after oral administration and the plasma level of TEL reached maximum (C_{max}) 1.8 to 2.5 hours after administration. After single oral administration of 600 mg, which is presumed to be clinically optimal dose in Japanese, the plasma TEL level reached C_{max} 2.5 hours after administration and plasma elimination half-life in β phase ($T_{1/2\beta}$) was 9.6 hours. C_{max} , area under the plasma concentration-time curve (AUC_{0-24h}) and the concentration 24 hours after administration (C_{24h}) in the above condition were $0.91 \mu\text{g/mL}$, $4.00 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ and $0.012 \mu\text{g/mL}$ respectively. The apparent systemic clearance (CL/F) and renal clearance (CL_R) up to 24 hours after administration were 163.4 L/h and 11.3 L/h respectively. When TEL was orally administered at doses of 400, 600 and 800 mg once daily for 10 days, no serious or clinically significant adverse events were observed, indicating that TEL was well tolerated at these doses. As for the influence of TEL multiple administration on intestinal bacterial flora, TEL caused a transient reduction in the total counts of aerobes, but little changes in the total counts of anaerobes. And *Clostridium difficile* was not found and the toxin was not detected. C_{max} , AUC_{0-24h} , C_{24h} and CL/F at day 10 after administration of 600 mg were $1.18 \mu\text{g/mL}$, $7.47 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $0.039 \mu\text{g/mL}$ and 86.1 L/h respectively. C_{max} at day 10 was increased up to about 1.4 times and AUC at day 10 up to about 1.5 times compared with those values at day 1. The TEL levels in WBC at day 10 were 53.05 and 53.94 $\mu\text{g/mL}$ 2 and 6 hours after administration respectively. Those values were about 73 times and 99 times higher than the plasma levels respectively. After administration of 600 mg of TEL at day 10, the cumulative urinary excretion rate of TEL up to 24 hours after administration ($A_{e(0-24h)}$) was 12.8% and CL_R was 9.6 L/h. In the phase I clinical studies described above by single administration of TEL (50–1,200 mg) and multiple administration of TEL (400, 600 and 800 mg) once daily for 10 days in healthy adult male volunteers, there were no problems of clinical concern in the safety of TEL, and pharmacokinetic characteristics of TEL were elucidated.