

【原著・臨床】

Garenoxacin の臨床第 I 相：臨床薬理試験

内 田 英 二

昭和大学医学部第二薬理学教室*

(平成 19 年 5 月 18 日受付・平成 19 年 7 月 19 日受理)

新規の経口デスフルオロキノロン系抗菌薬である garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) の日本人健康成人男子に対する薬物動態および安全性について検討した。また、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響についても検討した。さらに、日本人と外国人の薬物動態を比較検討し、内因性の民族的要因についても検討した。

1. 薬物動態：単回投与試験において Cmax および AUC は投与量にほぼ比例して増加し、投与量との間に比例関係がみられた。反復投与試験においては投与 7 日目までに定常状態に達し、蓄積性はみられなかった。400 mg 投与時の定常状態での Cmax および AUC はそれぞれ 11.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 110.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

2. 安全性：600 mg までの単回投与および 400 mg 1 日 1 回 14 日間反復投与までの安全性および忍容性が確認された。また、有害事象発現頻度と投与量および血漿中濃度との間に関連性はみられなかった。

3. 食事の影響：食後および空腹時の Cmax と AUC の比（食後/空腹時投与）は 0.876 および 0.925 であり、90% 信頼区間はあらかじめ定めた範囲内（Cmax が 0.70~1.43, AUC が 0.80~1.25）に含まれていたことから、食事の影響はないと考えられた。

4. 日本人と外国人の薬物動態の比較：日本人と外国人における血漿中および尿中薬物動態、代謝物、唾液中への移行性および蛋白結合率を比較検討した。血漿中薬物動態パラメータは体重補正することで類似していた。代謝物の種類と量、唾液中への移行性および蛋白結合率は両者で同様であり、GRNX は内因性の民族的要因を受けにくい薬剤であると考えられた。

Key words: garenoxacin, T-3811MEa, des-fluoro(6)-quinolone, pharmacokinetic

Garenoxacin mesilate hydrate (GRNX, 治験コード：T-3811MEa) は、富山化学工業株式会社で創製された新規な経口用 des-F(6)-quinolone 系抗菌薬であり、従来のフルオロキノロン系抗菌薬に必須とされていたフッ素置換基が 6 位になく、既存のフルオロキノロン系抗菌薬とは異なった新規な化学構造を有している (Fig. 1)。

GRNX は市中肺炎および免疫不全患者、宿主機能低下患者などの compromised ホストの感染症で重要視されている *Streptococcus pneumoniae* およびその耐性菌であるペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP)、ペニシリン中等度耐性 *S. pneumoniae* (PISP)、キノロン中等度耐性のメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) などのグラム陽性球菌に対し、従来のフルオロキノロン系抗菌薬より強い抗菌活性を示した。

従来のフルオロキノロン系抗菌薬は中枢神経系症状、光線過敏反応、QTc 延長、肝毒性、血糖値異常などの副作用、幼若動物における関節障害、非ステロイド性抗炎症薬との相互作用が懸念されている。GRNX はこれらの問題点を解決することを目標として開発されたデスフルオロキノロン系抗菌薬

である。

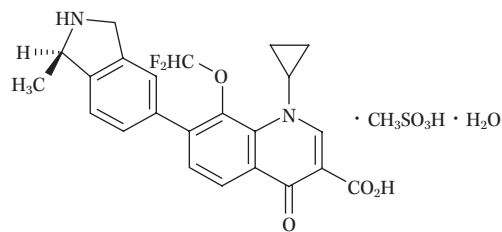


Fig. 1. Chemical Structure of GRNX.

GRNX の臨床試験は外国で先行して実施されており、50~800 mg 単回投与では Cmax および AUC に線形性が認められ、800 mg までの安全性および忍容性がみられた¹⁾。また、反復投与試験においては 400 mg 投与までは投与 7 日目には定常状態に達していた²⁾。なお、外国では 1,200 mg 1 日 1 回 14 日間投与²⁾および 400 mg 1 日 1 回 28 日間投与が実施され³⁾、安全性および忍容性が確認されている。さらに、高脂肪食摂取

*東京都品川区旗の台 1-5-8

Table 1. Background of subject

| Clinical study | Dose (mg) | Number of subjects | Age (yr) | Height (cm) | Body weight (kg) | BMI (kg/m ²) |
|-----------------|-----------|--------------------|----------|-------------|------------------|--------------------------|
| Single-dose | 100 | 6 | 23.8±1.5 | 168.6±6.3 | 60.48±7.24 | 21.20±1.58 |
| | 200 | 6 | 26.3±6.1 | 168.8±4.9 | 62.13±8.75 | 21.75±2.42 |
| | 400 | 6 | 22.2±2.1 | 173.1±3.9 | 65.37±9.12 | 21.87±3.07 |
| | 600 | 6 | 21.3±3.3 | 168.4±4.3 | 60.25±8.12 | 21.23±2.47 |
| | placebo | 8 | 22.5±2.8 | 173.7±4.7 | 62.78±6.14 | 20.83±2.11 |
| Multiple-dose | 200 | 6 | 22.2±2.1 | 170.0±4.0 | 61.02±8.76 | 21.05±2.63 |
| | 400 | 6 | 21.7±1.9 | 171.6±5.6 | 62.07±3.21 | 21.10±0.92 |
| | placebo | 4 | 23.5±5.1 | 169.9±4.8 | 60.45±5.83 | 21.00±2.38 |
| Effect of meals | 400 | 14 | 22.4±2.1 | 171.1±6.2 | 64.35±8.59 | 21.94±2.03 |

BMI: body mass index

と空腹時による薬物動態パラメータの検討から食事の影響を受けなかった⁴⁾。これらの結果を受けて、日本においても外国との比較を目的に同様のプロトコールにて第I相試験を実施した。

なお、本試験は各施設の治験審査委員会 (IRB) の承認を得るとともに、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 (GCP)」(厚生省令第28号)を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 被験者

本試験の目的および試験方法、予期される臨床上的危険性または不便、GCPで定める内容について十分に説明し、自由意思による治験参加の同意を本人から文書で得た。その後、事前検査で本試験に適格であると判断された被験者を対象とし、単回投与試験は32例、反復投与試験は16例、食事の影響試験は14例で実施した。単回投与試験は1999年に、反復投与試験は2000年において、いずれもシーピーシークリニックの治験審査委員会 (IRB) の承認を得て実施した。

また、食事の影響試験は2000年にほうせん診療所において治験審査委員会 (IRB) の承認を得て実施した。

実施した試験ごとの投与量、被験者数、年齢、身長、体重およびBMIをTable 1に示した。

2. 治験薬、投与量および試験方法

1) 治験薬剤

単回投与試験では1カプセル中に garenoxacin 100 mg を含有するカプセル剤、反復投与試験では1カプセル中に garenoxacin 200 mg を含有するカプセル剤を被験薬とし、両試験のプラセボとして被験薬と識別不能の garenoxacin を含有しないカプセル剤を用いた。

食事の影響試験では1錠中に garenoxacin 200 mg を含有するフィルムコーティング錠を用いた。

2) 投与量、投与期間、投与方法

単回投与試験は100, 200, 400 および 600 mg で1群あたり GRNX 6例およびプラセボ2例、反復投与試験は

200 mg 1日1回7日間投与および400 mg 1日1回14日間投与で1群あたり GRNX 6例およびプラセボ2例で実施した。

食事の影響試験では食後および空腹時に400 mg 単回投与によるクロスオーバー法で1群7例、合計14例による2群2期で実施した。

いずれの試験においても規定量の GRNX を水180 mL とともに服用した。

用法用量の設定にあたっては、外国で先行した臨床試験を参考に以下の理由により日本での臨床推奨用量を外国と同様に400 mg 1日1回と推定した。

外国での反復投与試験では400 mg までは投与7日目に定常状態に達し蓄積性を認めなかったが、800 mg 以上では14日間反復投与では定常状態に達しなかった。また、外国ではPK/PD理論に基づき臨床用量として400 mg 1日1回が選定され、臨床第II相試験で90%以上の有効率が得られている。以上をふまえ、日本人の反復投与試験では400 mg 14日間投与での定常状態を確認することを計画した。

3. 検査項目

1) 安全性の項目および評価基準

単回投与試験、反復投与試験および食事の影響試験の検査項目をTable 2に示した。

フルオロキノロン系抗菌薬ではQTcを延長し、トルサード・ドゥ・ポアン (torsades de pointes) を引き起こすことが報告されていることから、本薬のQT間隔に対する影響について検討するために12誘導心電図を測定した。また、本薬は非臨床の反復投与毒性試験において口腔内粘膜および食道粘膜などに赤紫色着色を認めたため、反復投与試験において口腔内粘膜着色の有無を観察することとした。

有害事象のグレードは、「急性、亜急性毒性のグレード付け基準」を参考に、「1, 2, 3」および「4」の4段階で判定した。また、治験薬との因果関係が下記の「1, 2, 3」の随伴症状を副作用、治験薬との因果関係が下記の

Table 2. Examination items

| Classification | Items |
|--------------------------------------|---|
| Investigator's examination | Auscultation, Percussion, Palpation, Inspection, Medical interview |
| Physical examination | Height, Weight, Temperature, Respiratory rate, Blood pressure, Pulse rate |
| Electrocardiogram | 12-Lead electrocardiogram |
| Hematology | RBC counts, Hemoglobin, Hematocrit, Platelet counts, WBC counts, WBC differential |
| Blood biochemistry | Albumin, Total protein, Total cholesterol, Triglyceride, Blood sugar, Creatine kinase, Electrolytes (Na, K, Cl, Ca, P), Uric acid |
| Liver functional test | AST, ALT, ALP, Total bilirubin, Direct bilirubin, lactate dehydrogenase (LDH), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) |
| Renal functional test | BUN, s-Cr, Ccr ^{a)} |
| Urinalysis | Specific gravity, Protein, Glucose, Urobilinogen, Sediment (RBC, WBC, Casts), Occult blood, Ketone body |
| Immunoserological test ^{b)} | HIV, HBV, HCV, syphilis |

^{a)} Multiple-dose study only

^{b)} Screening test only

Table 3. Schedule of single-dose study

| Elapsed time (h) | Day -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 24 | 36 | 48 | 72 | |
|-------------------------------|--------|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|---|
| Hospitalization/ discharge | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | ● |
| Subject background | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Drug administration | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Meal | | | | | | ● | | | | ● | | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Awareness | | ← At any time → | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Symptoms | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Height, Body weight | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | ● |
| Temperature, Respiratory rate | ● | ● | | | | | | | | | | | | | ● | | ● | | ● |
| Blood pressure, pulse rate | ● | ● | ● | ● | | ● | | ● | | | | | | ● | ● | | ● | | ● |
| Electrocardiogram | ● | ● | | ● | | ● | | ● | | | | | | ● | ● | | | | ● |
| Adverse events | | ← At any time → | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinical laboratory test | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | ● |
| Plasma concentration | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | | | ● | ● | ● | ● | | ● |
| Plasma metabolites | | ● | ● | ● | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum bactericidal test | | ● | ● | ● | ● | | ● | | | ● | | | | ● | ● | | ● | | ● |
| Urinary concentration | | ● | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← |
| Urinary metabolites | | ● | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← |
| Crystalluria | | ● | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ● |

「1, 2, 3」の臨床検査値異常変動を臨床検査値異常とした。1. 明らかに関係あり, 2. 多分関係あり, 3. 関係あるかもしれない, 4. 関係ないらしい, 5. 関係なし。

第 I 相単回投与試験および反復投与試験ならびに食事の影響試験のいずれにおいても、有害事象が発現または治験期間中の検査において治験担当医師が追跡調査を必要と認めた場合には、回復または回復傾向が確認されるまで被験者の協力が得られる範囲で観察・検査を実施した。

(1) 単回投与および反復投与試験

単回投与試験は 100 mg から開始し、安全性を確認した後に順次増量し、600 mg まで実施した。被験者は

GRNX 投与前日より入院し、試験のスケジュールに従い、薬物動態および安全性を検討した (Table 3)。投与終了 72 時間後に退院時検査を実施し、安全性に問題ないことを確認後に退院させ、退院 3~5 日後に事後検査を実施した。また、反復投与試験では単回投与試験の検査項目に加え、腸内細菌叢検査を実施し、退院 11~13 日後に事後検査を実施した (Tables 4 A, B)。

(2) 食事の影響試験

被験者は GRNX 投与前日より入院し、試験スケジュールに従い、薬物動態および安全性を検討した (Table 5)。1 期投与の事後検査を投与 6 日後に実施し、2 期投与の事後検査を 2 期投与 6~8 日後に実施した。

Table 4 A. Schedule of multiple-dose study (200 mg dose)

| Day 1, 4, 7 | | Day-2 | Day-1 | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 12 | 24 | |
|-------------------------------|--|-------|-------|----------------|-------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------------|------------|
| Elapsed time (h) | | | | | | | | | | | | | |
| Hospitalization | | ● | | | | | | | | | | | |
| Subject background | | ● | | | | | | | | | | | |
| Drug administration | | | | ● | | | | | | | | | |
| Meal | | | | | | | | ● | | ● | ● | | |
| Awareness | | | | ← | At any time | | | | | | | | → |
| Clinical symptoms | | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 【●】 | |
| Height, Body weight | | ● | | | | | | | | | | ● Day 7, 10 | |
| Temperature, Respiratory rate | | ● | ● | | | | | | | | | 【●】 | |
| Blood pressure, pulse rate | | ● | ● | | | | ● | | | | | 【●】 Day 7 | |
| Electrocardiogram | | ● | ● | | | | ● (●) | ● (●) | ● (●) | ● (●) | ● (●) | 【●】 | |
| Adverse events | | | | ← | At any time | | | | | | | | → |
| Clinical laboratory test | | ● | | ● Day 4, 7, 10 | | | | | | | | | |
| Plasma concentration | | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 【●】 |
| Observation of oral mucosa | | ● | | ● Day 4, 7, 10 | | | | | | | | | |
| Urinary concentration | | | | ● | ← | | | | | | | | → Day 8, 9 |
| Crystalluria | | | | (●) | | | | | | | | | |

(●) Day 1 only, 【●】 Day 7, 48 h and 72 h later additively

| Day 2, 3, 5, 6 | | Day-1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 24 | |
|-------------------------------|--|-------|-------------|-------------|---|---|---|---|----|----|----------|---|
| Elapsed time (h) | | | | | | | | | | | | |
| Drug administration | | | ● | | | | | | | | | |
| Meal | | | | | | ● | | ● | | ● | | |
| Awareness | | ← | At any time | | | | | | | | → | |
| Clinical symptoms | | | | | ● | | | | | | | |
| Height, Body weight | | | ● | | | | | | | | | |
| Temperature, Respiratory rate | | | ● | | ● | | | | | | | |
| Electrocardiogram | | | | | ● | | | | | | | |
| Adverse events | | ← | At any time | | | | | | | | → | |
| Plasma concentration | | | ● | | | | | | | | | |
| Urinary concentration | | | ← | At any time | | | | | | | | → |
| Crystalluria | | | | | | | | | | | Day 2, 5 | |

Hospitalized on Day - 2

3 days after the last administration (Day 10), post-treatment examination was performed and subjects were discharged.

12 ~ 14 days after discharge, follow-up examination was performed.

本薬の臨床第 I 相単回および反復投与試験はカプセル剤を用いて実施し、臨床第 II 相試験以降は錠剤を使用した。外国で実施された生物学的利用率検討試験の結果から錠剤の経口投与時の血漿中濃度はカプセル剤と同様であり、バイオアベイラビリティは 92% であった (Bello A.ら: American Society of Health-System Pharmacists, Atlanta, Georgia, 2000)。また、溶出試験の結果から錠剤とカプセル剤は消化管内ですみやかに崩壊し溶出性はほぼ同等であることが示されている。以上から、本試験では臨床第 II 相試験以降に用いる予定の錠剤を用いて行い、加えて組織移行性の検討を目的として唾液への移行性および血清蛋白結合率についても検討した。

食事内容については、外国では高脂肪食 (約 945 kcal)

で試験が実施され⁴⁾, FDA ドラフトガイダンス⁵⁾の基準より食事の影響がないと結論されている。本試験は日本人における食事の影響を調べることにより、今後の臨床試験ならびに市販後において本薬の服用条件を明らかにするため、食事内容は一般的な日本人の朝食〔御飯、鮭の塩焼き、味噌汁、味付け海苔、香のもの (約 540 kcal, 蛋白質約 27 g, 脂質約 10 g)〕とした。

2) 検体の採取

いずれの試験ともに Tables 3~5 に示した規定の時間に血液を真空採血管 (含ヘパリン) に採取し、遠心分離 (3,000 r.p.m., 4°C, 15 分間) 後に血漿を分離した後に、-40°C 以下に凍結保存した。また、規定の時間に尿を採取し、尿量を測定した後に -40°C 以下に凍結保存した。

Table 4 B. Schedule of multiple-dose study (400 mg dose)

| Day 1, 7, 14 | | Day-2 | -1 | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 12 | 24 |
|---------------------------------------|--|-------|-----|-----------------|-----|---|---|-----|---|-----|----|--------------|
| Elapsed time (h) | | | | | | | | | | | | |
| Hospitalization | | ● | | | | | | | | | | |
| Subject background | | ● | | | | | | | | | | |
| Drug administration | | | | ● | | | | | | | | |
| Meal | | | | | | | | ● | | ● | ● | |
| Awareness | | | ← | At any time | | | | | | | | → |
| Clinical symptoms | | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 【●】 |
| Height, Body weight | | ● | | | | | | | | | | ● Day 14, 17 |
| Temperature, Respiratory rate | | ● | ● | | | | | | | | | 【●】 |
| Blood pressure, pulse rate | | ● | ● | | | | ● | | | | | 【●】 Day 14 |
| Electrocardiogram | | ● | ● | | | | ● | (●) | ● | (●) | ● | 【●】 |
| Adverse events | | | ← | At any time | | | | | | | | → |
| Clinical laboratory test | | ● | | ● Day 7, 14, 17 | | | | | | | | |
| Plasma concentration | | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Plasma metabolites | | | | ● | | ● | ● | | | | | |
| Observation of oral mucosa | | ● | | ● Day 7, 14, 17 | | | | | | | | |
| Urinary concentration and metabolites | | | ● | ← | | | | | | | | → |
| Crystalluria | | | (●) | ← | | | | | | | | → |
| Bacterial inspection in feces | | ● | | ● Day 7, 14, 28 | | | | | | | | |

(●) Day 1 only, 【●】 Day 14, 48 h and 72 h later

| Day 2 ~ 6, 8 ~ 13 | | -1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 24 | |
|-------------------------------|--|----|-------------|-------------|---|---|---|---|----|----|----|---|
| Elapsed time (h) | | | | | | | | | | | | |
| Drug administration | | | ● | | | | | | | | | |
| Meal | | | | | | ● | | ● | | ● | | |
| Awareness | | | ← | At any time | | | | | | | | → |
| Clinical symptoms | | | | | ● | | | | | | | |
| Height, Body weight | | | ● | | | | | | | | | |
| Temperature, Respiratory rate | | | ● | | ● | | | | | | | |
| Electrocardiogram | | | | | ● | | | | | | | |
| Adverse events | | | ← | At any time | | | | | | | | → |
| Clinical laboratory test | | | ● Day 4, 11 | | | | | | | | | |
| Plasma concentration | | | ● | | | | | | | | | |
| Urinary concentration | | | ← | At any time | | | | | | | | → |
| Crystalluria | | | ← | At any time | | | | | | | | → |

Hospitalized on Day -2

3 days after the last administration (Day 17), post-treatment examination was performed and subjects were discharged.

12 ~ 14 days after discharge, follow-up examination was performed.

食事の影響試験では空腹時投与の規定の時間に唾液を採取した後に -40°C 以下に凍結保存した。また、蛋白結合率測定においては、空腹時投与の投与3および12時間後に血液を真空採血管（ヘパリンフリー）に採取し、遠心分離（ $1,000\times g$, 4°C , 15分間）後に血清を分離し -40°C 以下に保存した。

3) 測定方法

血漿、尿および唾液中の garenoxacin 濃度は LC/MS/MS 法により、富山化学工業株式会社安全性研究所で測

定した。なお、定量限界値は血漿中および唾液中の garenoxacin は $0.01\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、代謝物 T-3811M1 は $0.03\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、尿中の garenoxacin および T-3811M1 は $0.1\ \mu\text{g}/\text{mL}$ である。

血清蛋白結合率については、血清限外ろ液にヒトブランク血漿を加え、さらに内部標準溶液を加え攪拌し、アセトニトリルを加え攪拌後、遠心分離（ $40,000\times g$, 10分）した。上清液を、遠心式濃縮機で濃縮乾固し、残留物に HPLC 移動相を加えて溶解後、LC/MS/MS 法によ

Table 5. Schedule of effect of meal study

| Elapsed time (day) | ~-2 | -1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 9 | 10 | 11 | 11-15 |
|----------------------------------|-----|----|-----|---|---|---|-----|-----|---|----|----|-------|
| Informed consent | ● | ● | | | | | | | | | | |
| Screening test | ● | | | | | | | | | | | |
| Hospitalization | | ● | | | | | ● | | | | | |
| Clinical symptoms | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Physical examination | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Electrocardiogram | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Clinical laboratory test | | ● | | ● | | ● | ●*1 | | ● | | ● | ● |
| Randomization | | | ● | | | | | | | | | |
| Drug administration | | | ●*2 | | | | | ●*3 | | | | |
| Plasma and urinary concentration | | | ● | ● | ● | ● | | ● | ● | ● | ● | |
| Discharge | | | | | | ● | | | | | ● | |
| Follow-up | | | | | | | | | | | | ● |

*1 Post-treatment examination of the first period and pre-treatment examination of the second period

*2 Drug administration of the first period

*3 Drug administration of the second period

り富山化学工業株式会社安全性研究所で測定した。

口腔内粘膜の着色観察については、200 mg 反復投与では投与前、投与4、7および10日目に、400 mg 反復投与では投与前、投与7、14および17日目に被験者の頬内側粘膜、歯茎および下唇内側を肉眼観察し、写真撮影を実施した。

4) 腸内細菌叢

400 mg 14日間反復投与試験において糞便を投与2日前、投与7日目、投与14日目および事後検査時に採取した。検体をすみやかにシードチューブに投入し、嫌気的条件下に保ち、4℃で保存・輸送した。細菌の同定および薬剤感受性は三菱化学ビーシーエル(現、三菱化学メディエンス)で行った。

5) 薬物動態解析

薬動力学的パラメータは、non-compartment-analysis⁶⁾を用いて算出した。ただし、Cmax および Tmax は血漿中濃度実測値で示した。日本人データと外国人データとを比較するために Cmax および AUC を対数変換した値について目的変数、投与量群を説明変数とした単回帰分析を行った。反復投与試験において、200 mg 投与では1日目の AUC と投与4および7日目の AUC (tau)、400 mg 投与では1日目の AUC と投与7および14日目の AUC (tau) を比較し定常状態を確認した。

食事の影響試験での Cmax および AUC では食後と空腹時の幾何平均比に対する 90% 信頼区間を算出し、判定基準は FDA ドラフトガイダンス⁵⁾に準拠し、Cmax では 70~143%、AUC では 80~125% とした。

II. 結 果

1. 安全性

1) 単回投与試験

本試験に参加した 32 例 (GRNX 24 例、プラセボ 8 例)

において重篤な有害事象はみられなかった。

有害事象は GRNX 群で 6 例、9 件にみられ発現率は 25.0% (6/24 例) であり、プラセボ群で 1 例、1 件にみられ発現率は 1/8 であった。そのうち、GRNX 群で因果関係が「1~4」のものは 6 例、9 件、「1~3」のものは 2 例、2 件であり、発現率はそれぞれ 25.0% (6/24 例) および 8.3% (2/24 例) であった。一方、プラセボ群で因果関係が「1~4」のものは 1 例、1 件で発現率は 12.5% (1/8 例) であり、「1~3」のものはみられなかった。有害事象の内訳は 100 mg 投与で 2 例、2 件 (傾眠、白血球数減少各 1 件)、400 mg 投与で 2 例、5 件 [頭痛 4 件 (同一被験者に発現)、悪心 1 件]、600 mg 投与で 2 例、2 件 (傾眠 2 件) であった。また、プラセボ群で 1 例、1 件 (体位性めまい) であった。有害事象はすべてグレード 1 であった。有害事象の発現頻度と用量との間に相関性はみられず、また、血漿中濃度との関連性もみられなかった。

副作用は 400 mg 投与の悪心 1 例、1 件であり、臨床検査値異常は 100 mg 投与の白血球数減少 1 例、1 件であった。その他の臨床検査値についてはいずれも生理的変動の範囲内であり、臨床上有意な異常ではないと判断された。QTc が延長値 (>450 msec) を示した被験者はみられなかった。QTc 変化が延長値 (>60 msec) を示した被験者は 100 mg 投与、200 mg 投与、600 mg 投与で各 1 例にみられたが、発現時間はそれぞれ投与 4 時間後、12 時間後、72 時間後であり、QTc は正常範囲内であった。体温、呼吸数、収縮期血圧および脈拍数の平均値は基準値の範囲内で変動した (Table 6)。投与後に収縮期血圧が 90 mmHg 未満を示した症例が 200 mg および 600 mg 投与で各 1 例みられたが、いずれも投与前から低値であり、症状を伴うものはなかった。また、投与前に比べ 20 mmHg 以上低下した例は、3 例 (200 mg、400 mg、600

Table 6. Subjects of QTc prolongation after single oral administration

| Dose (mg) | No. of subject | QTc | After administration time (h) | | | | | | |
|-----------|----------------|--------------|-------------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | - 1 | 2 | 4 | 6 | 12 | 24 | 72 |
| 100 | 0104 | QTc | 344 | 331 | 415 | 415 | 389 | 393 | 345 |
| | | Δ QTc | 0 | - 13 | 71 | 71 | 45 | 49 | 2 |
| 200 | 0118 | QTc | 369 | 380 | 413 | 398 | 431 | 396 | 401 |
| | | Δ QTc | 0 | 11 | 44 | 29 | 62 | 27 | 32 |
| 600 | 0137 | QTc | 333 | 356 | 376 | 369 | 353 | 374 | 396 |
| | | Δ QTc | 0 | 23 | 43 | 36 | 20 | 41 | 63 |

Table 7. Subjects of blood pressure decreased after single oral administration

| Dose (mg) | No. of subject | Blood pressure | After administration time (h) | | | | | | | | | Post treatment |
|-----------|----------------|----------------|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|-----|------|----------------|
| | | | - 1 | 1 | 2 | 4 | 6 | 12 | 24 | 48 | 72 | |
| 200 | 15 | mmHg | 106 | 104 | 100 | 97 | 94 | 84 | 97 | 99 | 110 | 108 |
| | | Δ mmHg | 0 | - 2 | - 6 | - 9 | - 12 | - 22 | - 9 | - 7 | 2 | 2 |
| 400 | 21 | mmHg | 129 | 107 | 113 | 112 | 107 | 100 | 102 | 128 | 115 | 110 |
| | | Δ mmHg | 0 | - 22 | - 16 | - 17 | - 22 | - 29 | - 27 | - 1 | - 14 | - 19 |
| 600 | 38 | mmHg | 102 | 91 | 82 | 80 | 84 | 84 | 86 | 100 | 104 | 117 |
| | | Δ mmHg | 0 | - 11 | - 20 | - 22 | - 18 | - 18 | - 16 | - 2 | 2 | 15 |
| Placebo | 35 | mmHg | 126 | 116 | 119 | 110 | 106 | 120 | 116 | 121 | 122 | 113 |
| | | Δ mmHg | 0 | - 10 | - 7 | - 16 | - 20 | - 6 | - 10 | - 5 | - 4 | - 13 |

mg 投与で各 1 例), プラセボ投与で 1 例みられたが, 臨床上問題ないと判断した (Table 7)。

2) 反復投与試験

本試験に参加した 16 例 (GRNX 12 例, プラセボ 4 例) において重篤な有害事象はみられなかった。

有害事象は GRNX 群で 3 例, 8 件にみられ発現率は 25.0% (3/12 例) であり, プラセボ群では 1 例, 1 件で発現率は 1/4 であった。GRNX 群で因果関係が「1~4」のものは 3 例, 7 件, 「1~3」のものは 2 例, 5 件であり, 発現率はそれぞれ 25.0% (3/12 例) および 16.7% (2/12 例) であった。一方, プラセボ群で因果関係が「1~4」のものは 1 例, 1 件で, 「1~3」のものはみられなかった。有害事象の内訳は 200 mg 投与で 1 例, 4 件 (頭痛 2 件, 急性扁桃炎, 悪心各 1 件), 400 mg 投与で 2 例, 4 件 (頭痛, 軟便, ALT 増加, AST 増加各 1 件) であった。また, プラセボ投与では 1 例, 1 件 (傾眠) であった。グレード別では ALT 増加の 1 例がグレード 2 で, その他はいずれもグレード 1 であった。

副作用は 200 mg 投与で 1 例, 3 件 (頭痛 2 件, 悪心 1 件), 臨床検査値異常は 400 mg 投与で 1 例, 2 件 (ALT 増加, AST 増加) であった。その他の臨床検査値についてはいずれも生理的変動の範囲内であり, 臨床上有意な異常ではなかった。QTc 延長については, 200 mg 投与の 1 例で投与開始日の 6 時間後に延長値 (413→453 msec) を示したが, その後, 投与継続中に延長を示すこ

とはなかった。60 msec 以上の QTc 変化の延長例は 2 例にみられ, 200 mg 投与で最終投与 72 時間後に 62 msec を示した症例, 400 mg 投与で投与 9 日後の 6 時間後に 86 msec, 最終投与 12, 48 および 72 時間後に 67~69 msec を示した症例であった。

バイタルサインでは, 2~4 日目に 10~15 mmHg の収縮期血圧低下を示す被験者がみられたが, 一過性で投与期間中にベースラインに復していたことから, 臨床上問題ないと判断した。

3) 尿中結晶の観察

単回投与および反復投与試験のいずれの被験者とも尿中に garenoxacin の結晶析出がみられず, 尿中結晶のリスクは小さいものと判断した。

4) 口腔内粘膜着色の観察

反復投与試験において, いずれの被験者とも口腔粘膜に着色は観察されなかった。

2. 薬物動態

1) 血漿中 garenoxacin 濃度の経時的推移

(1) 単回投与試験

garenoxacin は経口投与後すみやかに吸収され, 15 分後には血漿中に検出され, 投与 1~1.5 時間後に Cmax を示した (Fig. 2)。

100, 200, 400 および 600 mg 投与での Cmax はそれぞれ 2.09, 4.89, 7.43 および 12.34 μ g/mL, AUC はそれぞれ 21.5, 48.9, 100.7 および 165.5 μ g·h/mL であり,

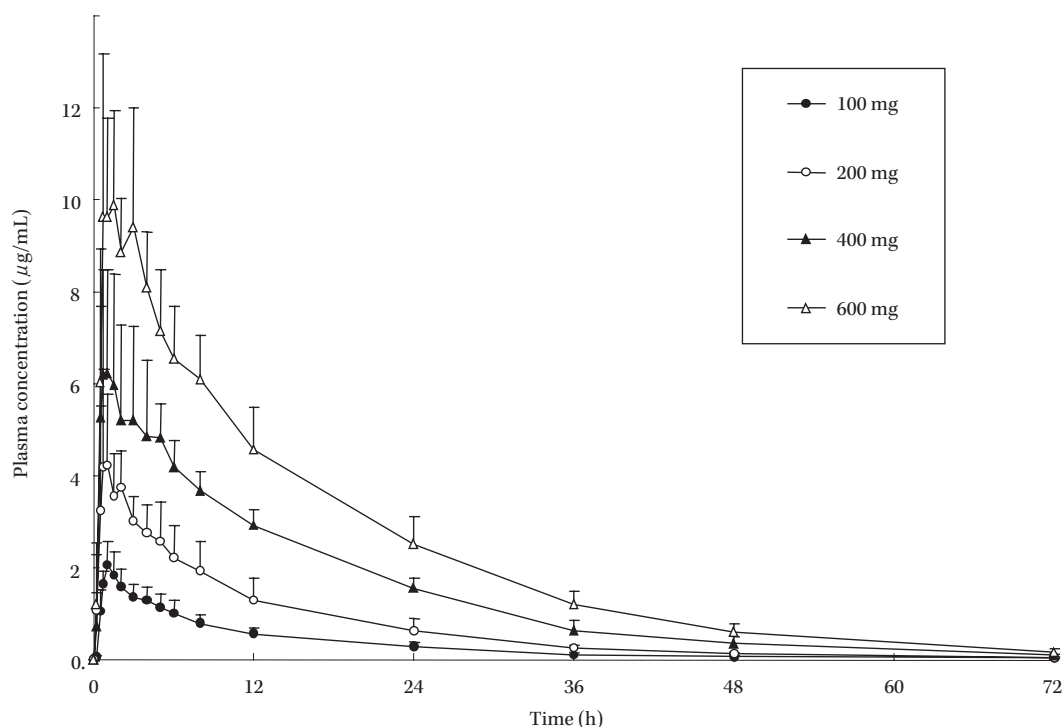


Fig. 2. Plasma level of garenoxacin after single oral administration (mean \pm SD).

Table 8. Pharmacokinetic parameters of garenoxacin in healthy subjects after single oral administration

| Pharmacokinetic parameter | | Dose | | | |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 100 mg (n = 6) | 200 mg (n = 6) | 400 mg (n = 6) | 600 mg (n = 6) |
| C _{max} (μ g/mL) | Arithmetic mean | 2.09 | 4.89 | 7.43 | 12.34 |
| | (SD) | (0.47) | (1.53) | (1.42) | (2.08) |
| AUC (μ g·h/mL) | Arithmetic mean | 21.5 | 48.9 | 100.7 | 165.5 |
| | (SD) | (6.3) | (15.3) | (16.4) | (26.3) |
| T _{max} (h) | Arithmetic mean | 0.92 | 1.04 | 2.46 | 1.38 |
| | (SD) | (0.13) | (0.51) | (1.54) | (0.88) |
| T _{1/2} (h) | Arithmetic mean | 14.46 | 12.65 | 12.36 | 12.39 |
| | (SD) | (3.54) | (1.96) | (2.21) | (1.36) |
| CL/F (mL/min) | Arithmetic mean | 82.6 | 72.3 | 67.8 | 61.8 |
| | (SD) | (21.0) | (16.1) | (11.2) | (10.6) |
| MRT (h) | Arithmetic mean | 13.7 | 13.8 | 16.0 | 16.5 |
| | (SD) | (2.1) | (0.8) | (1.3) | (1.6) |
| V _d (L) | Arithmetic mean | 102.9 | 79.0 | 71.1 | 66.4 |
| | (SD) | (38.1) | (22.0) | (9.5) | (13.9) |
| %UR (%) | Arithmetic mean | 52.86 | 49.38 | 47.31 | 39.92 |
| | (SD) | (4.41) | (9.45) | (5.16) | (6.65) |

両パラメータとも投与量にほぼ比例して増加した (Table 8)。その他の薬物動態パラメータのうち、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は、100, 200, 400 および 600 mg 投与で、それぞれ 0.92, 1.04, 2.46 および 1.38 h であり、400 mg 投与を除いてほぼ一定の値であった。また、T_{1/2} は 12.36~14.46 時間とほぼ一定であり、投与量に依存しなかった。

投与量と C_{max} および AUC との関係について検討したところ、回帰式の傾きはそれぞれ 0.0194 および 0.2859 であり、いずれも有意であったことから、投与量と C_{max} および AUC との間に比例関係を認めた (Figs 3, 4)。

(2) 反復投与試験

200 mg 反復投与の投与 1, 4 および 7 日目の C_{max} は、それぞれ 4.84, 4.49 および 5.80 μ g/mL (Fig. 5, Ta-

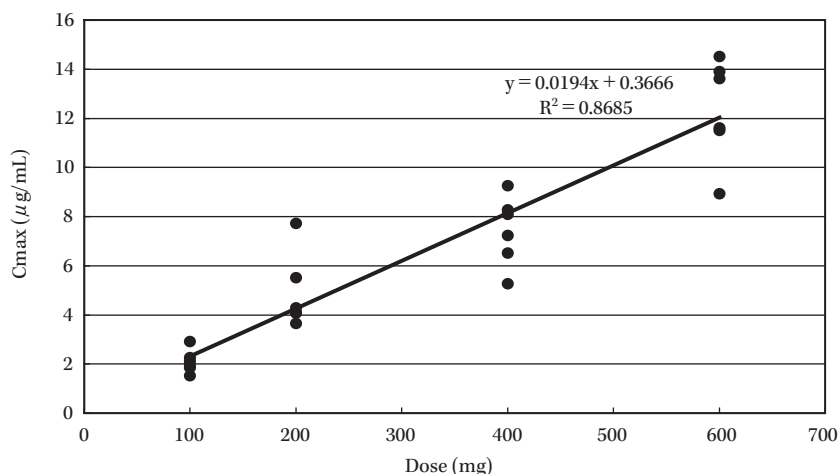


Fig. 3. Relationship between Cmax and dose in healthy subjects after single oral administration.

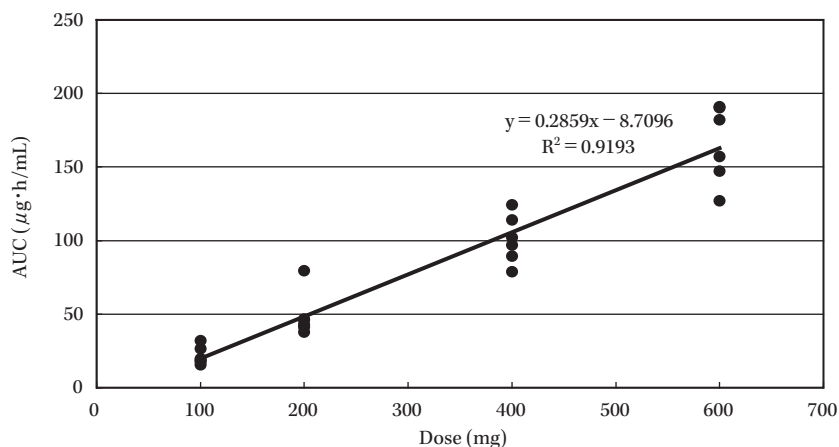


Fig. 4. Relationship between AUC and dose in healthy subjects after single oral administration.

ble 9) であり、400 mg 反復投与の投与 1, 7 および 14 日目の Cmax は、それぞれ 8.36, 11.06 および 10.90 µg/mL であった (Fig. 6, Table 10)。

200 mg 反復投与の投与 1 日目の AUC に対する投与 4 および 7 日目の AUC (tau) は、それぞれ 46.9, 48.8 および 59.7 µg·h/mL (Table 9), 400 mg 反復投与の投与 1, 7 および 14 日目のそれは、それぞれ 98.9, 110.9 および 114.9 µg·h/mL であった (Table 10)。200 mg 反復投与時の投与 1 日目の AUC に対する投与 4 日目および 7 日目の AUC (tau) の比はそれぞれ 1.05 および 1.29 であった (Table 11)。また、400 mg 反復投与時の投与 1 日目の AUC に対する投与 7 日目および 14 日目の AUC (tau) の比はそれぞれ 1.13 および 1.17 であった (Table 12)。AUC の比から反復投与時には投与 7 日目までには定常状態に達していることが示された。なお、定常状態における garenoxacin のトラフ濃度は、200 mg 反復投与時で 0.92 µg/mL, 400 mg 反復投与時で 1.92 µg/mL で

あった。

また、T1/2 および平均滞留時間 (MRT) は投与量にかかわらず投与期間を通してほぼ一定の値を示し、T1/2 は 8.76~11.66 h, MRT は 12.4~16.5 h であった。

2) 尿中濃度

(1) 単回投与試験

100~600 mg 投与で投与 0~4 時間後または投与 4~8 時間後に最高尿中濃度を示し、109.05~398.50 µg/mL であった (Fig. 7)。また、投与 12~24 時間後の平均尿中濃度は 36.28~230.33 µg/mL であった。400 mg 投与での 0~4 時間後および 4~8 時間後の尿中濃度は、それぞれ 314.5 および 356.8 µg/mL であり、尿路感染症に対する有用性が示唆された。

全身クリアランス (CL/F) および累積尿中排泄率は投与量増加に従い、それぞれ 82.6 mL/min から 61.8 mL/min へ、52.9% から 39.9% へと減少した。

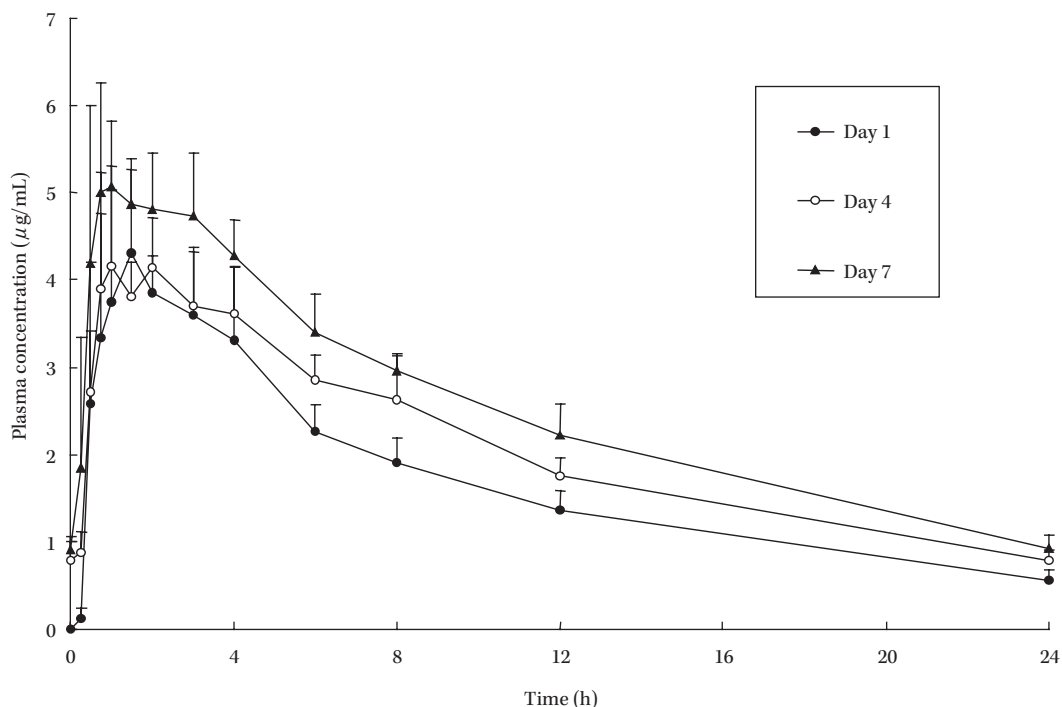


Fig. 5. Plasma level of garenoxacin after 200 mg multiple oral administration (mean \pm SD).

Table 9. Pharmacokinetic parameters of garenoxacin in healthy subjects after 200 mg multiple oral administration

| Pharmacokinetic parameter | Day 1 | | Day 4 | | Day 7 | | 0- ∞ | |
|---------------------------|-------|----------------------|-------|----------------------|-------|----------------------|-------------|----------------------|
| | n | Arithmetic mean (SD) | n | Arithmetic mean (SD) | n | Arithmetic mean (SD) | n | Arithmetic mean (SD) |
| Cmax (μ g/mL) | 5 | 4.84 (0.77) | 5 | 4.49 (0.57) | 5 | 5.80 (0.91) | 5 | 5.80 (0.91) |
| AUC (μ g·h/mL) | 5 | 46.9 (6.9) | 5 | 59.5 (7.7) | 5 | 72.2 (8.7) | 5 | 73.9 (9.9) |
| AUC(tau) (μ g·h/mL) | 5 | 39.9 (5.0) | 5 | 48.8 (6.2) | 5 | 59.7 (6.0) | | |
| T1/2 (h) | 5 | 8.76 (0.89) | 5 | 9.36 (0.50) | 5 | 9.33 (0.76) | 5 | 10.59 (1.22) |
| Tmax (h) | 5 | 1.50 (0.92) | 5 | 1.35 (0.60) | 5 | 1.90 (1.14) | 5 | 1.90 (1.14) |
| MRT (h) | 5 | 12.4 (1.3) | 5 | 14.0 (0.6) | 5 | 13.8 (1.0) | 5 | 14.4 (1.2) |
| %UR (%) | 5 | 38.1 (6.25) | 5 | 53.9 (8.36) | 5 | 52.3 (7.36) | | |
| Vd (L) | 5 | 54.4 (7.0) | 5 | 55.8 (7.9) | 5 | 45.3 (4.1) | 5 | 51.3 (4.7) |

(2) 反復投与試験

200 mg 反復投与および 400 mg 反復投与時の 24 時間あたりの尿中回収率は、200 mg 反復投与の投与開始日で 38.1%、400 mg 反復投与の投与開始日で 35.2% であった。尿中回収率は 2 日目以降も大きく変わらず、200 mg 反復投与では 37.5~53.9%、400 mg 反復投与では 37.0~53.3% であった (Table 13)。

3) 日本と外国の薬物動態の比較

日本人および外国人を対象とした単回投与試験の血漿中濃度推移、薬物動態パラメータおよび代謝物について比較検討し、本薬の内因性の民族的要因の影響を検討した。投与量は日本の試験で 100, 200, 400 および 600 mg、外国の試験で 50, 100, 200, 400, 600 および 800 mg であった。

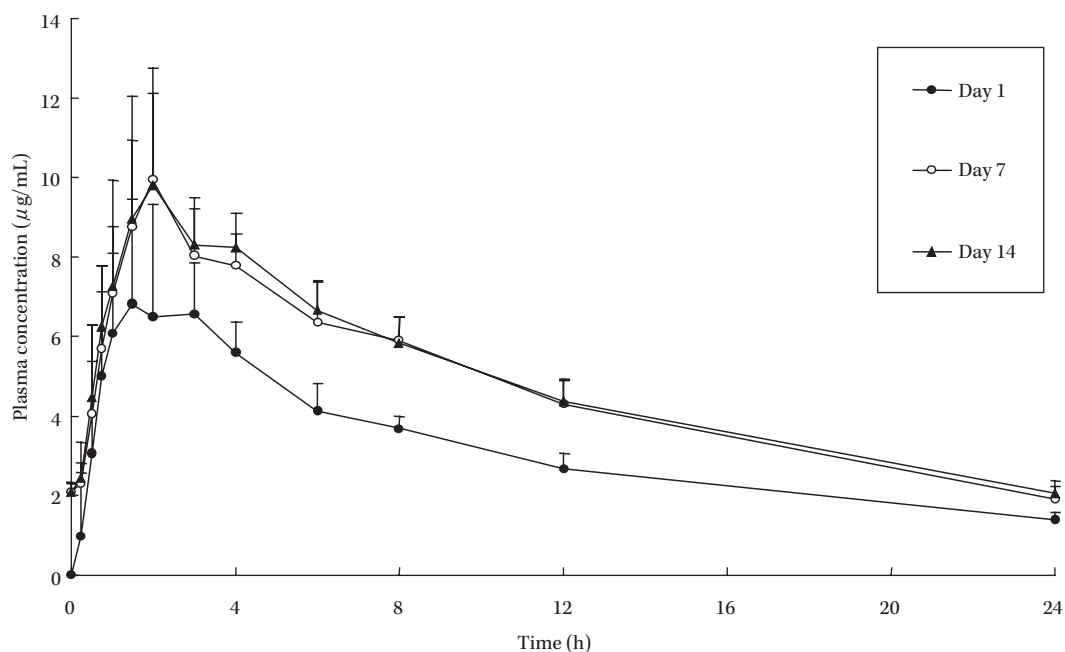


Fig. 6. Plasma level of garenoxacin after 400 mg multiple oral administration (mean \pm SD).

Table 10. Pharmacokinetic parameters of garenoxacin in healthy subjects after 400 mg multiple oral administration

| Pharmacokinetic parameter | Day | 1 | | 7 | | 14 | | 14 | | | | |
|--|-----|-----------------|--------|--------|-----------------|--------|---|-----------------|--------|---|-----------------|--------|
| | | 0-24 h | | 0-24 h | | 0-24 h | | 0- ∞ | | | | |
| | n | Arithmetic mean | (SD) | n | Arithmetic mean | (SD) | n | Arithmetic mean | (SD) | n | Arithmetic mean | (SD) |
| C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 6 | 8.36 | (1.64) | 6 | 11.06 | (1.81) | 6 | 10.90 | (2.08) | 6 | 10.90 | (2.08) |
| AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | 6 | 98.9 | (13.4) | 6 | 138.2 | (14.8) | 6 | 146.8 | (16.2) | 6 | 145.2 | (12.8) |
| AUC(τ) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | 6 | 75.3 | (9.2) | 6 | 110.9 | (9.8) | 6 | 114.9 | (11.2) | | | |
| T _{1/2} (h) | 6 | 11.66 | (1.55) | 6 | 9.76 | (0.60) | 6 | 10.67 | (0.55) | 6 | 10.55 | (0.66) |
| T _{max} (h) | 6 | 2.08 | (0.80) | 6 | 2.25 | (0.88) | 6 | 2.33 | (0.98) | 6 | 2.33 | (0.98) |
| MRT (h) | 6 | 16.5 | (2.0) | 6 | 14.9 | (1.2) | 6 | 15.9 | (1.0) | 6 | 15.6 | (1.0) |
| %UR (%) | 6 | 35.2 | (5.97) | 6 | 53.3 | (9.28) | 6 | 47.1 | (13.4) | | | |
| V _d (L) | 6 | 68.4 | (7.4) | 6 | 50.8 | (3.0) | 6 | 53.9 | (4.7) | 6 | 53.6 | (7.6) |

Table 11. Ratio of AUC and trough concentration in healthy subjects after 200 mg multiple oral administration

| | AUC(τ) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | | | | | C _{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | | | | |
|--------------------|--|-----------|-------|-----------|-------|--|-----------|-------|-----------|-------|
| | Day 1 ^{a)} | | Day 4 | | Day 7 | Day 1 | | Day 4 | | Day 7 |
| | Law value | Law value | Ratio | Law value | Ratio | Law value | Law value | Ratio | Law value | Ratio |
| Arithmetic mean | 46.9 | 48.8 | 1.05 | 59.7 | 1.29 | 0.553 | 0.791 | 1.46 | 0.918 | 1.70 |
| SD | 6.9 | 6.2 | 0.10 | 6.0 | 0.18 | 0.124 | 0.113 | 0.20 | 0.153 | 0.32 |
| 95% Ci lower limit | 38.3 | 41.1 | 0.927 | 52.2 | 1.06 | 0.399 | 0.651 | 1.21 | 0.728 | 1.31 |
| 95% Ci upper limit | 55.5 | 56.6 | 1.17 | 67.2 | 1.51 | 0.707 | 0.932 | 1.71 | 1.11 | 2.09 |

^{a)} AUC_{0- ∞}

Table 12. Ratio of AUC and trough concentration in healthy subjects after 400 mg multiple oral administration

| | AUC(tau) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | | | | | Cmin ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | | | | |
|--------------------|---|-----------|-------|-----------|--------|----------------------------------|-----------|-------|-----------|--------|
| | Day 1 ^{a)} | | Day 7 | | Day 14 | Day 1 | | Day 7 | | Day 14 |
| | Law value | Law value | Ratio | Law value | Ratio | Law value | Law value | Ratio | Law value | Ratio |
| Arithmetic mean | 98.9 | 111 | 1.13 | 115 | 1.17 | 1.39 | 1.92 | 1.39 | 2.06 | 1.49 |
| SD | 13.4 | 10 | 0.08 | 11 | 0.07 | 0.19 | 0.30 | 0.13 | 0.29 | 0.12 |
| 95% Ci lower limit | 84.9 | 101 | 1.05 | 103 | 1.10 | 1.19 | 1.61 | 1.25 | 1.76 | 1.36 |
| 95% Ci upper limit | 113 | 121 | 1.21 | 127 | 1.24 | 1.59 | 2.23 | 1.52 | 2.36 | 1.61 |

^{a)}AUC_{0-∞}

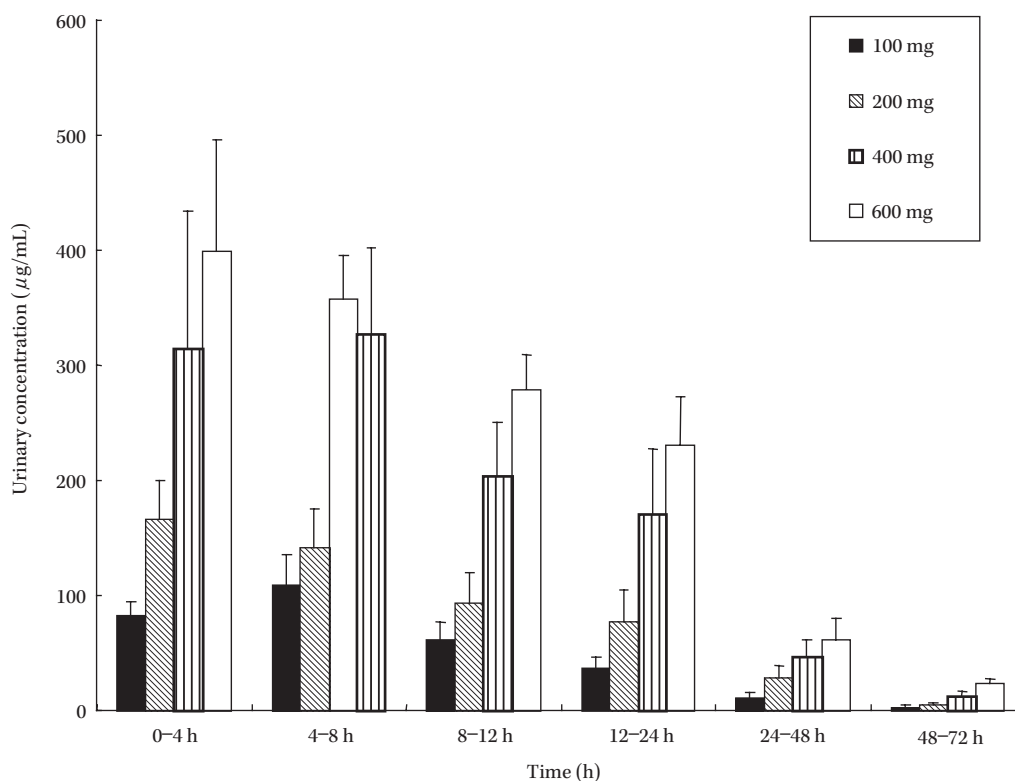


Fig. 7. Urinary level of garenoxacin after single oral administration (mean \pm SD).

(1) 被験者背景

全投与群の被験者の人口統計学的特性では平均年齢は日本人 23.5 ± 3.9 歳, 外国人 31.2 ± 6.3 歳であり, 外国人の方が約 8 歳高かった (Table 14)。平均体重は日本人 62.06 ± 8.05 kg, 外国人 79.84 ± 9.15 kg であり, 外国人の方が 1.3 倍大きかった。平均 BMI は日本人 21.51 ± 2.31 , 外国人 25.37 ± 2.93 であった。

(2) 薬物動態パラメータ

日本人と外国人の投与量別薬物動態パラメータを比較すると Cmax は 1.2~1.8 倍, AUC は 1.2~1.6 倍, 日本人の方が外国人より大きかった (Table 15)。Cmax および AUC と体重あたりの投与量との 1 次回帰式の傾きは日本人および外国人とも有意であり, 切片はいずれも 0 と有意に異ならなかった (Figs. 8, 9)。体重あたりの Cmax および AUC についての 1 次回帰式の日本人と外国人の

2 直線はよく類似していたことから, 日本人と外国人の薬物動態パラメータの違いは体重差によるものと推定された。

また, 100~600 mg 単回投与での T_{1/2} は, 日本人で 12.4~14.5 時間, 外国人で 11.7~15.4 時間であった。腎クリアランス (CL_r) は日本人で 44.8 から 25.4 mL/min へと投与量の増加に伴い減少し, 外国人でも同様に投与量の増加に伴い 54.7 から 43.0 mL/min に減少傾向を示した。400 mg 投与時の CL_r は日本人で 32.7 mL/min, 外国人で 34.2 mL/min と同様であった。尿中回収率は投与量の増加に伴い日本人で 52.9 から 39.9% に減少し, 外国人で 46.2 から 43.0% へと減少傾向を示した。以上, 日本人と外国人の薬物動態パラメータは類似していた。

(3) 血漿中および尿中代謝物

日本人の 400 mg と 600 mg 単回投与および外国人の

Table 13. Cumulative urinary excretion of garenoxacin after multiple oral administration

| Day | Time | 200 mg ($\mu\text{g/mL}$) | | | 400 mg ($\mu\text{g/mL}$) | | |
|-----|---------|-----------------------------|-----------------|--------|-----------------------------|-----------------|--------|
| | | n | Arithmetic mean | (SD) % | n | Arithmetic mean | (SD) % |
| 1 | 0-24 h | 5 | 38.1 | (6.25) | 6 | 35.2 | (5.97) |
| 2 | 0-24 h | 5 | 38.2 | (6.12) | 6 | 43.1 | (5.40) |
| 3 | 0-24 h | 5 | 37.5 | (3.04) | 6 | 45.6 | (2.77) |
| 4 | 0-24 h | 5 | 53.9 | (8.36) | 6 | 37.0 | (12.8) |
| 5 | 0-24 h | 5 | 44.5 | (3.26) | 6 | 42.6 | (5.36) |
| 6 | 0-24 h | 5 | 39.4 | (9.16) | 6 | 46.4 | (11.4) |
| 7 | 0-24 h | 5 | 52.3 | (7.36) | 6 | 53.3 | (9.28) |
| | 24-48 h | 5 | 15.7 | (4.17) | | | |
| | 48-72 h | 5 | 4.21 | (1.74) | | | |
| 8 | 0-24 h | | | | 6 | 43.5 | (17.3) |
| 9 | 0-24 h | | | | 6 | 51.5 | (5.48) |
| 10 | 0-24 h | | | | 6 | 43.2 | (10.1) |
| 11 | 0-24 h | | | | 6 | 51.4 | (7.31) |
| 12 | 0-24 h | | | | 6 | 48.8 | (11.1) |
| 13 | 0-24 h | | | | 6 | 46.7 | (12.8) |
| 14 | 0-24 h | | | | 6 | 47.1 | (13.4) |
| | 24-48 h | | | | 6 | 22.0 | (6.09) |
| | 48-72 h | | | | 6 | 4.85 | (1.05) |

Table 14. Background of subjects (Japanese and foreigners) in single oral administration

| | | Japanese | Foreigners |
|-----------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| Age (yr) | Mean \pm SD | 23.5 \pm 3.9 | 31.2 \pm 6.3 |
| | Range (Min. - Max.) | 20 - 33 | 19 - 45 |
| Height (cm) | Mean \pm SD | 169.70 \pm 4.99 | 177.51 \pm 5.95 |
| | Range (Min. - Max.) | 158.7 - 178.5 | 168.0 - 190.5 |
| Body weight (kg) | Mean \pm SD | 62.06 \pm 8.05 | 79.84 \pm 9.15 |
| | Range (Min. - Max.) | 48.5 - 77.3 | 60.0 - 102.5 |
| BMI | Mean \pm SD | 21.51 \pm 2.31 | 25.37 \pm 2.93 |
| | Range (Min. - Max.) | 18.1 - 26.1 | 18.8 - 30.6 |
| Gender [subjects (%)] | Male | 24(100) | 36(100) |
| | Female | 0 | 0 |
| Race [subjects (%)] | White | — | 22(61.1) |
| | Black | — | 7(19.4) |
| | Hispanic/Latino | — | 6(16.7) |
| | Mid Eastern | — | 1(2.8) |

400 mg と 800 mg 単回投与での T_{max} 付近の血漿中 garenoxacin, 代謝物 (T-3811M1, T-3811M4 および T-3811M5) 濃度, 代謝物/garenoxacin 血漿中濃度比を比較検討した。日本人では大部分が未変化体の garenoxacin として存在し, 主要代謝物として硫酸抱合体 (T-3811M1) が 4.21~5.04% みられ, 酸化的代謝物 (T-3811M4) は 0.1% 未満で, T-3811M5 は検出されなかった。外国人においても同様の代謝物と濃度比であった (Table 16)。

また, 日本人の 400 mg と 600 mg 投与および外国人の

400 mg と 800 mg 投与での尿中 garenoxacin, T-3811M1, T-3811M4 および T-3811M5 濃度を比較検討した。血漿中と同様に大部分が未変化体の garenoxacin として存在し, 主要代謝物として T-3811M1 が 3.36~3.82%, 酸化的代謝物 (T-3811M4 および T-3811M5) がいずれも 0.1% 未満であり, 外国人においても同様の結果であった (Table 17)。以上, 日本人と外国人の血漿中および尿中代謝物の種類および割合は類似していた。

Table 15. Pharmacokinetic parameters of Japanese and foreigners in single oral administration

| | Dose (mg) | Cmax ($\mu\text{g/mL}$) | Tmax (h) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | T1/2 (h) | CL/F (mL/min) | CLr (mL/min) | UR (%) |
|------------|-----------|---------------------------|----------------|---------------------------------------|---------------|-----------------|----------------|----------------|
| Japanese | 100 | 2.09 (0.47) | 0.92 (0.13) | 21.5 (6.3) | 14.5 (3.5) | 82.6 (21.0) | 44.8 (12.9) | 52.9 (4.4) |
| | 200 | 4.89 (1.53) | 1.04 (0.51) | 48.9 (15.3) | 12.6 (2.0) | 72.3 (16.1) | 35.5 (7.7) | 49.4 (9.5) |
| | 400 | 7.43 (1.42) | 2.46 (1.54) | 100.7 (16.4) | 12.4 (2.2) | 67.8 (11.2) | 32.7 (7.5) | 47.3 (5.2) |
| | 600 | 12.3 (2.08) | 1.38 (0.88) | 165.5 (26.3) | 12.4 (1.4) | 61.8 (10.6) | 25.4 (7.2) | 39.9 (6.6) |
| Foreigners | 50 | 0.60 (0.07) | 1.08 (0.47) | 6.9 (0.47) | 10.5 (2.4) | 121.5 (8.2) | 66.8 (9.7) | 54.2 (4.8) |
| | 100 | 1.17 (0.11) | 1.21 (0.46) | 14.3 (1.28) | 11.7 (3.2) | 117.2 (11.0) | 54.7 (9.9) | 46.2 (6.7) |
| | 200 | 2.83 (0.36) | 1.13 (0.52) | 38.9 (5.56) | 15.4 (2.2) | 87.2 (12.0) | 42.5 (7.7) | 48.4* (3.9) |
| | 400 | 6.42 (2.11) | 1.92 (1.28) | 84.1 (11.1) | 12.6 (1.1) | 80.5 (10.8) | 34.2 (3.8) | 42.3* (4.4) |
| | 600 | 6.98 (0.67) | 2.42 (0.66) | 104.0 (17.4) | 13.4 (2.7) | 98.4 (16.6) | 43.0 (8.0) | 43.0 (5.2) |
| | 800 | 10.89 (2.50) | 1.42 (0.38) | 155.2 (48.7) | 13.2 (3.0) | 92.9 (27.7) | 27.1 (7.8) | 31.5 (13.9) |

(): SD, n = 6, (*: n = 5)

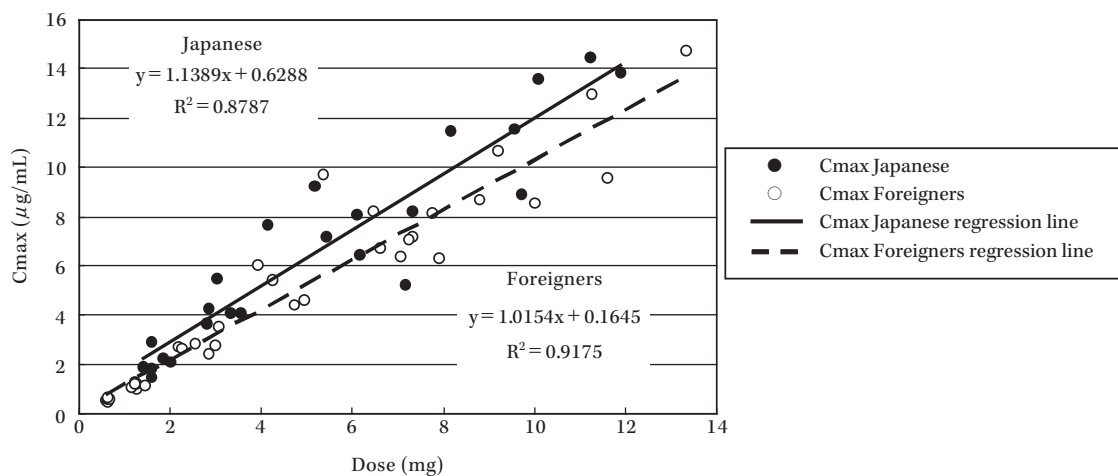


Fig. 8. Relationship between Cmax and body weight in Japanese and foreigners.

3. 腸内細菌叢に対する影響

400 mg 14 日間反復投与での投与 2 日前, 投与 7, 14 日目および事後検査時 (投与 28 日目) の細菌叢の菌数の変動を検討した。

好気性菌群および嫌気性菌群の一部の菌種 (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* など) で細菌数の減少がみられたが, 事後検査時には投与前の状態に復していた (Tables 18 A, B)。軟便が 1 例に発現したが, 細菌数の変動は好気性菌群, 嫌気性群ともに他の GRNX 投与 5 例の変動と大きな相違はみられなかった。また, 軟便は投与 9 日目に発現したが, 前後の投与 7 日目および投与 14 日目の

Bifidobacterium 属, *Bacteroides* 属の細菌数は投与 2 日前と大きな差はなく正常であり, また, 他の GRNX 投与例の細菌数との差もなかった。なお, いずれの被験者においても *Clostridium difficile* は検出されなかった。

4. 食事の影響試験

1) 薬物動態パラメータ

食後および空腹時の Cmax と AUC の比 (食後/空腹時投与) は 0.876 および 0.925 で, Cmax の比の 90% 信頼区間は 0.807~0.952, AUC の比の 90% 信頼区間は 0.881~1.04 であり, いずれもあらかじめ定めた範囲内 (Cmax が 0.70~1.43, AUC が 0.80~1.25) に含まれてい

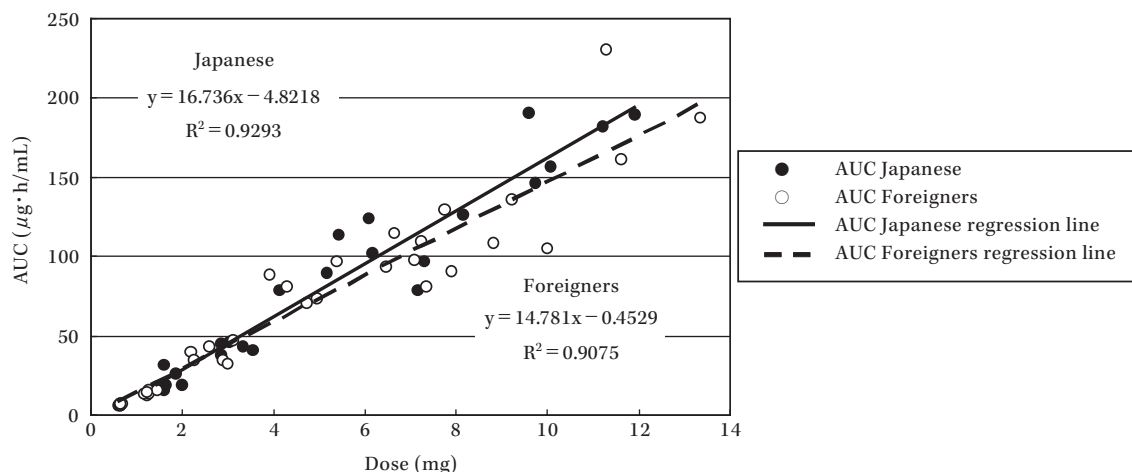


Fig. 9. Relationship between AUC and body weight in Japanese and foreigners.

Table 16. Plasma concentration ratio of metabolites (metabolite/T-3811) in Japanese and foreigners

| | Dose (mg) | T-3811M1/T-3811 | T-3811M4/T-3811 | T-3811M5/T-3811 |
|------------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Japanese | 400 | 5.04 ± 2.53 | N.C. | N.C. |
| | 600 | 4.21 ± 1.02 | 0.095 ± 0.063 | N.C. |
| Foreigners | 400 | 4.08 ± 0.587 | N.C. | N.C. |
| | 800 | 4.17 ± 0.823 | 0.076 ± 0.061 | N.C. |

Plasma concentration ratio: metabolite/T-3811 × 100, Mean ± SD, N.C.: Not calculable, n = 6

Table 17. Urinary excretion molar ratio of metabolites (metabolite/T-3811) in Japanese and foreigners

| | Doses (mg) | T-3811M1/T-3811 | T-3811M4/T-3811 | T-3811M5/T-3811 |
|------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Japanese | 400 | 3.36 ± 1.91 | 0.051 ± 0.019 | 0.058 ± 0.014 |
| | 600 | 3.82 ± 2.26 | 0.054 ± 0.014 | 0.064 ± 0.007 |
| Foreigners | 400 ^{a)} | 2.24 ± 0.485 | 0.036 ± 0.011 | 0.034 ± 0.008 |
| | 800 | 2.36 ± 0.672 | 0.050 ± 0.012 | 0.051 ± 0.035 |

Urinary excretion molar ratio: molar metabolite/molar T-3811 × 100, Mean ± SD, n = 6, ^{a)} n = 5

た (Fig. 10, Table 19)。

食後投与および空腹時投与の T_{max} はそれぞれ 2.14 h および 1.96 h, T_{1/2} はそれぞれ 11.2 h および 11.0 h であった (Table 20)。また, 尿中 garenoxacin 濃度は食後および空腹時投与とも投与後 0~4 時間で最も高く, それぞれ 187 ± 76 および 202 ± 75 μg/mL であった。24 時間後および 72 時間後までの累積尿中排泄率は, 食後投与でそれぞれ 34.2 ± 7.3 および 45.4 ± 9.0%, 空腹時投与でそれぞれ 31.7 ± 6.0 および 43.6 ± 7.8% であった。以上, 食後および空腹時投与でいずれのパラメータも同様であった。

2) 唾液中薬物動態

唾液中および血漿中濃度は投与 2 時間後に最大とな

り, それぞれ 1.63 および 5.60 μg/mL であり, 移行比(唾液中濃度/血漿中濃度)は 0.29 であった (Table 21)。投与 0.5 時間後から 24 時間後での移行比は 0.25~0.31 とほぼ一定の値を示した。また, 唾液中および血漿中 AUC はそれぞれ 21.1 および 74.1 μg·h/mL で, 移行比は 0.29 であった。外国人の移行比 (C_{max} および AUC) は, それぞれ 0.33 および 0.29 で日本人と同様であった (Table 22)。

3) 血清蛋白結合率

投与後 3 および 12 時間の血清蛋白結合率は, それぞれ 78.9% および 79.8% であり, 経時的な変化はなく一定値を示した (Table 23)。外国で実施した 400 mg 反復投与

Table 18 A. Change of intestinal flora after multiple oral administration of GRNX 400 mg daily for 14 days

| Item | Day | Subject ID | | | | | | | |
|-------------------------------|------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | T-3811MEa (400 mg) | | | | | | Placebo | |
| | | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 11 | 18 |
| Aerobes <i>Staphylococcus</i> | Day -2 | 3.0×10^3 | 2.4×10^3 | | 1.3×10^4 | — | — | — | 3.6×10^3 |
| | Day 7 | — | — | | — | — | — | — | — |
| | Day 14 | — | — | | — | — | — | — | — |
| | Post Study | — | 1.0×10^3 | | — | 2.8×10^5 | 9.0×10^3 | 4.6×10^5 | 3.2×10^5 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | Day -2 | | | | | — | 6.6×10^5 | | |
| | Day 7 | | | | | — | — | | |
| | Day 14 | | | | | — | — | | |
| | Post Study | | | | | 1.6×10^5 | — | | |
| <i>Enterococcus faecium</i> | Day -2 | 4.2×10^3 | | | — | 1.2×10^5 | 1.0×10^5 | 1.0×10^5 | — |
| | Day 7 | — | | | — | — | — | — | — |
| | Day 14 | — | | | — | — | — | — | — |
| | Post Study | — | | | 1.1×10^8 | — | 4.0×10^6 | 2.0×10^5 | 2.8×10^5 |
| <i>Enterococcus avium</i> | Day -2 | 1.1×10^4 | 2.4×10^9 | 1.8×10^6 | | — | — | 2.2×10^7 | 2.0×10^5 |
| | Day 7 | — | — | — | | — | — | 6.2×10^7 | — |
| | Day 14 | — | — | — | | — | — | 7.0×10^7 | 1.2×10^4 |
| | Post Study | 5.2×10^7 | 2.2×10^7 | 2.4×10^7 | | 1.3×10^6 | 8.2×10^6 | 1.3×10^6 | — |
| <i>Citrobacter freundii</i> | Day -2 | | — | | | | — | | |
| | Day 7 | | — | | | | — | | |
| | Day 14 | | — | | | | — | | |
| | Post Study | | 1.0×10^4 | | | | 1.4×10^7 | | |
| <i>Streptococcus</i> | Day -2 | 1.2×10^7 | | 3.0×10^7 | 3.8×10^7 | 3.4×10^5 | | | |
| | Day 7 | — | | — | — | — | | | |
| | Day 14 | — | | — | — | — | | | |
| | Post Study | — | | — | — | — | | | |
| <i>Bacillus</i> | Day -2 | — | | | | 1.4×10^4 | | | |
| | Day 7 | — | | | | — | | | |
| | Day 14 | — | | | | — | | | |
| | Post Study | 2.8×10^5 | | | | — | | | |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | Day -2 | 7.2×10^3 | | | | | | | |
| | Day 7 | — | | | | | | | |
| | Day 14 | — | | | | | | | |
| | Post Study | 8.0×10^3 | | | | | | | |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | Day -2 | | | | — | | | | |
| | Day 7 | | | | — | | | | |
| | Day 14 | | | | — | | | | |
| | Post Study | | | | 2.4×10^5 | | | | |
| <i>Enterobacter species</i> | Day -2 | | | | 1.6×10^6 | | | | |
| | Day 7 | | | | — | | | | |
| | Day 14 | | | | — | | | | |
| | Post Study | | | | — | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | Day -2 | 2.2×10^5 | 2.2×10^8 | 5.6×10^7 | 1.9×10^7 | 2.9×10^7 | 3.8×10^7 | 6.8×10^6 | 7.7×10^7 |
| | Day 7 | — | — | — | 2.4×10^3 | 6.0×10^7 | — | 6.4×10^7 | 4.1×10^7 |
| | Day 14 | — | — | — | — | 1.3×10^9 | — | 6.6×10^7 | 6.4×10^7 |
| | Post Study | — | 8.0×10^2 | 1.2×10^6 | — | 1.0×10^8 | 4.6×10^6 | 1.0×10^5 | 1.3×10^8 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Day -2 | | | — | | | — | 6.0×10^6 | |
| | Day 7 | | | — | | | — | 3.6×10^6 | |
| | Day 14 | | | — | | | — | 1.6×10^6 | |
| | Post Study | | | 2.0×10^6 | | | 1.2×10^6 | 8.6×10^6 | |
| <i>Morganella morganii</i> | Day -2 | | | | | | — | | |
| | Day 7 | | | | | | — | | |
| | Day 14 | | | | | | — | | |
| | Post Study | | | | | | 4.2×10^6 | | |
| Yeast like organism | Day -2 | 6.0×10^2 | — | — | 2.0×10^2 | 8.0×10^2 | 2.1×10^4 | 4.0×10^2 | 6.0×10^2 |
| | Day 7 | — | 1.0×10^3 | 2.8×10^5 | 4.0×10^5 | 6.8×10^5 | 1.4×10^5 | 2.2×10^3 | — |
| | Day 14 | — | 2.0×10^3 | 2.7×10^6 | 1.6×10^5 | 1.9×10^6 | 1.9×10^6 | 8.0×10^2 | — |
| | Post Study | — | 2.0×10^2 | 1.0×10^3 | 9.4×10^3 | 1.8×10^3 | 8.0×10^2 | 4.8×10^3 | 4.0×10^2 |
| Total aerobes | Day -2 | 1.3×10^7 | 2.6×10^9 | 8.8×10^7 | 5.9×10^7 | 3.0×10^7 | 3.9×10^7 | 3.5×10^7 | 7.7×10^7 |
| | Day 7 | — | 1.0×10^3 | 2.8×10^5 | 4.0×10^5 | 6.1×10^7 | 1.4×10^5 | 1.3×10^8 | 4.1×10^7 |
| | Day 14 | — | 2.0×10^3 | 2.7×10^6 | 1.6×10^5 | 1.3×10^9 | 1.9×10^6 | 1.4×10^8 | 6.4×10^7 |
| | Post Study | 5.2×10^7 | 2.2×10^7 | 2.7×10^7 | 1.1×10^8 | 1.0×10^8 | 3.6×10^7 | 1.1×10^8 | 1.3×10^8 |

Table 18 B. Change of intestinal flora after multiple oral administration of GRNX 400 mg daily for 14 days

| Item | Day | Subject ID | | | | | | | |
|------------------------------------|------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | T-3811MEa (400 mg) | | | | | | Placebo | |
| | | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 11 | 18 |
| Anaerobes <i>Bifidobacterium</i> | Day - 2 | 4.0×10^9 | 5.8×10^9 | 3.2×10^9 | 4.6×10^9 | 3.4×10^9 | 1.1×10^9 | 6.6×10^9 | 3.0×10^9 |
| | Day 7 | 4.8×10^8 | 2.4×10^{10} | — | — | — | 2.6×10^9 | 5.8×10^9 | 1.0×10^9 |
| | Day 14 | 3.2×10^9 | 4.0×10^{10} | — | — | — | — | 1.0×10^{10} | 2.2×10^9 |
| | Post Study | 2.4×10^{10} | 3.4×10^9 | 1.8×10^{10} | 7.8×10^{10} | 7.0×10^8 | 6.0×10^8 | 3.6×10^9 | 5.0×10^9 |
| <i>Eubacterium</i> | Day - 2 | 5.4×10^9 | 1.8×10^9 | 1.4×10^9 | 4.2×10^9 | 5.0×10^9 | 1.6×10^9 | 2.2×10^9 | 6.0×10^9 |
| | Day 7 | 2.4×10^{10} | — | 3.0×10^9 | 3.4×10^9 | 8.6×10^7 | 4.4×10^9 | 1.0×10^{10} | 1.0×10^9 |
| | Day 14 | 2.6×10^9 | — | 1.1×10^{10} | 5.6×10^9 | 1.1×10^{10} | 2.2×10^{10} | 2.0×10^9 | 6.8×10^9 |
| | Post Study | 8.0×10^9 | 4.0×10^8 | 1.0×10^{10} | 1.8×10^{10} | 8.0×10^8 | 1.2×10^9 | 1.2×10^9 | 1.2×10^9 |
| <i>Lactobacillus</i> | Day - 2 | | | 2.4×10^3 | 1.0×10^6 | 3.2×10^6 | 1.9×10^6 | 6.4×10^7 | 9.6×10^5 |
| | Day 7 | | | — | — | 2.8×10^3 | 8.0×10^2 | 8.0×10^8 | 1.0×10^5 |
| | Day 14 | | | — | 3.6×10^3 | 6.6×10^3 | 7.2×10^5 | 3.4×10^7 | 1.2×10^3 |
| | Post Study | | | 4.4×10^3 | 1.4×10^8 | 4.6×10^5 | 1.6×10^7 | 4.0×10^7 | 7.6×10^5 |
| Lecithinase (+) <i>Clostridium</i> | Day - 2 | 6.0×10^2 | | | | 5.8×10^7 | — | | |
| | Day 7 | — | | | | — | — | | |
| | Day 14 | — | | | | — | — | | |
| | Post Study | — | | | | 2.8×10^5 | 7.4×10^3 | | |
| Lecithinase (-) <i>Clostridium</i> | Day - 2 | 2.6×10^6 | 5.8×10^5 | 5.0×10^7 | 6.0×10^6 | 8.0×10^6 | 8.2×10^7 | 5.6×10^7 | 5.2×10^7 |
| | Day 7 | — | — | — | — | — | — | 2.1×10^8 | 6.0×10^6 |
| | Day 14 | — | — | — | — | — | — | 9.6×10^7 | 6.0×10^6 |
| | Post Study | 1.4×10^7 | 2.0×10^7 | 2.4×10^8 | 1.5×10^8 | 3.2×10^7 | 1.3×10^8 | 8.0×10^6 | 1.0×10^7 |
| <i>Peptostreptococcus</i> | Day - 2 | 1.0×10^9 | 8.0×10^8 | 2.4×10^9 | 3.0×10^9 | 3.0×10^8 | 3.0×10^8 | 1.2×10^9 | 2.0×10^9 |
| | Day 7 | 1.6×10^9 | — | — | — | 3.6×10^7 | — | 2.4×10^9 | 2.0×10^8 |
| | Day 14 | — | — | — | — | 3.6×10^{10} | — | 5.0×10^9 | 2.0×10^8 |
| | Post Study | 1.0×10^{10} | 3.0×10^8 | 1.0×10^{10} | 1.0×10^{10} | 6.0×10^8 | — | 6.0×10^8 | 3.4×10^8 |
| <i>Veillonella</i> | Day - 2 | 1.0×10^7 | — | — | — | — | — | 3.0×10^5 | — |
| | Day 7 | — | — | 1.8×10^4 | — | — | — | 1.2×10^7 | — |
| | Day 14 | — | — | 1.2×10^5 | — | — | — | 2.3×10^6 | — |
| | Post Study | — | 9.4×10^5 | 1.6×10^5 | 9.0×10^5 | 8.0×10^4 | 9.0×10^7 | 8.0×10^6 | 6.8×10^5 |
| <i>Megasphaera</i> | Day - 2 | 1.0×10^7 | | | 5.2×10^7 | 1.2×10^7 | 1.0×10^7 | | |
| | Day 7 | — | | | — | — | — | | |
| | Day 14 | — | | | — | — | — | | |
| | Post Study | 1.6×10^5 | | | — | — | — | | |
| <i>Fusobacterium</i> | Day - 2 | 6.0×10^8 | 4.8×10^6 | 3.2×10^5 | 2.4×10^5 | — | — | 8.2×10^6 | 1.2×10^{10} |
| | Day 7 | 2.1×10^8 | 1.6×10^9 | 2.2×10^6 | 4.0×10^8 | — | — | 3.6×10^8 | 2.3×10^8 |
| | Day 14 | 2.2×10^8 | 1.6×10^9 | 3.8×10^5 | 4.4×10^8 | — | — | 3.2×10^8 | 5.2×10^7 |
| | Post Study | 2.6×10^8 | 1.0×10^9 | — | 2.8×10^7 | 3.4×10^9 | 6.0×10^7 | 1.6×10^7 | 5.0×10^7 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> group | Day - 2 | — | 1.5×10^9 | 2.6×10^{10} | 6.0×10^9 | 2.4×10^8 | 2.0×10^9 | 2.6×10^{10} | 2.3×10^{10} |
| | Day 7 | — | — | 4.6×10^9 | 3.6×10^9 | 4.0×10^6 | 2.0×10^9 | 2.8×10^{10} | 9.4×10^8 |
| | Day 14 | — | — | 2.0×10^{10} | — | 1.4×10^{10} | 6.0×10^9 | 2.3×10^{10} | 5.8×10^9 |
| | Post Study | 1.1×10^{10} | 4.4×10^9 | — | 3.1×10^{10} | 1.0×10^9 | 3.6×10^9 | 2.5×10^9 | 1.6×10^9 |
| <i>Bacteroides</i> species | Day - 2 | 3.6×10^9 | 6.0×10^8 | 3.0×10^{10} | 4.2×10^9 | 1.4×10^9 | 4.0×10^8 | 1.6×10^9 | 1.4×10^9 |
| | Day 7 | 3.0×10^{10} | — | 1.6×10^9 | 3.2×10^9 | 1.2×10^7 | 2.0×10^9 | 1.4×10^{10} | — |
| | Day 14 | 6.4×10^9 | — | 1.0×10^{10} | 2.4×10^{10} | — | — | 6.4×10^9 | 1.4×10^9 |
| | Post Study | — | 8.0×10^8 | 3.2×10^{10} | — | — | 1.0×10^9 | — | — |
| Total anaerobes | Day - 2 | 1.5×10^{10} | 1.0×10^{10} | 6.3×10^{10} | 2.2×10^{10} | 1.0×10^{10} | 5.5×10^9 | 3.8×10^{10} | 4.7×10^{10} |
| | Day 7 | 5.6×10^{10} | 2.6×10^{10} | 9.2×10^9 | 1.1×10^{10} | 1.4×10^8 | 1.1×10^{10} | 6.1×10^{10} | 3.4×10^9 |
| | Day 14 | 1.2×10^{10} | 4.2×10^{10} | 4.1×10^{10} | 3.0×10^{10} | 6.1×10^{10} | 2.8×10^{10} | 4.7×10^{10} | 1.6×10^{10} |
| | Post Study | 5.3×10^{10} | 1.0×10^{10} | 7.0×10^{10} | 1.4×10^7 | 6.5×10^9 | 6.7×10^9 | 7.9×10^9 | 8.2×10^9 |

で投与開始日，14日，28日のそれぞれ投与3時間後および18時間の garenoxacin の血清蛋白結合率は72.7～79.6%であった (Table 24)。以上のとおり，日本人と外国人の血清蛋白結合率は同様であった。

4) 錠剤とカプセル剤の薬物動態

日本人での錠剤とカプセル剤400mg単回投与時のCmaxおよびAUCのそれぞれの比の平均値(錠剤/カプセル剤)およびその90%信頼区間は，それぞれ0.96

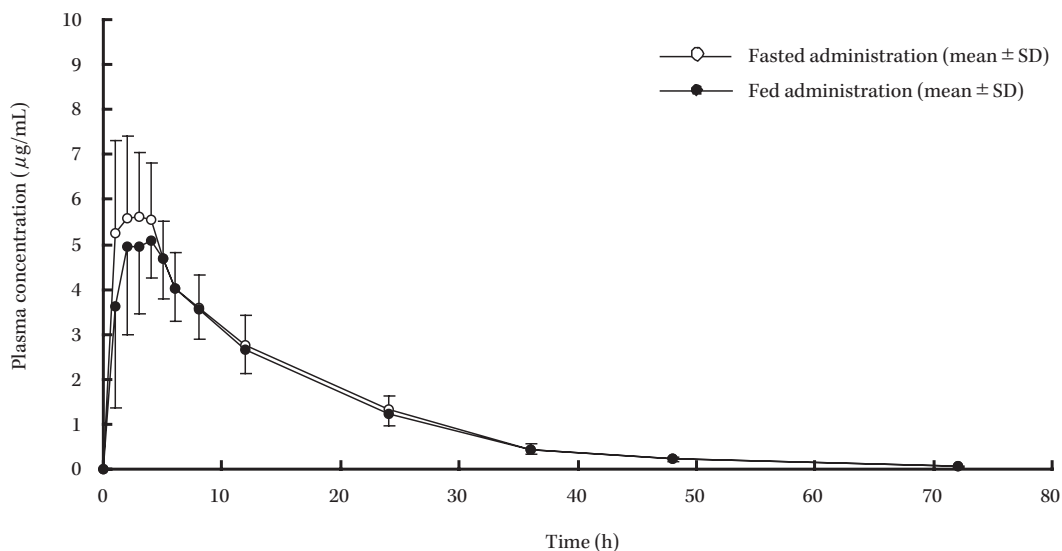


Fig. 10. Plasma level of garenoxacin of fed/fasted administration (mean \pm SD).

Table 19. Ratio of Cmax and AUC of fed/fasted administration

| Pharmacokinetic parameter | Geometrical mean of fed | Geometrical mean of fasted | Ratio (fed/fasted) | Ratio of 90% confidential range |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------|---------------------------------|
| Cmax (μ g/mL) | 6.13 | 7.00 | 0.876 | 0.807-0.952 |
| AUC (μ g \cdot h/mL) | 81.6 | 88.2 | 0.925 | 0.881-1.04 |

Table 20. Pharmacokinetic parameters of fed/fasted administration

| Test group | | Cmax | AUC | Tmax | T1/2 | CL/F | CLr | Vd | MRT | UR * |
|------------|------|------------|----------------------|------|-------|--------|--------|------|------|------|
| | | μ g/mL | μ g \cdot h/mL | h | h | mL/min | mL/min | L | h | % |
| Fed | Mean | 6.27 | 83.9 | 2.14 | 11.2 | 81.4 | 37.5 | 79.6 | 15.5 | 45.4 |
| | SD | 1.00 | 13.0 | 1.08 | 1.53 | 13.8 | 10.7 | 20.9 | 1.55 | 9.0 |
| Fasted | Mean | 7.19 | 89.8 | 1.96 | 11.0 | 77.0 | 33.4 | 73.5 | 15.0 | 43.6 |
| | SD | 1.66 | 17.4 | 1.58 | 0.795 | 15.9 | 8.1 | 18.0 | 1.74 | 7.8 |

* 0-72 h

Table 21. Plasma and salivary level of garenoxacin and penetration ratio in effect of meal study

| | After administration time (h) | | | | | | | | AUC ₀₋₂₄ (μ g \cdot h/mL) |
|---|-------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|--|
| | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 12 | 24 | |
| Plasma concentration (μ g/mL) | 4.24 \pm 3.15 | 5.24 \pm 2.06 | 5.60 \pm 1.82 | 5.53 \pm 1.27 | 4.02 \pm 0.800 | 3.57 \pm 0.737 | 2.74 \pm 0.670 | 1.32 \pm 0.319 | 74.1 \pm 15.1 |
| Salivary concentration (μ g/mL) | 0.963 \pm 0.761 | 1.59 \pm 0.677 | 1.63 \pm 0.508 | 1.61 \pm 0.377 | 1.20 \pm 0.301 | 1.06 \pm 0.285 | 0.721 \pm 0.136 | 0.401 \pm 0.0957 | 21.1 \pm 3.47 |
| Penetration ratio ^{a)} | 0.25 \pm 0.12 | 0.30 \pm 0.04 | 0.29 \pm 0.04 | 0.29 \pm 0.05 | 0.30 \pm 0.06 | 0.30 \pm 0.06 | 0.27 \pm 0.05 | 0.31 \pm 0.07 | 0.29 \pm 0.03 |

Mean \pm SD

^{a)} Salivary concentration/plasma concentration

(0.79~1.16) および 0.89 (0.75~1.04) であり、両製剤での薬物動態は類似していた (Table 25)。

5) 安全性

本試験に参加した 14 例において重篤な有害事象はみられなかった。有害事象は 9 例、46 件にみられ、発現率は 64.3% (9/14 例) であった。食後投与および空腹時投

与別の有害事象発現率はいずれも 42.9% (6/14 例) であった。因果関係が「1~4」のものは 9 例、29 件、「1~3」のものは 5 例、17 件であり、発現率はそれぞれ 64.3% (9/14 例) および 35.7% (5/14 例) であった。

有害事象の内訳は、頭痛、浮動性めまい、咳嗽、鼻漏、腹部不快感、腹部圧痛、リンパ球数減少、好中球数増加、

Table 22. Pharmacokinetic parameters of plasma and saliva in 400 mg single oral administration in Japanese and foreigners

| Pharmacokinetic parameter | Japanese (n = 14) | | | Foreigners (n = 29) | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-------|-------------------------------|-------------------------------------|-------|
| | Saliva | Plasma | Ratio | Saliva | Plasma | Ratio |
| Cmax ($\mu\text{g/mL}$) Geometric mean (fluctuation coefficient %) | 2.0 (62.5%) | 6.7 (19.2%) | 0.29 | 2.4 (226%) | 7.1 (16.4%) | 0.33 |
| AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) Geometric mean (fluctuation coefficient %) | 20.8 (5.7%) | 72.6 (1.7%) | 0.29 | 22.8 ^{a)} (30.8%) | 78.8 (19.4%) | 0.29 |
| Tmax (h) Median (Min. - Max.) | 2.00 (0.50 - 4.00) | 2.00 (0.50 - 4.00) | N/A | 1.00 (0.50 - 6.00) | 1.00 ^{a)} (0.50 - 3.00) | N/A |

N/A: Not tested, ^{a)} n = 28Table 23. *ex vivo* serum protein-binding ratio in Japanese

| Matrix | 3 h after administration | 12 h after administration |
|---|--------------------------|---------------------------|
| Plasma concentration ($\mu\text{g/mL}$) | 5.61 | 2.74 |
| Serum protein-binding ratio (%) | 78.9 \pm 3.0 | 79.8 \pm 1.7 |

Table 24. *ex vivo* serum protein-binding ratio in foreigners

| Matrix | 3 h after administration | | | 18 h after administration | | | |
|---------------------------------|--------------------------|-------|-------|---------------------------|-------|-------|-------|
| | Day | 1 | 14 | 28 | 1 | 14 | 28 |
| Serum protein-binding ratio (%) | | 79.6 | 75.0 | 75.8 | 74.8 | 72.9 | 72.7 |
| Arithmetic mean (SD) | | (3.9) | (3.4) | (2.8) | (3.3) | (2.9) | (3.4) |

Table 25. Pharmacokinetic parameters of garenoxacin by capsules and tablets in single oral administration (geometric mean)

| | Capsules | Tablets | Mean of ratio | Ratio of 90% confidential range |
|---|-------------------|-------------------|---------------|---------------------------------|
| Cmax. ($\mu\text{g/mL}$) | 7.31 \pm 1.223 | 7.00 \pm 1.272 | 0.96 | 0.79 - 1.16 |
| AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) | 99.54 \pm 1.179 | 88.22 \pm 1.221 | 0.89 | 0.75 - 1.04 |

Mean \pm SD, capsules n = 6, tablets n = 14

白血球数増加および尿中蛋白陽性各 2 例，咽頭紅斑，咽頭不快感，下痢，腹部膨満，上腹部痛，腸雑音異常，嘔吐，熱感，発熱，胸痛，無力症，心電図 PR 延長，CK 増加，ALT 増加，AST 増加，血中トリグリセリド増加，尿中ケトン体陽性および尿潜血陽性各 1 例であった。グレード別では咳嗽および鼻漏がグレード 2 で，その他はすべてグレード 1 であった。副作用および臨床検査値異常は浮動性めまい，腹部不快感および腹部圧痛が各 2 例，頭痛，腹部膨満，腸雑音異常，心電図 PR 延長，ALT 増加および AST 増加が各 1 例であった。

バイタルサインに臨床上有意と判断される異常はみられなかった。12 誘導心電図において QTc が 450 msec を超える症例はなく，また，QTc 変化が 30 msec を超える症例もみられなかった。

III. 考 察

日本人における 600 mg 単回投与および 400 mg 14 日間反復投与までの安全性について検討した。有害事象はいずれもグレード 2 以下で重篤な有害事象はみられず，忍容性が確認された。また，いずれの有害事象も回復しており，種類と程度および発現率はフルオロキノロン系抗菌薬で報告されているものと同様であった。

単回投与試験において，日本人 (100~600 mg 投与) および外国人 (50~800 mg 投与) とともに，投与量と Cmax および AUC との間に比例関係がみられた。400 mg までの反復投与においては日本人および外国人²⁾で投与 7 日目までには定常状態に達しており，蓄積性もみられなかった。

GRNX は levofloxacin (LVFX) および gatifloxacin (GFLX) などの類似抗菌薬に比べ高い Cmax および

Table 26. Pharmacokinetic parameters of quinolones in regulatory dose in single oral administration

| Drug | Regulatory dose (/day) | Cmax ($\mu\text{g/mL}$) | Tmax (h) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | T1/2 (h) |
|------|------------------------|---------------------------|----------|---------------------------------------|----------|
| GRNX | 400 mg \times 1 | 7.19 | 1.96 | 89.8 | 11.0 |
| LVFX | 100 mg \times 3 | 1.22 | 0.92 | 22.38 | 3.96 |
| GFLX | 200 mg \times 2 | 1.71 | 1.4 | 14.5 | 7.1 |
| MFLX | 400 mg \times 1 | 4.13 | 1.75 | 51.5 | 13.9 |

AUC が得られ良好な薬物動態を示したこと、また、T1/2 が約 12 時間であることから 1 日 1 回投与の可能性が示唆された (Table 26)。

錠剤で実施した唾液への移行性の検討では、類似抗菌薬の唾液中への移行比が LVFX で 0.7⁷⁾、GFLX で 0.8⁸⁾、moxifloxacin で 0.6~1⁹⁾で、GRNX は 0.3 と類似抗菌薬に比べ低かったが、臨床推奨用量での血漿中濃度は類似抗菌薬に比べて高く、唾液中濃度も高い値を示していた。

日本人と外国人の単回投与の薬物動態パラメータを比較検討した結果、Cmax および AUC は日本人の方が外国人に比べそれぞれ 1.2~1.8 倍、1.2~1.6 倍高かったが、体重あたりの投与量との回帰直線はほぼ一致しており、日本人と外国人の薬物動態パラメータの違いは体重差によるものと推定された。累積尿中排泄率は日本人および外国人で 31.5~54.2% であり、同様であった。日本人と外国人の血漿中代謝物および尿中代謝物は種類および量とも同様であった。また、唾液中への移行比 (Cmax および AUC) は、日本人でいずれも 0.29、外国人でそれぞれ 0.33 および 0.29 と同様であった。また、蛋白結合率は日本人で 78.9~79.8%、外国人で 72.7~79.6% と同様であった。なお、400 mg 投与での最高尿中濃度は、約 350 $\mu\text{g/mL}$ であり、尿路感染症に対する有用性が示唆された。

日本で実施した注射薬の第 I 相試験での 400 mg 単回投与の AUC は 96.2 $\mu\text{g/mL}$ で、経口投与の AUC と比較してみるとバイオアベイラビリティはほぼ 100% と推定された。また、外国人でのクロスオーバー試験による 600 mg 経口投与および静脈内投与でのバイオアベイラビリティは約 92% であったことから、GRNX はバイオアベイラビリティの高い抗菌薬であることが示唆された。

以上、日本人と外国人の Cmax および AUC の違いは体重差によるものであり、Cmax および AUC は投与量と比例関係がみられ、反復投与時の蓄積性、血漿中および尿中代謝物などの薬物動態が類似していたことから GRNX は内因性の民族的要因を受けにくい抗菌薬と考えられた。

次に、外因性の民族的要因を食事の影響試験で検討したところ、日本食での食後および空腹時投与での薬物動態に差がなく、外国で高カロリー食後と空腹時投与での食事の影響がみられなかったことから、GRNX は食事の

内容および有無にかかわらず薬物動態に及ぼす影響が低いと判断した。

キノロン系抗菌薬においては、fAUC/MIC が臨床効果と最も相関性の高い薬物動態パラメータであり、fAUC/MIC > 50 では高い有効率が期待されることが報告されている^{10,11)}。GRNX の非臨床試験においても fAUC/MIC が有効性のパラメータであることが示されている。GRNX 400 mg 反復投与での AUC は 110.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ で、蛋白結合率の 78.9% を加味した fAUC が約 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であることを考慮すると、MIC が 0.39 $\mu\text{g/mL}$ (NCCLS 法で 0.5 $\mu\text{g/mL}$) 以下の感染症に対して fAUC/MIC が約 60 (NCCLS 法で約 50) となり、十分な有効性が期待できるものと考えられる。

以上、GRNX は臨床第 I 相試験で安全性および忍容性が認められ、食事の影響を受けにくく、類似抗菌薬に比べて優れた薬物動態を示したことから、臨床試験において有用性が期待できる薬剤であると考えられた。

謝 辞

本試験の遂行に際し、ご尽力いただいたシーピーシークリニックの深瀬広幸先生および社団法人 北里研究所臨床薬理研究所ほうせん診療所の鈴木真奈絵先生に深謝いたします (敬称略)。

文 献

- 1) Randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, dose-escalation study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of BMS-284756 in healthy volunteers. Bristol-Myers Squibb. Final Study Report, 1999
- 2) Gajjar D A, Bello A, Ge Z, Christopher L, Grasela D M: Multiple-dose safety and pharmacokinetics of oral garenoxacin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2256-63
- 3) Randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, dose-escalation study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of BMS-284756 in healthy subjects following 28-day oral dosing. Bristol-Myers Squibb. Clinical Study Report, 2002
- 4) Gajjar D A, Sukoneck S C, Bello A, Ge Z, Christopher L, Grasela D M: Effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of the des-F (6)-quinolone BMS-284756. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 160-5

- 5) Guidance for industry, food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies. Study design, data analysis, and labeling (Draft guidance). U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). October, 2001
- 6) Gabrielson J, Weiner D: Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: Concepts and applications, 2nd ed. Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, 1997
- 7) 第一製薬 (株) : クラビット錠 100 mg 錠添付文書 (2006 年 4 月改訂)
- 8) 杏林, 大日本住友製薬 (株) : ガチフロ錠 100 mg 添付文書 (2006 年 2 月改訂)
- 9) バイエル薬品, 塩野義製薬 (株) : アベロックス錠 400 mg 添付文書 (2005 年 10 月作成)
- 10) Lister P D, Sanders C C: Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 79-86
- 11) Preston S L, Drusano G L, Berman A L, Fowler C L, Chow A T, Dornseif B, et al: Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. JAMA 1998; 279: 125-9

Phase 1 clinical studies of oral garenoxacin in healthy Japanese adult subjects

Eiji Uchida

Department of Pharmacology, School of Medicine, Showa University, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan

Pharmacokinetic profiles, safety, and food effect of oral garenoxacin mesilate hydrate (GRNX), a novel des-F(6)-quinolone, were evaluated in studies with healthy Japanese adult subjects. The intrinsic ethnic factor of GRNX was investigated by reviewing comparison of pharmacokinetic parameters by Japanese with results of overseas studies.

1. Pharmacokinetics: In the single-dose study, linearity was shown between pharmacokinetic parameters (C_{max} and AUC) and the GRNX dose. In the multiple-dose study, pharmacokinetic parameters come up to steady-state after dosing for 7 days, and accumulation was not observed. C_{max} and AUC on day 7 were 11.06 $\mu\text{g/mL}$ and 110.9 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$.

2. Safety: No serious adverse events were observed in studies. GRNX was shown to be safe and well tolerated up to 600 mg single dose and 400 mg QD multiple-dose for 14 days. No relationship was noted between the ratio of adverse events and dosage or plasma concentration.

3. Effect of meals: The effect on pharmacokinetic parameters by fed or fasted administration was investigated at oral 400 mg dose. The fed/fasted ratio of geometric mean of C_{max} and AUC were 0.876 and 0.925. The 90% confidential intervals for the ratios of the geometric mean of C_{max} and AUC between fed and fasted were completely contained within the ranges specifying the absence of a food effect. The effect of meals was not found with GRNX.

4. Investigation of the intrinsic ethnic factor: Pharmacokinetic profiles of plasma concentration, metabolites, penetration to saliva, and ratio of protein-binding were investigated by comparing those with overseas studies. Pharmacokinetic profiles in Japanese were similar to results of overseas studies, and no intrinsic ethnic factor affected pharmacokinetic parameters of GRNX.