

【原著・臨床】

Pazufloxacin 注射液の投与量増加のための臨床第 I 相試験

戸塚 恭一

東京女子医科大学感染対策部感染症科*

(平成 22 年 6 月 1 日受付・平成 22 年 8 月 2 日受理)

Pazufloxacin (PZFX) 注射液の投与量増加のための臨床第 I 相試験を実施した。すなわち、① PZFX 1% 製剤で健康成人を対象に 1,500 mg および 2,000 mg 単回投与ならびに 1,000 mg×2 回/日、5 日間反復投与、② 0.5% 製剤で健康成人を対象に 1,000 mg×2 回/日、6 日間反復投与、③ 0.5% 製剤で高齢者を対象に 1,000 mg×2 回/日、6 日間反復投与の薬物動態および安全性を検討した。投与方法はいずれも 60 分点滴静注とした。

1. 薬物動態

1% 製剤での 1,000 mg, 1,500 mg および 2,000 mg 単回投与で、C_{max} と投与量との間に線形性がみられたが、AUC では線形性はみられなかった。

0.5% 製剤での 1,000 mg 60 分間点滴静注時の投与開始日の AUC は、健康成人では 59.42 μg·hr/mL、高齢者では 73.18 μg·hr/mL であった。高齢者の C_{cr} の低下は AUC を大きくする一因と考えられた。また、1,000 mg×2 回/日反復投与の血清中薬物濃度は健康成人および高齢者いずれも投与開始翌日には定常状態に達し、6 日間投与での蓄積性はみられなかった。

2. 安全性

1% 製剤による 1,500 mg 単回投与で注射部位の疼痛および紅斑など、2,000 mg 単回投与で紅斑による中止 1 名を含む注射部位の疼痛および紅斑などの有害事象が発現した。1,000 mg 反復投与で紅斑および蕁麻疹による中止 1 名、紅斑による中止 1 名、ならびに他の 6 名全員に注射部位の有害事象を含む何らかの有害事象が発現したため投与を中止した。重篤な有害事象はみられなかったが、全員が中止されたため従来と同濃度である 0.5% 製剤に変更し、注意深く検討することとした。

0.5% 製剤による 1,000 mg 反復投与で健康成人 8 名では薬疹による中止 2 名を含む 4 名 5 件に薬疹、異常便、注射部位紅斑および尿沈渣異常の有害事象が発現し、高齢者 10 名では血管炎による中止 1 名を含む 5 名 16 件に血管炎、異常便、下痢および注射部位反応(静脈炎、蕁麻疹、疼痛、紅斑およびそう痒感)の有害事象が発現したが、いずれも軽度または中等度で臨床上大きな問題となる有害事象は発現しなかった。

以上より、0.5% 製剤の 1,000 mg×2 回/日、6 日間反復投与時の健康成人および高齢者の安全性が確認された。

Key words: pazufloxacin, high dose, pharmacokinetics

近年、多剤耐性菌および易感染性宿主の増加がみられ、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) や methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) などの β-ラクタム系薬に対する耐性化のみならず、グラム陰性菌ではメタロ β-ラクタマーゼ産生によるカルバペネム耐性緑膿菌、あるいは extended-spectrum β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生によるセフェム耐性腸内細菌など、β-ラクタム系薬に対する耐性菌の遷延により、重症・難治性の感染症の増加がみられている¹⁻³⁾。そのため、特に重症・難治性の感染症に対して、β-ラクタム系薬と作用機作の異なる注射剤の開発が望ま

れていた⁴⁾。

パズフロキサシンメシル酸塩注射液 (PZFX 注射液) (Fig. 1) は、注射用ニューキノロン系薬として 2002 年 4 月に承認され、2005 年 2 月にはレジオネラ属に対する適応を追加した。PZFX 注射液は呼吸器科、泌尿器科、外科・産婦人科などの医療現場で広く使用され有効性および安全性が確認されており、注射用 β-ラクタム系薬などで十分な効果が得られない患者、基礎疾患・合併症を有する重症・難治性感染症患者などにも使用されている。しかし、500 mg×2 回/日投与開発時では、敗血症などの重症・難治性感染症および重症・難治性肺

*東京都新宿区河田町 8-1

炎の原因菌となりうる肺炎球菌の適応菌種の取得にはいたっておらず、これらの重症・難治性感染症に対応すべく、より確実な効果を得るための方策が求められていた。

PK-PD の観点からキノロン系薬の治療効果は特に AUC/MIC と良好な相関を示すことが知られており、投与量の増加は有効性を高めると考えられている⁵⁾。本薬剤は発売以来、重症・難治性感染症を含む約 20 万症例に使用され、安全性が確認されている。日本化学療法学会からは、本薬剤は重症・難治性感染症に対しても対応できる薬剤と位置づけるとの考えから、安全性が確保できる範囲で敗血症を含めた重症・難治性感染症に対し、より確実な有効性を期待すべく、高用量を使用できるようにとの要望書が 2005 年 7 月に厚生労働大臣宛に提出された。

そこで、重症・難治性感染症に対しても、さらに確実に効果を得るために投与量増加、すなわち、1,000 mg×2 回/日投与の用法用量を追加することを計画した。これまでに、PZFX 注射液 500 mg×2 回/日投与では本薬剤に特有の重大な副作用は発現しておらず、安全性は確認されたと考えている。これらのことから、PZFX 注射液の投与量増加のための臨床第 I 相試験を実施し、薬物動態および安全性を検討した。

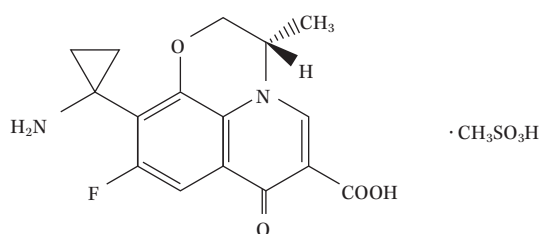


Fig. 1. Chemical structure of pazufloxacin mesilate.

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、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」(平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号) を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 試験実施施設

1% 製剤での高用量単回および反復試験は信濃坂クリニックで、0.5% 製剤での高用量反復試験および高用量高齢者反復試験は観音台クリニックで実施した。

2. 被験者

本試験の実施に先立ち、被験者に 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た。

3. 治験薬、投与量、投与方法および投与期間

1) 治験薬

PZFX 1% 製剤は、1 袋 (100 mL) 中に PZFX として 1,000 mg (パズフロキサシンメシル酸塩 1,301.9 mg) 含有する注射液を用いた。0.5% 製剤は、1 袋 (100 mL) 中に PZFX として 500 mg (パズフロキサシンメシル酸塩 651.0 mg) 含有する注射液 2 袋 (200 mL) を用いた。

2) 投与量、投与方法および投与期間

(1) 1% 製剤での高用量単回および反復試験

健康成人を対象に 60 分点滴静注での 1,500 mg 単回投与は 16 名、2,000 mg 単回投与は 8 名、1,000 mg×2 回/日、5 日間反復投与は 8 名で実施した。

(2) 0.5% 製剤での高用量反復試験

健康成人を対象に 60 分点滴静注での 1,000 mg×2 回/日、6 日間反復投与は 10 名 (PZFX 8 名、プラセボ 2 名) で実施した。なお、投与開始日および投与 6 日目は朝 1

Table 1. Subjects summaries for population pharmacokinetic analysis

Classification		high single and multiple doses in non-elderly			high multiple dose in non-elderly	high multiple dose in elderly
		single		multiple	multiple	multiple
		dose (mg)	1,500	2,000	1,000	1,000
	n	7	7	7	8	10
Age (yr)	mean ± SD	22.1 ± 3.3	24.3 ± 3.6	22.6 ± 3.2	23.3 ± 3.7	69.7 ± 3.5
	Median	20.0	22.0	21.0	22.0	69.5
	min, max	20, 27	21, 31	20, 29	20, 30	65, 75
Height (cm)	mean ± SD	173.4 ± 3.2	169.4 ± 4.4	169.9 ± 6.3	169.9 ± 4.2	165.5 ± 5.0
	median	173.4	168.5	172.3	169.5	165.1
	min, max	168.9, 179.4	164.7, 175.9	157.4, 175.4	163.1, 176.8	159.9, 175.0
Weight (kg)	mean ± SD	64.7 ± 7.8	59.7 ± 6.2	62.8 ± 8.8	61.4 ± 7.1	61.2 ± 6.8
	median	64.8	57.3	61.3	59.7	58.7
	min, max	54.6, 79.2	52.5, 70.6	53.4, 76.6	53.0, 72.5	52.4, 70.0
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	21.4 ± 1.9	20.9 ± 2.5	21.7 ± 2.2	21.2 ± 1.7	22.3 ± 2.3
	median	21.7	20.2	21.6	21.5	22.3
	min, max	19.1, 24.6	18.4, 24.8	19.5, 24.9	19.1, 23.7	19.1, 26.1
Ccr (mL/min)	mean ± SD	138.4 ± 20.4	124.9 ± 18.7	147.4 ± 31.7	117.6 ± 17.2	104.1 ± 19.5
	median	136.0	126.0	157.0	114.9	102.7
	min, max	106, 174	99, 144	105, 183	102, 154	75, 139

Table 2. Schedule of single dose study

		Time		Screening		-1		1		2		Follow-up	
		Day -28 to -2		-1		1		2		8 ± 1			
Informed consent		●		●									
Subject background		●		●									
Hospitalization				●									
Drug administration						●							
Investigator examination		●		●		●		●		●		●	
Vital signs (blood pressure, pulse rate, respiratory, temperature)		●		●		●		●		●		●	
12-lead electrocardiogram		●		●		●		●		●		●	
Clinical laboratory test	Immunological test	●											
	Hematology, blood biochemistry, urinalysis	●		●						●		●	
Pharmacokinetic monitoring	Serum							●		●			
	Urine							●		●			
Crystalluria								●					
Adverse events								←		→			
Discharge										●			

	-60 (min)	0 (min)	30 (min)	60 (min)	65 (min)	75 (min)	90 (min)	2 (hr)	3 (hr)	4 (hr)	6 (hr)	8 (hr)	11 (hr)	12 (hr)	24 (hr)
Drug administration		←	→												
Investigator examination	●			●				●							●
12-lead electrocardiogram	●			●				●							●
Clinical laboratory test															●
Vital signs (blood pressure, pulse rate, respiratory, temperature)	●			●				●							●
Pharmacokinetic monitoring	Serum	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●
	Urine	←	↔					↔		↔	↔	↔		↔	→
Crystalluria	←	↔						↔		↔	↔	→			

回、投与2~5日目は1日2回(12時間間隔)投与とした。

(3) 0.5% 製剤での高用量高齢者反復試験

高齢者を対象に60分点滴静注での1,000 mg×2回/日、6日間反復投与は12名(PZFX 10名、プラセボ2名)で実施した。なお、投与開始日および投与6日目は朝1回、投与2~5日目は1日2回(12時間間隔)投与とした。

実施した試験ごとの投与量、被験者数、年齢、身長、体重、Body mass index (BMI) およびCcrをTable 1に示した。

4. 調査項目および調査時期

1% 製剤での高用量単回および反復試験、0.5% 製剤での高用量反復試験および高用量高齢者反復試験の検査ならびに観察などのスケジュールをTable 2およびTable 3に示した。

1) 被験者特性の調査項目

治験薬投与開始前に性別、生年月日、身長・体重、既往歴、アレルギー既往歴、基礎疾患・合併症およびその重症度、他の治験参加の有無、治験薬投与前7日以内の薬剤服用の有無、スクリーニング検査前90日以内および

検査後の採血の有無、他院での治療の有無を調査した。

2) 臨床検査および観察

1% 製剤での高用量単回および反復試験、0.5% 製剤での高用量反復試験および高用量高齢者反復試験の検査ならびに観察項目をTable 4に示した。

規定の時期に診察、自覚症状、12誘導心電図、臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血液免疫学的検査)、バイタルサイン(血圧・脈拍数・呼吸数および体温)および尿中結晶観察を行った。

3) 薬物濃度測定

(1) 検体の採取

i) 1% 製剤での高用量単回および反復試験

血液の採取は、単回投与では投与開始前および投与開始後12ポイントの計13ポイントで各3 mLとした(Table 2)。反復投与では投与1日目は投与開始前および投与開始後12ポイントの計13ポイント、2~4日目は投与開始前および投与開始後の計2ポイント、5日目には投与開始前および投与開始後12ポイントの計13ポイントで各3 mLとした(Table 3)。

Table 3. Schedule of multiple dose study

	Time	Screening	-1	1	2	3	4	5	6	7 ^{b)}	Follow-up
		Day -28 to -2									12 ± 1 ^{a)} 13 ± 1 ^{b)}
Informed consent		●	●								
Subject background		●	●								
Hospitalization			●								
Drug administration				●	●	●	●	●	● ^{b)}		
Investigator examination		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Vital signs (blood pressure, pulse rate, respiratory, temperature)		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
12-lead electrocardiogram		●	●	●					●	●	●
Clinical laboratory test	Immunological test	●									
	Hematology, blood biochemistry, urinalysis	●	●				●		● ^{a)}	●	●
Pharmacokinetic monitoring	Serum			●	●	●	●	●	●	●	
	Urine			●	●	●	●	●	●	●	
Crystalluria			●					●			
Discharge											●
Adverse events											←—————→

^{a)}high multiple dose in non-elderly with 1% PZFX

^{b)}high multiple dose in non-elderly and elderly with 0.5% PZFX

(Continued)

尿の採取は、単回投与では投与開始前 1~0 時間、投与開始後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間、反復投与では投与開始日は投与開始前 1~0 時間、投与開始後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間に、投与 2~5 日目は投与開始後 0~2, 2~12, 12~24 時間に、投与 6 日目は投与開始後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間に各 7 mL とした (Table 2 および Table 3)。

ii) 0.5% 製剤での高用量反復試験および高用量高齢者反復試験

血液の採取は、投与 1 日目は投与開始前、投与開始後 11 ポイントの計 12 ポイント、投与 2~4 日目は投与開始前、投与開始後の 2 ポイント、投与 5 日目には投与開始前、投与開始後 11 ポイントの計 12 ポイントで各 3 mL とした (Table 3)。

尿の採取は、投与開始日は投与開始前、投与開始後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間に、投与 2~5 日目は投与開始後 0~2, 2~12, 12~24 時間に、投与 6 日目は投与開始後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間に各 5 mL とした (Table 3)。

(2) 測定方法

採取した血液は遠心分離 (3,000 rpm., 4°C, 15 分間) して血清を分離し、-20°C 以下に凍結保存した。また、採取した尿は -40°C 以下に凍結保存した。PZFX の未変化体の血清中および尿中薬物濃度を株式会社ナックで高速液体クロマトグラフィー (HPLC 法) により測定した。

4) 有害事象の調査

本治験薬との因果関係にかかわらず、治験薬投与開始時から事後検査までに治験薬が投与された被験者に生じたすべての好ましくない、または意図しない徴候 (バイタルサインおよび臨床検査値の異常変動、心電図の臨床的に問題となる異常の発現)、症状または病気を有害事象とした。異常値から基準値へ近づく変動は異常変動としなかった。また、有害事象の予後が明らかになるまで追跡調査を行った。

有害事象については、被験者の原疾患、合併症、併用薬、併用療法、薬剤投与と発現との時間的關係などから治験薬との因果関係を「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」および「関係なし」の 4 段階で判定した。治験薬との因果関係が、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」または「関係あるかもしれない」と判定されたものを副作用として取り扱った。また、有害事象の程度は「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」⁶⁾を参考に「軽度」、「中等度」または「重度」の 3 段階で判定した。なお、有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver. 10.1) に基づき基本語 (Preferred Term ; PT) に読み替え、発現頻度を集計した。

5. 解析

1) 薬物動態解析

(1) 薬物動態パラメータ

モデルに依存しない解析法を用いて、C_{max}, AUC, 最

Table 3. (continued)

(1) High single and multiple doses in non-elderly with 1% PZFX

Day 1

	-60 (min)	0 (min)	30 (min)	60 (min)	65 (min)	75 (min)	90 (min)	2 (hr)	3 (hr)	4 (hr)	6 (hr)	8 (hr)	11 (hr)	12 (hr)	13 (hr)	24 (hr)
Drug administration		←	→												←	→
Investigator examination	●			●				●								●
Vital signs (blood pressure, pulse rate, respiratory, temperature)	●			●				●								●
12-lead electrocardiogram	●			●				●								●
Pharmacokinetic monitoring	Serum	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●
	Urine	←	→					→	←	→	→	→	→	→	→	→
Crystalluria	←	→						→	←	→	→	→				

Day 2-4

	-60 (min)	0 (min)	30 (min)	60 (min)	65 (min)	75 (min)	90 (min)	2 (hr)	3 (hr)	4 (hr)	6 (hr)	8 (hr)	11 (hr)	12 (hr)	13 (hr)	24 (hr)
Drug administration		←	→												←	→
Investigator examination	●			●												
Vital signs (blood pressure, pulse rate, respiratory, temperature)	●			●												
12-lead electrocardiogram				●												
Clinical laboratory test ^{a)}	●															
Pharmacokinetic monitoring	Serum	●		●												
	Urine		←					→	←					→	←	→

^{a)}Day 3 only

Day 5

	-60 (min)	0 (min)	30 (min)	60 (min)	65 (min)	75 (min)	90 (min)	2 (hr)	3 (hr)	4 (hr)	6 (hr)	8 (hr)	11 (hr)	12 (hr)	13 (hr)	24 (hr)
Drug administration		←	→													
Investigator examination	●			●				●								●
Vital signs (blood pressure, pulse rate, respiratory, temperature)	●			●				●								●
12-lead electrocardiogram	●			●				●								●
Clinical laboratory test																●
Pharmacokinetic monitoring	Serum	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●
	Urine		←					→	←	→	→	→	→	→	→	→
Crystalluria		←						→	←	→	→	→				

(Continued)

高血清中薬物濃度到達時間 (T_{max}), T_{1/2}, 未変化体の尿中排泄率 (UR), 全身クリアランス (CL), 腎クリアランス (CL_r), 平均滞留時間 (MRT), 分布容積 (V_d) を算出した。ただし, C_{max}, T_{max} は血清中薬物濃度実測値を用いた。

(2) C_{max} および AUC を用いた薬物動態の線形性の検討

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

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

β の推定値の検討を行うとともに, β の 95% 信頼区間が 1 を含む場合に, 用量に比例し線形性ありと判定した。また, C_{max}, AUC を BMI および体重で補正し, 対数変換した値について同様に検討した。

(3) 血清中薬物濃度推移シミュレーションによる反復投与時の定常状態の検討

単回投与の平均血清中薬物濃度推移を用いた重ね合わせ法により, 1日2回反復投与のシミュレーションを行い, 反復投与時の定常状態における最高血清中薬物濃度 (C_{ss, max}) および最低血清中薬物濃度 (C_{ss, min}) を推定し, 実測値との比較により定常状態到達日を判断した。

Table 3. (continued)

(2) High multiple dose in non-elderly and elderly with 0.5% PZFX

Day 1

		Pre	0 (min)	30 (min)	60 (min)	65 (min)	75 (min)	90 (min)	2 (hr)	3 (hr)	4 (hr)	6 (hr)	8 (hr)	12 (hr)	24 (hr)
Drug administration			←	→											
Investigator examination		●			●				●						
Vital signs (blood pressure, pulse rate, respiratory, temperature)		●			●				●						
12-lead electrocardiogram		●			●			● ^{a)}	●						
Pharmacokinetic monitoring	Serum	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Urine	●	←						→	→	→	→	→	→	→
Crystalluria ^{b)}		●	←									→			

^{a)}high multiple dose in elderly with 0.5% PZFX only^{b)}high multiple dose in non-elderly with 0.5% PZFX only

Day 2-5

		-60 (min)	0 (min)	30 (min)	60 (min)	2 (hr)	12 (hr)	13 (hr)	24 (hr)
Drug administration			←	→			←	→	
Investigator examination		●			●	● ^{a)}			
Vital signs (blood pressure, pulse rate, respiratory, temperature)		●			●	● ^{a)}			
12-lead electrocardiogram ^{a)}		●			●	●			
Clinical laboratory test ^{b)}		●							
Pharmacokinetic monitoring	Serum	●			●				
	Urine		←			→	→	→	→

^{a)}high multiple dose in elderly with 0.5% PZFX only^{b)}Day 4 only

Day 6

		-60 (min)	0 (min)	30 (min)	60 (min)	65 (min)	75 (min)	90 (min)	2 (hr)	3 (hr)	4 (hr)	6 (hr)	8 (hr)	12 (hr)	24 (hr)
Drug administration			←	→											
Investigator examination		●			●				●						●
Vital signs (blood pressure, pulse rate, respiratory, temperature)		●			●				●						●
12-lead electrocardiogram		●			●			● ^{a)}	●						●
Clinical laboratory test															●
Pharmacokinetic monitoring	Serum	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Urine		←						→	→	→	→	→	→	→
Crystalluria ^{b)}			←									→			

^{a)}high multiple dose in elderly with 0.5% PZFX only^{b)}high multiple dose in non-elderly with 0.5% PZFX only

2) 心電図測定

12誘導心電図から心拍数(HR), RR間隔, PR間隔, QRS間隔, QT間隔, QT補正間隔(QTc)および Δ QTc(投与開始前からのQTcの変化量)の要約統計量を算出した。また, QTcの算出式はBazettの方法およびFridericiaの方法を用いた。QTcおよび Δ QTcを以下のように分類し, 各被験者数を集計した。

QTc: 450 msec 以下, 451~480 msec, 481~500 msec,

501 msec 以上

Δ QTc: 30 msec 以下, 31~60 msec, 61 msec 以上

3) 尿中結晶

高用量単回反復試験および高用量反復試験で投与開始前から投与開始後の規定の時間帯ごとの排尿について, 肉眼観察および鏡検での尿中結晶の有無の頻度を集計した。

Table 4. Examination

Classification	Items
Investigator 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, creatinine 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)}elderly multiple dose only

^{b)}screening test only

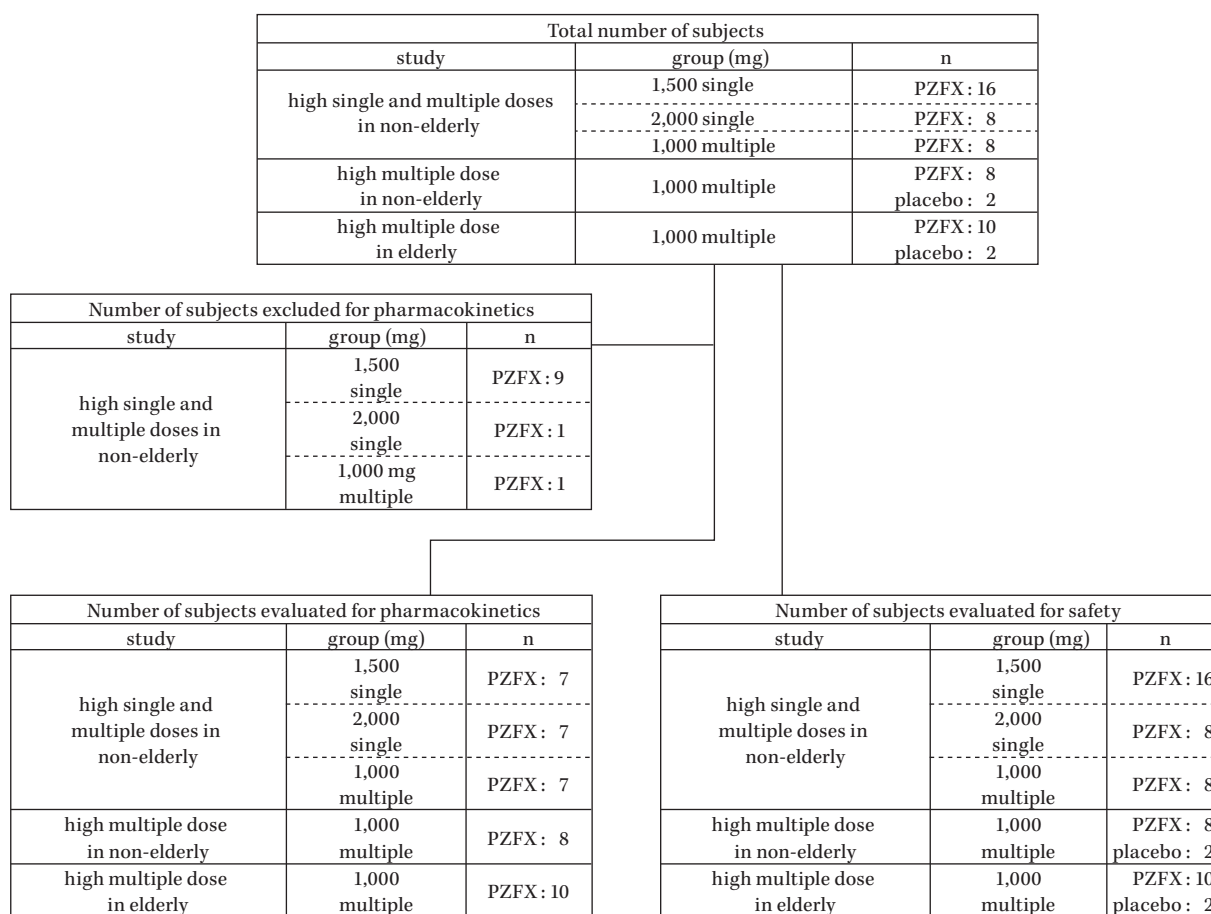


Fig. 2. Number of subjects evaluated.

II. 結 果

PZFX 1% 製剤を用いて健康成人男子での 1,000 mg × 2 回/日, 5 日間反復投与(高用量単回および反復試験)を実施したが, 注射部位の有害事象の発現頻度が高く, 被験者全員に何らかの有害事象が発現したため投与 3 日目

に投与を中止した。本原因は製剤濃度が 1% と高かったことによるものと推測し, これ以降は従来の市販製剤(500 mg 30 分点滴静注)と同濃度である 0.5% 製剤を用いて健康成人男子での 1,000 mg × 2 回/日, 6 日間反復投与(高用量反復試験), 高齢者での 1,000 mg × 2 回/日, 6

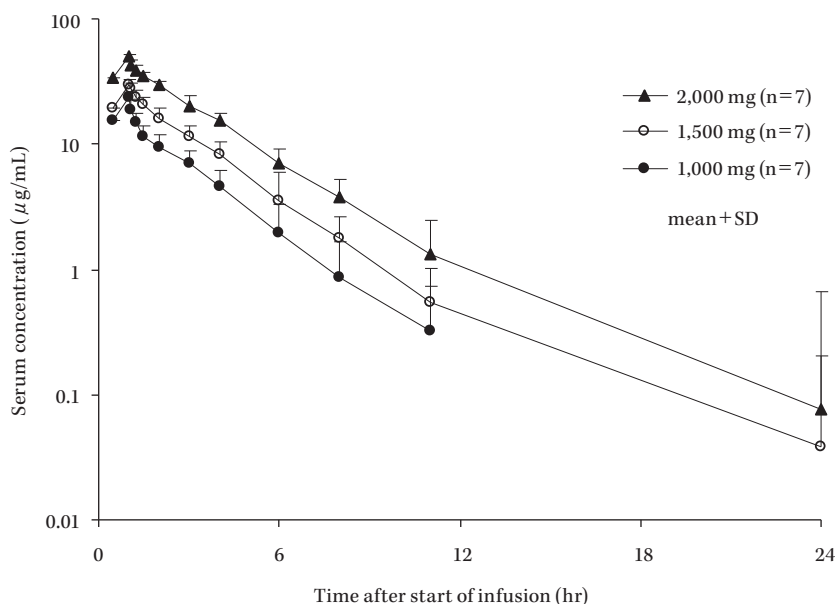


Fig. 3. Serum concentration in non-elderly subjects after single dose of 1% PZFX.

Table 5. Pharmacokinetic parameters of 1% PZFX in non-elderly subjects after single dose

	n	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	T1/2 ^{c)} (hr)	CL (L/hr)	CLr (L/hr)	MRT (hr)	Vd (L)	UR ^{d)} (%)
1,000 mg ^{a)}	7 ^{b)}	23.60 ± 4.32	1.0 ± 0.0	52.80 ± 10.93	52.19 ± 10.62	1.8 ± 0.2	19.66 ± 4.21	15.42 ± 3.75	2.2 ± 0.3	50.49 ± 9.01	79.5 ± 3.4
1,500 mg	7	29.71 ± 3.46	1.0 ± 0.0	84.36 ± 14.11	83.43 ± 13.91	1.8 ± 0.1	18.24 ± 3.34	15.13 ± 3.07	2.4 ± 0.2	47.97 ± 6.46	82.9 ± 6.4
2,000 mg	7	49.73 ± 3.74	1.0 ± 0.0	152.86 ± 17.99	149.86 ± 16.51	2.0 ± 0.3	13.24 ± 1.52	11.03 ± 1.28	2.7 ± 0.3	38.06 ± 2.70	83.2 ± 2.5

mean ± SD

^{a)}pharmacokinetic parameters of first administration

^{b)}excluded subjects discontinued

^{c)}calculated by serum concentration of 0–12 after administration

^{d)}calculated by urinary excretion of 0–12 after administration

日間の反復投与（高用量高齢者反復試験）を実施した。0.5% 製剤での 1,000 mg 60 分点滴静注は、従来の市販製剤に比べ投与量および投与時間を 2 倍としたものである。

1. 解析対象集団

各試験の薬物動態および安全性解析対象集団を Fig. 2 に示した。高用量単回反復試験の 1,500 mg 単回投与では尿中濃度測定用検体未採取 8 名および投与量不足 1 名の計 9 名、2,000 mg 単回投与では投与量不足・併用薬使用の 1 名、1,000 mg 反復投与では投与量不足の 1 名を薬物動態解析対象から除外した。

2. 血清中薬物濃度推移および薬物動態パラメータ

1) 1% 製剤での高用量単回および反復試験

健康成人男子を対象に 1,500 mg および 2,000 mg の単回投与ならびに 1,000 mg 反復投与の初回投与時の血清中薬物濃度の推移を Fig. 3 に、薬物動態パラメータを

Table 5 に示した。PZFX 1,000 mg, 1,500 mg および 2,000 mg 単回投与時の Cmax（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 23.60 ± 4.32 , 29.71 ± 3.46 および 49.73 ± 3.74 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AUC（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 52.80 ± 10.93 , 84.36 ± 14.11 および 152.86 ± 17.99 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。CLr（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 15.42 ± 3.75 , 15.13 ± 3.07 および 11.03 ± 1.28 L/hr であり、1,000 mg および 1,500 mg 投与時では同様であったが、2,000 mg 投与時では低値を示した。Vd も同様に 2,000 mg 投与時では低値を示した。

Cmax および AUC の対数変換値を目的変数(Y), 投与量の対数変換値を説明変数(X)として単回帰分析を行った。Cmax および AUC の β の推定値はそれぞれ 1.0604 および 1.5270 であった。 β の 95% 信頼区間は Cmax では 0.7899~1.3308 と 1 を含み、投与量との間に線形性がみられたが、AUC では 1.2320~1.8220 と 1 を含まず、

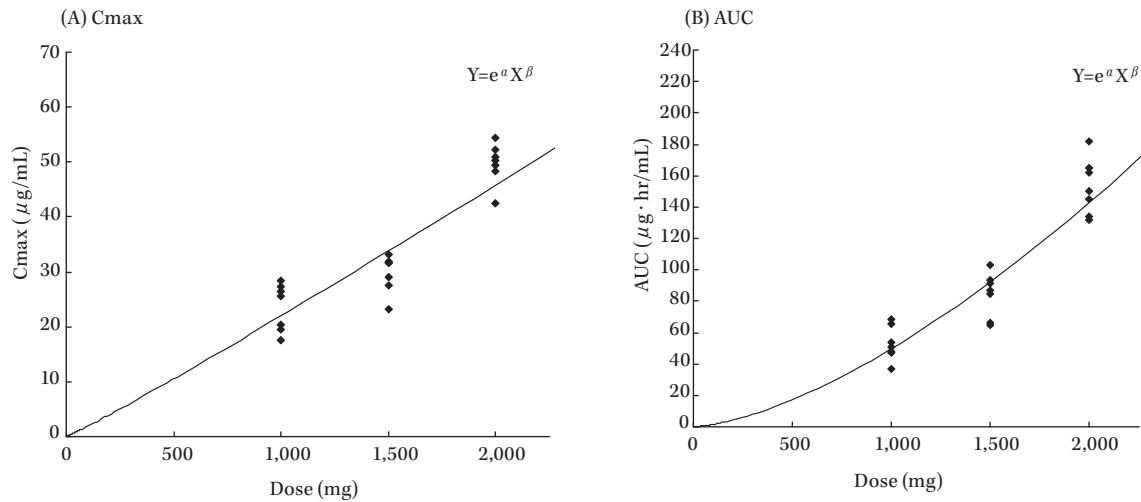


Fig. 4. PZFX pharmacokinetic parameters and dose after single dose.
(X = dose, Y = parameter)

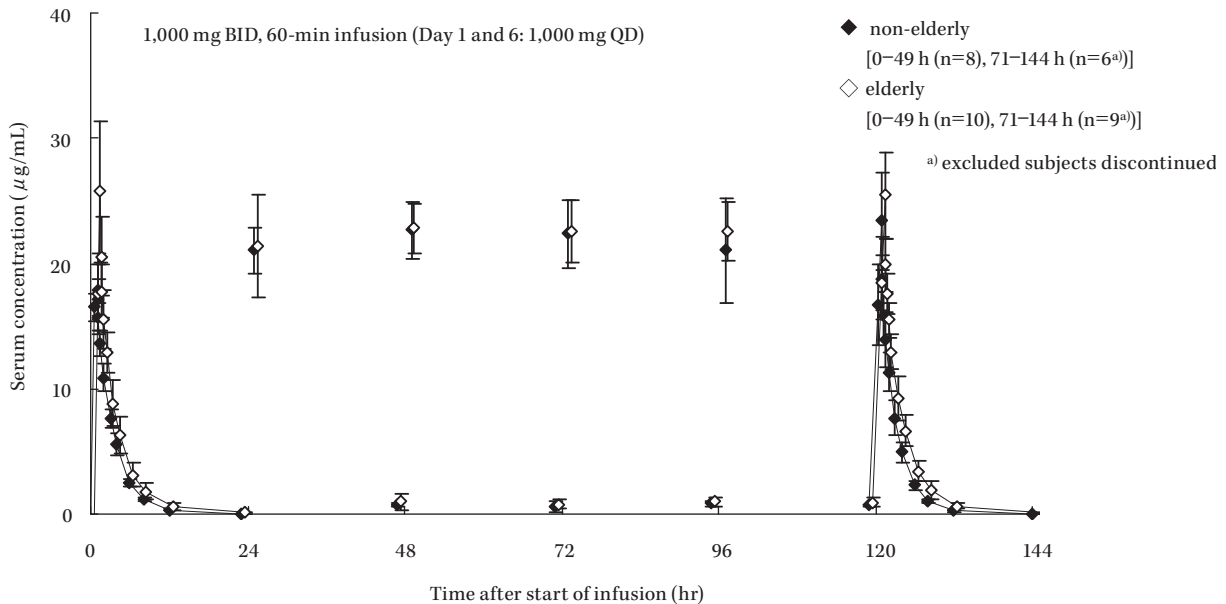


Fig. 5. Serum concentration in non-elderly and elderly subjects after twice daily dosing (mean \pm SD).

1,000 mg, 1,500 mg および 2,000 mg での投与量との間に線形性はみられなかった (Fig. 4)。また, Cmax および AUC を体重および BMI で補正して解析した場合も, 補正前と同様に Cmax では投与量との間に線形性がみられたが, AUC では線形性はみられなかった。

なお, 1,000 mg 反復投与では, すべての被験者に何らかの有害事象が発現し, 5 回目 (投与 3 日目) の投与前に投与を中止したことから, 定常状態を推定できなかった。

2) 0.5% 製剤での高用量反復試験

健康成人男子を対象に 1,000 mg \times 2 回/日, 6 日間反復投与時の血清中薬物濃度の推移を Fig. 5 に, 薬物動態パラメータを Table 6 に示した。

投与開始日および投与 6 日目の各パラメータ (平均

値 \pm 標準偏差) は, Cmax が 18.45 ± 1.49 および 23.38 ± 3.91 $\mu\text{g/mL}$, AUC が 59.42 ± 4.43 および 59.86 ± 7.95 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。また, 投与開始 24 時間後までの血清中薬物濃度を用いて算出した T1/2 (平均値 \pm 標準偏差) は, 投与開始日および投与 6 日目でそれぞれ 3.0 ± 0.3 および 2.9 ± 0.4 時間であった。なお, 投与開始 12 時間後までの血清中薬物濃度を用いて算出した T1/2 (平均値 \pm 標準偏差) は投与開始日で 2.0 ± 0.1 時間であり, 500 mg \times 2 回/日投与開始時の投与開始 12 時間後までで算出した T1/2 と同様であった (Table 6)。

反復投与時の実測値 (Cmax および Cmin) と予測値 (Css, max および Css, min) との比較を Table 7 に示した。投与開始日の Cmax は 18.23 $\mu\text{g/mL}$, Css, max は 18.49

Table 6. Pharmacokinetic parameters of 0.5% PZFX in non-elderly subjects after multiple dose

Day	n	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	T1/2 (hr)	CL (L/hr)	CLr (L/hr)	MRT (hr)	Vd (L)	UR (%)
1	8	18.45 ± 1.49	1.1 ± 0.0	59.42 ± 4.43	57.10 ± 4.20	2.0 ^{a)}	16.91 ± 1.25	14.89 ± 1.02	2.8 ± 0.2	72.75 ± 12.50	88.1 ± 3.1
						± 0.1					
6	6 ^{b)}	23.38 ± 3.91	1.0 ± 0.0	59.86 ± 7.95	57.81 ± 7.82	2.9 ^{c)}	17.57 ± 2.39	16.46 ± 2.02	2.6 ± 0.2	74.25 ± 15.53	97.2 ± 3.0
						± 0.4					

mean \pm SD^{a)}calculated by serum concentration of 0-12 after administration^{b)}excluded subjects discontinued^{c)}calculated by serum concentration of 0-24 after administrationTable 7. Comparison of estimated C_{ss,max} and C_{ss,min} with actual 0.5% PZFX in non-elderly subjects

n	Day		1	2	3	4	5	6	
6 ^{a)}	Cmax (actual)	mean	18.23	21.57	22.78	22.37	21.08	23.38	C _{ss,max} ^{c)} (estimate)
		SD	± 1.19	± 1.79	± 2.35	± 2.73	± 4.18	± 3.91	
	Cmin ^{b)} (actual)	mean	0.33	0.81	0.83	0.87	0.67	0.28	C _{ss,min} ^{c)} (estimate)
		SD	± 0.06	± 0.18	± 0.22	± 0.23	± 0.12	± 0.06	
		fluctuation coefficient	6.5	8.3	10.3	12.2	19.8	16.7	18.49
		fluctuation coefficient	18.6	22.1	26.2	26.8	17.4	21.1	0.37

^{a)}excluded subjects discontinued^{b)}Day 1 and 6: 12 hr after administration, Day 2-5: 11 hr after administration^{c)}calculated by parameters of Day 1($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Table 8. Pharmacokinetic parameters of 0.5% PZFX in elderly subjects

Day	n	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	T1/2 ^{b)} (hr)	CL (L/hr)	CLr (L/hr)	MRT (hr)	Vd (L)	UR (%)
1	10	25.74 ± 5.61	1.0 ± 0.0	73.18 ± 15.10	69.21 ± 12.95	3.0 ± 0.4	14.21 ± 3.02	12.89 ± 2.86	3.0 ± 0.5	59.68 ± 7.98	90.48 ± 2.07
6	9 ^{a)}	25.44 ± 3.45	1.0 ± 0.0	75.95 ± 12.44	71.33 ± 10.77	3.6 ± 0.3	13.52 ± 2.44	12.87 ± 2.67	3.2 ± 0.4	69.63 ± 15.27	94.83 ± 6.91

mean \pm SD^{a)}excluded subjects discontinued^{b)}calculated by serum concentration of 0-24 after administration

$\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与2日目以降、予測値よりやや高めめの21.08~23.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で推移した。また、投与開始日のCminは0.33 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、C_{ss, min}は0.37 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与2日目以降、Cminは0.28~0.87 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で推移した。投与2日目から投与6日目のCmaxおよびCminがプラトーに達していることから、1日2回投与翌日には定常状態に達するものと推定した。

蓄積性については、投与開始日のAUCに対する投与6日目のAUC₀₋₁₂の比は0.97であった。投与2日目以降のCmax/C_{ss, max}比およびCmin/C_{ss, min}比は一定に推移し、それぞれ1.13~1.26および0.76~2.37の範囲であったことから6日間投与での蓄積性はみられなかつ

た。

3) 0.5% 製剤での高用量高齢者反復試験

男性高齢者を対象に1,000 mg \times 2回/日、6日間反復投与時の血清中薬物濃度の推移をFig. 5に、薬物動態パラメータをTable 8に示した。

投与開始日および投与6日目の各パラメータ(平均値 \pm 標準偏差)は、Cmaxが25.74 \pm 5.61および25.44 \pm 3.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUCが73.18 \pm 15.10および75.95 \pm 12.44 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。また、投与開始24時間後までの血清中薬物濃度を用いて算出したT1/2(平均値 \pm 標準偏差)は、投与開始日および投与6日目それぞれ3.0 \pm 0.4および3.6 \pm 0.3時間であり、投与開始日および投与6日

Table 9. Comparison of estimated $C_{ss,max}$ and $C_{ss,min}$ with actual 0.5% PZFX in elderly subjects

n	Day	1	2	3	4	5	6		
9 ^{a)}	C_{max} (actual)	mean	25.81	21.78	22.54	22.50	22.51	25.44	$C_{ss,max}^c)$ (estimate)
		SD	± 5.94	± 4.11	± 1.92	± 2.49	± 2.33	± 3.45	
	$C_{min}^b)$ (actual)	fluctuation coefficient	23.0	18.9	8.5	11.1	10.3	13.6	25.16
		mean	0.52	0.79	0.85	1.02	0.91	0.62	$C_{ss,min}^c)$ (estimate)
	SD	± 0.19	± 0.28	± 0.29	± 0.37	± 0.36	± 0.22		
	fluctuation coefficient	36.5	35.5	34.3	35.7	39.5	36.4	0.81	

(μg/mL)

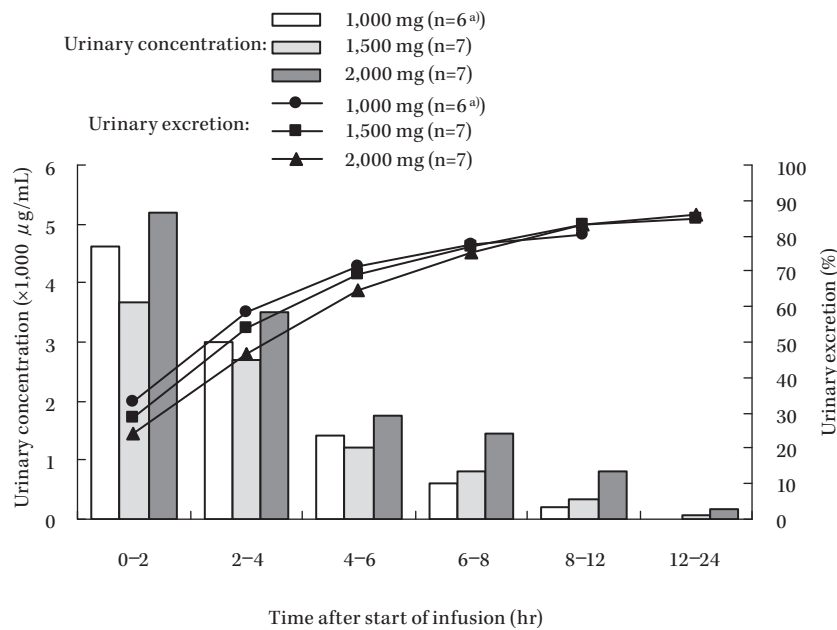
^{a)}excluded subjects discontinued^{b)}Day 1 and 6: 12 hr after administration, Day 2 - 5: 11 hr after administration^{c)}calculated by parameters of Day 1

Fig. 6. Urinary concentration and excretion in non-elderly subjects after single dose of 1% PZFX.

^{a)} excluded subjects discontinued

目の各パラメータは類似していた。

反復投与時の実測値と予測値との比較を Table 9 に示した。投与開始日の C_{max} は $25.81 \mu\text{g/mL}$ 、 $C_{ss,max}$ は $25.16 \mu\text{g/mL}$ であり、投与開始日の C_{min} は $0.52 \mu\text{g/mL}$ 、 $C_{ss,min}$ は $0.81 \mu\text{g/mL}$ であった。投与 2 日目から投与 6 日目の C_{max} および C_{min} が、それぞれ $C_{ss,max}$ および $C_{ss,min}$ とほぼ同様に推移したことから、1 日 2 回投与翌日には定常状態に達するものと推定した。

蓄積性については、投与開始日の AUC に対する投与 6 日目の AUC_{0-12} の比は 1.03 であった。投与 2 日目以降の $C_{max}/C_{ss,max}$ 比および $C_{min}/C_{ss,min}$ 比はほぼ一定に推移し、それぞれ 0.87~1.01 および 0.76~1.26 の範囲であったことから 6 日間投与での蓄積性はみられなかった。

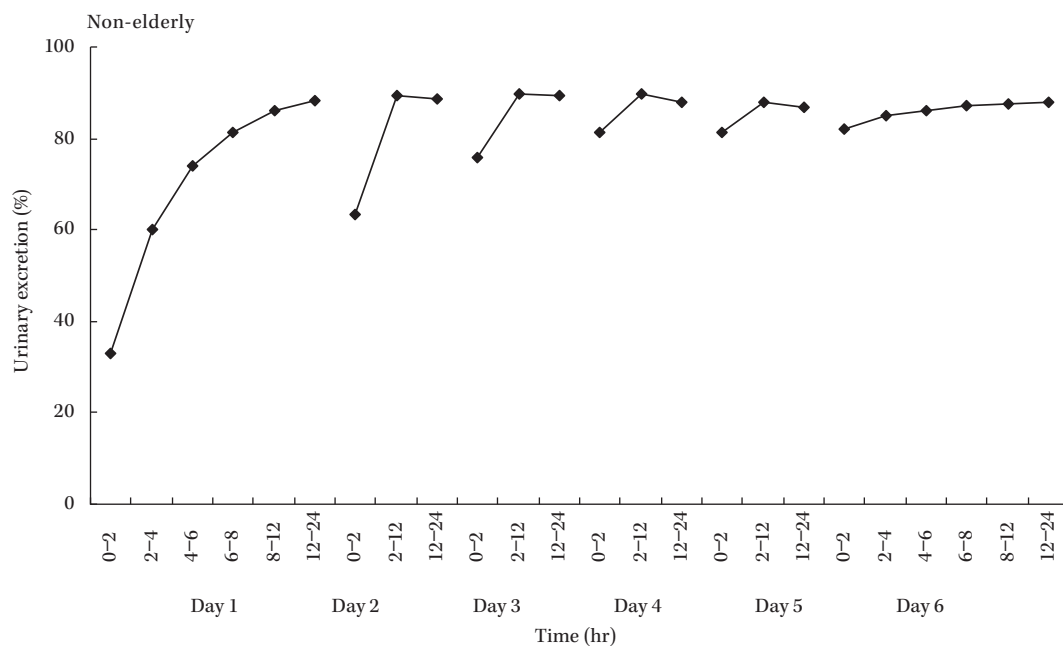
3. 尿中薬物濃度推移

1) 1% 製剤での高用量単回および反復試験

健康成人男子を対象に 1,500 mg および 2,000 mg の単回投与ならびに 1,000 mg 反復投与の初回投与時の尿中薬物濃度および累積尿中排泄率の推移を Fig. 6 に示した。尿中薬物濃度は、1,500 mg、2,000 mg および 1,000 mg 反復投与時のいずれも投与開始後 0~2 時間で最も高く、平均値はそれぞれ 3,680、5,200 および 4,880 $\mu\text{g/mL}$ であった。累積尿中排泄率は、1,500 mg、2,000 mg および 1,000 mg 反復投与時で投与開始後 12 時間後までに 82.9、83.2 および 79.5% を示した。

2) 0.5% 製剤での高用量反復試験

健康成人男子を対象に 1,000 mg × 2 回/日、6 日間反復投与時の累積尿中排泄率の推移を Fig. 7 に示した。投与

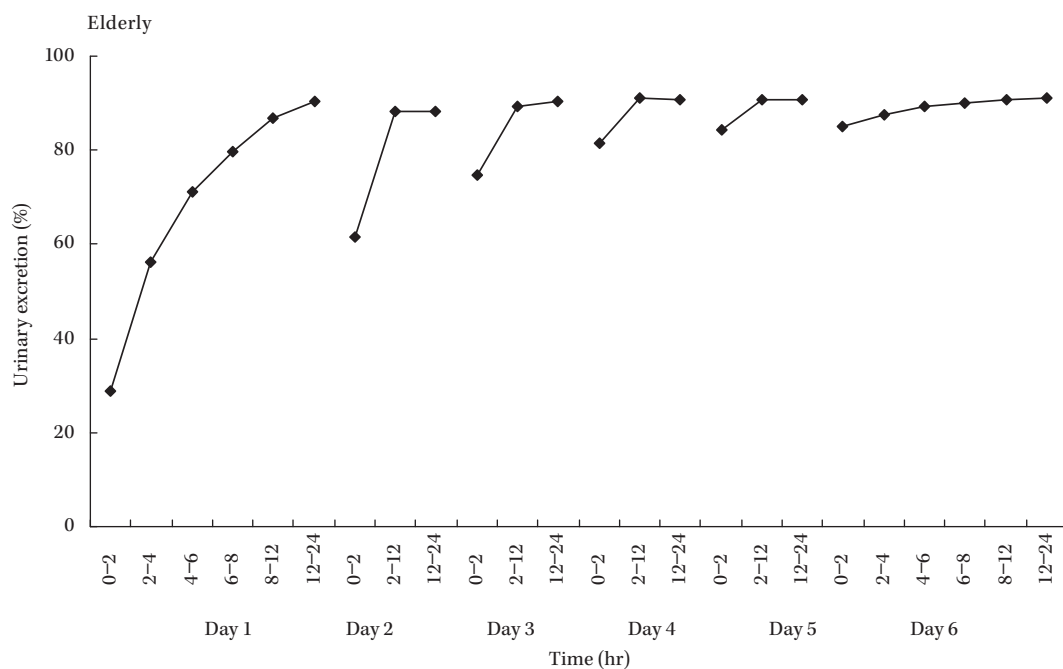


1,000 mg BID, 60-min infusion (Day 1 and 6: 1,000 mg QD)

Day 1; 0 h-Day 3; 12 h (n=8), Day 3; 12 h-Day 6; 24 h (n=6^a)

Urinary excretion (%) = (Total of urinary excretion) / (Total of dose) × 100

^aexcluded subjects discontinued



1,000 mg BID, 60-min infusion (Day 1 and 6: 1,000 mg QD)

Day 1; 0 h-Day 3; 12 h (n=10), Day 3; 12 h-Day 6; 24 h (n=9^a)

Urinary excretion (%) = (Total of urinary excretion) / (Total of dose) × 100

^aexcluded subjects discontinued

Fig. 7. Urinary excretion in non-elderly or elderly subjects after twice daily dosing.

6日目までの累積尿中排泄率は87.8%であった。尿中薬物濃度の最高値は、投与4日目を除き各投与日の投与0~2時間後に得られ、平均濃度は1,660~3,630 $\mu\text{g}/\text{mL}$

であった。

3) 0.5% 製剤での高用量高齢者反復試験
男性高齢者を対象に1,000 mg×2回/日, 6日間反復投

Table 10. All adverse events

System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)		adverse events and incidence (%)									
		high single and multiple doses in non-elderly						high multiple dose in non-elderly		high multiple dose in elderly	
		1,500 mg single (n = 16)		2,000 mg single (n = 8)		1,000 mg multiple (n = 8)		1,000 mg multiple (n = 8)		1,000 mg multiple (n = 10)	
		Adverse event	Adverse drug reaction	Adverse event	Adverse drug reaction	Adverse event	Adverse drug reaction	Adverse event	Adverse drug reaction	Adverse event	Adverse drug reaction
Nervous system disorders	Headache	1 (6.3)									
	Dizziness	1 (6.3)	1 (6.3)								
Cardiac disorders	Palpitations			1 (12.5)	1 (12.5)						
Vascular disorders	Pallor			1 (12.5)	1 (12.5)						
Gastrointestinal disorders	Abnormal faeces							1 (12.5)	1 (12.5)	1 ^{b)} (10.0)	1 ^{b)} (10.0)
	Diarrhoea	1 (6.3)	1 (6.3)							1 (10.0)	1 (10.0)
	Abdominal discomfort	1 (6.3)									
	Abdominal pain	1 (6.3)	1 (6.3)								
	Nausea	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (12.5)	1 (12.5)						
Skin and subcutaneous tissue disorders	Cold sweat	1 (6.3)	1 (6.3)								
	Urticaria			2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)				
	Erythema			2 (25.0)	2 (25.0)	2 ^{b)} (25.0)	2 ^{b)} (25.0)				
	Pruritus					1 (12.5)	1 (12.5)				
	Drug eruption							2 (25.0)	2 (25.0)		
General disorders and administration site conditions	Injection site anaesthesia					3 ^{a)} (37.5)	3 ^{a)} (37.5)				
	Injection site erythema	3 (18.8)	3 (18.8)	2 ^{a)} (25.0)	2 ^{a)} (25.0)	2 ^{b)} (25.0)	2 ^{b)} (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (10.0)	1 (10.0)
	Injection site pain	2 ^{a)} (12.5)	2 ^{a)} (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	5 ^{c)} (62.5)	5 ^{c)} (62.5)			1 ^{d)} (10.0)	1 ^{d)} (10.0)
	Injection site phlebitis									1 (10.0)	1 (10.0)
	Injection site pruritus					1 (12.5)	1 (12.5)			1 (10.0)	1 (10.0)
	Injection site urticaria									2 (20.0)	2 (20.0)
	Injection site swelling					2 (25.0)	2 (25.0)				
	Chills	1 (6.3)									
	Malaise	1 (6.3)									

(Continued)

MedDRA version 10.1

^{a)}2 events in 1 subject, ^{b)}3 events in 1 subject, ^{c)}4 events in 1 subject, 2 events in 2 subjects, ^{d)}7 events in 1 subjects

与時の累積尿中排泄率の推移を Fig. 7 に示した。投与 6 日目までの累積尿中排泄率は 91.2% であった。尿中薬物濃度の最高値は各投与日の投与 0~2 時間後に得られ、平均濃度は 1,050~2,150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

4. 安全性

1) 有害事象

いずれの試験でも、重篤な有害事象は発現しなかった。

各試験で発現した有害事象および副作用を Table 10 に示した。

(1) 1% 製剤での高用量単回および反復試験

1,500 mg 単回投与群で有害事象は 16 名中 8 名 24 件発現し、その内訳は注射部位反応が 4 名 6 件 (紅斑が 3 名 3 件, 疼痛が 2 名 3 件), 血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 名 2 件 (1 件は投与開始前 130 IU/L から投与

Table 10. (Continued)

System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)		adverse events and incidence (%)									
		high single and multiple doses in non-elderly						high multiple dose in non-elderly		high multiple dose in elderly	
		1,500 mg single (n = 16)		2,000 mg single (n = 8)		1,000 mg multiple (n = 8)		1,000 mg multiple (n = 8)		1,000 mg multiple (n = 10)	
		Adverse event	Adverse drug reaction	Adverse event	Adverse drug reaction	Adverse event	Adverse drug reaction	Adverse event	Adverse drug reaction	Adverse event	Adverse drug reaction
Investigations											
Enzyme investigations	Blood creatine phosphokinase increased	2 (12.5)									
Haematology investigations (incl blood groups)	Haematocrit decreased	1 (6.3)									
	Haemoglobin decreased	1 (6.3)									
	Red blood cell count decreased	1 (6.3)									
	White blood cell count decreased	1 (6.3)	1 (6.3)								
Hepatobiliary investigations	Alanine aminotransferase increased	1 (6.3)	1 (6.3)								
Renal and urinary tract investigations and urinalyses	Urinary sediment present							1 (12.5)			
Water, electrolyte and mineral investigations	Blood potassium increased	1 (6.3)	1 (6.3)								
Physical examination topics	Body temperature increased			1 (12.5)	1 (12.5)						
Total adverse events / related (%)		8 (50.0)	6 (37.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	8 (100)	7 (87.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	5 (50.0)	5 (50.0)
Total number of events		24	14	13	13	28	26	5	4	16	16

MedDRA version 10.1

7日後220 IU/Lに増加し、投与41日後186 IU/Lに回復、他の1件は投与開始前119 IU/Lから投与7日後623 IU/Lに増加し、投与14日後135 IU/Lに回復)などであり、すべて軽度であった。これらの有害事象のうち、注射部位反応の4名6件を含む6名14件は、因果関係は否定されなかった。副作用発現頻度は6/16名(37.5%)であった。投与中止例はなかった。

2,000 mg単回投与群で有害事象は8名中4名13件発現し、その内訳は中等度の紅斑が1名1件、軽度の注射部位反応が4名5件(紅斑が2名3件、疼痛が2名2件)、蕁麻疹が2名2件などであり、いずれも因果関係は否定されなかった。中等度の紅斑は投与中に発赤が前胸部に発現したもので、投与は中止され、因果関係は否定されなかった。副作用発現頻度は4/8名であった。

1,000 mg反復投与群で有害事象は8名中8名28件発現し、注射部位反応が6名21件(疼痛が4名9件、紅斑が3名5件、知覚消失が3名4件、腫脹が2名2件、そう痒感が1名1件)、紅斑が2名4件、蕁麻疹が1名1件などであった。初回投与時の中止は2名で、1名は中等度の紅斑および蕁麻疹で、初回投与中に中等度の右胸部発赤および右胸部膨疹が発現したため中止した。投与中止後に消失したことから因果関係は否定されなかった。他の1名は軽度の紅斑3件で、初回投与後に前胸部発赤、左腋窩部発赤および左側胸部発赤が発現したため中止した。約4時間後に消失したことから因果関係は否定されなかった。初回投与時に有害事象の発現により投与中止した2名を除く他の6名は4回目投与までに注射部位の有害事象(疼痛、紅斑、知覚消失、腫脹など)が発現した。

8名すべての被験者に何らかの有害事象が発現したため、5回目(投与3日目)の投与前に投与を中止された。副作用発現頻度は7/8名であった。

(2) 0.5% 製剤での高用量反復試験

PZFX 投与群の有害事象は8名中4名5件で、その内訳は中等度の薬疹が2名2件、軽度の異常便、注射部位紅斑および尿沈渣異常が各1名1件であった。

薬疹がみられた被験者2名のうち1名は、投与2日目に両手指および投与3日目に両側足底に発現し、投与3日目の5回目以降の投与が中止され、無処置で翌日または4日後に消失した。他の1名は投与3日目に右第4指に発現し、投与3日目の5回目以降の投与が中止され、無処置で翌日に消失した。いずれの薬疹も因果関係は否定されなかった。軽度の異常便は投与4日目に発現し、投与は継続され、3日後に処置なく消失し、因果関係は否定されなかった。軽度の注射部位紅斑は投与5日目の1回目終了後に発現し、処置なく投与は継続され、約40分後に消失し、因果関係は否定されなかった。副作用発現頻度は3/8名であった。

(3) 0.5% 製剤での高用量高齢者反復試験

PZFX 投与群の有害事象は10名中5名16件で、その内訳は中等度の血管炎(症状として発赤、熱感、運動痛、圧痛、血管痛)が1名1件、軽度の注射部位蕁麻疹が2名2件、軽度の注射部位疼痛が1名7件、軽度の異常便が1名3件、軽度の下痢、注射部位紅斑および注射部位そう痒感が各1名1件であり、いずれも因果関係は否定されなかった。副作用発現頻度は5/10名(50.0%)であった。

中等度の血管炎は、投与3日目に発現し、当初軽度の有害事象として炎症部位に冷罨法を施されたが、症状の軽減がみられないことから投与3日目の5回目以降の投与が中止された。投与中止後、炎症部位にフルルピロフェン製剤を2回貼付し、一連の症状は3日後には消失した。1名に軽度の注射部位疼痛が治験薬投与中に7回繰り返し発現したが、投与の継続は可能であった。

1% 製剤での1,000 mg 反復投与群では全員投与を中止した。1,000 mg 反復投与群で高頻度に発現した注射部位の有害事象の原因を検討した結果、製剤濃度が1%と高かったことに起因することが推測されたため、従来の市販製剤と同濃度である0.5% 製剤を用いて以降の臨床試験を実施した。0.5% 製剤で試験を実施するにあたり、注意深く症状・所見を観察することとし、薬疹2名および血管炎1名については念のために中止した。0.5% 製剤で発現した有害事象は、薬疹2名および血管炎1名を除いてはいずれも軽度で、処置なく投与継続であり、1% 製剤に比べて発現頻度および程度ともに臨床上大きな問題となるものではなかった。

2) 心電図

1% 製剤による1,500 mg 投与群で、QTcが450 msec

を上回る被験者がBazett法で1名1件、Fridericia法で1名3件にみられたが、いずれも軽度で臨床上問題とはされなかった。また、0.5% 製剤では、臨床上問題となる異常所見はみられなかった。

3) 尿中結晶

1% 製剤による1,500 mg 投与群で0~2時間に2名、4~6時間に1名、2,000 mg 投与群で0~2時間に1名、2~4時間に2名、1,000 mg 反復投与群で0~2、2~4時間に各1名、排尿直後尿に結晶がみられた。0.5% 製剤によるPZFX 投与群で投与開始日の0~6時間に1名、鏡検で尿中結晶が観察された。しかし、いずれの被験者でも排尿時の違和感などの自覚症状はなく、腎機能に関連する臨床検査値の異常もみられなかった。これらの被験者は、事後検査まで特に異常はみられなかった。

III. 考 察

従来の0.5% 製剤で実施した500 mg×2回/日投与開発時には1,264名が組入れられ、副作用発現率は3.4%(43/1,264名)で、主な副作用は下痢、発疹、頭痛および悪心であった。製造販売後調査時4,032名の副作用発現率は8.33%(336/4,032名)で、主な副作用は肝機能異常、肝障害、腎機能障害、下痢、発疹、薬疹、AST増加、ALT増加などであった。血管障害または注射部位の副作用は、それぞれ1,264名中1名(0.1%)および4,032名中20名(0.50%)に発現したのみであった。これらのことから、従来の0.5% 製剤では、副作用発現率は高くはなく、安全性は確保されたものと考えられたため、安全性を確保できる範囲で高用量を開発することを計画した。

キノロン系薬では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>30では高い有効率が期待されることが報告されている⁵⁾。PZFX 1,000 mg 投与でのAUCは健康成人で59.42 μg·h/mLで、蛋白結合率30.7%を加味した1日fAUCは約82 μg·hr/mLである。fAUC/MICのターゲット値30を満たすMICは約2.75 μg/mLと算出されることから、原因菌のMICが2.75 μg/mL以下の感染症に対して臨床効果が期待できると考えられる。

また、耐性菌発現防止の観点からは、耐性菌阻止濃度(mutant prevention concentration; MPC)や耐性菌選択濃度域(mutant selection window; MSW)の概念が提唱されており、MPCを超える濃度が高値で維持し、MSWを短くする投与方法、すなわち高用量、短期間投与が耐性菌発現防止に繋がると考えられている⁷⁾。本薬剤1,000 mg 投与は500 mg 投与に比べてCmaxが高く、また本薬剤のT1/2が約2時間と短い特性を活かすことで、耐性菌発現を防止する可能性が示唆された。

そこで、PZFX注射液の投与量増加のための臨床第I相試験を実施し、薬物動態および安全性の検討を行った。

今回の0.5% 製剤での1,000 mg 反復投与および500 mg×2回/日投与開発時の500 mg 反復投与⁸⁾の薬物動態

Table 11. Pharmacokinetic parameters of 1,000 and 500 mg multiple doses

group	dose (mg)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T1/2 (hr)
non-elderly	500 ^{a)}	21.7	11.0	1.88 ^{c)}
	1,000 ^{b)}	59.42	18.45	2.0 ^{c)}
elderly	1,000 ^{b)}	73.18	25.74	3.0 ^{d)}

^{a)}Jpn. J. Chemother., 1999; 47 (S-1): 141-75.

^{b)}pharmacokinetic parameters of first administration

^{c)}calculated by serum concentration of 0-12 after administration

^{d)}calculated by serum concentration of 0-24 after administration

Table 12. Pharmacokinetic parameters of injectable fluoroquinolones

drug	region	dosage	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUC/day ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T1/2 (hr)
PZFX	Japan	1,000 mg BID	59.42	118.84	18.45	2.0
CPFX	Japan	200 mg BID ^{a)}	6.66	13.32 ^{e)}	2.53	3.5 ^{b)}
	Japan	300 mg BID ^{b)}	7.49	14.98 ^{e)}	3.33	2.6 ^{b)}
	Overseas	400 mg BID ^{c)}	12.7	25.4 ^{e)}	4.56	—
	Overseas	400 mg TID ^{c)}	10.97	32.9 ^{f)}	4.07	—
LVFX	Overseas	500 mg QD ^{d)}	48.3	48.3 ^{g)}	6.2	6.4
	Overseas	750 mg QD ^{d)}	110	110 ^{g)}	11.5	7.5

^{a)}KISO TO RINSHO, 1997; 31, 2433-66

^{b)}KISO TO RINSHO, 1997; 31, 2701-25

^{c)}Physicians' Desk Reference 2009 63rded.: Thomson Reuters, New York, NY, 2008; 2810-23

^{d)}Physicians' Desk Reference 2009 63rded.: Thomson Reuters, New York, NY, 2008; 2416-26

^{e)}AUC/day = AUC \times 2

^{f)}AUC/day = AUC \times 3

^{g)}AUC/day = AUC \times 1

^{h)}T1/2 β

パラメータの比較を Table 11 に示した。健康成人では 500 mg 反復投与に比べて 1,000 mg 反復投与の AUC は約 2.7 倍、Cmax は約 1.7 倍に増加した。なお、今回の 1,000 mg 投与時と 500 mg \times 2 回/日投与開発時の 1,000 mg 投与時の薬物動態パラメータ⁸⁾とは近似していた。

本薬剤 1,000 mg 投与と国内外で汎用されている他の注射用キノロン系薬の薬物動態パラメータ⁹⁻¹²⁾との比較を Table 12 に示した。本薬剤 1,000 mg \times 2 回/日投与による 1 日 AUC および Cmax はそれぞれ 118.84 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ および 18.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。国外の levofloxacin (LVFX) 750 mg 1 日 1 回投与の 1 日 AUC および Cmax は 110 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ および 11.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、本薬剤 1,000 mg \times 2 回/日投与では、1 日 AUC は同様であったが、Cmax は 1.6 倍高値を示した。また、国内の ciprofloxacin (CPFX) 300 mg 1 日 2 回投与の 1 日 AUC および Cmax は 14.98 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ および 3.33 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、本薬剤 1,000 mg \times 2 回/日投与は約 7.9 倍および約 5.5 倍高かった。

0.5% 製剤を用いて発現した有害事象はいずれも既知のものであった。注射部位の有害事象は、健康成人を対象とした反復投与試験では注射部位紅斑が 8 名中 1 名に

1 件、高齢者では 10 名中 5 名に 12 件(血管炎、注射部位蕁麻疹、注射部位疼痛、注射部位紅斑および注射部位そう痒感)みられた。しかし、血管炎については簡便な処置(投与中止後、炎症部位にフルルピプロフェン製剤を 2 回貼付)で消失し、血管炎以外の副作用はいずれも軽度で無処置で消失した。

他の注射用キノロン系薬の臨床第 I 相試験では頭痛・頭重感、注射部位の発赤・血管痛、下痢、腹部不快感等の発現が報告されている⁹⁾。また、キノロン系薬による特有の重大な有害事象として、心電図 QT 間隔の延長、血糖値異常、肝機能異常、中枢神経系障害、光過敏症等が報告されている¹³⁾。1% 製剤で発現した有害事象は Table 10 に示すとおり注射部位の有害事象が主であり、キノロン系薬に特有の重大な有害事象は発現しなかった。注射部位の有害事象が高頻度に発現した主な原因として製剤濃度が 1% と高かったことが推測されたため、従来の市販製剤と同濃度の 0.5% 製剤を用いて注意深く症状・所見を観察することで臨床試験を再開した。その結果、PZFX 0.5% 製剤で発現した有害事象はいずれも既知のものであり、他の注射用キノロン系薬と比べて有害事象の種類および発現頻度に大きな差はみられなかった。ま

た、重篤な有害事象が発現しなかったことから、今後の臨床試験を進めるにあたり、安全性には大きな問題はないと考えた。

以上、PZFX 0.5% 製剤での1,000 mg 反復投与による安全性が確認され、500 mg×2回/日投与開発時の500 mg 反復投与に比べてAUCは約2.7倍、Cmaxは約1.7倍に増加したことより、さらなる臨床的有用性が期待できると考えた。また、本薬剤1,000 mg 反復投与はCmaxが高く、T1/2が短いことより耐性菌発現を防止する可能性が高いことが示唆された。

謝 辞

本試験の遂行に際し、ご尽力いただいた医療法人社団信濃会信濃坂クリニックの藤田雅巳先生および医療法人社団薬川会観音台クリニックの保田国伸先生に深謝いたします。

文 献

- Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T, Takemura H, Tanaka H, Yoshida R, et al: Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant gram-negative rods carrying the metallo- β -lactamase gene *bla*_{IMP}. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2006-11
- 川上小夜子, 斧 康雄, 山本美和, 松村 充, 岡本了一, 井上松久, 他: 帝京大学医学部附属病院におけるcefotaxime 耐性の *Escherichia coli* と *Klebsiella pneumoniae* の検出状況—第1報—. *感染症誌* 1999; 73: 1110-5
- 小松 方, 木下承皓, 佐藤かおり, 山崎勝利, 西尾久明, 浦 敏郎, 他: 近畿地区における *Escherichia coli* および *Klebsiella* spp.以外の腸内細菌科からの extended-spectrum β -lactamase 産生菌の分離調査。日化療会誌 2002; 50: 135-42
- 河野 茂, 柳原克紀, 朝野和典, 鈴嶋慎吾, 出村芳樹, 石崎武志, 他: ペニシリン系またはセフェム系抗菌薬が無効であった呼吸器感染症に対する注射用 ciprofloxacin とカルバペネム系薬の臨床成績の比較。日化療会誌 2004; 52: 309-17
- 宮崎修一, 三嶋廣繁, 森田邦彦: 日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD, 戸塚恭一監修, ユニオンエース, 東京, 2006; 28-31
- 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。 *Chemotherapy* 1991; 39: 687-9, 日化療会誌 1995; 43 (11号巻頭)
- 宮崎修一, 三嶋廣繁, 森田邦彦: 日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD, 戸塚恭一監修, ユニオンエース, 東京, 2006; 40-1
- 中島光好, 梅村和夫, 小菅和仁, 植松俊彦: Pazufloxacin 注射薬の臨床第I相試験。日化療会誌 1999; 47 (S-1): 141-75
- 安永幸二郎, 上野一恵, 渡邊邦友, 東 純一: BAY q 3939 (注射用 Ciprofloxacin) の第I相臨床試験。基礎と臨床 1997; 31: 2433-66
- 東 純一, 山本 勇, 瀬戸米蔵, 丸山一伸, 吉川健一, 奥村一仁, 他: Ciprofloxacin 注射剤 (BAY q 3939) の薬物動態の検討—Ciprofloxacin 300 mg の60分点滴静注による連続投与試験—。基礎と臨床 1997; 31: 2701-25
- Rice T F: Physicians' Desk Reference 2009, 63rd ed. Thomson Reuters, New York, NY, 2008; p. 2810-23
- Rice T F: Physicians' Desk Reference 2009, 63rd ed. Thomson Reuters, New York, NY, 2008; p. 2416-26
- 渡辺 彰: レスピラトリーキノロン系薬開発の経緯。渡辺 彰 監修, レスピラトリーキノロン系薬最前線, ユニオンエース, 東京, 2009; 6-14

Phase I clinical study of high dose pazufloxacin in the healthy non-elderly and elderly subjects

Kyoichi Totsuka

Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawadacho, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

High dose pazufloxacin (PZFX), an injectable fluoroquinolone antimicrobial, was administered to healthy non-elderly and elderly subjects to evaluate pharmacokinetics, safety, and tolerability in a single or multiple doses for a 60-minute drip infusion.

With 1% PZFX, single dose of 1,500 and 2,000 mg, and multiple doses of 1,000 mg twice daily for 5 days were performed. With already marketed 0.5% drug product, multiple doses of 1,000 mg twice daily for 6 days were evaluated in non-elderly and elderly subjects.

In single doses of 1,000, 1,500 and 2,000 mg, linearity was shown between pharmacokinetic parameter C_{max} and dose, but was not between AUC and dose.

With intravenous 1,000 mg drip for 60 minute, AUC of the initial day were $59.42 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ in the healthy non-elderly subjects and $73.18 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ in those 65 years or older. Pharmacokinetic parameters reached the steady state on the day following administration, and accumulation was not observed.

During administration of 1,000 mg of 1% PZFX twice daily, adverse events frequency at the injection site was high, and some adverse events occurred in all subjects, so administering was discontinued two days after start. No serious adverse events were observed, but 1% PZFX was changed to 0.5% PZFX because all subjects discontinued.

When 1,000 mg of 0.5% PZFX was administered twice daily for 6 days, 5 adverse events (drug eruption, abnormal faeces, injection site erythema, and urinary sediment present) were observed in 4 of 8 non-elderly subjects. In elderly subjects, 16 adverse events (abnormal faeces, diarrhoea, injection site erythema, injection site pain, injection site phlebitis, injection site pruritus, and injection site urticaria) were observed in 5 of 10 subjects, but were mild or moderate and not clinically significant, indicating that PZFX was safe and well tolerated.

Above all findings, the safety of 1,000 mg of 0.5% PZFX twice daily for 6 days in non-elderly and elderly subjects was indicated.