

【原著・臨床】

健康成人男性を対象とした levofloxacin 注射剤の第 I 相臨床試験

柴 孝 也¹⁾・深 瀬 広 幸²⁾¹⁾ 東京慈恵会医科大学*²⁾ 財団法人 メディボリス医学研究財団シーピーシークリニック

(平成 22 年 11 月 10 日受付・平成 23 年 2 月 23 日受理)

日本人健康成人男性を対象にキノロン系薬である levofloxacin (LVFX) 注射剤を単回または 1 日 1 回 7 日間反復点滴静注し、薬物動態および安全性を検討した。LVFX の投与量 (点滴時間) は、単回投与試験では、250 mg (60 分)、500 mg (60 分)、750 mg (60 分、90 分)、1,000 mg (120 分) とし、反復投与試験では、500 mg (60 分)、750 mg (90 分) とした。

LVFX 500 mg 単回点滴静注時の C_{max} は $9.79 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-72h} は $52.09 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 8.05 時間であった。LVFX 250 mg、500 mg、750 mg を 60 分間で単回点滴静注すると、 C_{max} は投与量に比例して増加し、 AUC_{0-72h} は投与量比を超えて増加した。投与 72 時間後までの LVFX 累積尿中排泄率は、投与量によらず 83.5~96.7% とほぼ一定であり、投与した薬剤の大部分は未変化体として尿中に排泄された。LVFX 500 mg 1 日 1 回反復点滴静注時の投与 7 日目の薬物動態パラメータは、 C_{max} が $9.97 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} が $54.11 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ が 9.03 時間であった。反復投与 2 日目から 7 日目の投与直前の血漿中 LVFX 濃度は、投与回数によらずほぼ一定に推移し、蓄積性は認められなかった。

単回投与試験および反復投与試験で臨床的に問題となる有害事象は認められず、LVFX 1,000 mg までの単回点滴静注および、750 mg 1 日 1 回 7 日間反復点滴静注までの忍容性が確認された。

Key words: levofloxacin, injection, phase I study, pharmacokinetics

キノロン系薬である levofloxacin (LVFX) は、細菌の DNA 複製に必須の酵素である DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV の活性を阻害することにより抗菌力を発揮し、日本では経口抗菌薬として医療現場で広く使用されている。一方、欧米では経口抗菌薬および注射用抗菌薬として同時に開発され、現在、LVFX 注射剤は約 120 の国または地域で医療の場に供されている。

米国では、LVFX はペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) を含む呼吸器感染症の主要な原因菌をはじめとして、レジオネラ、クラミジア、マイコプラズマなどに対しても適応を有し、呼吸器感染症の第一選択薬の一つに位置づけられている¹⁾。そこで本邦においても、呼吸器感染症の治療において非定型病原体を含む幅広い原因菌に対して適応可能なレスピラトリーキノロン注射薬として、LVFX 注射剤の開発が進められた。

近年、pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づく抗菌薬の適正な用法・用量の設定が求められている。キノロン系薬では、治療効果と最も相関の高い PK-PD パラメータは AUC/MIC であり、呼吸器感染症の主要な原因菌である肺炎球菌に対しては $AUC/MIC > 30$ の場合に十分な臨床効果が得られるとの報告がある²⁾。また、肺炎球菌の耐性化抑制の観点からは $C_{max}/MIC \geq 5$ が望ましいとされてい

る³⁾。

これまでに日本人健康成人男性を対象に LVFX 250~1,000 mg を経口投与した際の薬物動態成績が報告されている⁴⁾。今回、健康成人男性を対象に LVFX 注射剤の単回投与試験および反復投与試験を実施し、薬物動態および安全性を検討した。単回投与試験の LVFX 投与量は、海外で使用頻度の高い 500 mg 1 日 1 回を中心に、250 mg、500 mg、750 mg、1,000 mg とした。単回投与試験で安全性および忍容性を確認した後、500 mg および 750 mg を 1 日 1 回 7 日間点滴静注する反復投与試験を実施した。

I. 対象と方法

本試験は、2004 年 8 月から 2005 年 6 月に、治験実施施設の治験審査委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言および「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第 28 号、平成 9 年 3 月 27 日付) を遵守して実施した。

1. 被験者

単回投与試験、反復投与試験ともに、20 歳以上 45 歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。さらに、単回投与試験では 20 歳以上 45 歳未満の白人健康成人男性も対象とした。試験の目的および方法、予想される臨床上の

*東京都港区西新橋 3-25-8

Table 1. Examination schedule

(A) Single-dose									
Parameter	Day	- 2	- 1	1	2	3	4	8	
Study drug administration				●					
Physical examination			●	●	●	●	●	●	
Weight		●					●	●	
Vital signs (body temperature, blood pressure, pulse rate)			●	●	●			●	
Electrocardiogram			●	●	●			●	
Clinical laboratory tests									
Hematology, chemistry, urinalysis			●		●			●	
Glucose and insulin			●	●	●				
Serum creatinine			●	●	●				
Ccr ^{a)}			●	●	●				
Collection of pharmacokinetic samples									
Blood				●	●	●	●		
Urine			●	●	●	●	●		
Saliva				●	●				
Assessment of adverse events				←—————→					→
Hospitalization		←—————→							

^{a)} Creatinine clearance from 24-hours urine collection.

(B) Multiple-dose													
Parameter	Day	- 2	- 1	1	2, 3	4	5, 6	7	8	9	10	14	
Study drug administration				●	●	●	●	●					
Physical examination			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
Weight		●									●	●	
Vital signs (body temperature, blood pressure, pulse rate)			●	●	●	●	●	●	●	●		●	
Electrocardiogram			●	●	●	●	●	●	●			●	
Clinical laboratory tests													
Hematology, chemistry, urinalysis			●			●			●			●	
Glucose and insulin			●	●		●		●	●			●	
Ccr ^{a)}			●										
Collection of pharmacokinetic samples													
Blood				●	●	●	●	●	●	●	●		
Urine			●	●				●					
Assessment of adverse events				←—————→									→
Hospitalization		←—————→											

^{a)} Creatinine clearance from 24-hours urine collection.

危険性等について文書を用いて十分に説明したうえで、自由意思による試験参加の同意を本人から文書で取得し、その後スクリーニング検査を実施し、試験参加に適切な被験者を選定した。

2. 使用薬剤

被験薬として、LVFXを5%ブドウ糖液に5mg/mLで溶解した製剤を用いた。対照薬として、5%ブドウ糖液

を用いた。なお、LVFX注射剤は淡黄色の澄明な液体であるため、単回投与試験および反復投与試験はプラセボ対照無作為化単盲検試験として実施した。

3. 投与方法

単回投与試験では投与量・点滴時間ごとに、LVFX群8名、プラセボ群4名の計12名とし、反復投与試験では投与量ごとに、LVFX群9名、プラセボ群3名の計12

Table 2. Demographic profiles

	Dose (mg) (Infusion (min))	n	Age (yrs)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	Ccr (mL/min)
(A) Single-dose						
Japanese	250 (60)	8	24.3 ± 5.7 (20, 38)	62.8 ± 4.0 (60.7, 72.4)	21.4 ± 1.3 (19.7, 23.6)	117.6 ± 14.3 (96, 139)
	Placebo (60)	4	23.5 ± 2.4 (21, 26)	59.4 ± 4.3 (54.4, 64.7)	20.7 ± 1.0 (20.1, 22.2)	108.5 ± 13.5 (89, 118)
	500 (60)	8	24.3 ± 6.2 (20, 39)	67.4 ± 4.0 (63.1, 74.1)	22.5 ± 1.5 (20.5, 24.8)	118.8 ± 9.1 (103, 126)
	Placebo (60)	4	23.0 ± 3.6 (20, 28)	57.1 ± 4.8 (53.3, 63.4)	19.3 ± 0.8 (18.7, 20.4)	125.8 ± 5.0 (119, 131)
	750 (60)	8	24.4 ± 6.4 (20, 37)	60.5 ± 4.3 (51.6, 64.2)	21.4 ± 1.6 (19.4, 23.2)	108.1 ± 13.4 (88, 122)
	Placebo (60)	4	23.0 ± 2.8 (21, 27)	64.6 ± 4.5 (59.8, 70.4)	21.5 ± 1.3 (20.0, 22.9)	103.8 ± 22.4 (84, 126)
	750 (90)	8	23.8 ± 3.7 (20, 32)	65.8 ± 6.6 (58.5, 78.2)	22.4 ± 2.1 (19.8, 24.9)	112.9 ± 12.9 (95, 126)
	Placebo (90)	4	25.0 ± 3.4 (21, 29)	62.8 ± 4.3 (58.1, 68.4)	21.7 ± 0.5 (21.2, 22.3)	105.8 ± 14.2 (88, 121)
	1,000 (120)	8	25.0 ± 5.6 (20, 38)	65.3 ± 5.8 (57.1, 74.5)	22.0 ± 1.6 (20.3, 24.9)	109.4 ± 15.4 (81, 130)
	Placebo (120)	4	27.8 ± 8.3 (22, 40)	58.8 ± 1.6 (57.3, 60.5)	20.6 ± 1.2 (19.0, 22.0)	109.3 ± 22.0 (86, 135)
Caucasian	500 (60)	8	30.6 ± 5.1 (24, 40)	80.0 ± 10.8 (64.0, 94.2)	25.5 ± 2.9 (21.1, 29.7)	108.4 ± 10.9 (95, 128)
	Placebo (60)	4	30.8 ± 6.2 (24, 36)	78.5 ± 4.7 (74.4, 83.9)	25.7 ± 1.3 (24.5, 27.3)	100.3 ± 10.2 (92, 115)
(B) Multiple-dose						
Japanese	500 (60)	9	23.6 ± 2.5 (21, 27)	61.2 ± 5.5 (50.8, 69.3)	21.3 ± 1.3 (19.4, 23.1)	123.3 ± 16.4 (93, 142)
	Placebo (60)	3	23.0 ± 2.0 (21, 25)	60.5 ± 5.3 (56.4, 66.5)	20.9 ± 1.4 (19.8, 22.5)	129.3 ± 3.2 (127, 133)
	750 (90)	9	24.1 ± 3.1 (20, 29)	65.1 ± 5.9 (54.0, 75.0)	22.2 ± 1.8 (19.6, 24.9)	120.1 ± 17.9 (85, 143)
	Placebo (90)	3	24.7 ± 6.4 (21, 32)	65.1 ± 3.6 (61.3, 68.4)	21.8 ± 1.4 (20.3, 23.1)	112.0 ± 1.7 (111, 114)

mean ± SD (min, max)

名とした。

単回投与試験の LVFX 投与量 (点滴時間) は、日本人被験者を対象に 250 mg (60 分), 500 mg (60 分), 750 mg (60 分, 90 分), 1,000 mg (120 分), 白人被験者を対象に 500 mg (60 分) 単回点滴静注とし、反復投与試験は、日本人被験者を対象に 500 mg (60 分), 750 mg (90 分) 1 日 1 回 7 日間反復点滴静注とした。単回投与試験の初回投与量は 250 mg とし、安全性を確認した後に順次増量した。

4. 検査および調査項目

1) 試験スケジュール

単回投与試験、反復投与試験ともに、治験薬投与 2 日前より被験者を入院させ、各試験のスケジュール (Table 1) に従い、検体採取、検査および安全性の確認を行った。

投与終了 3 日後 (反復投与試験では最終投与終了 3 日後) に安全性に問題がないことを確認して退院させ、投与終了 7 日後 (反復投与試験では最終投与終了 7 日後) に事後検査を実施した。

2) 薬物動態用検体の採取および測定方法

単回投与試験では血漿中、血漿限外濾過液中、尿中、唾液中の LVFX 濃度を測定した。また、血漿限外濾過液中と血漿中の LVFX 濃度比を算出し、各時点ごとの蛋白結合率を算出した。反復投与試験では血漿中および尿中の LVFX 濃度、投与 7 日目の血漿中および尿中の LVFX 主要代謝物である脱メチル体、N-オキサイド体の濃度を測定した。

血液は、単回投与試験では点滴開始直前、点滴開始 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72 時間

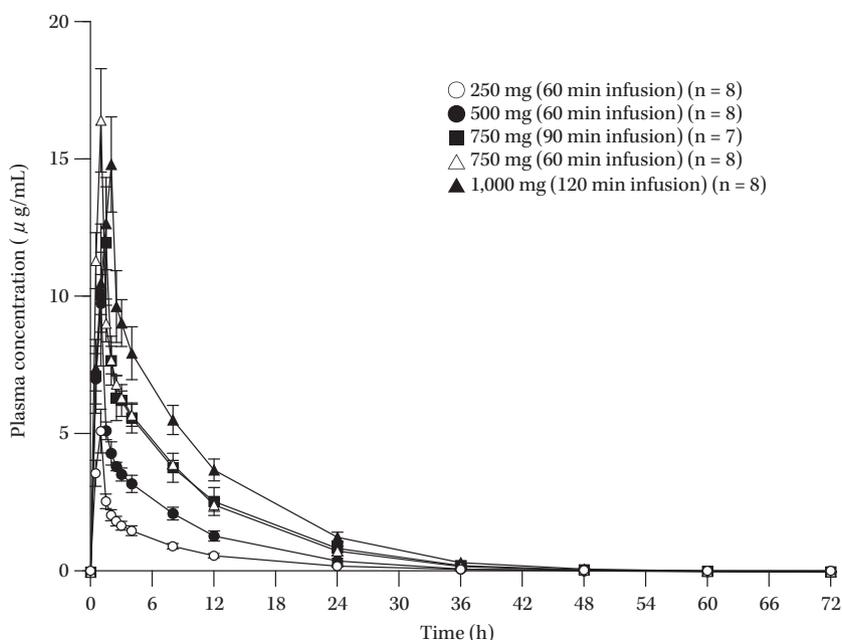


Fig. 1. Plasma concentration-time profiles of LVFX after a single intravenous infusion. (Mean \pm SD)

後に、反復投与試験では1日目は点滴開始直前、点滴開始0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 8, 12時間後、2~6日目は点滴開始直前、点滴終了時、7日目以降は点滴開始直前、点滴開始0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72時間後に採取した。

尿は、単回投与試験では点滴開始24時間前~点滴開始直前、点滴開始0~4, 4~8, 8~12, 12~24, 24~36, 36~48, 48~72時間、反復投与試験では投与前日の点滴開始24時間前~点滴開始直前、1日目と7日目の点滴開始0~24時間に分けて蓄尿した。

唾液は単回投与試験の、点滴開始直前、点滴開始1, 2, 3, 4, 8, 12, 24時間後に採取した。

採取した検体は、サンプル処理を行い、 -20°C で遮光保存した。LVFX濃度はHPLC法⁵⁾、LVFX代謝物濃度は液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析(LC/MS/MS)法により集中測定機関(三菱化学メディエンス株式会社)で測定した。なお、唾液中LVFX濃度、血漿中代謝物濃度、尿中代謝物濃度測定時の定量下限はそれぞれ0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1 ng/mL、0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、真度はいずれも $\pm 15\%$ 以内、精度はいずれも15%以内であった。

3) 安全性に関する調査

治験薬投与から事後検査までに起こったあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査値の異常を含む)を有害事象として調査し、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象を副作用とした。

反復投与試験では、12誘導心電図を1日目と7日目の点滴開始直前、点滴開始0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 8,

12, 23時間後、および初回投与前日の対応する同一時刻に測定した。

5. 統計解析

1) 薬物動態

薬物動態の解析には、ノンコンパートメント解析法を使用した。解析はWinNonlinを用いて被験者ごとに C_{max} 、投与24時間後の血漿中濃度($C_{24\text{h}}$)、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 、 $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ 、 $\text{AUC}_{0-\text{infinity}}$ ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$)、全身クリアランス(CL_t)、終末相分布容積(V_z)、腎クリアランス(CL_r)、累積尿中排泄率を求め、各投与群ごとに要約統計量を算出した。AUCは線形台形法により算出した。

単回投与試験の500 mg群では、血漿蛋白結合率および唾液中と血漿中のLVFX濃度比を算出した。

単回投与試験では、LVFX投与量250~750 mg(60分)での C_{max} および $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ の用量比例性を検討するため、パラメータを反応変数Y、投与量を説明変数Xとするパワー曲線 $Y = \alpha X^{\beta}$ を仮定し、 β の点推定値および95%信頼区間を算出した。

反復投与試験では、投与7日目と1日目のLVFXの C_{max} 、 $C_{24\text{h}}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ を比較した。また、投与7日目のLVFXの主要代謝物と未変化体の血漿中濃度の比および尿中排泄率の比を算出した。

2) 安全性

単回投与試験、反復投与試験ともに、報告された有害事象および副作用名は、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J version 7.1, 8.0)に読み替え、発現頻度を集計した。

反復投与試験では、QT間隔をBazett法($\text{QTcB} = \text{QT}/$

Table 3. LVFX pharmacokinetic parameters estimated from single-dose study

(A) Japanese									
Dose (mg) (Infusion (min))	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-72h} (μg · h/mL)	AUC _{0-inf} (μg · h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _t (L/h)	V _z (L)	CL _r (L/h)
250 (60)	8	5.09 ± 0.80	1.00 ± 0.00	23.36 ± 2.91	23.45 ± 2.94	8.24 ± 2.56	10.80 ± 1.30	127.14 ± 37.45	10.40 ± 1.80
500 (60)	8	9.79 ± 1.05	1.00 ± 0.00	51.96 ± 4.96	52.09 ± 4.99	8.05 ± 1.54	9.69 ± 1.09	111.10 ± 15.51	9.10 ± 0.93
750 (60)	8	16.45 ± 1.88	1.00 ± 0.00	92.95 ± 4.31	93.12 ± 4.28	8.83 ± 2.54	8.07 ± 0.37	103.63 ± 34.09	7.20 ± 0.65
750 (90)	7	12.03 ± 2.06	1.43 ± 0.19	90.93 ± 13.75	91.12 ± 13.84	7.70 ± 0.66	8.41 ± 1.36	93.14 ± 16.01	7.04 ± 1.23
1,000 (120)	8	14.85 ± 1.73	2.00 ± 0.00	127.63 ± 12.00	127.85 ± 11.97	7.87 ± 1.04	7.88 ± 0.76	90.09 ± 18.85	7.48 ± 1.13
(B) Caucasian									
500 (60)	8	6.84 ± 1.08	1.00 ± 0.00	51.69 ± 7.30	51.98 ± 7.32	9.99 ± 1.90	9.80 ± 1.43	142.85 ± 41.84	8.03 ± 1.00

mean ± SD

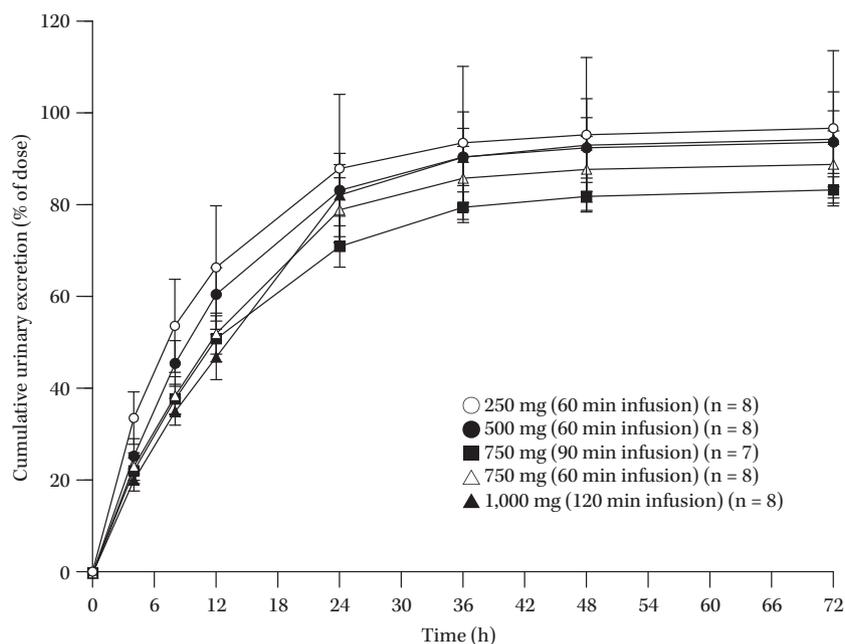


Fig. 2. Cumulative urinary excretion of LVFX after a single intravenous infusion. (Mean ± SD)

RR^{0.5}), Fridericia 法 ($QTcF = QT/RR^{0.33}$) で補正し、投与 1 日目および 7 日目にその絶対値が 450 msec, 480 msec, 500 msec を超えた被験者数, およびベースライン (初回投与前日の同一時刻の値) からの変化量が 30 msec, 60 msec 以上の被験者数を集計した。12 誘導心電図の QT 間隔および RR 間隔は治験責任医師が判読した。

II. 結 果

1. 被験者背景

単回投与試験は日本人健康成人男性 60 例 (投与量・点

滴時間ごとに各 12 例), 白人健康成人男性 12 例を, 反復投与試験は日本人健康成人男性 24 例 (投与量ごとに各 12 例) を組み入れた。組み入れた被験者数, 被験者背景を投与量・点滴時間別に Table 2 に示す。

単回投与試験および反復投与試験ともに, 日本人の被験者では, LVFX 群とプラセボ群間に明らかな背景の差は認められなかった。単回投与試験の LVFX 500 mg 群では, 体重の平均値が日本人で 67.4 kg, 白人で 80.0 kg であり, 白人で重い傾向にあった。

なお, 単回投与試験では LVFX 750 mg (90 分) 群の被

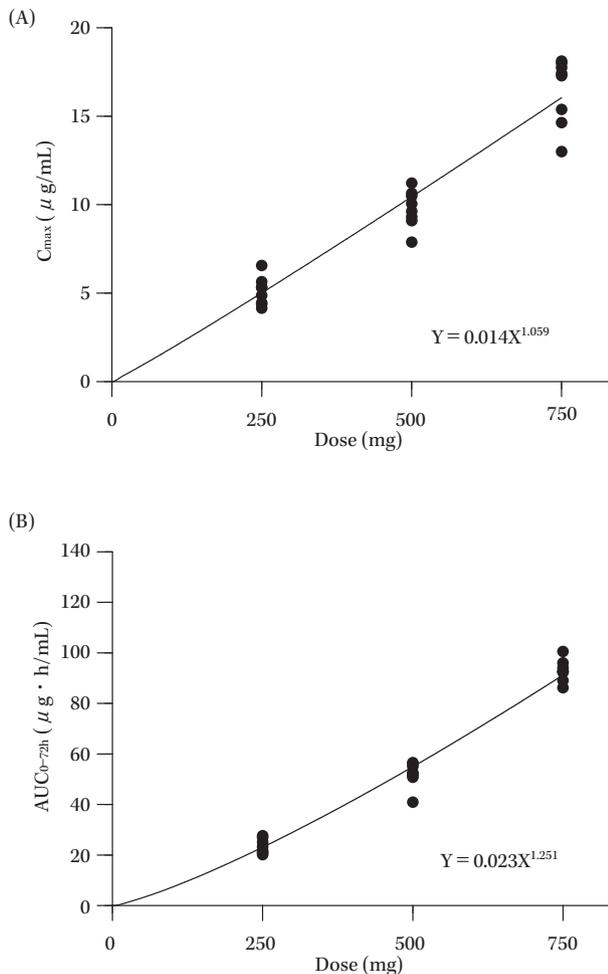


Fig. 3. Dose vs pharmacokinetic parameters of LVFX following a single 60-minute intravenous infusion.

(A) Dose vs C_{max} , (B) Dose vs AUC_{0-72h}

Filled circles represent individual values of pharmacokinetic parameters (250 mg: $n=8$, 500 mg: $n=8$, 750 mg: $n=8$). X means dose, and Y means parameter.

験者1例が点滴装置の不具合のため、反復投与試験ではLVFX 500 mg群の被験者1例が投与1日目に発現した中等度の注射部位そう痒感および軽度の注射部位紅斑のため、いずれも治験を中止しており、当該被験者は薬物動態解析から除外した。

2. 薬物動態

1) 単回投与試験

(1) 薬物動態

LVFXの単回点滴静注では、いずれの投与群でも点滴終了時点で最高血漿中濃度に到達し、その後速やかに消失した(Fig. 1)。 $t_{1/2}$ はLVFXの投与量・点滴時間によらず7.70~8.83時間とほぼ一定であった(Table 3)。また、投与終了72時間後までのLVFXの累積尿中排泄率はLVFXの投与量・点滴時間によらず83.5~96.7%とほぼ一定であり(Fig. 2)、投与量の大部分は未変化体として尿中に排泄された。一方、 CL_r は、250 mg群で10.40 L/h、

500 mg群で9.10 L/h、750 mg(60分)群で7.20 L/hと投与量の増加に伴い低下する傾向が認められたが、750 mg以上の投与量では同程度であった(Table 3)。

日本人健康成人男性にLVFX 500 mg単回点滴静注時の C_{max} は $9.79 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-inf} は $52.09 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は8.05時間であった(Table 3)。日本人と白人被験者の薬物動態パラメータを比較すると、 C_{max} は日本人が高く、 AUC_{0-inf} はほぼ同様であった。また、点滴開始後1~12時間の平均血漿蛋白結合率は、日本人で29.1~32.8%、白人で18.4~25.6%であり、ほぼ一定に推移した。

(2) 用量比例性

C_{max} および AUC_{0-72h} の用量比例性をパワーモデルで検討した結果、 C_{max} では β の点推定値は1.059、95%信頼区間は0.935~1.183であり、投与量に比例した上昇であった(Fig. 3A)。一方、 AUC_{0-72h} では β の点推定値は1.251、95%信頼区間は1.157~1.345であり、投与量の比以上の上昇であった(Fig. 3B)。

(3) 唾液への移行性

点滴開始後1~24時間の平均唾液中薬物濃度/血漿中薬物濃度比は、0.72~1.03であった。

2) 反復投与試験

(1) 未変化体の薬物動態

LVFX 500 mg 1日1回反復点滴静注時の投与7日目の薬物動態パラメータは、 C_{max} が $9.97 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} が $54.11 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ が9.03時間(Table 4)、投与24時間後までの累積尿中排泄率が79.3%であった。血漿中LVFX濃度は投与回数によらずほぼ一定の挙動を示し(Fig. 4)、投与7日目と1日目の C_{max} 、 C_{24h} 、 AUC_{0-24h} の比は、それぞれ1.00、1.32、1.12であった。750 mgの反復点滴静注時も同様の結果であった。

(2) 代謝物の薬物動態

LVFX 500 mg反復点滴静注時の脱メチル体濃度、*N*-オキサイド体濃度と未変化体濃度との比は、 C_{max} が0.003~0.004、 AUC_{0-24h} が0.01、投与24時間後までの累積尿中排泄率が0.01であり、血漿中および尿中のLVFX代謝物濃度は未変化体濃度と比較して低値であった。また、LVFX主要代謝物の $t_{1/2}$ は6.5~8.4時間であり、未変化体と同様であった。

3. 安全性

1) 単回投与試験

有害事象は日本人被験者のLVFX群40例中2例に、プラセボ群20例中2例に認められ、白人被験者12例では認められなかった。有害事象の内訳は、発熱(250 mg群で1例)、C-反応性蛋白増加(250 mg群で1例)、血中インスリン増加(750 mg(60分)群で1例)、頭痛(プラセボ群で1例)、血中ブドウ糖減少(プラセボ群で1例)であった。このうち副作用は、血中インスリン増加(750 mg(60分)群で1例)および頭痛(プラセボ群で1例)であった。いずれの副作用も軽度であり、無処置で回復

Table 4. LVFX pharmacokinetic parameters estimated from multiple-dose study

Dose (mg) (Infusion (min))	Day	n	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (h)	C _{24h} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)	CL _t (L/h)	V _z (L)	CL _r (L/h)
500 (60)	1	8	10.00 ± 1.51	1.0 ± 0.0	0.39 ± 0.10	48.14 ± 5.53	—	—	—	—
	7	8	9.97 ± 1.88	1.0 ± 0.0	0.52 ± 0.14	54.11 ± 6.41	9.03 ± 1.12	9.35 ± 1.09	122.50 ± 24.77	7.41 ± 0.95
750 (90)	1	9	11.72 ± 1.27	1.5 ± 0.0	0.80 ± 0.18	77.69 ± 8.78	—	—	—	—
	7	9	12.53 ± 1.35	1.5 ± 0.0	1.08 ± 0.28	93.25 ± 10.88	8.49 ± 1.39	8.15 ± 0.99	100.40 ± 24.82	6.92 ± 1.01

mean \pm SD

— : Not calculated

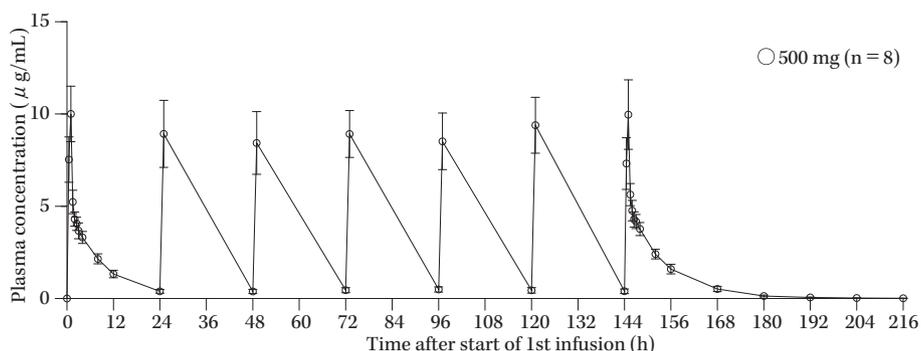


Fig. 4. Plasma concentration-time profiles of LVFX after multiple intravenous infusions at 500 mg once daily.
(Mean \pm SD)

した。なお、血中インスリン増加を発現した被験者の血糖値は観察期間を通じて基準値(80~112 mg/dL)範囲内であった。また、臨床的に異常と判断された心電図波形、バイタルサインの変動は認められなかった。

2) 反復投与試験

有害事象はLVFX群18例中9例に認められ、プラセボ群6例では認められなかった。有害事象の内訳は、注射部位紅斑(500 mg群で4例、750 mg群で4例)、注射部位そう痒感(500 mg群で4例、750 mg群で4例)、注射部位疼痛(500 mg群で1例)、急性扁桃炎(750 mg群で1例)、下痢(750 mg群で1例)、蕁麻疹(750 mg群で1例)であった。急性扁桃炎(750 mg群で1例)を除くすべての事象が副作用であった。副作用の重症度は、1例に認められた中等度の注射部位そう痒感を除きいずれも軽度であった。中等度の注射部位そう痒感と軽度の注射部位紅斑を発現した1例(500 mg群)が投与を中止した。また、処置を要したのは蕁麻疹のみであり、それ以外の副作用は無処置にて回復した。注射部位に関する副作用は、いずれも局所的で一過性の事象であり、点滴終了5分後から約1時間後までにすべての事象が消失した。なお、臨床的に異常と判断された臨床検査値、バイ

タルサインの変動は認められなかった。

12誘導心電図の各測定時点でQTcBの絶対値が450 msecを超えた被験者はプラセボ群に1例認められ、480 msecを超えた被験者は認められなかった。QTcFでは450 msecを超えた被験者は認められなかった。また、ベースラインからの差が30 msec以上であった被験者はQTcBでは500 mg群で1例、750 mg群で5例、プラセボ群で3例であり、QTcFでは500 mg群で1例、750 mg群で3例、プラセボ群で2例であった。ベースラインからの差が60 msec以上であった被験者は、QTcBでは750 mg群で1例、プラセボ群で1例であり、QTcFでは認められなかった。なお、いずれの投与群でも心電図の波形に臨床的な異常所見は認められなかった。

III. 考 察

LVFX 250~750 mg (60分)単回点滴静注時の用量比例性を検討した結果、C_{max}は投与量に比例して増加し、AUC_{0-24h}は投与量比を超えて増加した(Fig. 3)。また、単回投与試験では、投与終了72時間後までに投与量の大部分が未変化体として尿中に排泄されたが、CL_tは250~750 mg群では投与量の増加に伴い低下し、750~1,000 mg群では一定になる傾向が認められた(Table 3)。な

お、LVFX 250~1,000 mg 単回経口投与時にも同様の傾向が報告されている⁴⁾。LVFX の腎排泄には、糸球体濾過および尿細管分泌の過程が考えられている⁶⁾。したがって、日本人健康成人男性で AUC_{0-72h} が投与量の増加以上に上昇した原因は、LVFX の腎排泄過程での腎尿細管分泌の飽和による可能性が考えられた。一方、反復投与試験では、投与 2 日目以降の投与前直前の血漿中 LVFX 濃度は、いずれの投与群でもほぼ一定に推移しており、投与 2 日目で血漿中 LVFX 濃度は定常状態に達していると考えられた (Fig. 4)。また、反復投与 7 日目と 1 日目の薬物動態パラメータを比較した結果、反復投与による薬物動態の変化は認められず、蓄積性はないものと考えられた (Table 4)。

LVFX 500 mg 単回点滴静注時の薬物動態パラメータを日本人と白人で比較すると、日本人の C_{max} で高い傾向があり、AUC は同程度であった (Table 3)。LVFX 注射剤の母集団薬物動態解析の結果、中心コンパートメントの分布容積および末梢コンパートメントの分布容積に対する体重の影響が認められ、体重の低下に伴い C_{max} 前後の血漿中薬物濃度が上昇した⁷⁾。単回投与試験では白人で体重が重い傾向であり、日本人と白人の C_{max} の差は体重の差に起因する可能性が考えられた。

単回投与試験での LVFX 500 mg 点滴静注時の *ex vivo* 血漿蛋白結合率は高くはなく、LVFX と血漿蛋白との結合に起因する薬物相互作用が問題となる可能性は低いと考えられる。また、反復投与 7 日目の V_z は各投与群で約 100 L であり、循環血漿量を考慮すると、LVFX が各組織に分布していることが示唆された (Table 4)。単回投与試験で得られた LVFX の血漿中濃度に対する唾液中濃度の比は、同系統の注射用キノロン系薬である ciprofloxacin で報告されている濃度比と同様であった⁸⁾。

日本人健康成人男性 9 名を対象に LVFX 500 mg 単回経口投与した際の C_{max} は $7.35 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-inf} は $58.02 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と報告されている⁴⁾。今回報告した注射剤の単回点滴静注時の成績と比較すると、 C_{max} は注射剤で高い傾向であり、 AUC_{0-inf} は同程度であった。なお、注射剤および経口剤の母集団薬物動態パラメータを用いて検討した結果、呼吸器感染症患者での経口剤のバイオアベイラビリティは 98% と推定された⁷⁾。

単回投与試験および反復投与試験で認められた副作用は、いずれも非重篤であり、中等度の注射部位そう痒感 (1 例) を除きいずれも軽度であった。また、今回報告した 2 試験では、用量依存的な副作用発現の増加傾向や、QTcB、QTcF の明確な延長傾向は認められなかった。

反復投与試験で 18 例中 8 例に認められた注射部位に関する副作用は、全身反応や随伴症状を伴わず局所的で一過性の反応であり、無処置にて速やかに回復した。これらの事象の発現日や発現回数等の発現状況は被験者によりさまざまであり、投与を重ねるごとに症状が強くな

るものではなかった。したがって、本試験で認められた注射部位反応が即時型アレルギー反応等の前駆症状である可能性はきわめて低く、臨床的に許容しえる範囲内であると考えられた。

2004 年および 2007 年の肺炎球菌臨床分離株に対する LVFX の MIC_{90} 値は $1 \mu\text{g/mL}$ であり^{9,10)}、単回投与試験で得られた薬物動態パラメータ (Table 3) から AUC/MIC_{90} を算出すると、LVFX 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1,000 mg 投与時にそれぞれ 23.45, 52.09, 91.12, 127.85 であり、500 mg 以上の投与群で $AUC/MIC > 30$ であった。また、 C_{max}/MIC_{90} はそれぞれ 5.09, 9.79, 12.03, 14.85 であり、すべての群で $C_{max}/MIC \geq 5$ であり、治療効果、耐性化抑制の双方を考えた場合、 AUC/MIC_{90} 、 C_{max}/MIC_{90} ともにターゲット値を達成するには 500 mg 以上の投与が必要であると考えられた。一方、安全性の面では、今回の検討ではキノロン系薬のクラスエフェクトである痙攣、低血糖、および心電図 QT 間隔延長等は発現せず問題とならなかったものの、他のキノロン系薬で濃度依存的に発現すると報告されており¹¹⁾、必要以上に用量を高くするのは好ましくないと考えられる。したがって、有効性および安全性の観点から用法・用量を LVFX 500 mg 1 日 1 回 (点滴時間 60 分) と考えた。

以上より、日本人健康成人男性における LVFX 250~1,000 mg 単回点滴静注時および 500~750 mg 1 日 1 回 7 日間反復点滴静注時の安全性および忍容性が確認された。また、PK-PD の検討結果より、LVFX 500 mg 1 日 1 回投与は臨床的に有用性が期待できる用法・用量であると考えられる。

文 献

- 1) Mandell L A, Wunderink R G, Anzueto A, Bartlett J G, Campbell G D, Dean N C, et al: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44(Suppl 2): S27-72
- 2) Nightingale C H, Grant E M, Quintiliani R: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. Chemotherapy 2000; 46(Suppl 1): 6-14
- 3) Madaras-Kelly K J, Demasters T A: In vitro characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against Streptococcus pneumoniae. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 37: 253-60
- 4) 柴 孝也, 深瀬広幸, 杉山 篤: 健康成人男性および高齢男性を対象とした levofloxacin 250~1,000 mg の第 I 相臨床試験. 日化療会誌 2009; 57 (S-2): 1-11
- 5) Okazaki O, Aoki H, Hokusui H: High-performance liquid chromatographic determination of (S)-(-)-ofloxacin and its metabolites in serum and urine using a solid-phase clean-up. J Chromatogr 1991; 563: 313-22
- 6) Fish D N, Chow A T: The clinical pharmacokinetics

- of levofloxacin. Clin Pharmacokinet 1997; 32: 101-19
- 7) 谷川原祐介, 清水貴子, 戸塚恭一: Levofloxacin 注射剤の母集団薬物動態/薬力学解析。日化療会誌 2011; 59 (S-1): 55-64
 - 8) Brunner M, Stabeta H, Möller J G, Schrolnberger C, Erovic B, Hollenstein U, et al: Target site concentrations of ciprofloxacin after single intravenous and oral doses. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3724-30
 - 9) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 舘田一博: レボフロキサシンサーベイランスグループ: 2004 年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2006; 59: 428-51
 - 10) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 舘田一博, 岩田守弘: レボフロキサシンサーベイランスグループ: 2007 年に全国 72 施設から分離された臨床分離株 12,919 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2009; 62: 346-70
 - 11) 堀 誠治: レスピラトリーキノロンの安全性—痙攣, 低血糖, QT 延長を中心に—。化学療法の領域 2007; 23: 133-40

Phase I study of intravenous levofloxacin in healthy adult male volunteers

Kohya Shiba¹⁾ and Hiroyuki Fukase²⁾

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

²⁾ CPC Clinic, Medipolis Medical Research Institute

We evaluated the pharmacokinetics and safety of intravenous levofloxacin (LVFX), a quinolone antimicrobial agent, administered intravenously as single or multiple doses once daily for 7 days in healthy Japanese adult male volunteers. Single dose LVFX infusion time was 250 mg (60 minutes), 500 mg (60 minutes), 750 mg (60 or 90 minutes), or 1,000 mg (120 minutes) and multiple dose 500 mg (60 minutes) or 750 mg (90 minutes).

Following a single intravenous dose of LVFX 500 mg, C_{\max} was 9.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 52.09 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, and $t_{1/2}$ 8.05 hours. C_{\max} increased dose-proportionally and $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ extra-dose-proportionally, with single LVFX doses over a range of 250–750 mg in 60-minute infusion. Cumulative LVFX urinary excretion at 72 hours was similar regardless of dose, in a range of 83.5–96.7%. LVFX was excreted largely unchanged in urine. On day 7 after once-daily multiple intravenous doses of LVFX 500 mg, C_{\max} was 9.97 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 54.11 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, and $t_{1/2}$ 9.03 hours. With repeated dosing, the plasma LVFX concentration immediately before dosing remained essentially unchanged on days 2–7, with no drug accumulation seen.

No clinically significant adverse events were reported. Intravenous LVFX was well tolerated at doses up to 1,000 mg when administered as a single dose and up to 750 mg when administered as once-daily multiple doses for 7 days.