

## 1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析に使用した試験の一覧を表 2.7.2.1-7 に示す。

第 III 相試験＜呼吸器感染症オープン＞において母集団薬物動態解析を行い、患者における薬物動態を検討した。また、PK/PD パラメータとして、ニューキノロン系抗菌薬の有効性と相関することが報告されている  $C_{max}/MIC$  および  $AUC_{0-24h}/MIC$  を算出した。

表 2.7.2.1-7 母集団薬物動態解析に使用した試験一覧

| 試験名<br>添付資料番号（試験計画番号）                                  | 試験課題名                                             |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 第 I 相試験<br>5.3.3.1-1 (DU6859-01)                       | DU-6859 第 I 相臨床試験 <sup>a)</sup>                   |
| 第 I 相試験＜50 mg、1 日 2 回＞<br>5.3.3.1-2 (DU6859-02)        | DU-6859 第 I 相臨床試験（追加試験，ステップ 6）                    |
| 第 I 相試験＜100 mg、1 日 2 回＞<br>5.3.3.1-3 (DU6859a-05)      | DU-6859a 第 I 相臨床試験（追加試験，ステップ 7）                   |
| 腎機能障害者 PK 試験<br>5.3.3.2-1 (DU6859a-37)                 | DU-6859a 臨床薬理試験<br>－腎機能障害者における DU-6859a の体内動態の検討－ |
| 高齢者 PK 試験<br>5.3.3.3-1 (DU6859a-19)                    | 高齢者における DU-6859a の Pharmacokinetics に関する研究        |
| 高齢者・非高齢者 PK 試験<br>5.3.3.3-2 (DU6859a-28)               | DU-6859a 臨床薬理試験－高齢者における体内動態の検討－                   |
| 第 III 相試験＜呼吸器感染症オープン＞<br>5.3.5.2 (5 群) -1 (DU6859a-44) | DU-6859a 第 III 相臨床試験<br>－呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験－      |

a : 3 mg 群と 10 mg 群は除外

## 2. 個々の試験結果の要約

### 2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

#### 2.1.1 CYP 代謝阻害

.....添付資料番号 4.2.2.6-1

バキュロウイルス系ヒト CYP 発現系ミクロソームを用いて、各種 CYP に及ぼすシタフロキサシンの影響を検討した (2.6.4.7.1 薬物代謝酵素チトクロム P450 (CYP) に及ぼす影響の項参照)。

シタフロキサシンはヒト肝 CYP1A に対し阻害作用を示した。テオフィリン 3 位脱メチル化反応 (1-methylxanthine 生成) における  $K_i$  値は CYP1A1、CYP1A2 に対してそれぞれ 91.3  $\mu\text{M}$ 、611  $\mu\text{M}$  であった。また、テオフィリン 8 位水酸化 (1,3-dimethyluric acid 生成) における  $K_i$  値は CYP1A1、CYP1A2 に対してそれぞれ 395  $\mu\text{M}$ 、943  $\mu\text{M}$  であった。一方、その他の CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 および CYP3A4 に対する  $\text{IC}_{50}$  値は 1000  $\mu\text{M}$  以上で、阻害活性は認められなかった。

#### 2.1.2 蛋白結合

.....添付資料番号 4.2.2.3-3～4

*In vitro* における  $^{14}\text{C}$  標識シタフロキサシンのヒトの血漿蛋白結合率を限外ろ過法にて検討した (2.6.4.4.2 *In vitro* 試験の項参照)。

*In vitro* における  $^{14}\text{C}$  標識シタフロキサシンの血漿蛋白結合率は 59.0%～62.6%であり、検討した濃度範囲 (0.4～10  $\mu\text{g/mL}$ ) で血漿蛋白結合率はほぼ一定であり、濃度依存性は認められなかった。

#### 2.1.3 血球への分布

.....添付資料番号 4.2.2.3-5～6

*In vitro* における  $^{14}\text{C}$  標識シタフロキサシンのヒト血球への分布率を検討した (2.6.4.4.5 血球への分布の項参照)。

*In vitro* における  $^{14}\text{C}$  標識シタフロキサシンの血球への分布率は 48.1%～52.5%であり、シタフロキサシンの血球への分布が示された。検討した濃度範囲 (0.4～10  $\mu\text{g/mL}$ ) で濃度依存的な変動は認められなかった。

## 2.2 第Ⅰ相臨床試験

## 2.2.1 パイロットスタディ 1、2、ステップ 1～5（第Ⅰ相試験）

.....添付資料番号 5.3.3.1-1

## 2.2.1.1 パイロットスタディ

シタフロキサシン 3 mg または 10 mg を健康成人男性各 2 名に空腹時単回投与した時の血清中濃度を測定した。 $t_{\max}$  は投与後 1～2 時間であり、 $C_{\max}$  の平均はそれぞれ 0.04  $\mu\text{g/mL}$  および 0.10  $\mu\text{g/mL}$  であった。投与後 24 時間までの累積尿中排泄率はそれぞれ 86.2% および 82.3% であった。

## 2.2.1.2 単回投与（ステップ 1～4）

## 2.2.1.2.1 血清中濃度

空腹時単回投与時の血清中濃度推移を図 2.7.2.2-1 および図 2.7.2.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。

シタフロキサシン 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg を健康成人男性に空腹時単回投与した時の血清中濃度は用量に比例して上昇し、いずれの用量においても  $t_{\max}$  は投与後 1.0～1.3 時間であった。 $t_{1/2}$  は 5.2～6.2 時間であった。

対数変換した  $\text{AUC}_{0-\infty}$  と  $C_{\max}$  を対数変換した投与量に対して直線回帰した結果、回帰直線の傾きとその 95%CI は、それぞれ 0.998 (0.879, 1.117) および 0.918 (0.796, 1.041) となり、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 $C_{\max}$  いずれにも用量比例性が認められた。

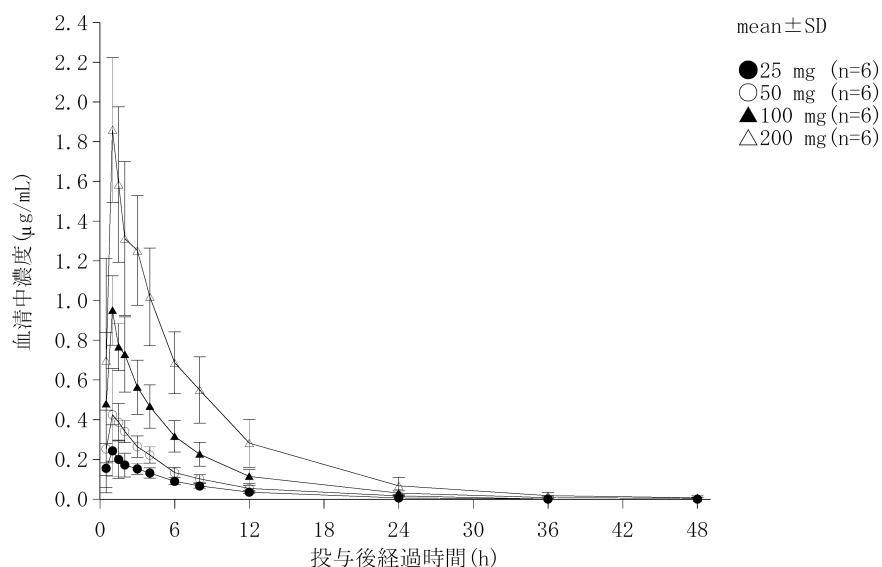


図 2.7.2.2-1 空腹時単回投与時の血清中濃度推移（普通軸）：第Ⅰ相試験

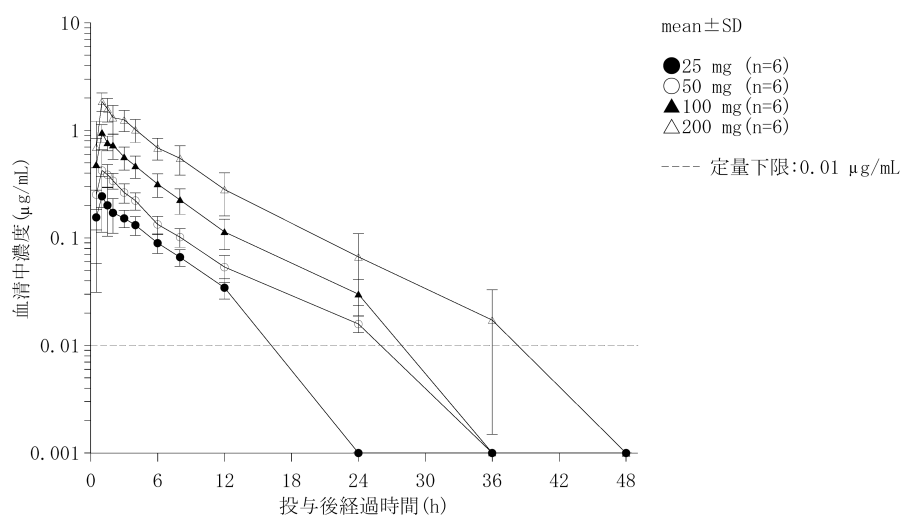


図 2.7.2.2-2 空腹時単回投与時の血清中濃度推移（片対数軸）：第Ⅰ相試験

表 2.7.2.2-1 空腹時単回投与時の薬物動態パラメータ（血清）：第Ⅰ相試験

(ノンコンパートメント解析)

| 投与量    | 被験者数 | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{max}$<br>(h) | $t_{1/2}$<br>(h) | $AUC_{0-\infty}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | $MRT_{0-24h}$<br>(h) | $Vd_z/F$<br>(L/kg) | $CL_t/F$<br>(mL/min) |
|--------|------|-----------------------------------|------------------|------------------|-------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| 25 mg  | 6    | 0.29                              | 1.3              | 5.2              | 1.52                                                  | 5.4                  | 1.8                | 284                  |
|        |      | 0.08                              | 0.9              | 1.1              | 0.31                                                  | 1.6                  | 0.3                | 54                   |
| 50 mg  | 6    | 0.51                              | 1.2              | 6.2              | 2.62                                                  | 5.9                  | 2.8                | 327                  |
|        |      | 0.14                              | 0.5              | 0.4              | 0.52                                                  | 0.5                  | 0.5                | 57                   |
| 100 mg | 6    | 1.00                              | 1.2              | 5.7              | 5.55                                                  | 5.8                  | 2.5                | 313                  |
|        |      | 0.14                              | 0.5              | 0.7              | 1.22                                                  | 0.5                  | 0.7                | 72                   |
| 200 mg | 6    | 1.86                              | 1.0              | 5.2              | 12.04                                                 | 6.2                  | 2.1                | 293                  |
|        |      | 0.36                              | 0.0              | 0.7              | 3.26                                                  | 0.7                  | 0.2                | 76                   |

上段：Mean 下段：SD

薬物動態に及ぼす食事の影響を表 2.7.2.2-2 および図 2.7.2.2-3 に示す。

同一被験者にシタフロキサシン 100 mg を空腹時および食後に単回投与し、薬物動態パラメータを比較した。その結果、 $C_{max}$  および  $AUC_{0-\infty}$  に有意な差を認めなかった。

表 2.7.2.2-2 単回投与時の薬物動態パラメータ（食事の影響）：第Ⅰ相試験

(ノンコンパートメント解析)

| 投与量             | 被験者数 | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>0-inf</sub><br>(μg・h/mL) | MRT <sub>0-24h</sub><br>(h) | Vd <sub>z</sub> /F<br>(L/kg) | CL <sub>t</sub> /F<br>(mL/min) |
|-----------------|------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 100 mg          | 6    | 1.00                        | 1.2                     | 5.7                     | 5.55                              | 5.8                         | 2.5                          | 313                            |
| 空腹時             |      | 0.14                        | 0.5                     | 0.7                     | 1.22                              | 0.5                         | 0.7                          | 72                             |
| 100 mg          | 6    | 0.88                        | 2.0                     | 5.5                     | 5.81                              | 6.4                         | 2.3                          | 298                            |
| 食後              |      | 0.31                        | 0.8                     | 0.5                     | 1.31                              | 0.5                         | 0.3                          | 61                             |
| 対応ある t 検定 (P 値) |      | 0.3944                      | 0.0625 <sup>a)</sup>    | N.T.                    | 0.6002                            | N.T.                        | N.T.                         | N.T.                           |

上段：Mean 下段：SD N.T.：検討せず

a：Wilcoxon 符号付順位検定

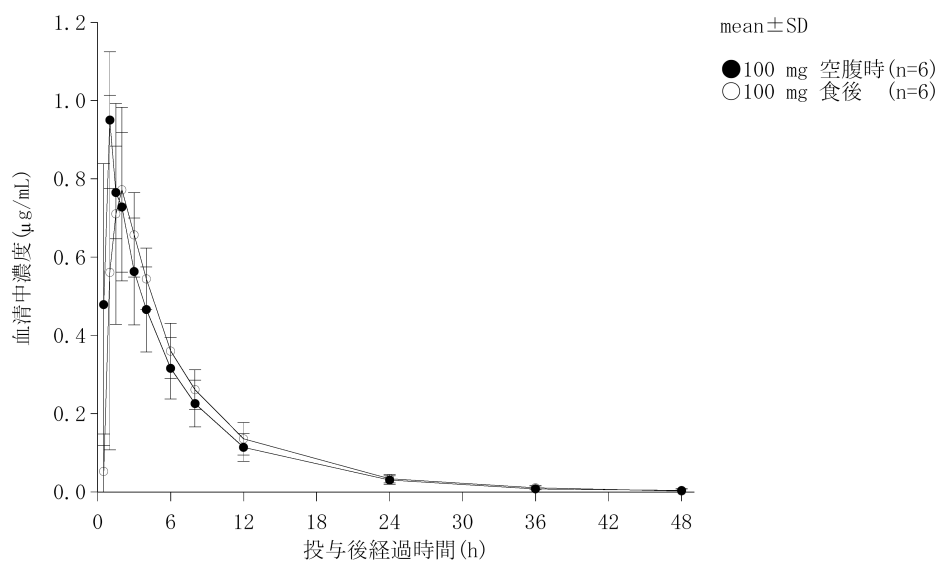


図 2.7.2.2-3 血清中濃度推移（食事の影響）：第Ⅰ相試験

## 2.2.1.2.2 尿中濃度

空腹時単回投与時の尿中濃度を図 2.7.2.2-4 に示す。

シタフロキサシン 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg を空腹時単回投与時の尿中濃度は投与後 4 時間以内に最高濃度を示し、その濃度 (Mean ± SD) はそれぞれ  $37.4 \pm 19.9$  μg/mL、 $94.8 \pm 18.0$  μg/mL、 $179.3 \pm 55.4$  μg/mL、 $331.3 \pm 107.0$  μg/mL であった。

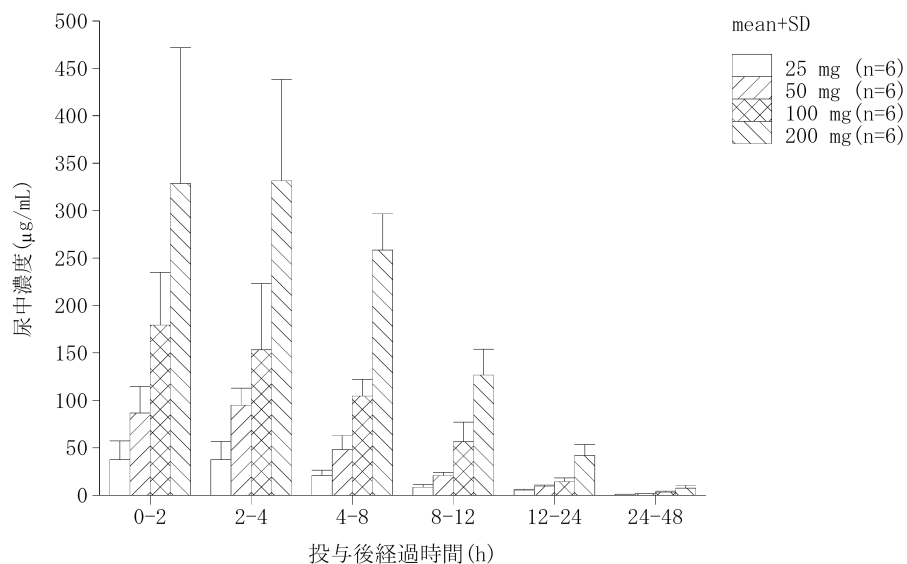


図 2.7.2.2-4 空腹時単回投与時の尿中濃度：第Ⅰ相試験

## 2.2.1.2.3 尿中排泄率

空腹時単回投与時の尿中排泄率およびCL<sub>r</sub>を表2.7.2.2-3および図2.7.2.2-5に示す。

シタフロキサシン 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg を空腹時単回投与時の投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は、いずれの投与量においても約 70%であった。

表 2.7.2.2-3 空腹時単回投与時の薬物動態パラメータ（尿）：第Ⅰ相試験

| 投与量    | 被験者数 | 投与後 48 時間までの<br>累積尿中排泄率 (%) | CL <sub>r</sub><br>(mL/min) |
|--------|------|-----------------------------|-----------------------------|
| 25 mg  | 6    | 69.2 ± 5.9                  | 189 ± 23                    |
| 50 mg  | 6    | 73.6 ± 6.8                  | 240 ± 31                    |
| 100 mg | 6    | 73.3 ± 11.9                 | 227 ± 57                    |
| 200 mg | 6    | 72.4 ± 4.6                  | 211 ± 64                    |

Mean ± SD

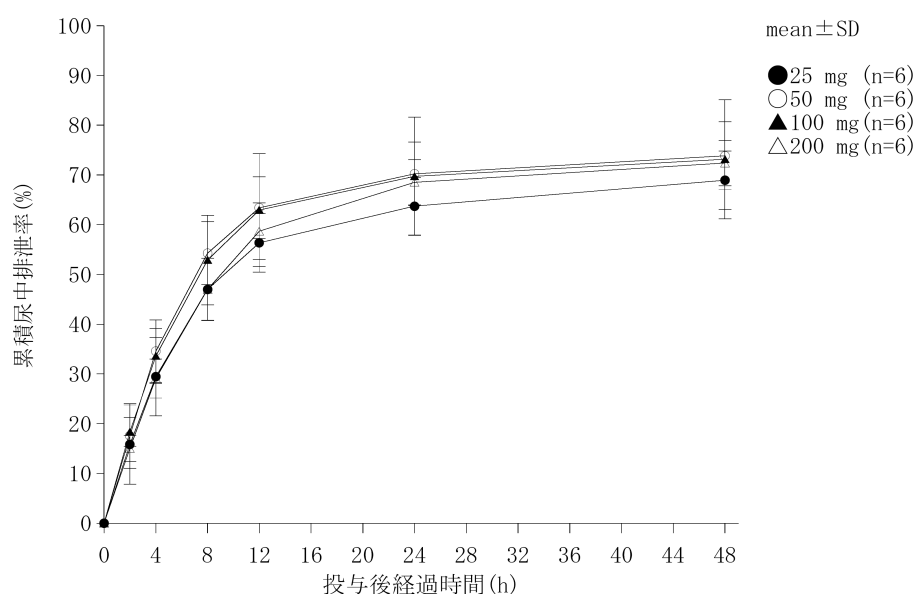


図 2.7.2.2-5 空腹時単回投与時の累積尿中排泄率：第Ⅰ相試験

## 2.2.1.2.4 糞中排泄率

シタフロキサシン 200 mg を空腹時単回投与した時の累積糞中排泄率は、投与後 48 時間までで 3.1%であった。

## 2.2.1.2.5 血清蛋白結合率

シタフロキサシン 100 mg を空腹時単回投与後 1 時間、4 時間、8 時間における血清蛋白結合率は、46%～55%であった（限外ろ過法）。

### 2.2.1.3 反復投与（ステップ 5）

シタフロキサシンを 1 回 100 mg 1 日 3 回 7 日間食後反復投与（計 19 回）した。

#### 2.2.1.3.1 血清中濃度および尿中排泄率

血清中濃度は投与開始後 1～2 日に定常状態に達し、毎朝投与直前の血清中濃度 ( $C_{\min}$ ) は 0.26～0.32  $\mu\text{g/mL}$  の範囲でほぼ一定であった。

最終投与後 72 時間までの累積尿中排泄率は総投与量の 68.7%であった。

#### 2.2.1.3.2 腸内細菌叢の変動

腸内細菌叢の変動を図 2.7.2.2-6 に示す。

6 名中 4 名で投与中または投与終了翌日まで総菌数が減少した。嫌気性菌の *Bacteroides* spp. は投与中に総菌数とほぼ一致した推移を示し、投与開始後 2 日（3 日目）に投与開始前の 100 分の 1 程度まで減少したが、投与終了翌日に投与開始前の 10 分の 1 程度まで回復した。その他の嫌気性菌もすべて減少したが、投与終了後 7 日には投与開始前の状態まで回復した。ほとんどの好気性菌は投与開始後に減少傾向を示したが、投与終了後 7 日に回復した。Yeast は投与開始後増加し、投与終了翌日には好気性菌の中で最も優勢となったが、その後緩やかに減少し投与終了後 7 日に投与開始前の状態に復した。投与終了後 7 日に 6 名中 2 名から *Clostridium difficile* の D-1 抗原が検出され、そのうち 1 名から *C. difficile* が分離された。

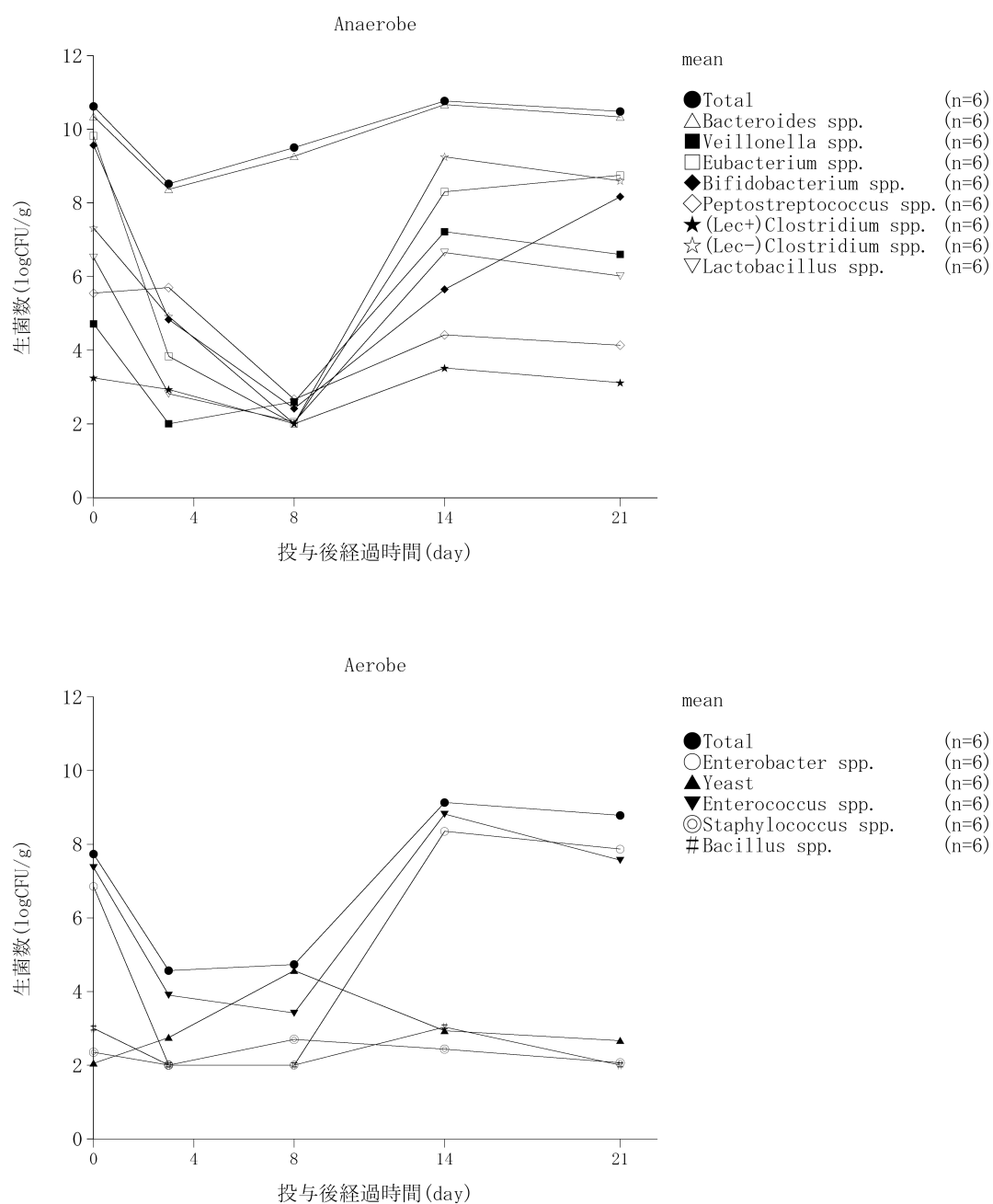


図 2.7.2.2-6 反復投与時の腸内細菌叢の変動：第Ⅰ相試験