腎機能障害時における Cinoxacin の血清中動態および尿中排泄動態に関する研究

大川光央・菅田敏明・沢木 勝・岡所 明・川口光平
高野 学・黒田恭一
金沢大学医学部泌尿器科学教室
（主任：黒田恭一教授）

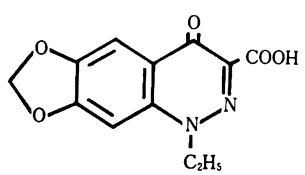
新しく開発された経口用合成抗菌剤 Cinoxacin の 400 mg を種々の程度の腎機能を有する 18 例に経口投与した際の，血清中および尿中濃度を測定した。濃度測定は，螢光法を用いた化学的定量法にて行ない，また薬動力学的解析は one-compartment open model に従った。なお腎機能の指標としては，24 時間内因性クレアチニンクリアランス（Ccr）を用い，血中濃度，尿中排泄および薬動力学的パラメータとの関連性について検討した。健康成人例における free Cinoxacin の最高血中濃度は，投与 3 時間後に得られ平均 10.4 μg/ml で，血中濃度半減期は平均 70 分と計算された。free Cinoxacin の消失速度定数（*kel*）と Ccr との間には有意の相関関係（$p<0.001$）が認められ，回帰直線方程式 $kel=0.167+0.00432$ Ccr が得られた。また健康成人例における投与 12 時間後までの free Cinoxacin の平均累積尿中回収率は 61.8%，また Cinoxacin conjugate まで含めた total Cinoxacin は 95.2%で，いずれも腎機能の低下に伴い減少した。

はじめに

Cinoxacin は新しく開発されたキノロンカルボン酸系経口抗菌剤で（Fig. 1），主としてグラム陰性桿菌に抗菌力を有するとされている。また本剤は経口投与により高い血中濃度が得られ，腎を介して抗菌活性を有した状態で高率に尿中へ排泄されるため，尿路感染症治療剤としての有効性が期待されている[1]。本剤のような腎を主たる排泄経路とする薬剤の動態は，腎機能障害者において変化することが予想される。

われわれは，健康成人ボランティアおよび腎機能障害患者に本剤を投与し，血清中動態および尿中排泄動態について検討したのでその成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cinoxacin



1−ethyl−1,4−dihydro−4−oxo〔1,3〕dioxolo−〔4,5−g〕cinnoline−3−carboxylic acid

研究方法

1. 対象

対象は，健康成人男子ボランティア 6 例を含む種々の程度の腎機能を有する 18 例（男子 14 例，女子 4 例，年齢は 22～82 歳，平均 59.0 歳）であった。対象の年齢，性，体重，腎機能を一括して Table 1 に示した。腎機能の指標としては，24 時間内因性クレアチニンクリアランス（Ccr）を用いた。

2. 投与および採血，採尿方法

空腹時本剤 400 mg 経口投与直前，および原則として投与 1，2，4，6 および 8 時間後に末梢静脈血を採取し，同じく原則として 0～2，2～4，4～6 および 6～12 時間までの採尿を行なった。なお採取後遠心分離された血清および尿検体は，測定に供するまで −20 ℃にて凍結保存された。

3. 濃度測定

血清は free Cinoxacin 濃度を，尿は free Cinoxacin および Cinoxacin conjugate 濃度を螢光法を用いた化学的定量法[1]により測定した。なお健康成人 6 例の検体については，化学的定量法による free Cinoxacin 値との比較のため，*E. coli* X-161 を検定菌とする寒天せん孔平板法を用いた生物学的定量法[1]で測定した。

Table 1 Characteristics of subjects

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Ccr (ml/min)
1	22	M	62	145.1
2	35	M	61	119.1
3	31	M	72	115.0
4	26	M	58	112.4
5	30	M	71	108.9
6	42	M	89	101.0
7	69	M	50	50.7
8	79	F	40	43.9
9	59	M	54	41.5
10	78	F	47	38.9
11	81	M	32	29.9
12	81	M	42	28.5
13	82	M	46	22.9
14	80	M	51	22.5
15	64	M	53	19.2
16	72	F	54	13.7
17	50	F	38	9.9
18	81	M	57	4.2

4. 薬動力学的パラメータ

Cinoxacin 経口投与後の薬動力学的解析は，FACOM M-140 電子計算機により，くり返しつき最小二乗法プログラムを用い one-compartment open model に従って行なった。なお使用したのは次式である。

$$C=Coe^{-kel\cdot t} \quad (1)$$

$$t\,1/2=\frac{\ln 2}{kel} \quad (2)$$

ただし，C ：血中濃度（μg/ml）
kel ：消失速度定数（hr^{-1}）
t ：ピーク出現以後時間（hr）
Co ：t=0 におけるCの計算値（μg/ml）
t 1/2：血中濃度半減期（hr）

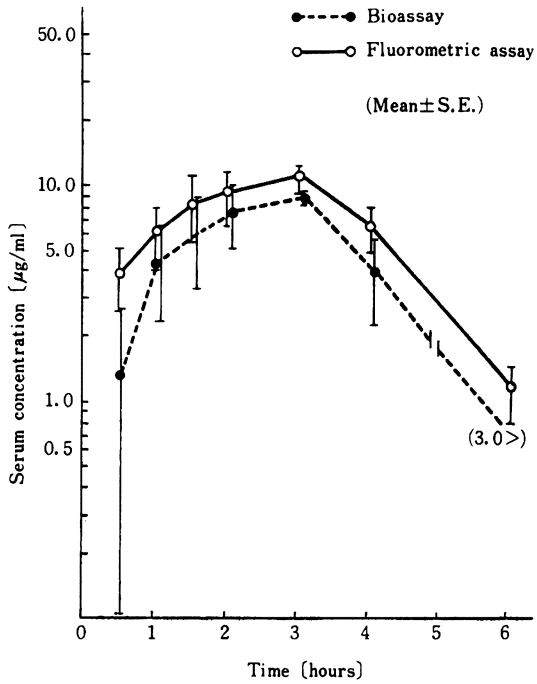
研 究 成 績

1. 化学的定量法と生物学的定量法との比較

健康成人6例の血清中および尿中濃度を化学的定量法および生物学的定量法の両法により測定し，両測定値について比較検討した。なお Cinoxacin の代謝産物には抗菌活性が認められないことより[1]，化学的定量法は free Cinoxacin の値である。

両測定法による血中濃度の推移を Fig. 2 に示した。本剤投与 0.5，1，1.5，2，3，4 および6時間後の血中濃度は，化学的定量法でそれぞれ 3.8±1.3 (Mean±S.E., 以下同じ)，6.0±1.9，8.1±2.5，9.2±1.9，10.4±1.2，6.3±1.4，1.1±0.2 μg/ml，生物学的定量法でそれぞれ 1.3±1.3，4.3±2.1，5.9±2.1，7.2±2.3，8.5±0.7，3.9±1.6，0±0 μg/ml と生物学的定量法でやや低値を示した。

Fig. 2 Serum concentrations of cinoxacin after a p.o. administration of 400 mg in 6 healthy male volunteers when fasting



本剤投与0～1，1～2，2～4，4～6，6～8，8～10，10～12 時間後の尿中排泄量は，化学的定量法でそれぞれ 20.9±5.9，40.7±10.3，98.5±22.3，63.0±16.5，15.8±2.5，5.7±0.7，2.3±0.5 mg (Fig. 3) 生物学的定量法でそれぞれ 14.5±6.8，34.9±8.7，89.3±21.8，55.8±18.2，14.3±5.1，6.0±1.1，2.1±0.4 mg であった。なお12時間までの総排泄量は，化学的定量法で 247.2±18.6 mg，生物学的定量法で 213.4±24.2 mg と生物学的定量法でやや低値を示した。しかし両測定値間には有意の相関関係（血中濃度，尿中濃度とも $p<0.001$）が認められ，代謝産物を含めた動態の解析のため以下に示す成績は化学的定量法による測定値を用いた。

2. 腎機能障害時における動態

1) Free Cinoxacin

（1） 血 中 濃 度

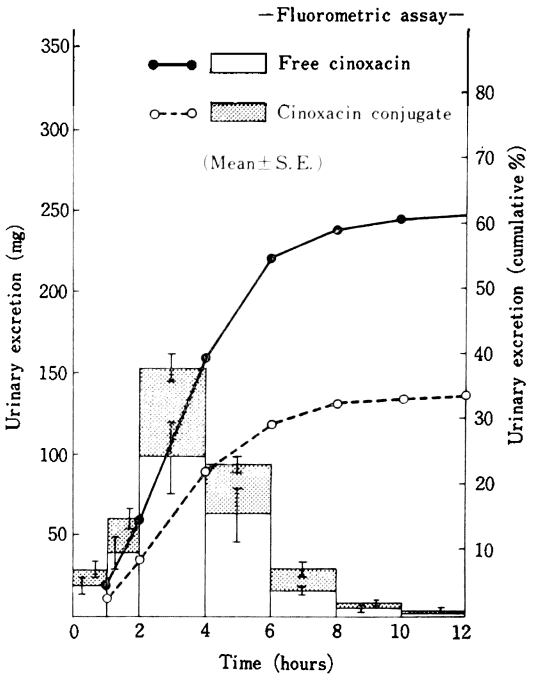
前記健康成人6例を含む種々の程度の腎機能を有する

Table 2 Serum concentrations of free cinoxacin after a p.o. administration of 400 mg

No.	Serum concentrations (μg/ml)					
	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h
1	2.0	4.0	10.1	4.1	0.3	—*
2	3.8	11.4	7.9	3.9	0.7	—
3	0.8	3.0	15.9	13.3	1.8	—
4	9.4	10.7	8.8	5.3	1.2	—
5	13.2	14.3	10.7	5.9	1.6	—
6	6.3	12.1	8.7	5.0	1.3	—
7	4.6	10.6	10.6	6.2	2.0	—
8	0.0	0.3	—	21.3	9.0	3.7
9	22.2	15.9	—	9.6	5.3	4.0
10	21.3	22.8	—	10.8	5.8	3.1
11	0.4	0.3	8.7	11.9	9.2	—
12	29.5	15.9	—	6.6	3.1	2.1
13	0.0	5.3	13.6	25.2	21.0	—
14	—	—	—	—	—	—
15	30.0	26.0	—	15.0	9.5	6.2
16	30.2	40.5	41.9	37.5	21.2	—
17	0.2	7.5	—	32.5	21.5	15.8
18	27.2	41.8	23.7	22.3	16.1	—

—*: Not done

Fig. 3 Urinary excretions of free cinoxacin and cinoxacin conjugate after a p.o. administration of 400 mg in 6 male healthy volunteers when fasting



17例の free Cinoxacin の血中濃度を Table 2 に示した。各採血時間における血中濃度はかなりのばらつきが認められ，最高血中濃度出現時間も健康成人例では2～3時間後，腎機能障害例では1～4時間後とばらつきが認められるが，最高血中濃度出現時間と腎機能との間には有意の関係は認められなかった。しかし血中濃度は腎機能の低下に伴い上昇する傾向が認められ，Ccr と最高血中濃度（$p<0.001$）および6時間値（$p<0.001$）との間には有意の負の相関関係が認められた。

（2） 尿中排泄

16例の free Cinoxacin の尿中濃度および尿中排泄量を Table 3 に示した。各採尿時間における尿中濃度は尿量の違いによるものを含めかなりのばらつきが認められるが，腎機能の低下に伴い低下する傾向が認められた。そのため尿中排泄量も腎機能の低下に伴い低下し，Ccr と0～6時間値（$p<0.001$）および0～12時間値（$p<0.01$）との間には有意の相関関係が認められた。なお健康成人例の投与後6時間および12時間までの累積尿中回収率は，それぞれ 55.8% および 61.8% であった。

2) Total Cinoxacin

Cinoxacin は一部生体内で代謝され，Cinoxacin conjugate となる[1]。Fig. 3 は健康成人例における free Cinoxacin と Cinoxacin conjugate の尿中排泄を示したものであるが，Cinoxacin conjugate は投与後6時間および12時間までにそれぞれ 117.4±18.9 mg および 133.5±21.0 mg が尿中へ排泄された。前述した free Cinoxacin と合わせた total Cinoxacin としての投与後6時間および12時間までの累積尿中回収率は，それぞれ平均 85.1%および 95.2%であった。

次に16例の total Cinoxacin の尿中排泄量および累積尿中回収率を Table 4 に示した。Cinoxacin conjugate の尿中排泄量も腎機能の低下に伴い低下し，そのため Ccr と0～6時間および0～12時間までの total Cinoxacin 排泄量との間には有意の相関関係（いずれも $p<0.001$）が認められた。

3. 薬動力学的パラメータ

17例の free Cinoxacin の血中濃度より求めた薬動力学的パラメータと腎機能との関係について検討した。

1) 腎機能（Ccr）と消失速度定数（*kel*）

Ccr と *kel* との関係を図示すると Fig. 4 のとおり

Table 3 Urinary excretions of free cinoxacin after a p.o. administration of 400 mg

No.	Urinary concentrations (μg/ml)				Cumulative excretions (mg)	
	0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~12h	0~6 h	0~12h
1	194	1,168	449	38	300.0	314.6
2	143	1,100	499	79	257.2	283.7
3	39	570	774	31	236.4	254.2
4	1587	1,120	825	112	186.6	218.2
5	350	586	451	58	188.3	215.4
6	298	375	415	51	170.5	195.3
7	—*	—	—	—	—	—
8	12	978	489	99	61.9	74.6
9	198	791	573	178	101.2	154.9
10	—	—	—	—	—	—
11	18	242	781	476	109.1	347.2
12	170	684	873	653	30.3	47.9
13	0	185	187	120	33.4	63.5
14	90	403	371	379	27.0	54.3
15	245	376	281	79	85.0	116.5
16	184	175	139	93	63.9	110.6
17	70	22	52	55	13.2	24.4
18	130	147	110	44	70.4	87.9

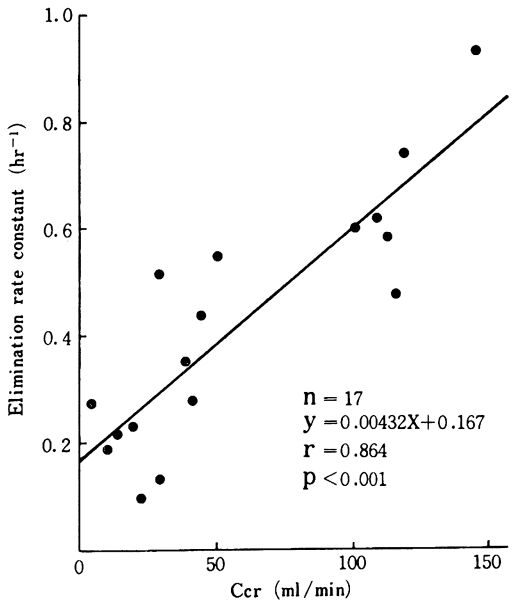
—* : Not done

Table 4 Cumulative urinary excretions of total cinoxacin after a p.o. administration of 400 mg

No.	Cumulative excretions (mg) and recoveries (%)	
	0~6 h (%)	0~12 h (%)
1	353.1 (88.3)	369.0 (92.3)
2	333.3 (83.3)	374.8 (93.7)
3	359.8 (90.0)	423.0 (105.8)
4	314.9 (78.7)	356.4 (89.1)
5	330.1 (82.5)	375.3 (93.8)
6	351.9 (88.0)	387.8 (97.0)
7	—*	—
8	75.8 (19.0)	108.4 (27.1)
9	106.3 (26.6)	161.7 (40.4)
10	—	—
11	157.0 (39.3)	439.7 (109.9)
12	30.3 (7.6)	48.5 (12.2)
13	61.9 (15.5)	107.0 (26.8)
14	87.9 (22.0)	179.1 (44.8)
15	173.2 (43.3)	232.0 (58.0)
16	123.8 (31.0)	230.7 (57.7)
17	25.0 (6.3)	58.0 (14.5)
18	92.1 (23.0)	126.4 (31.6)

—* : Not done

Fig. 4 Correlation between Ccr and elimination rate constant of free cinoxacin after a p.o. administration of 400 mg



になり，両者間には有意の相関関係 ($p<0.001$) が認められ，回帰直線方程式

$$kel = 0.167 + 0.00432\ Ccr \qquad (3)$$

が得られた。

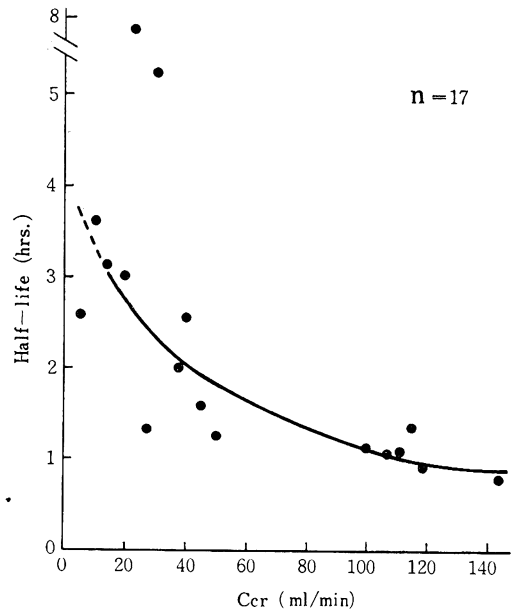
2) 腎機能 (Ccr) と血中濃度半減期 (t 1/2)

Ccr と t 1/2 との関係を図示すると Fig. 5 のとおりになり，両者間には双曲線的関係が認められた。なお健康成人6例の t 1/2 は 1.10±0.1 時間であった。

考　按

キノロンカルボン酸系抗菌剤は Nalidixic acid (NA) をはじめとして数種類のものが臨床に供されている。Cinoxacin も同系抗菌剤の1つであり，従来のものに比し体内で代謝を受ける割合が少なく，かつ大部分が腎を介して尿中へ高い濃度で排泄されるといわれている[1]。われわれは健康成人を含む種々の程度の腎機能を有する18例を対象とし，本剤 400 mg 経口投与後の血清中および尿中濃度を測定した。また腎機能の指標として用いた Ccr と血清中，尿中濃度および one-compartment open model にて解析した薬動力学的パラメータとの関連性について検討した。

Fig. 5 Correlation between Ccr and serum half-life of free cinoxacin after a p.o. administration of 400 mg



Cinoxacin の濃度測定には，生物学的定量法および化学的定量法がある。従来より抗生剤を含め抗菌剤の濃度測定には生物学的定量法が多用される傾向にある。今回は一部の検体について両法を用いて測定し，比較検討した。他報告[1,2]では両測定値間に有意の直線関係が認めれているが，われわれの成績でも，生物学的定量法でやや低値を示すものの両者間に極めて有意の相関関係が認められた。一方本剤は，一部体内で代謝され，尿中代謝産物の検索でも free Cinoxacin 以外に acid-hydrolyzable Cinoxacin conjugate, M-Cinoxacin, acid-hydrolyzable M-Cinoxacin conjugate の存在が確認されている[1]。これら代謝産物には抗菌活性は認められないことより[1]，それらの測定には化学的定量法が必要となる。また測定感度でも化学的定量法がすぐれており，文献的にも化学的定量法にて測定した報告は多い[3~7]。以上のことより今回の腎機能障害時における解析のための濃度はすべて化学的定量法による測定値を用いた。

本剤投与後の free Cinoxacin の最高血中濃度出現時間にはかなりのばらつきが認められたが，腎機能との間に有意の関係は認められなかった。このばらつきは本剤が経口剤であるための吸収速度のばらつきに主として由来するものと考えられた。一方，最高血中濃度は腎機能の低下に伴い上昇し，かつそれ以降の血中濃度の下降は遷延化する傾向が認められた。この遷延化傾向は，Ccr と *kel* との間に有意の直線関係が得られたことで裏付けられた。その結果 Ccr と t 1/2 との間には双曲線的関係が認められ Ccr 30ml/min 付近以下で延長が著明であった。なお健康成人6例の t 1/2 は平均 1.1 時間と計算された。本剤の t 1/2 については，SZWED ら[6]は経口投与例で 1.6 時間，また静脈内投与例で ISRAEL ら[4]は 0.95 時間，RODRIGUEZ ら[5]は 1.3 時間と報告しており，今回の成績は静脈内投与例の報告に近い値であった。

DETTLI ら[8,9]は，腎機能障害患者の *kel* は腎性消失速度定数（*kr*）と腎外性消失速度定数（*knr*）との和であり，また *kr* は Ccr に比例するとの考え方[10]に立ち，各薬剤は固有の *knr* を有するとしている。free Cinoxacin についても (3) 式に示した直線関係が認められ，*knr* は 0.17 と計算された。さらに DETTLI らのいう腎機能正常者の消失速度定数（k_N）は Ccr 90 ml/min を正常値として計算すると 0.56，無機能腎患者の消失速度定数比（Q_0）は 0.30 と計算された。

健康成人例における本剤の尿中への排泄は速やかで，投与後6時間および12時間までに free Cinoxacin としてそれぞれ平均 55.8% および 61.8% が尿中に回収され，本剤の主排泄経路が腎であることが確認された。また尿中への排泄は，腎機能の低下に伴い低下するものの，今回対象となった症例における尿中濃度は本剤の臨床分離菌に対する MIC からみて薬効が期待できる濃度と考えられた。なお投与後6時間および12時間までに total Cinoxacin としてそれぞれ平均 85.1% および 95.7% が尿中に回収された。すなわち本剤の Q_0 値は，ペニシリン系薬剤やセファロスポリン系薬剤に比し大きいが[9]，腎外性排泄部分の多くは代謝による不活化と考えられた。

以上 Cinoxacin を種々の程度の腎機能を有する 18 例に経口投与した際の動態を検討し，血中濃度は腎機能の低下に伴い上昇し，また血中濃度の持続を支配するパラメータである *kel* と腎機能の1つの指標である Ccr との間に有意の相関関係が認められた。かくのごとき薬剤を腎機能障害患者に投与する際は，有効濃度を持続し，かつ副作用の発現を防止するための投与方法の調節が必要となる。SZWED ら[6]は，Ccr 30 ml/min 以下の患者では正常者に対する投与量の 25~50% 程度の減量を推奨している。われわれの成績からも Ccr 30 ml/min 程度の低下例においては，t 1/2 の延長も軽度であること，尿中濃度も薬効が期待できる濃度を保っていることから，必ずしも投与方法の調節の必要はないものと考えられた。しかし高度の腎機能障害患者においては，血中濃度の上昇および遷延化に伴う副作用発現防止のた

め投与方法の調節が必要であるが，投与量の減量は尿中濃度の減少にもつながることより，乏尿あるいは無尿例への投与には慎重な配慮が必要であろう。

文　献

1) 大越正秋：第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウム，Cinoxacin，東京，1979

2) ANDERSSON, K.E. ; S. COLLEN & P.A. MÅRDH : Studies on cinoxacin. 2. Assay of cinoxacin in body fluids and tissues. J. Antimicrob. Chemother. 3 : 417～422, 1977

3) BURT, R.A.P. ; T. MORGAN, J. PAYNE & R.M. BENNER : Cinoxacin concentrations in plasma, urine and prostatic tissue after oral administration to man. Br. J. Urol. 49 : 147～152, 1977

4) ISRAEL, K.S. ; H.R. BLACK, R.L. NELSON, M. K. BRUNSON, J.F. NASH, G.L. BRIER & J.D. WOLNEY : Cinoxacin : Pharmacokinetics and the effect of probenecid. J. Clin. Pharmacol. 18 : 491～499, 1978

5) RODRIGUEZ, N. ; P.O. MADSEN & P.G. WELLING : Influence of probenecid on serum levels and urinary excretion of cinoxacin. Antimicr. Agents & Chemoth. 15 : 465～469, 1979

6) SZWED, J.J. ; D.E. BRANNON, R.S. SLOAN & F. C. LUFT : Pharmacokinetics of cinoxacin in patients with renal failure. J. Antimicrob. Chemother. 4 : 451～454, 1978

7) BLACK, H.R. ; K.S. ISRAEL, R.L. WOLEN, G.L. BRIER, B.D. OBERMEYER, E.A. ZIEGE & J.D. WOLNY : Pharmacology of cinoxacin in humans. Antimicr. Agents & Chemoth. 15 : 165～170, 1979

8) DETTLI, L. ; P. SPRING & S. RYTER : Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. Acta. Pharmacol. Toxicol. 29(Suppl) : 211～224, 1970

9) DETTLI, L. : Elimination kinetics and drug dosage in renal insufficiency patients. Triangle 14 : 117～123, 1975

10) BRICKER, N.S. ; P.A.F. MORRIN & S.W. KIME, Jr. : The pathologic physiology of chronic BRIGHT's disease. Am. J. Med. 28 : 77～98, 1960

PHARMACOKINETICS OF CINOXACIN IN PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

MITSUO OHKAWA, TOSHIAKI SUGATA, MASARU SAWAKI, AKIRA OKASHO, KOHEI KAWAGUCHI, MANABU TAKANO and KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director : Prof. K. KURODA)

The pharmacokinetics of cinoxacin, a new synthetic antibacterial agent, were examined in 6 healthy volunteers and 12 patients with different endogeneous creatinine clearances (Ccr) on the basis of a one-compartment open model. Each subject received a single 400 mg oral dose of cinoxacin, and serum and urinary concentrations of free cinoxacin and cinoxacin conjugate were measured by a fluorometric method. The mean peak concentration of free cinoxacin in serum was achieved 3 hours after administration in normal subjects. The mean serum half-life of free cinoxacin was calculated for 66 minutes in normal subjects, and increased in patients along with increasing impairment of renal function. A significant correlation between the elimination rate constant and Ccr was demonstrated ($p<0.001$). In normal subjects, 62% of the drug was excreted in the urine as free cinoxacin within the first 12 hours, 95% as total cinoxacin including cinoxacin conjugate. The urinary excretion rate declined gradually in patients as a degree of renal impairment advanced.