

## 腎機能障害患者における grepafloxacin の体内動態に関する検討

河田幸道・伊藤康久・山田伸一郎

岐阜大学医学部泌尿器科学教室\*

嶮本雄右・岡田謙一郎

福井医科大学泌尿器科学教室

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

腎機能障害患者における grepafloxacin (GPFX) の体内動態を検討し、以下の結論を得た。

GPFX 200mg 単回投与後の平均最高血中濃度は、軽度障害群 ( $90 \geq \text{Ccr} > 60$ ) では4.3時間後に  $0.46 \mu\text{g/ml}$ 、中等度障害群 ( $60 \geq \text{Ccr} > 30$ ) では4.4時間後に  $0.54 \mu\text{g/ml}$ 、高度障害群 ( $30 \geq \text{Ccr}$ ) では5.9時間後に  $0.37 \mu\text{g/ml}$  であり、血中消失半減期はそれぞれ11.2, 12.8, 13.0時間、AUCはそれぞれ6.31, 7.51,  $5.96 \mu\text{g/ml}$ であった。

72時間までの尿中回収率は軽度障害群で6.9%、中等度障害群で7.4%、高度障害群で3.0%と、高度障害群で僅かに低下した。

これらの成績から、GPFXは主に胆汁中に排泄され、その体内動態は腎機能障害による影響を受けにくく、したがって腎機能障害例においてもとくに投与量、投与間隔を調節する必要はないものと考えられた。

**Key words** : grepafloxacin, OPC-17116, 腎機能障害, 体内動態

Grepafloxacin (GPFX) は大塚製薬株式会社で開発されたニューキノロン系の合成抗菌薬であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌に至る幅広い抗菌スペクトルを有している<sup>1)</sup>。

本剤経口投与後の血漿中濃度は用量依存的に上昇し、半減期は約12時間と長く、尿中へは72時間までに未変化体として10~12%が排泄される<sup>2)</sup>。

今回我々は各種腎機能障害患者24例に本剤を投与し、血中および尿中濃度を測定するとともに、薬動学的解析を行なったのでその成績を報告する。

### I. 対象及び検討方法

岐阜大学泌尿器科、福井医科大学泌尿器科および東京共済病院泌尿器科に入院中の16歳以上の患者で、尿路感染症のない、また透析療法を行っていない腎機能障害患者24例を対象とした。

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 ( $\text{Ccr}$ : ml/min) を用い、腎機能障害の程度により軽度障害群 (I群,  $90 \geq \text{Ccr} > 60$ , 7例)、中等度障害群 (II群,  $60 \geq \text{Ccr} > 30$ , 10例)、高度障害群 (III群,  $30 \geq \text{Ccr}$ , 7例) の3群に分けて比較検討した。

GPFX 200mgの単回経口投与前および1, 2, 4, 6, 10, 24, 48, 72時間後に末梢静脈血を採取し、また0~2, 2~

6, 6~10, 10~24, 24~48, 48~72時間までの区間尿を採取し、GPFXの濃度測定に供した。GPFXの濃度はHPLCにより測定した。

なお、本試験は各施設の治験審査委員会の承認を得て行われたものであり、対象症例はいずれも本試験の実施にあたり十分な説明を行い、試験参加の同意が得られた症例である。

### II. 成績

対象患者24例の背景因子をTable 1に示したが、各群におけるCcrの平均は、I群で67.8、II群で42.6、III群で20.0ml/minであった。

今回得られた腎機能障害例におけるGPFXの血中濃度推移に、腎機能正常者を対象として測定された第I相臨床試験における中島らの成績<sup>3)</sup>を加えてTable 2に示した。

GPFXの平均最高血中濃度はI群では4時間後に  $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、II群では4時間後に  $0.49 \mu\text{g/ml}$ 、III群では2時間後に  $0.28 \mu\text{g/ml}$  であり、48時間後にもI群で  $0.02 \mu\text{g/ml}$ 、II群で  $0.04 \mu\text{g/ml}$ 、III群で  $0.04 \mu\text{g/ml}$  の濃度が検出されたが、各時間における血中濃度に関して3群間にいずれも有意差を認めなかった。

これを健常人における成績と比較した場合、最高血中

濃度は腎機能障害例においてむしろ低値を示し、また他の時点における濃度は健常人とほとんど差を認めなかった。

この成績をone-compartment open modelによりsimulateした際のpharmacokinetic parameterをTable 3に示したが、血中消失半減期( $T_{1/2}$ )、最高血中濃度到達時間( $T_{max}$ )、最高血中濃度( $C_{max}$ )、血中濃度時間曲線下面積(AUC)のいずれに関しても3群間に有意差を認めなかった。また $T_{1/2}$ 、AUCとCcrとの関係を検討したが、いずれも有意の相関関係は認められなかった。

投薬後72時間までの累積尿中回収率はFig. 1に示したように、I群で6.86%、II群で7.43%、III群で3.03%であり、I、II群ではほぼ同率であったが、III群ではやや低率であった。また健常人と比較した場合、腎機能障害

例における尿中回収率はやや低率であった。

なお、投薬を行なった24例全例において自・他覚的副作用は認められなかった。

### Ⅲ. 考 察

今回得られた成績を、第I相臨床試験において健常人を対象として検討された成績と比較すると、尿中排泄率は健常人にくらべ若干低率であった。しかし薬動学的パラメーターは、健常人に本剤200mgを食後に1回投薬した場合、 $C_{max}$ は $0.61 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$ 、 $T_{max}$ は $3.2 \pm 0.4$ 時間、 $T_{1/2}$ は $13.9 \pm 3.7$ 時間、AUCは $8.48 \pm 1.22 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と報告されており、今回の成績は $C_{max}$ はやや低く、 $T_{max}$ は幾分遅く、 $T_{1/2}$ は若干短く、AUCはやや低値であったが、大きな差は認められなかった。

したがって、GPFXの体内動態は腎機能障害による影

Table 1. Characteristics of subjects with impaired renal function

| Group               |       | I (n=7)<br>60 < Ccr ≤ 90 | II (n=10)<br>30 < Ccr ≤ 60 | III (n=7)<br>Ccr ≤ 30 |
|---------------------|-------|--------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Ccr (ml/min)        | Range | 62.1 ~ 82.8              | 33.8 ~ 58.9                | 4.0 ~ 29.6            |
|                     | Mean  | 67.8                     | 42.6                       | 20.0                  |
|                     | SE    | 3.0                      | 2.7                        | 3.6                   |
| Age (yr)            | Range | 23 ~ 73                  | 56 ~ 80                    | 37 ~ 81               |
|                     | Mean  | 58.9                     | 70.0                       | 66.4                  |
|                     | SE    | 6.3                      | 2.3                        | 5.6                   |
| Sex (male : female) |       | 7 : 0                    | 6 : 4                      | 7 : 0                 |
| Body weight (kg)    | Range | 59.0 ~ 75.2              | 41.0 ~ 62.0                | 44.5 ~ 71.0           |
|                     | Mean  | 65.5                     | 51.3                       | 54.0                  |
|                     | SE    | 2.3                      | 2.0                        | 4.9                   |

Table 2. Plasma concentrations of grepafloxacin after single oral administration

| Time after administration (h) | 1      | 2      | 4      | 6      | 10     | 24     | 48     |
|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Group I (n=7)                 | 0.14   | 0.30   | 0.39   | 0.38   | 0.24   | 0.08   | 0.02   |
| ± SE                          | ± 0.09 | ± 0.08 | ± 0.03 | ± 0.04 | ± 0.03 | ± 0.02 | ± 0.01 |
| Group II (n=10)               | 0.07   | 0.35   | 0.49   | 0.39   | 0.27   | 0.11   | 0.04   |
| ± SE                          | ± 0.03 | ± 0.09 | ± 0.10 | ± 0.06 | ± 0.04 | ± 0.03 | ± 0.02 |
| Group III (n=7)               | 0.23   | 0.28   | 0.26   | 0.23   | 0.19   | 0.12   | 0.04   |
| ± SE                          | ± 0.18 | ± 0.15 | ± 0.08 | ± 0.05 | ± 0.04 | ± 0.04 | ± 0.02 |
| Normal renal function* (n=6)  | 0.16   | 0.51   | 0.59   | 0.46   |        | 0.09   |        |
| ± SE                          | ± 0.07 | ± 0.08 | ± 0.04 | ± 0.04 |        | ± 0.01 |        |

\*: quotation from reference 2)

Table 3. Pharmacokinetic parameters of grepafloxacin in patients with impaired renal function

| Group                  | $T_{1/2}$ (h)    | $T_{max}$ (h)   | $C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ ) | AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ) |
|------------------------|------------------|-----------------|--------------------------------|---|
| I                      | $11.19 \pm 0.67$ | $4.29 \pm 0.68$ | $0.46 \pm 0.05$                | $6.31 \pm 0.95$                         |
| II                     | $12.76 \pm 1.58$ | $4.40 \pm 0.72$ | $0.54 \pm 0.08$                | $7.51 \pm 1.36$                         |
| III                    | $12.96 \pm 1.66$ | $5.86 \pm 3.06$ | $0.37 \pm 0.13$                | $5.96 \pm 1.78$                         |
| Normal renal function* | $13.9 \pm 3.7$   | $3.2 \pm 0.4$   | $0.61 \pm 0.04$                | $8.48 \pm 1.22$                         |

\*: quotation from reference 2)

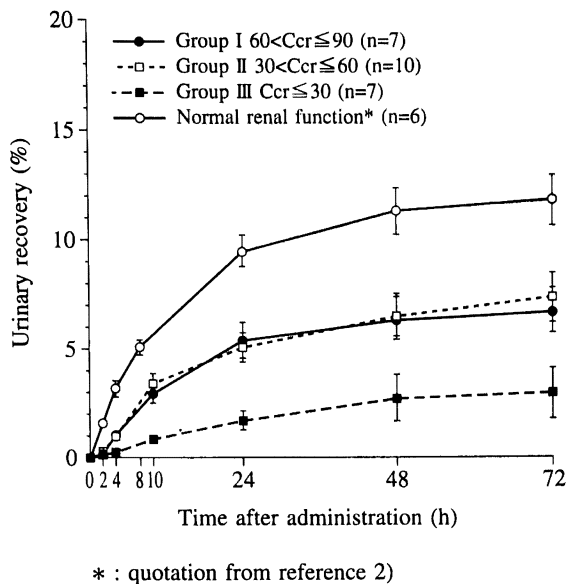


Fig. 1. Urinary recovery of grepafloxacin after single oral administration.

響を受けにくく、腎機能高度障害例においては尿中排泄率が若干低下するものの、血中濃度の上昇、血中消失半減期の延長など、血中蓄積はないものと考えられた。

これは、本剤の尿中回収率が健常人でも72時間までに10~12%と低率であり、尿中排泄が低いため、本剤は胆汁排泄型薬剤であろうと考えられてきた推論をさらに裏づける所見と考えられる。

同系統のニューキノロン薬でも、尿中排泄濃度は薬剤によってかなり異なり、一般に尿中排泄の良好なofloxacin, levofloxacinなどでは軽度の腎機能障害でも血中蓄積の傾向を認めるため、腎機能障害例に投与する際には、障害の程度に応じて投与量、投与間隔の調節が必要とされる<sup>3,4)</sup>。

逆に、尿中排泄の低いsparfloxacin (SPFX) などでは、腎機能障害例でも血中蓄積は認められず、腎機能障害例に対してもとくに投与量、投与間隔の調節は必要ないと

されている<sup>5)</sup>。GPFXは体内動態の面でSPFXに類似しており、今回の成績からもSPFXと同様に、腎機能障害例に対しても、投与量、投与間隔の調節を行わずに投薬が可能と思われる。

尿中細菌の消失には薬剤の尿中濃度が大きく影響するため、尿路感染症の治療には尿中濃度が高くなる腎排泄型の薬剤が有利とされており、尿中排泄の低い薬剤は尿路感染症の治療には不利であるとされる。しかし、腎機能障害例における投与方法に関しては、腎排泄型の薬剤は軽度の腎機能障害があっても血中に蓄積しやすく、副作用の防止の面から腎機能障害の程度に応じた投与量、投与間隔の厳密な調節が必要となるが、尿中排泄の低い薬剤は高度の腎機能障害例以外では、とくに投与方法を調節する必要がないという利点を持っている。

本剤が胆汁排泄型薬剤であり、少なくともCcrが10ml/min以上であれば、腎機能障害例であっても投与量、投与間隔の調節を考慮することなく投薬可能であるという点は、本剤の特徴のひとつといえることができる。

## 文 献

- 1) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- 2) Uematsu T, Nagashima S, Takiguchi Y and Nakashima M: OPC-17116, a new quinolone: Phase I study. 31st ICAAC, abstract no. 1481, Chicago, October, 1991
- 3) Epiopoulos G M: New quinolones: Pharmacology, pharmacokinetics in renal failure. *Rev Infect Dis* 10(S-1): 102~105, 1988
- 4) 斉藤昭弘, 他(3施設): 腎機能障害患者におけるlevofloxacinの体内動態の検討。 *Chemotherapy* 40(S-3): 188~195, 1992
- 5) 青木信樹, 他(3施設): Sparfloxacinの体内動態および臨床成績。 *Chemotherapy* 39(S-4): 261~271, 1991

## Pharmacokinetics of grepafloxacin in patients with impaired renal function

Yukimichi Kawada, Yasuhisa Itoh and Shin-ichiro Yamada

Department of Urology, Gifu University School of Medicine  
40 Tsukasa-machi, Gifu-shi 500, Japan

Yusuke Kanimoto and Ken-ichiro Okada

Department of Urology, Fukui Medical School

Isao Saito

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

The pharmacokinetics of grepafloxacin (GPFX) were studied in patients with impaired renal function. Patients were classified into 3 groups according to creatinine clearance (Ccr): 7 patients in group I ( $90 \geq Ccr > 60$ ), 10 patients in group II ( $60 \geq Ccr > 30$ ) and 7 patients in group III ( $30 \geq Ccr$ ).

The maximum plasma concentration achieved after a single oral administration of 200 mg of GPFX was  $0.46 \mu\text{g/ml}$  at 4.3 h in group I,  $0.54 \mu\text{g/ml}$  at 4.4 h in group II and  $0.37 \mu\text{g/ml}$  at 5.9 h in group III. The plasma elimination half-life was 11.2, 12.8 and 13.0 h, and AUC was  $6.31$ ,  $7.51$  and  $5.96 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ , respectively. There were no significant differences in half-life and AUC between the 3 groups. The urinary recovery rates within 72 h of administration were 6.86%, 7.43% and 3.03% in groups I, II and III, respectively, indicating low values in group III. No drug-related adverse reactions were observed.

These results suggested that GPFX is mainly excreted into the bile and that little dose adjustment is necessary even in patients with impaired renal function.