

## CAPD(持続式携帯型腹膜透析)患者におけるpazufloxacin体内動態

石田裕一郎・桜井 馨・今井健郎・松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科\*

無尿で、同意の得られたCAPD(持続式携帯型腹膜透析)施行中の慢性糸球体腎炎患者3名にpazufloxacin 200mg1回経口投与時の血清中および透析液中の濃度について経時的に検討し、薬動力学的パラメータを求めた。なお、CAPDの透析液交換は6時間毎に行った。

CAPD患者におけるCmaxは健常人との間に大差はなかったが、Tmaxは遅延し、24時間後でも0.93~2.19 $\mu$ g/mlの濃度を維持し、それに伴いAUCも増大した。一方、透析液中濃度は1.84~2.75 $\mu$ g/mlに達したが、回収率は12時間までに3.34~5.67%に過ぎなかった。

この試験前後における臨床検査値は有意な変化を認めず、何等の自他覚的症狀も認めなかった。

**Key words** : CAPD(continuous ambulatory peritoneal dialysis), 体内動態, PZFX

近年、ofloxacin (OFLX), ciprofloxacinおよびtosufloxacin等の幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有するニューキノロン系抗菌薬が開発され、臨床において広く使用されている<sup>1-3)</sup>。

Pazufloxacin (PZFX)は富山化学総合研究所にて合成されたニューキノロン系抗菌薬であるが、本剤はその体内動態と、低い中枢神経系毒性に特徴を持つ薬剤である<sup>4,5)</sup>。本剤は健常成人において速やかに吸収され、従来のキノロン薬に比べて高い最高血中濃度を示すが、血中半減期は短く、服用後12時間までの尿中に約80%が回収される。一般に尿中排泄型の薬剤は腎機能の低下により血中半減期が遅延すると考えられ、投与間隔等に調整が必要な場合も有り得る<sup>6-8)</sup>。そこで今回我々は無尿で、CAPD施行中の患者におけるPZFXの体内動態について検討したので報告する。

対象は同意の得られた無尿でCAPD療法施行中の慢性糸球体腎炎患者3例でその患者の背景因子をTable 1に示した。

Fig. 1に本試験方法の概略を示した。AM11:00にPZFX 200mgを内服、同時にCAPD透析液の注液を行った。採血は投与前および6時間まで1時間毎に、その後

は9時間後、12時間後、24時間後に行い、透析液の一部を6時間まで1時間毎に、その後は12時間後に採取した。CAPDの交換は6時間毎に行った。

薬剤濃度の測定はHPLC法にて行った。血清中濃度の推移をFig. 2に示した。最高血清中濃度(Cmax)は3.42~4.69 $\mu$ g/ml、Tmaxは1~3hであった。服用24時間後の血清中濃度は0.93~2.19 $\mu$ g/mlであった。T<sub>1/2</sub>は15.58~28.79hであり、AUCは59.89~162.5 $\mu$ g·h/mlであった。

透析液中の濃度は1.84~2.75 $\mu$ g/mlの濃度に達したが、透析液中への回収率は6時間で1.93~3.32%、12時間で3.34~5.67%であった。Fig. 3に透析液中濃度を示した。

また、台形法にて解析した薬動力学的パラメータをTable 2に示した。

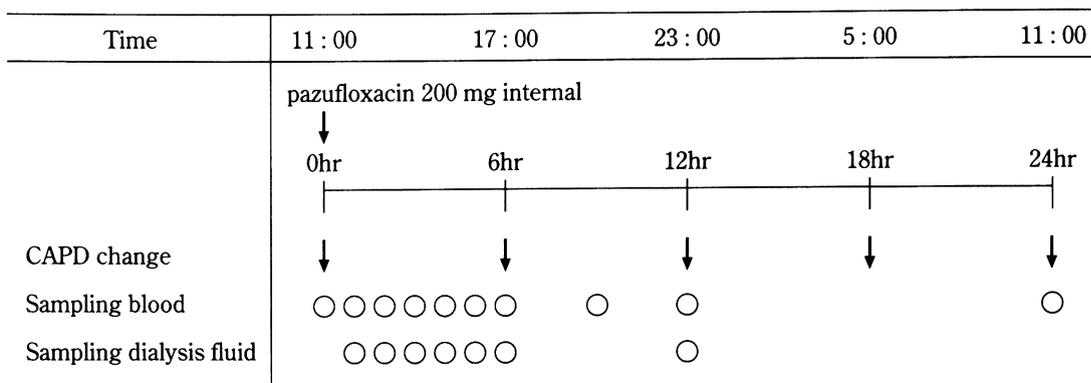
なお、PZFX 200mg1回内服前後の臨床検査値に有意な変化は認められず(Table 3)、何等の自他覚的症狀も認めなかった。

一般に腎機能の低下した患者においては薬剤の排泄能の低下に伴い血中半減期の延長等、体内動態が健常者と異なる事が知られている<sup>6-8)</sup>。今回の我々の検討においても、CAPD患者に対するPZFX 200mg1回投与におけ

Table 1. Background of patients

Case no.	Age (yr)	Sex	History of CAPD	Type of dialysis fluid	Underlying diseases
1	51	F	7 yr 1 mo	PD-2, 1.5% dextrose, 2L	chronic glomerulonephritis
2	42	M	9 yr 3 mo	PD-2, 1.5% dextrose, 2L	chronic glomerulonephritis
3	60	M	6 yr 2 mo	PD-2, 1.5% dextrose, 2L	chronic glomerulonephritis

CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis



CAPD : continuous ambulatory peritoneal dialysis

Fig. 1. Protocol of pazufloxacin single administration.

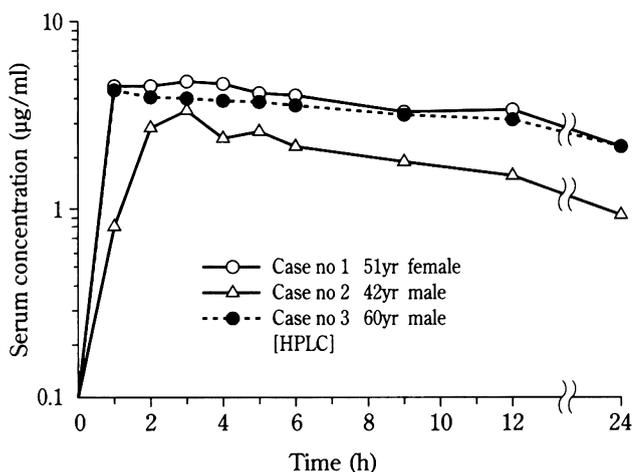


Fig. 2. Change of serum concentration.

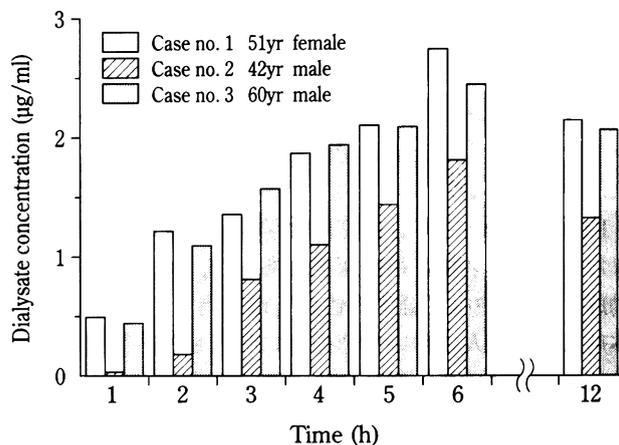


Fig. 3. Change of dialysate concentration.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of pazufloxacin in serum of CAPD patients

Case no.	Age (yr)	Sex	Pharmacokinetic parameters				Recovery rate of dialysate for 12 hours (%)
			Cmax (µg/ml)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC (µg·h/ml)	
1	51	F	4.69	3.00	23.05	151.20	5.67
2	42	M	3.42	3.00	15.58	59.89	3.34
3	60	M	4.33	1.00	28.79	162.50	4.90

Table 3. Laboratory findings before and after administration of pazufloxacin

		RBC	Hb	Ht	Plts	WBC	s-GOT	s-GPT	ALP	t-Bil	d-Bil	BUN	s-Cr
		(× 10 <sup>4</sup> )	(g/dl)	(%)	(× 10 <sup>4</sup> )		(IU)	(IU)	(IU)	(mg/dl)	(md/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
Case 1	before	301	9.6	27.5	23.8	4000	19	12	82	0.3	0.1	65.5	13.43
	after	291	9.2	26.7	23.0	3700	16	10	80	0.3	0.1	63.0	13.56
Case 2	before	236	7.8	22.5	17.8	4400	9	18	71	0.2	0	65.1	18.56
	after	241	8.1	23.0	17.6	4700	9	17	66	0.2	0.1	64.9	18.18
Case 3	before	219	6.8	19.8	17.2	4700	14	8	142	0.2	0.1	51.3	12.91
	after	201	6.3	18.2	16.3	4300	12	6	127	0.2	0	53.0	12.65

る薬動学的パラメータをみると、Cmaxは健常者2.98  $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対しCAPD患者3.42~4.69  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で大差は認めなかったものの、Tmaxは健常人0.57hに対しCAPD患者1~3hと遅延した。また、内服24時間後の血清中濃度は健常者 $\leq 0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ に対し、CAPD患者0.93~2.19  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と後者は高濃度を持続し、それにともないAUCも健常者7.87  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、CAPD患者59.89~162.5  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ と増大した。T<sub>1/2</sub>は健常者2.28hに対し、CAPD患者は15.58~28.79hと著しく延長した<sup>3)</sup>。

一方、透析液中への回収率は6時間後で1.93~3.32%、12時間後で3.34~5.67%と著しく低値を示した。

腎機能の低下によるキノロン薬の血中半減期の延長、あるいはAUCの増大は尿中排泄率の高い薬剤においてより顕著に認められ、とりわけ尿中回収率の高いOFLXの場合その血中半減期は健常者の7.9hに対してクレアチニンクリアランス(Ccr)20~39ml/minの中程度腎機能低下患者25.4h、Ccr 20ml/min以下の重度腎機能低下患者34.8h、血液透析患者37.2hと腎機能低下に伴い大きく遅延する事が知られている<sup>6-8)</sup>。従って、尿中回収率の高いPZFXもOFLXと同様に腎機能の低下により血中半減期が遅延する事が予想される。またOFLX 400mgをCAPD患者が服用した場合2000mlの透析液8時間1回透析で約1.4%、2回でも約2.7%しか回収されないと報告されており<sup>9)</sup>、今回のPZFXの場合もこれと同様に低かった。PZFXを腎機能低下患者に使用する場合、あるいは透析患者に用いる場合にはOFLXと同様の投与間隔の調整あるいは投与量の減量等の配慮が必要となるが、この点についてはCcrと血中半減期の相関、連続使用時の

蓄積傾向の有無等についてさらに検討される事が望ましい。

## 文 献

- 1) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム。DL-8280、名古屋、1982
- 2) 第32回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム。BAYo9687、岡山、1984
- 3) 第34回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム。T-3262、東京、1986
- 4) 熊澤浄一、小林宏行：第42回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。T-3761、福岡、1994
- 5) Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Todo Y and Narita H: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of T-3761, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 384~392, 1993
- 6) Fillastre J P: Quinolones and renal failure. *Quinolones Bulletin*: 4: 1~8, 1988
- 7) Epiopoulos G M: New quinolones: pharmacology, pharmacokinetics, and dosing in patients with renal insufficiency. *Rev. Infect Dis* 10 (S-1): 102~105, 1988
- 8) Fillastre J P, et al.: Ofloxacin pharmacokinetics in renal failure. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 156~180, 1987
- 9) Chan M K, et al.: Ofloxacin pharmacokinetics on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clinical Nephrology* 28: 277~280, 1987

## Pharmacokinetics of pazufloxacin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis

Yuichiro Ishida, Iwao Sakurai, Takeo Imai and Fumio Matsumoto

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama 235, Japan

The concentrations of pazufloxacin in the serum and dialysate after single administration at a dose of 200 mg were investigated in three patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Informed consent was obtained from all patients. Pharmacokinetic parameters were also determined. The dialysate in CAPD was changed every 6 hours. There was no marked difference in the serum maximum concentration (Cmax) between the CAPD and non-CAPD groups, but the Tmax was prolonged. Even 24 hours after CAPD, the serum concentration was maintained at 0.93~2.19  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , and with this prolongation, the AUC was also increased. The concentration in the dialysate reached 1.84~2.75  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , but the recovery rate was only 3.34~5.67% by 12 hours after dialysis. There were no significant changes in clinical laboratory test values and no adverse effects after this treatment.