

## 腎機能障害者における gatifloxacin の体内動態の検討

河田幸道<sup>1)</sup>\*・蟹本雄右<sup>2)</sup>・高橋義人<sup>1)</sup>・石原 哲<sup>1)</sup>・坂 義人<sup>1)</sup>・仁藤 博<sup>3)</sup>・  
篠田俊雄<sup>3)</sup>##・斎藤 功<sup>4)</sup>・吉田雅彦<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> 岐阜大学医学部泌尿器科学教室

<sup>2)</sup> 社会保険埼玉中央病院腎センター

<sup>3)</sup> 武蔵野赤十字病院泌尿器科<sup>#</sup>・内科<sup>##</sup>

<sup>4)</sup> 東京共済病院泌尿器科

\*治験総括医師

腎機能障害者における gatifloxacin (GFLX) の体内動態を検討し、以下の結論を得た。

1) クレアチニークリアランス (Ccr) を指標として腎機能の障害の程度により軽度障害群： $60 < Ccr \leq 90 \text{ mL/min}$  (I 群,  $n=6$ )、中等度障害群： $30 < Ccr \leq 60 \text{ mL/min}$  (II 群,  $n=5$ )、高度障害群： $10 \leq Ccr \leq 30 \text{ mL/min}$  (III 群,  $n=7$ ) の3群に分けた。

2) GFLX 100mg 単回経口投薬後の平均最高血清中濃度は、I 群では1.0時間後で  $1.29 \mu\text{g/mL}$ 、II 群では1.8時間後で  $1.22 \mu\text{g/mL}$ 、III 群では1.9時間後で  $1.37 \mu\text{g/mL}$  であった。

3) 血清中濃度-時間曲線下面積はそれぞれ 13.4, 20.2,  $48.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、血中半減期はそれぞれ 9.0, 15.7, 30.2 時間で、腎機能障害の程度に相応して増加または延長した。

4) 投薬後72時間までの尿中排泄率は I 群 62.7%、II 群 50.8%、III 群 36.3% であり、腎機能障害の程度が強いほど尿中濃度および尿中排泄率は低値であった。

5) 自・他覚的副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

6) 100mg 単回経口投与時の血清中濃度から得られた薬物速度論的パラメータを用い、反復投薬した場合の血清中濃度を two-compartment open model によりシミュレーションした。その定常状態における最高血清中濃度から判断すると、常用量を1回200mg 1日2回投薬とした場合、障害の程度が  $30 < Ccr \leq 90 \text{ mL/min}$  で1回100mg 1日2回、 $10 \leq Ccr \leq 30 \text{ mL/min}$  で1回100mg 1日1回の投薬が適当であると思われた。

**Key words** : gatifloxacin, AM-1155, 腎機能障害, 体内動態, 投与計画

Gatifloxacin (GFLX, AM-1155) は杏林製薬(株)中央研究所で開発された8-メトキシキノロン系抗菌薬で、ブドウ球菌、肺炎球菌、腸球菌などのグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌およびクラミジア属、マイコプラズマ属などに至る各種細菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示し、抗菌力は類薬に比べて同程度か、より優れている<sup>1-5)</sup>。健常者における検討によれば、GFLXは経口投与後速やかに、かつ良好に吸収され、その血清中濃度は1~2時間でピークに達した後、7~8時間の半減期で消失する。尿中へは投薬後72時間までに80%以上が未変化体のまま排泄され<sup>6)</sup>、GFLXはいわゆる腎排泄型の薬剤に分類される。

一般に、腎排泄型の薬剤ではその排泄が腎機能に依存し、腎機能障害者においては体内動態に変化が認められている。そこで、今回我々は、種々の程度の腎機能障害者にGFLXを投薬し、血清および尿中濃度を測定するとともに薬物速度論的解析を行ったのでその成績を報告する。なお、本試験は各施設における治験審査委員会の承認を得るとともに、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)を遵守して実施された。

## I. 対象および方法

### 1. 被験者

被験者は腎機能障害以外に重篤な基礎疾患・合併症を有

さず、尿を十分採取可能な20歳以上80歳未満の入院患者とし、性別は問わないこととした。ただし、次の患者は対象より除外することとした。①腎透析が必要な患者、②尿路変更術（腸管利用も含む）を施行した患者、③カルシウム・マグネシウム・アルミニウムを含有する制酸剤、鉄剤を使用中の患者、④高度な心、肝機能障害のある患者、⑤てんかん等の痙攣性疾患の合併症、またはこれらの既往のある患者、⑥キノロン系抗菌薬に対し、アレルギーあるいは重篤な副作用の既往のある患者、⑦妊婦、妊娠している可能性がある患者または授乳中の患者、⑧その他、治験担当医師が不適当と判断した患者。

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、その程度により軽度障害群 (I群,  $60 < Ccr \leq 90 \text{ mL/min}$ )、中等度障害群 (II群,  $30 < Ccr \leq 60 \text{ mL/min}$ )、高度障害群 (III群,  $10 \leq Ccr \leq 30 \text{ mL/min}$ ) の3群に分けることとした。

## 2. 投薬方法および検体の採取・分析

1錠中にGFLX無水物として100mgを含有するフィルムコーティング錠（杏林製薬株式会社提供）を用い、食前0.5～1時間に1錠を1回投薬することとした。投薬前ならびに投薬後1, 2, 4, 6, 10, 24, 48, 72時間に末梢静脈血を採取し、また投薬前ならびに投薬後0～4, 4～10, 10～24, 24～48, 48～72時間までの区間尿を採取し、これら試料をGFLXの濃度測定に供した。血清および尿中GFLXの濃度は、HPLC法<sup>7)</sup>により杏林製薬株式会社研究センターにおいて測定した。

試験期間中は、非ステロイド性消炎鎮痛薬、他の抗菌薬、カルシウム・マグネシウム・アルミニウムを含有する制酸剤、鉄剤、テオフィリン製剤、利尿薬は併用しないこととし、基礎疾患・合併症の治療に必要な薬剤を投薬している場合には前記薬剤を除き原則として処方を変えることなく使用し、治験薬の体内動態に影響を及ぼすと考えられる処置はできるだけ避けることとした。

次のような状況が発生した場合には、治験担当医師の判断で試験を中止して可能な限り所定の検査を実施し、中止の時期、理由を症例記録に記載することとした。①副作用が出現し、治験の継続が困難と判断した場合、②不慮の事故により治験の継続が困難となった場合、③①～②以外の理由で治験実施計画書の遵守が不可能になった場合、④被験者または法定代理人等による同意の撤回がなされた場合、⑤その他、治験担当医師の判断により中止が必要とされる場合である。

## 3. 薬物速度論的パラメータの算出

各被験者の血清中濃度について、薬物動態解析ソフトPAG-CP<sup>®</sup>を用い、モデルによらない方法により最高血清中濃度 (Cmax)、最高血清中濃度到達時間 (Tmax)、血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>)、血中半減期 (T<sub>1/2</sub>)、見かけの全身クリアランス (CL<sub>T</sub>/F) および見

かけの分布容積 (Vd/F) をそれぞれ求めた。また、尿中濃度から投薬量に対する割合として尿中排泄率を求めた。なお、薬物速度論的パラメータの解析等は杏林製薬株式会社研究センターにおいて行った。

## 4. 反復投薬時の血清中濃度のシミュレーション

各群における平均血清中濃度を一次吸収過程を含み、必要に応じてラグタイムを考慮したtwo-compartment open modelに当てはめて解析した。計算はPAG-CP<sup>®</sup>を使用して非線形最小二乗法により行った。目視により血清中濃度の実測値とシミュレーション曲線のフィッティングを評価し、当てはめた計算結果に基づいて種々の薬物速度論的パラメータを算出した。次いでこれらパラメータを用いて重ね合わせ法により、IおよびII群ではGFLX 100または200mgを、III群ではGFLX 50, 100または200mgを、1日1ないし2回（12時間間隔）または2日に1回、7日間にわたり反復経口投与した時の血清中濃度を予測し、定常状態における最高血清中濃度 (Cp, ss max) および最低血清中濃度 (Cp, ss min) を算出した。

## 5. 反復投薬時の尿中濃度のシミュレーション

各群における理論尿中濃度を、実測の平均尿中排泄量と1mL/min（1日尿量：1440mL）とした尿量より求め、これをone-compartment open modelに当てはめて解析した。計算はPAG-CP<sup>®</sup>を使用して非線形最小二乗法により行った。目視により理論濃度値とシミュレーション曲線のフィッティングを評価し、当てはめた計算結果に基づいて種々の薬物速度論的パラメータを算出した。これらパラメータを用いて重ね合わせ法により、IおよびII群についてはGFLX 100mgを1日2回（12時間間隔）または200mgを1日1回、III群においては50mgを1日2回（12時間間隔）または100mgを1日1回、それぞれ7日間にわたり反復経口投与した時の尿中濃度を予測し、定常状態における最高尿中濃度 (Cu, ss max) および最低尿中濃度 (Cu, ss min) を算出した。

## 6. 安全性の検討

自・他覚的副作用は、投薬された全ての被験者について検討することとし、臨床検査値異常は、投薬の7日前までおよび投薬3日後に臨床検査が実施され、血液一般、肝機能、腎機能に関する項目の少なくとも各々1項目以上が投薬の前後に測定されている被験者について検討することとした。

副作用の程度および臨床検査値異常の採択は、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>8)</sup> に準じて行い、「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階に判定することとした。さらに、副作用および臨床検査値異常についてUTI薬効評価基準（第3版）<sup>9)</sup> の安全性に関する基準に従って、治験担当医師が治験薬との因果関係を「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」

Table 1. Characteristics of patients with impaired renal function

Group		I (n=6) 60 < Ccr ≤ 90	II (n=5) 30 < Ccr ≤ 60	III (n=7) 10 ≤ Ccr ≤ 30
Ccr (mL/min)	Range	66~84.9	33.3~51	10.4~26.2
	Mean	76.1	39.5	17.2
	S.D.	7.5	8.0	6.3
Age (yr)	Range	60~79	69~77	63~78
	Mean	67	73	69
	S.D.	6	3	5
Sex (male : female)		5 : 1	5 : 0	4 : 3
Body weight (kg)	Range	43~65	52~81	50~69
	Mean	53.6	64.7	57.6
	S.D.	8.4	10.5	7.5

Table 2. Serum concentrations of gatifloxacin after a single oral administration (100mg)

Group	n	Concentration (μg/mL)							
		1h	2h	4h	6h	10h	24h	48h	72h
I	6	1.29 ±0.22	1.05 ±0.19	0.81 ±0.28	0.62 ±0.25	0.44 ±0.19	0.14 ±0.07	0.02 ±0.03	n.d.
II	5	0.84 ±0.65	1.02 ±0.29	0.83 ±0.15	0.70 ±0.14	0.55 ±0.15	0.28 ±0.09	0.09 ±0.07	0.03 ±0.04
III	7	1.11 ±0.70	1.10 ±0.38	1.11 ±0.18	1.00 ±0.19	0.86 <sup>1)</sup> ±0.19	0.60 ±0.18	0.35 ±0.16	0.21 ±0.12

Mean ± S.D.  
 n.d. : < 0.05 μg/mL  
<sup>1)</sup> n=6

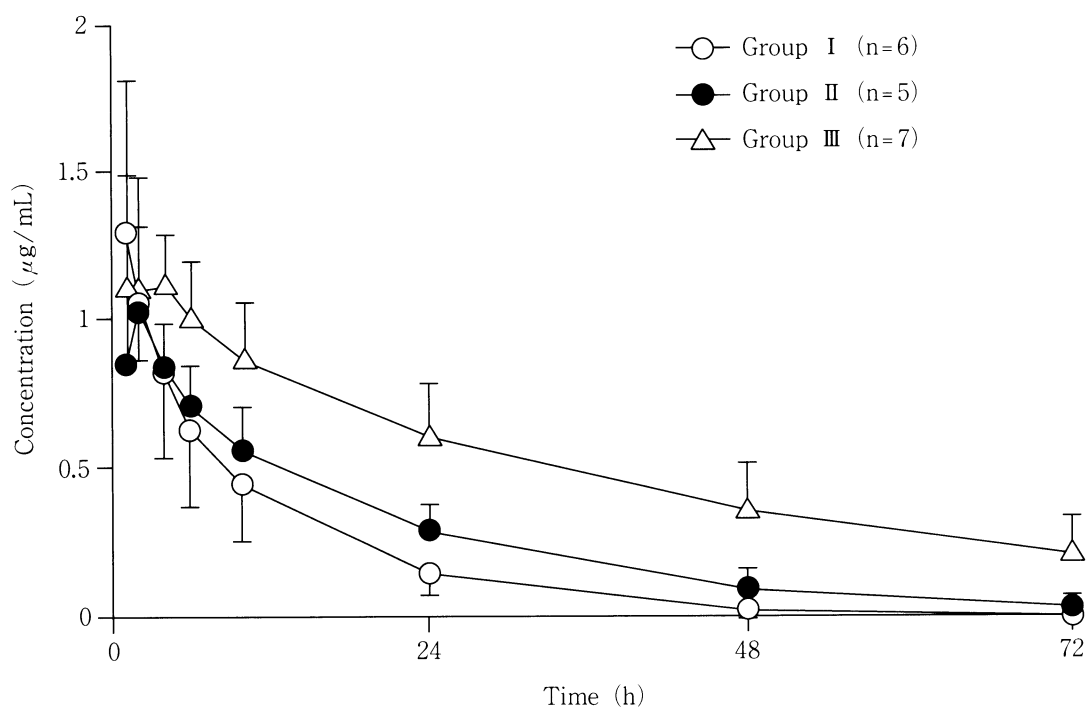


Fig. 1. Serum concentrations of gatifloxacin after a single oral administration (100 mg). Mean ± S.D.

または「関係なし」の5段階に判定することとし、このうち「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定された症例を副作用発現症例または臨床検査値異常発現症例とした。

## II. 成績

### 1. 被験者

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科，社会保険埼玉中央病院腎センター，武蔵野赤十字病院泌尿器科，同内科および東京共済病院泌尿器科の入院患者で，本検討の実施にあたり本試験の目的，内容などについて十分な説明を行い，自由意志による試験参加の同意を文書により得た。

治験薬が投薬された被験者は22例で，Ccrが10mL/min未満の例，利尿剤の併用例およびGFLX 200mgが投薬された例の4例を除く18例について体内動態を検討した。腎機能の程度によりI群は6例，II群は5例，III群は7例で，Table 1に被験者の背景を示したが，各群におけるCcrの平均値は，I群で76.1，II群で39.5，III群で

17.2mL/minであった。

自・他覚的副作用は，投薬された22例について，臨床検査値異常は，臨床検査が投薬の前または後に行われなかった被験者や検査項目が1部行われなかった被験者など4例を除く18例について検討した。

### 2. 血清中濃度

血清中濃度の実測値をTable 2に，各群の平均血清中濃度の推移をFig. 1に，さらに薬物速度論的パラメータをTable 3にそれぞれ示した。

GFLXの血清中濃度はいずれの群においても速やかにピークに達し，平均最高血清中濃度は，I群では投薬1.0時間後で1.29  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，II群では投薬1.8時間後で1.22  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，III群では投薬1.9時間後で1.37  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。投薬24時間後の血清中濃度は，I，IIおよびIII群でそれぞれ0.14，0.28，0.60  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。I，IIおよびIII群における $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ13.4，20.2および48.7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ で，Ccrとの関係をFig. 2に示したが，腎機能の低下に従って $\text{AUC}_{0-\infty}$ は顕著に増加し，

Table 3. Pharmacokinetic parameters of gatifloxacin after a single oral administration (100mg)

Group	n	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (h)	$\text{CL}_{\text{T/F}}$ (mL/min)	Vd/F (L/kg)
I	6	1.29 $\pm$ 0.22	1.0 $\pm$ 0.0	13.4 $\pm$ 5.5	9.0 $\pm$ 2.1	138 $\pm$ 41.2	1.7 $\pm$ 0.3
II	5	1.22 $\pm$ 0.38	1.8 $\pm$ 1.3	20.2 $\pm$ 5.9	15.7 $\pm$ 2.5	88.0 $\pm$ 24.7	1.7 $\pm$ 0.3
III	7	1.37 $\pm$ 0.38	1.9 $\pm$ 1.5	48.7 $\pm$ 20.3	30.2 $\pm$ 8.8	40.0 $\pm$ 17.7	1.6 $\pm$ 0.3

Mean  $\pm$  S.D.

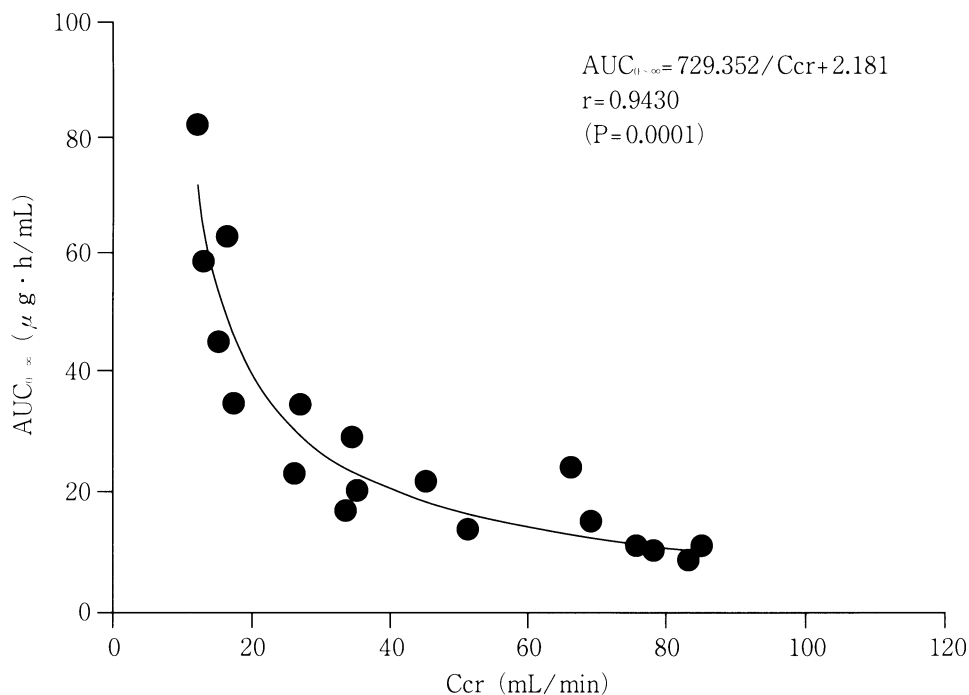


Fig. 2. Correlation between creatinine clearance (Ccr) and area under the serum concentration-time curve ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ).

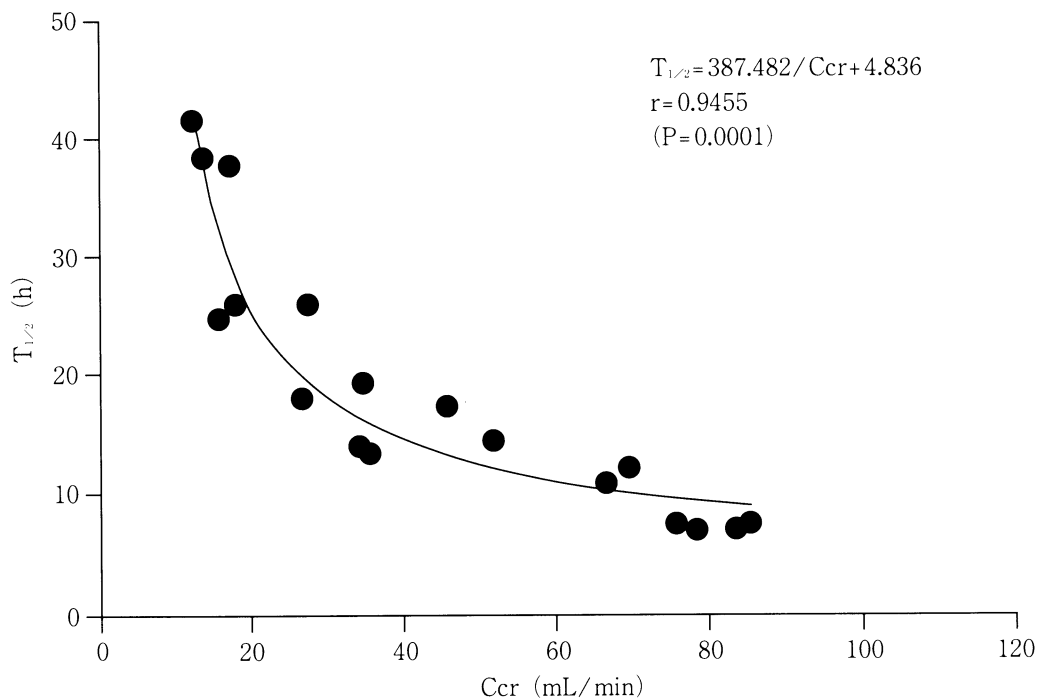


Fig. 3. Correlation between creatinine clearance (Ccr) and elimination half-life ( $T_{1/2}$ ).

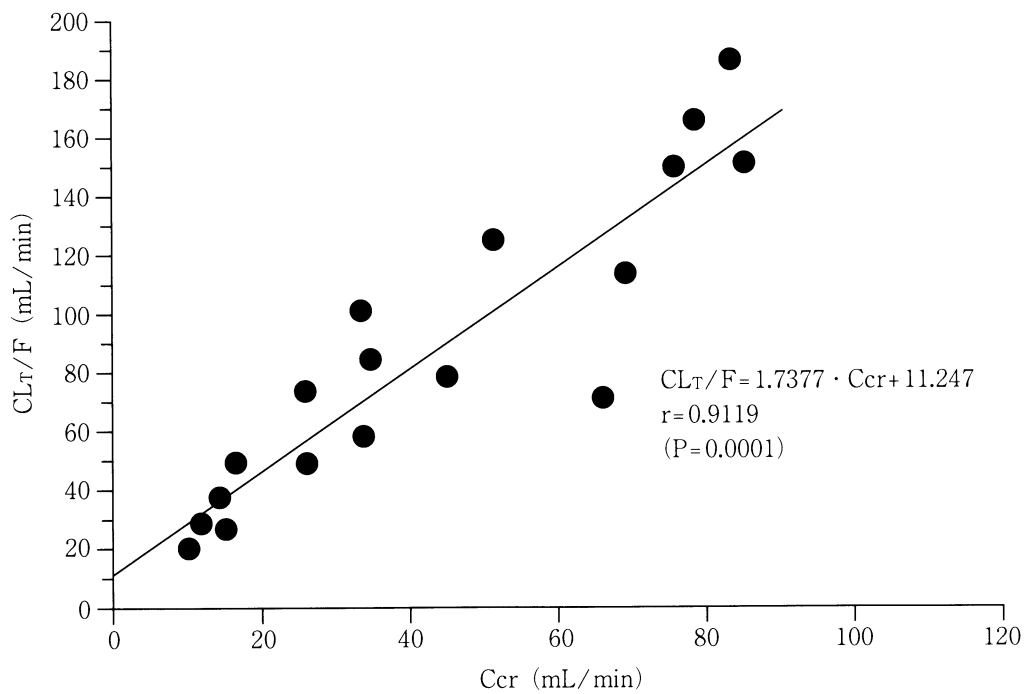


Fig. 4. Correlation between creatinine clearance (Ccr) and apparent total body clearance ( $CL_T/F$ ).

双曲線に近似する有意な相関を示した ( $P=0.0001$ )。  $T_{1/2}$  はそれぞれ9.0, 15.7および30.2時間で、腎機能が低下するとともに著明に延長し、Ccrとの関係 (Fig. 3) は双曲線に近似する有意な相関を示した ( $P=0.0001$ )。また、 $CL_r/F$ はそれぞれ138, 88.0, 40.0mL/minで、Ccrとは一次直線に近似する有意な相関が得られ ( $P=0.0001$ , Fig. 4), 腎機能の低下に伴い低下した。一方、 $V_d/F$ はそれぞれ1.7, 1.7, 1.6L/kgと腎機能障害の程度によらずほぼ一定であった。

### 3. 尿中排泄

尿中濃度および尿中排泄率をそれぞれTable 4, Fig. 5に示したが、尿中濃度はI, II群では0~4時間がピー

クで、それぞれ62.3, 51.5  $\mu\text{g/mL}$ であり、III群では4~10時間がピークで17.9  $\mu\text{g/mL}$ であった。投薬後72時間までの尿中排泄率はI, II, III群でそれぞれ62.7, 50.8, 36.3%で、腎機能の低下に伴い低下した。

### 4. 反復投薬時の血清中濃度シミュレーション

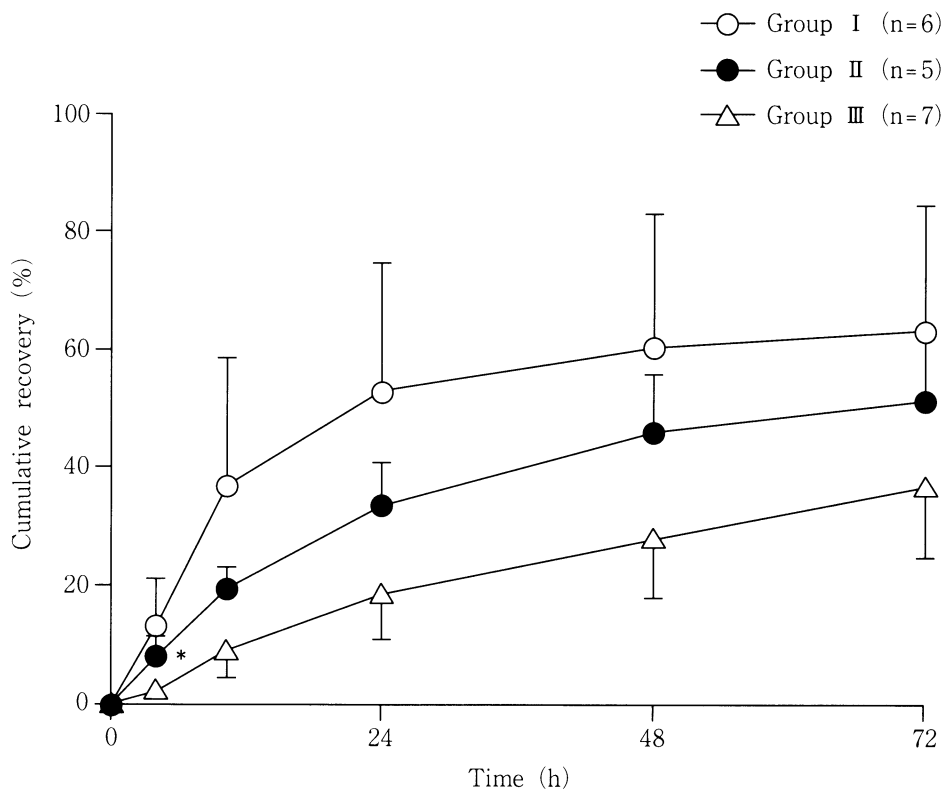
各群における100mg単回投薬後の薬物速度論的パラメータを用い、1回50mg, 100mgまたは200mgを2日1回, 1日1回および1日2回, 7日間反復投薬した場合をシミュレーションして求めた血清中濃度の推移の代表例をFig. 6に、定常状態での最高血清中濃度 ( $C_{p, ss \max}$ )をTable 5に示した。I群における $C_{p, ss \max}$ は、100mg投薬時にはそれぞれ1.48, 1.61, 2.03  $\mu\text{g/mL}$ , 200mg

Table 4. Urinary concentrations of gatifloxacin after a single oral administration (100mg)

Group	n	Concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )				
		0~4h	4~10h	10~24h	24~48h	48~72h
I	6	62.3 $\pm 33.5$	38.7 $\pm 23.2$	15.4 $\pm 6.3$	4.6 $\pm 1.0$	1.7 $\pm 0.9$
II	5	51.5 <sup>1)</sup> $\pm 19.7$	34.9 <sup>1)</sup> $\pm 17.9$	19.9 $\pm 6.4$	9.6 $\pm 4.1$	3.9 $\pm 2.0$
III	7	14.9 <sup>2)</sup> $\pm 6.5$	17.9 $\pm 6.4$	13.2 <sup>2)</sup> $\pm 4.8$	8.1 $\pm 2.8$	7.4 $\pm 6.5$

Mean  $\pm$  S.D.

<sup>1)</sup> n=4    <sup>2)</sup> n=6



\* : n=4

Fig. 5. Urinary recovery of gatifloxacin after a single oral administration (100 mg). Mean  $\pm$  S.D.

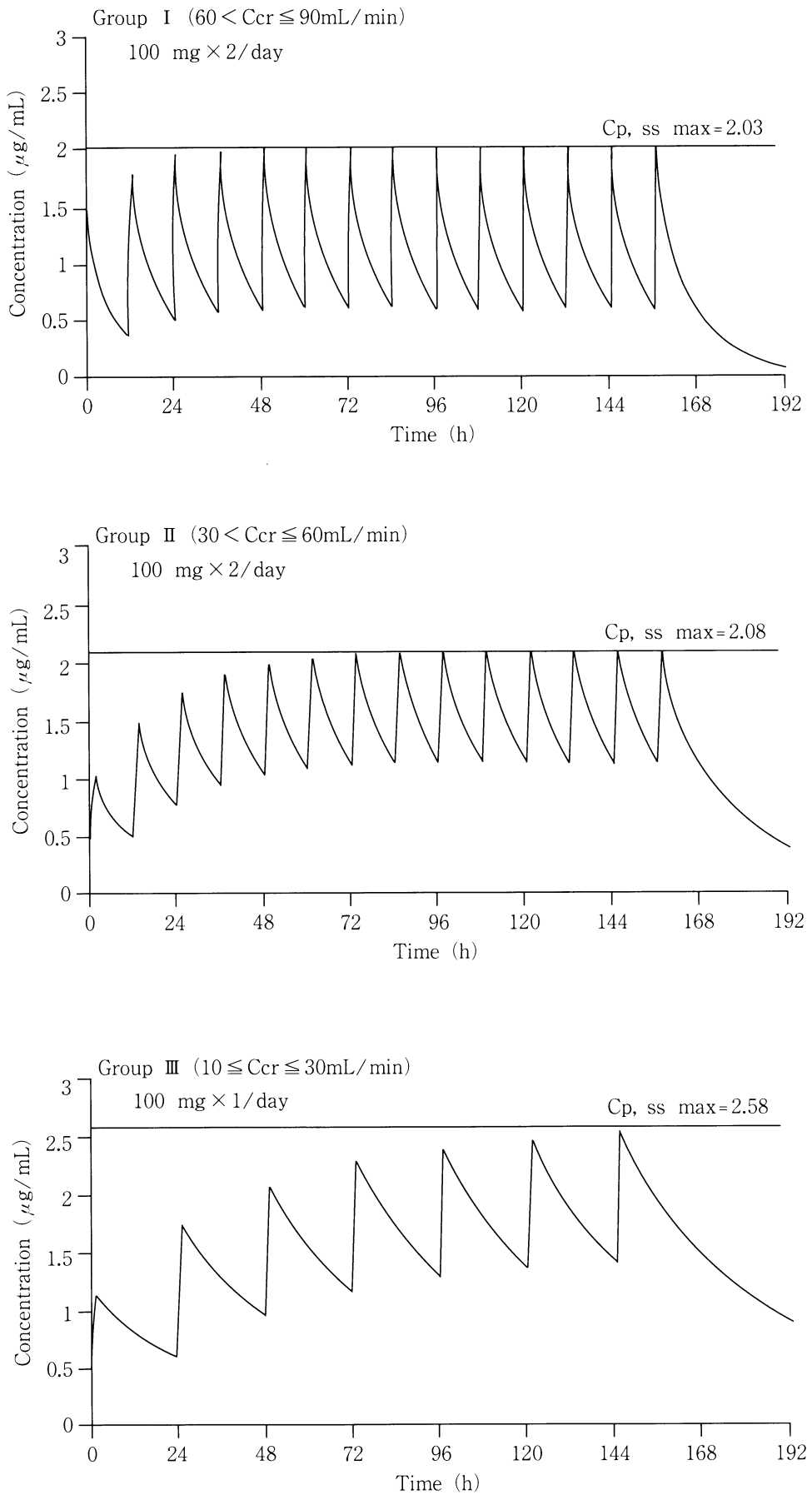


Fig. 6. Simulated serum concentrations of gatifloxacin during 7-day treatment.

投薬時にはそれぞれ2.95, 3.23, 4.07  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。II群におけるCp, ss maxは, 100mg投薬時にはそれぞれ1.12, 1.41, 2.08  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 200mg投薬時にはそれぞれ2.24, 2.82, 4.16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。III群におけるCp, ss maxは, 50mg投薬時にはそれぞれ0.84, 1.29, 2.24  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 100mg投薬時にはそれぞれ1.68, 2.58, 4.48  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 200mg投薬時にはそれぞれ3.35, 5.16, 8.97  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

#### 5. 反復投薬時の尿中濃度シミュレーション

各群における100mg単回投薬時の理論尿中濃度をone-compartment open modelでシミュレーションした結果をFig. 7に示したが, 腎機能の低下にしたがって最高尿中濃度は低下し, 排泄は遅延する傾向を示した。50mg, 100mgまたは200mgを反復投薬した場合をシミュレーションして得た尿中濃度推移より, 定常状態の最高尿中濃度(Cu, ss max)および最低尿中濃度(Cu, ss min)をTable 6に示した。100mgを1日2回および200mgを1日1回の反復投薬におけるCu, ss maxは, I群では126.5, 200.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , II群では83.7, 107.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また, III群において50mgを1日2回および100mgを1日1回の反復投薬におけるCu, ss maxは, 33.3, 38.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

#### 6. 安全性

自・他覚的副作用は認められず, 治験薬との関連が疑われる臨床検査値の異常変動も認められなかった。

### III. 考 察

ニューキノロン系抗菌薬の体内動態は, その排泄ルートによりlevofloxacin, fleroxacinなどの腎排泄型のものとはsparfloxacin, grepafloxacinなどの胆汁排泄型のものに大別される。胆汁排泄型の薬剤では, 腎機能障害の程度によらず腎機能の正常な健常者とほぼ同様の血中

Table 5. Simulated serum concentrations of gatifloxacin at steady state during 7-day treatment

Group	Dose (mg)	Regimen	Cp, ss max ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
I	100	1/2days $\times$ 7days	1.48
	100	1/day $\times$ 7days	1.61
	100	2/day $\times$ 7days	2.03
	200	1/2days $\times$ 7days	2.95
	200	1/day $\times$ 7days	3.23
	200	2/day $\times$ 7days	4.07
II	100	1/2days $\times$ 7days	1.12
	100	1/day $\times$ 7days	1.41
	100	2/day $\times$ 7days	2.08
	200	1/2days $\times$ 7days	2.24
	200	1/day $\times$ 7days	2.82
	200	2/day $\times$ 7days	4.16
III	50	1/2days $\times$ 7days	0.84
	50	1/day $\times$ 7days	1.29
	50	2/day $\times$ 7days	2.24
	100	1/2days $\times$ 7days	1.68
	100	1/day $\times$ 7days	2.58
	100	2/day $\times$ 7days	4.48
	200	1/2days $\times$ 7days	3.35
	200	1/day $\times$ 7days	5.16
	200	2/day $\times$ 7days	8.97

Cp, ss max: maximum serum concentration at steady state

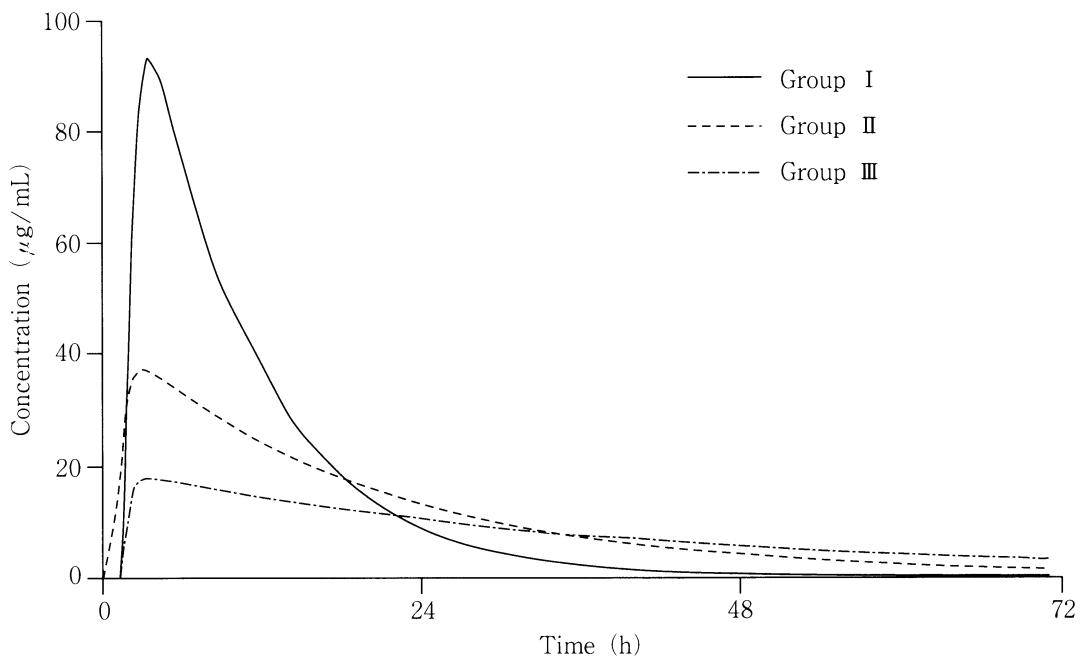


Fig. 7. Simulated urinary concentrations of gatifloxacin after a single oral administration (100 mg).



Table 6. Simulated urinary concentrations of gatifloxacin at steady state during 7-day treatment

Group	Dose (mg)	Regimen	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
			Cu, ss max	Cu, ss min
I	100	2/day $\times$ 7days	126.5	38.9
	200	1/day $\times$ 7days	200.1	15.4
II	100	2/day $\times$ 7days	83.7	50.5
	200	1/day $\times$ 7days	107.0	35.8
III	50	2/day $\times$ 7days	33.3	25.3
	100	1/day $\times$ 7days	38.2	21.3

Cu, ss max: maximum urinary concentration at steady state  
Cu, ss min: minimum urinary concentration at steady state

動態, 尿中排泄パターンを示す<sup>10, 11)</sup> ことから, 一般に用法用量の調整は必要ないとされている。これに対し, 腎排泄型の薬剤では, 特に高度の腎機能障害者においては  $T_{1/2}$  が顕著に遅延し, 尿中排泄率が低下することが知られ, しかも, その程度は薬剤により異なり, levofloxacin では高度の腎機能障害者における  $T_{1/2}$  が健常者の約7倍に達するのに対し, fleroxacin ではおおよそ2倍である<sup>12, 13)</sup>。

GFLXは代謝を受けることが少なく主に尿中へと排泄されることから, 腎機能障害者における体内動態を検討することが必要と考えられた。腎機能障害者にGFLXを100mg単回経口投与したところ,  $C_{\text{max}}$ は3群の間に大きな差はないが, 投薬24時間後の血清中濃度は障害の程度に相応して高値を示し,  $T_{1/2}$  および  $\text{AUC}_{0-24}$  は腎機能の指標とした  $C_{\text{cr}}$  の低下と双曲線の関係で相関して遅延および増大し, 見かけの全身クリアランス  $CL_r/F$  は  $C_{\text{cr}}$  の低下と一次直線に相関して低下した。高度障害群の  $T_{1/2}$  は健常者における  $T_{1/2}$  の約4倍で, GFLXはlevofloxacinと同様に腎機能低下によって体内動態の変化を受けやすい薬剤に属すと考えられた。

健常者においてGFLX 300mgを1日2回, 10時間と14時間の間隔で反復投薬したとき, 血清中濃度は2ないし3日で定常状態に達し, そのときの最高および最低血清中濃度はそれぞれ3.7および1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ と報告されている<sup>6)</sup>。したがって, GFLXの常用量になることが予想される1回200mg1日2回の反復投薬では定常状態の最高および最低血清中濃度はそれぞれ2.5および0.67  $\mu\text{g}/\text{mL}$ になると計算される。一方, 今回の腎機能障害者への100mg単回経口投与時の血中動態から得た薬物速度論的パラメータを用い, 反復投薬した場合の血清中濃度をシミュレーションした (Fig. 6, Table 5)。これらの結果に基づき, IおよびII群について定常状態における最高血清中濃度を, 常用量を1回200mg1日2回投薬とした場合のそれとの比較から判断すると,  $C_{\text{cr}}$ が30mL/minより大きく90mL/min以下の腎機能障害者では用法用量は1回100mg1日2回が適当と思われた。III群について同様に考えると,  $C_{\text{cr}}$ が10mL/min以上30mL/min以下の腎機

能障害者では用法用量を1回100mg1日1回に調整するのが妥当と考えられた。

尿路感染症の治療の面から考えると, 尿中薬物濃度は薬剤の有効性に影響を及ぼす大きなファクターであり, 感受性の低い細菌にはより高い尿中濃度が求められる。今回我々が試みた尿中濃度のシミュレーションから, 腎機能障害者では尿中濃度が低下し, 用法用量を上述のごとく調整した場合, 特に  $C_{\text{cr}}$ が10mL/min以上30mL/min以下の群ではその低下が著しい。従って, 高度の腎機能障害者へGFLXを投薬するとき, 尿中分離菌が低感受性株であった場合, 有効な尿中濃度に達しないことも考慮に入れる必要があると考えられた。

以上, GFLXの腎機能障害者への適用には腎機能の低下を考慮し, 特にクレアチニンクリアランスが30mL/min以下の障害者ではより慎重に用法用量を決定することが望まれる。

## 文 献

- 1) Hosaka M, Yasue H, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2108~2117, 1992
- 2) Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594~601, 1994
- 3) Hosaka M, Kinoshita S, Toyama A, et al.: Antibacterial properties of AM-1155, a new 8-methoxy quinolone. *J. Antimicrob. Chemother.* 36: 293~301, 1995
- 4) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 1331~1334, 1997

- 5) Kato N, Kato H, Tanaka-Bandoh K, et al.: Comparative in vitro and in vivo activity of AM-1155 to anaerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 631~637, 1997
- 6) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155 in human. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2635~2640, 1995
- 7) 草嶋久生, 草川 元, 石田了三, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の高速液体クロマトグラフィーによる体内濃度測定法。日化療会誌 47 (S-2): 104~111, 1999
- 8) 国井乙彦 (日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会): 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 9) UTI研究会 (代表 大越正秋): UTI薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34: 401~441, 1986
- 10) 青木信樹, 薄田芳丸, 甲田豊, 他: Sparfloxacin の体内動態および臨床成績。Chemotherapy 39 (S-4): 261~271, 1991
- 11) 河田幸道, 伊藤康久, 山田伸一郎, 他: 腎機能障害患者における grepafloxacin の体内動態に関する検討。日化療会誌 43 (S-1): 190~193, 1995
- 12) 斉藤昭弘, 小口健一, 原田吉将, 他: 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
- 13) 蟹本雄右, 村中幸二, 岡田謙一郎, 他: 尿路感染症に対する Fleroxacin の基礎的, 臨床的検討および腎機能障害例における体内動態。Chemotherapy 38 (S-2): 520~530, 1990

## Pharmacokinetics of Gatifloxacin in Patients with Impaired Renal Function

Yukimichi Kawada<sup>1)</sup>, Yusuke Kanimoto<sup>2)</sup>, Yoshito Takahashi<sup>1)</sup>,  
Satoshi Ishihara<sup>1)</sup>, Yoshihito Ban<sup>1)</sup>, Hiroshi Nito<sup>3)</sup> #,  
Toshio Shinoda<sup>3)</sup> #, Isao Saito<sup>4)</sup>, Masahiko Yoshida<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Urology, Gifu University School of Medicine  
40 Tsukasa-machi, Gifu 500-8705, Japan

<sup>2)</sup> Renal Center, Saitama Chuo Hospital

<sup>3)</sup> Department of Urology<sup>#</sup> · Internal Medicine<sup>#</sup>, Musashino Red-Cross Hospital

<sup>4)</sup> Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

The pharmacokinetics of gatifloxacin (GFLX) were studied in patients with impaired renal function after a single oral administration of 100 mg of GFLX. Patients were classified into three groups according to creatinine clearance (Ccr): six patients in Group I ( $60 < \text{Ccr} \leq 90$  mL/min), five patients in Group II ( $30 < \text{Ccr} \leq 60$  mL/min), and seven patients in Group III ( $10 \leq \text{Ccr} \leq 30$  mL/min). Blood and urine samples were collected at different times from 0 to 72 hours after administration, and serum and urinary concentrations of GFLX were determined by HPLC.

Mean peak serum concentrations were 1.29  $\mu\text{g/mL}$  at 1.0 hour in Group I, 1.22  $\mu\text{g/mL}$  at 1.8 hours in Group II, and 1.37  $\mu\text{g/mL}$  at 1.9 hours in Group III. Mean elimination half-lives ( $T_{1/2}$ ) were 9.0, 15.7, and 30.2 hours and the mean areas under the curve ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) were 13.4, 20.2, and 48.7  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ , respectively. Cumulative urinary recovery within 72 hours was 62.7%, 50.8%, and 36.3%, respectively. Prolonged  $T_{1/2}$ , increased  $\text{AUC}_{0-\infty}$ , and reduced urinary excretion were observed depending on the degree of renal impairment. No findings of clinical or laboratory adverse reactions were observed in any case.

Based on the results of this study, we recommend the following dosages of GFLX for patients with impaired renal function: 100 mg every 12 hours for patients with Ccr of 30 to 90 mL/min, and 100 mg every 24 hours for patients with Ccr of 10 to 30 mL/min.