

【原著・臨床試験】

高齢者における pazufloxacin 注射薬の体内動態

高木 健三¹⁾・矢島 洋一²⁾・吉澤 久雄²⁾¹⁾名古屋大学医学部保健学科*²⁾カイユウ診療所

(平成 12 年 4 月 20 日受付・平成 12 年 5 月 25 日受理)

高齢のボランティア 10 例に新規ニューキノロン系抗菌薬 pazufloxacin 注射薬 (PZFX 注射薬) 500 mg を 30 分間で点滴静注単回投与し、高齢者の体内動態について検討を行った。活性本体である PZFX の血清中濃度、尿中濃度は HPLC 法にて測定し、薬物動態パラメータは 2-コンパートメントモデルにて解析した。また、得られたパラメータは 65~74 歳と 75 歳以上の高齢者で層別解析を行った。その結果、高齢者の体内動態において健常成人と比較し C_{max} と AUC が増加し、全身クリアランス (CL_{sys})、腎クリアランス (CL_R)、定常状態分布容積 (V_d) が低下し、加齢の影響が認められた。血中濃度半減期 ($T_{1/2\beta}$) には加齢の影響を認めなかった。投与 24 時間までの PZFX の尿中排泄率は平均 83.5% であり、体内からの消失は CL_R が主であったことより高齢者においても PZFX は主に腎排泄型の薬物であることが確認された。 CL_{sys} とクレアチニンクリアランス (CL_{Cr}) の間には有意な相関は認められなかった。本試験で得られたパラメータを用い、500 mg \times 2 または 3 回/日 \times 7 日間投与した場合をシミュレーションした結果、 C_{max} は単回投与時と比較し増加せず、蓄積性がないことが推測された。安全性については、副作用、臨床検査値異常は認められなかった。以上の結果より、高齢者に対して PZFX 注射薬を投与する場合、500 mg の投与は可能であるが、健常成人に比べ C_{max} が高くなることがあるので高齢者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考えられた。

Key words: pazufloxacin 注射薬, PZFX, ニューキノロン, 高齢者, pharmacokinetics

近年、多くのニューキノロン系抗菌薬が開発され、高齢者を含めた幅広い年齢層の各種感染症に対して使用されるようになった。そのなかで pazufloxacin 注射薬 (PZFX 注射薬); (-)-(S)-10-(1-amino-cyclopropyl)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-, 2, 3-dihydro-7 H-pyrido [1, 2, 3-de] [1, 4] benzoxazine-6-carboxylic acid methanesulfonate はグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌活性を示すことが知られている¹⁾。

PZFX 注射薬の化学構造式を Fig. 1 に示す。

PZFX 注射薬は健常成人において、血中濃度半減期 ($T_{1/2\beta}$) が約 2 時間と短く、そのほとんどが尿中に回収されることか

ら、その主要排泄器官は腎であることが確認されている²⁾。

一般に加齢に伴い、糸球体濾過速度、肝および腎血流量、血漿中アルブミン濃度、肝臓における代謝などに関する生理的、生物学的各種パラメータが低下し、これらによって薬物動態が変化することが知られている。加齢により薬物の過剰蓄積が起り、結果として臨床問題となる症状を引き起こす可能性がある。

一般に腎排泄型の薬物は、加齢によってその体内動態が影響を受けると考えられている。今回 PZFX 注射薬の高齢者における体内動態について検討した。また、「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン³⁾」より 75 歳以上を含めた 65 歳以上の高齢者に対して体内動態を検討しておく必要があること、抗菌薬の高齢者の薬効に対する加齢の影響は 65~74 歳でほとんど加齢の影響がみられず、75~84 歳および 85 歳以上で加齢の影響が認められること⁴⁾から本試験においては 65~74 歳と 75 歳以上で層別解析を試みた。なお、本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号) を遵守してカイユウ診療所で実施した。

I. 対象および方法

1. 対象

1998 年 3 月 6 日~3 月 28 日に高齢のボランティア

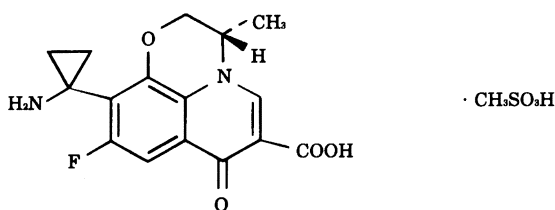


Fig. 1. Chemical structure of pazufloxacin mesilate.

4. 測定法

PZFX の血清, 尿中濃度測定は富山化学工業(株)総合研究所にて HPLC 法で行った。血清中濃度は血清に内部標準物質 (T-4-202, 富山化学工業(株)総合研究所で合成) を添加後, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CH}_3\text{OH}$ (1:1) を加えて遠心分離し, 上清を HPLC 移動相で希釈して蛍光検出器 (Shimadzu RF 10 A, EX 330 nm EM 394 nm) で定量した。尿中濃度は尿を HPLC 移動相で希釈した後, 直接 HPLC に注入し, UV 330 nm (Shimadzu SPD 6 A) で定量した。

濃度の算出は, 血清については PZFX 0.01~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲から得られた検量線 ($r > 0.999$) より求め, 尿については 0.5~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲から得られた検量線 ($r > 0.999$) より求めた。

血清, 尿のブランクは PZFX のピークには影響しなかった。血清, 尿に既知量の PZFX を添加した試料を真度検定用試料とし, 測定真度が 15% 以内であることを確認した。

5. 薬物動態学的解析

各ボランティアの PZFX 血清中濃度-時間データの解析は PAG-CP® (アスメディカ) を用いて 2-コンパートメントモデル (シンプレックス法, 評価関数は残差平方和で重み 1) にて行った。

CL_{sys} は Dose/AUC として算出した。

定常状態における分布容積 (V_{ss}) は $V_{\text{d}1} + V_{\text{d}2}$ として算出した。

平均滞留時間 (MRT) は AUMC/AUC として算出した (AUMC は area under the first moment of the curve を示す)。

CL_{R} は PZFX の総尿中排泄量に対応する時間の AUC で徐算し求めた。

6. データ解析

各データは平均値 \pm SD で示し, 65~74 歳, 75 歳以上, 高齢者全体で層別解析を行った。

CL_{sys} と CL_{CR} の相関性は直線最小二乗法により検討し, 有意水準は両側 5% とした。

II. 結 果

高齢のボランティアにおける PZFX 注射薬 500 mg 30 分点滴静注単回投与後の 65~74 歳, 75 歳以上および高齢者全体それぞれの各時間における血清中濃度を Table 4 に, 血清中濃度-時間曲線を Fig. 2 に示した。Fig. 2 に見られるように 6 時間以降, 75 歳以上の被験

者でやや高い血清中濃度が認められた。

Tables 5, 6 に 65~74 歳, 75 歳以上および高齢者全体それぞれの血清中濃度-時間曲線より得られた PZFX 注射薬の薬物動態パラメータを示した。

PZFX 注射薬の C_{max} は 65~74 歳で $19.28 \pm 3.65 \mu\text{g}/\text{mL}$, 75 歳以上で $17.33 \pm 3.55 \mu\text{g}/\text{mL}$, 高齢者全体で $18.30 \pm 3.55 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。体重あたりの投与量で補正した $C_{\text{max, norm}}$ は 65~74 歳で $2.00 \pm 0.22 (\mu\text{g}/\text{mL}) / (\text{mg}/\text{kg})$, 75 歳以上で $1.83 \pm 0.27 (\mu\text{g}/\text{mL}) / (\text{mg}/\text{kg})$, 高齢者全体で $1.92 \pm 0.25 (\mu\text{g}/\text{mL}) / (\text{mg}/\text{kg})$ であった。

C_{max} に到達後, 血清中濃度は 2 相の指数関数的曲線をもって減少し, $T_{1/2\beta}$ は 65~74 歳で $1.81 \pm 0.19 \text{ h}$, 75 歳以上で $2.27 \pm 0.05 \text{ h}$, 高齢者全体で $2.04 \pm 0.27 \text{ h}$ であった。

$\text{AUC}_{0-\infty}$ を体重あたりの投与量で補正した $\text{AUC}_{0-\infty, \text{norm}}$ は 65~74 歳で $3.73 \pm 0.22 (\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}) / (\text{mg}/\text{kg})$, 75 歳以上で $4.06 \pm 0.51 (\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}) / (\text{mg}/\text{kg})$, 高齢者全

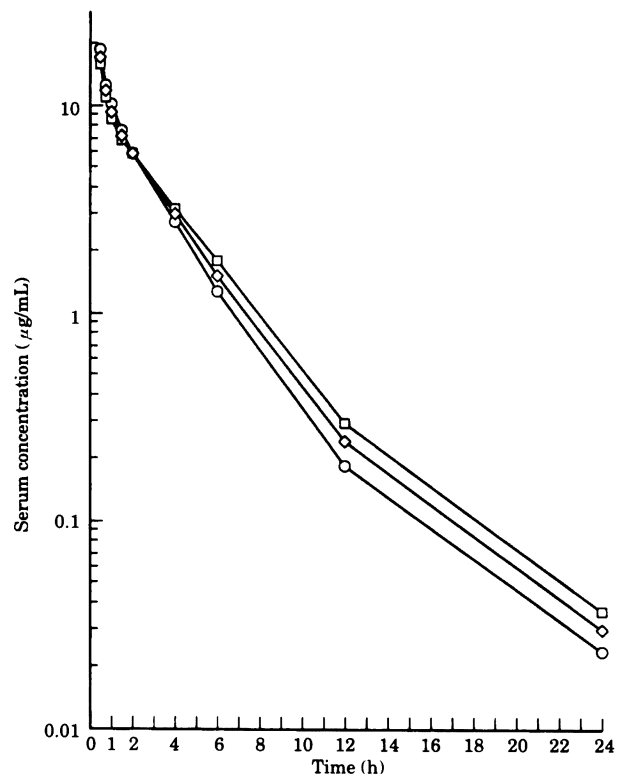


Fig. 2. Mean serum concentration of pazufloxacin after intravenous administration in elderly subjects (○) aged 65-74, (□) aged ≥ 75 , (◇) aged ≥ 65 .

Table 3. Laboratory test items

1. Hematology	RBC, Hb, Ht, platelet, WBC, defferential WBC, ESR (1 h value), CRP, blood glucose, CPK, prothrombin time
2. Liver function	AST, ALT, Al-P, T-bilirubin, D-bilirubin, LDH, γ -GTP, LAP
3. Renal function	BUN, s-creatinine, creatinine clearance, Na^+ , K^+ , Cl^-
4. Urinalysis	protein, glucose, urobilinogen, sedimentation, urinary NAG

Table 4. Serum concentrations of pazufloxacin

Age group	Case no.	Age (yr)	Gender	B. W. (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/mL}$)									
					before	0.5 h	0.75 h	1 h	1.5 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h
65~74	1	73	M	64.0	0	13.800	8.350	6.710	5.300	4.460	2.220	1.050	0.181	0.0202
	2	73	F	39.3	0	23.200	16.300	14.700	10.700	8.590	3.520	1.920	0.251	0.0318
	3	68	F	52.8	0	21.400	12.200	9.700	7.310	5.690	2.530	1.030	0.142	0.0205
	4	70	F	52.8	0	20.800	12.000	9.950	7.170	6.250	3.080	1.500	0.227	0.0333
	5	69	F	56.8	0	17.500	11.600	9.420	8.370	5.600	2.590	1.080	0.147	0.0136
Mean					19.340	12.090	10.096	7.770	6.118	2.788	1.316	0.190	0.024	
\pm SD					\pm 3.720	\pm 2.827	\pm 2.885	\pm 1.976	\pm 1.527	\pm 0.512	\pm 0.390	\pm 0.048	\pm 0.008	
95% C. I. (upper limit)					23.959	15.600	13.678	10.223	8.014	3.424	1.800	0.250	0.034	
95% C. I. (lower limit)					14.721	8.580	6.514	5.317	4.222	2.152	0.832	0.130	0.013	
\geq 75	6	75	M	54.8	0	14.700	10.700	10.200	8.090	7.030	3.920	2.350	0.342	0.0550
	7	77	M	48.7	0	19.300	9.740	8.900	6.160	5.570	3.090	1.580	0.299	0.0288
	8	77	M	64.0	0	15.200	9.850	7.940	5.570	5.040	2.010	1.490	0.273	0.0283
	9	76	M	49.0	0	15.000	11.100	10.100	7.800	6.720	3.460	1.940	0.305	0.0463
	10	75	M	48.2	0	22.700	12.900	9.600	7.490	6.480	3.560	1.830	0.278	0.0266
Mean					17.380	10.858	9.348	7.022	6.168	3.208	1.838	0.299	0.037	
\pm SD					\pm 3.521	\pm 1.277	\pm 0.940	\pm 1.097	\pm 0.833	\pm 0.732	\pm 0.339	\pm 0.027	\pm 0.013	
95% C. I. (upper limit)					21.752	12.443	10.516	8.384	7.202	4.117	2.259	0.333	0.053	
95% C. I. (lower limit)					13.008	9.273	8.180	5.660	5.134	2.299	1.417	0.265	0.020	
\geq 65														
Mean					18.360	11.474	9.722	7.396	6.143	2.998	1.577	0.245	0.030	
\pm SD					\pm 3.568	\pm 2.168	\pm 2.061	\pm 1.558	\pm 1.160	\pm 0.635	\pm 0.441	\pm 0.069	\pm 0.012	
95% C. I. (upper limit)					20.912	13.025	11.196	8.510	6.973	3.453	1.892	0.294	0.039	
95% C. I. (lower limit)					15.808	9.923	8.248	6.282	5.313	2.543	1.282	0.195	0.021	

95% C. I.: 95% confidence interval, B. W.: body weight

Table 5. Pharmacokinetic parameters

Age group	Case no.	Gender	Age (yr)	B. W. (kg)	CL _{CR} (mL/min)	C _{max} (μg/mL)	CL _{CR} (L/h)	AUC ₀₋₁ (μg·h/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	Vd 1 (L)	Vd 2 (L)	MRT ₀₋₁ (h)	MRT _{0-∞} (h)	Ke1 (h ⁻¹)	Ke2 (h ⁻¹)	K _{el} (h ⁻¹)	α (h ⁻¹)	β (h ⁻¹)	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)	CL _e (L/h)
65~74	1	M	73	64.0	88	13.792	18.602	26.878	26.878	18.475	29.147	2.816	2.816	1.006	3.029	1.920	5.610	0.344	0.124	2.014	15.457
	2	F	73	39.3	76	22.971	10.446	47.864	47.864	15.065	9.427	2.599	2.599	0.693	1.249	1.995	3.547	0.390	0.195	1.778	9.193
	3	F	68	52.8	66	21.371	14.531	34.408	34.408	11.382	18.029	2.280	2.280	1.275	3.012	1.902	5.769	0.420	0.120	1.649	11.661
	4	F	70	52.8	71	20.739	13.067	38.264	38.264	12.243	20.401	2.755	2.755	1.066	2.864	1.719	5.304	0.345	0.131	2.006	10.884
	5	F	69	56.8	86	17.506	15.055	33.211	33.211	14.985	17.164	2.391	2.391	1.004	3.280	2.863	6.719	0.428	0.103	1.621	12.895
			Mean		77.4	19.276	14.341	36.125	36.125	14.430	18.834	2.568	2.568	1.009	2.687	2.080	5.389	0.385	0.135	1.814	12.018
			± SD		± 9.48	± 3.654	± 2.979	± 7.735	± 7.735	± 2.791	± 7.084	± 0.230	± 0.230	± 0.209	± 0.818	± 0.450	± 1.158	± 0.040	± 0.035	± 0.189	± 2.345
95% C. I. (upper limit)						23.812	18.039	45.729	45.729	17.895	27.630	2.854	2.854	1.267	3.702	2.638	6.827	0.435	0.179	2.048	14.930
						14.739	10.642	26.521	26.521	10.965	10.038	2.282	2.282	0.750	1.671	1.521	3.952	0.336	0.091	1.579	9.106
≥ 75	6	M	75	57.8	53	14.688	11.756	42.531	42.531	18.781	19.474	3.509	3.509	0.625	3.989	3.847	8.167	0.296	0.065	2.353	9.100
	7	M	77	48.7	83	19.246	13.643	36.648	36.648	10.660	27.491	3.055	3.055	1.278	4.362	1.691	7.023	0.308	0.099	2.252	11.355
	8	M	77	64.0	76	15.081	16.528	30.252	30.252	21.041	24.999	3.041	3.041	0.785	1.515	1.275	3.269	0.306	0.212	2.264	13.762
	9	M	76	49.0	58	14.929	12.702	39.364	39.364	23.225	15.101	3.271	3.271	0.547	1.524	2.343	4.101	0.312	0.169	2.220	10.129
	10	M	75	48.2	68	22.714	11.793	42.398	42.398	10.825	21.675	3.013	3.013	1.088	2.950	1.473	5.203	0.308	0.133	2.250	10.721
			Mean		67.4	17.332	13.284	38.239	38.239	16.906	21.748	3.178	3.178	0.865	2.868	2.126	5.553	0.306	0.140	2.268	11.013
			± SD		± 12.58	± 3.552	± 1.972	± 5.082	± 5.082	± 5.842	± 4.820	± 0.212	± 0.212	± 0.310	± 1.335	± 1.043	± 2.027	± 0.007	± 0.052	± 0.050	± 1.746
95% C. I. (upper limit)						21.742	15.732	44.549	44.549	24.161	27.732	3.441	3.441	1.250	4.526	3.421	8.070	0.314	0.204	2.330	13.182
						12.921	10.836	31.928	31.928	9.652	15.764	2.915	2.915	0.479	1.210	0.831	3.036	0.298	0.075	2.205	8.845
≥ 65			Mean		72.4	18.304	13.812	37.182	37.182	15.668	20.291	2.873	2.873	0.937	2.777	2.103	5.471	0.346	0.137	2.041	11.516
			± SD		± 11.75	± 3.548	± 2.446	± 6.270	± 6.270	± 4.509	± 5.915	± 0.363	± 0.363	± 0.261	± 1.048	± 0.757	± 1.559	± 0.050	± 0.042	± 0.272	± 2.020
			95% C. I. (upper limit)			20.842	15.562	41.667	41.667	18.894	24.522	3.147	3.147	1.123	3.527	2.645	6.586	0.381	0.167	2.236	12.961
			95% C. I. (lower limit)			15.765	12.063	32.697	32.697	12.442	16.060	2.599	2.599	0.750	2.027	1.561	4.356	0.310	0.107	1.846	10.071

95% C. I.: 95% confidence interval, B. W.: body weight, CL_{CR}: creatinine clearance, C_{max}: peak concentration, CL_e: systemic clearance, AUC: area under the curve, Vd 1: distribution volume of central compartment, Vd 2: distribution volume of peripheral compartment, MRT: mean residence time, Ke1: elimination rate constant, Ke2: transfer constant for transport from central compartment to peripheral compartment, K_{el}: transfer constant for transport from peripheral compartment to central compartment, α: distribution rate, β: elimination rate, T_{1/2α}: distribution half-lives, T_{1/2β}: elimination half-lives, CL_e: renal clearance

Table 6. Demographic data and mean pharmacokinetic parameters

Age group	65~74	≥75	≥65	40.2±3.2 ^a
No. of subjects (men/women)	5 (1/4)	5 (5/0)	10 (6/4)	6 (6/0)
B. W. (kg)	53.1±8.99	53.5±7.07	53.3±7.63	65.4±6.2
CL _{CR} (mL/min)	77.4±9.48	67.4±12.58	72.4±11.75	81.9±8.0
Parameter	value (mean ± SD)			
C _{max} (μg/mL)	19.28±3.65	17.33±3.55	18.30±3.55	11.03±2.39
95% C. I. of C _{max} (μg/mL)	14.739~23.812	12.921~21.742	15.765~20.842	
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	36.125±7.735	38.239±5.082	37.182±6.270	21.679±2.959
T _{1/2β} (h)	1.81±0.19	2.27±0.05	2.04±0.27	1.88±0.26
V _s (L)	33.264±8.654	38.654±4.820	35.959±7.189	56.586±9.027
CL _{sys} (L/h)	14.341±2.979	13.284±1.972	13.812±2.446	23.441±3.326
CL _R (L/h)	12.018±2.345	11.013±1.746	11.516±2.020	21.349±2.629
CL _{NR} (L/h)	2.322±0.736	2.271±0.693	2.297±0.675	2.092±1.072
C _{max, norm} (μg/mL)/(mg/kg)	2.00±0.22	1.83±0.27	1.92±0.25	1.43±0.28
AUC _{0-∞, norm} (μg·h/mL)/(mg/kg)	3.73±0.22	4.06±0.51	3.90±0.41	2.81±0.19
V _{s, norm} (L/kg)	0.622±0.075	0.724±0.058	0.673±0.083	0.867±0.131
CL _{sys, norm} (L/h per kg)	0.269±0.016	0.249±0.029	0.259±0.024	0.357±0.025
CL _{R, norm} (L/h per kg)	0.226±0.013	0.207±0.029	0.216±0.024	0.326±0.012

B. W.: body weight, CL_{CR}: creatinine clearance, C_{max}: peak concentration, 95% C.I.: 95% confidence interval, AUC: area under the curve, T_{1/2β}: elimination half-lives, V_s: steady-state of distribution volume, CL_{sys}: systemic clearance, CL_R: renal clearance, CL_{NR}: non-renal clearance, C_{max, norm}: normalized C_{max} according to dose (mg/kg of body weight), AUC_{0-∞, norm}: normalized AUC_{0-∞} according to dose (mg/kg of body weight), V_{s, norm}: normalized V_s according to body weight (kg), CL_{sys, norm}: normalized CL_{sys} according to body weight (kg), CL_{R, norm}: normalized CL_R according to body weight (kg)

体で 3.90±0.41 (μg·h/mL) / (mg/kg) であった。

体重補正した V_{s, norm} は 65~74 歳で 0.622±0.075 L/kg, 75 歳以上で 0.724±0.058 L/kg, 高齢者全体で 0.673±0.083 L/kg であった。

体重補正した CL_{sys, norm} は 65~74 歳で 0.269±0.016 L/h/kg, 75 歳以上で 0.249±0.029 L/h/kg, 高齢者全体で 0.259±0.024 L/h/kg であった。

体重補正した CL_{R, norm} は 65~74 歳で 0.226±0.013 L/h/kg, 75 歳以上で 0.207±0.029 L/h/kg, 高齢者全体で 0.216±0.024 L/h/kg であった。

非腎クリアランス (CL_{NR}) は 65~74 歳で 2.322±0.736 L/h, 75 歳以上で 2.271±0.693 L/h, 高齢者全体で 2.297±0.675 L/h であった。

Table 7, Fig. 3 に投与後 24 時間後までの PZFX 未変化体の 65~74 歳, 75 歳以上, 高齢者全体の 24 時間までの平均尿中排泄率を示した。

65~74 歳, 75 歳以上, 高齢者全体の 24 時間後までの平均尿中排泄率はそれぞれ 84.1±2.92%, 82.9±5.11%, 83.5±3.97% であった。投与開始後 4 時間までの尿中排泄率は 75 歳以上で 8.9% 低下したが, 24 時間までの累積排泄率は 65~74 歳と同等であった。

10 例の PZFX に対する CL_{sys} と CL_{CR} の間の相関性においてその回帰式は CL_{sys} [L/h] = 0.121 × CL_{CR} [mL/

min] + 5.083 (n=10, r=0.579, P=0.079) であった (Fig. 4)。

本試験で得られた薬物動態パラメータを用い, 500 mg × 2 回/日 × 7 日間および 500 mg × 3 回/日 × 7 日間投与した場合をシミュレーションした結果, 定常状態における C_{max} はそれぞれ 17.31 μg/mL と 17.77 μg/mL であり, 蓄積による C_{max} の上昇はないと予測された (Fig. 5)。

PZFX 注射薬 500 mg を投与された 10 例において副作用, 血液検査, 生化学検査の異常は認められなかった (Tables 8, 9)。

また, 臨床検査値の推移を Tables 10, 11 に示した。投与前に比較して統計学的に有意差を認めた項目が散見されたが, いずれも生理的変動範囲内であり, 臨床上問題となる変化ではなかった。

III. 考 察

PZFX 注射薬の薬物動態は健康成人において検討されている²⁾ものの, 高齢者においてはまだ十分に検討されていない。本試験において腎機能の指標とした高齢のポランテアの平均 CL_{CR} は 72.4 mL/min (53~88 mL/min) であり, 健康成人 (36~44 歳) の平均 CL_{CR} 81.9 mL/min²⁾ とそれほど差はなかったため, 腎機能については加齢に伴う機能低下以外の要因を考慮せずに検討を行った。

Table 7. Urinary excretion of pazufloxacin

Age group	Case no.	Age (yr)	Gender	B. W. (kg)	Cumulative urinary excretion (%)					
					2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	
65~74	1	73	M	64.0	39.780	60.092	70.144	80.104	83.094	
	2	73	F	39.3	40.200	63.440	75.830	85.806	87.998	
	3	68	F	52.8	34.476	58.896	69.640	78.520	80.246	
	4	70	F	52.8	42.640	62.500	73.880	82.020	83.290	
	5	69	F	56.8	46.800	64.636	74.780	84.080	85.653	
Mean					40.8	61.9	72.9	82.1	84.1	
±SD					±4.49	±2.37	±2.80	±2.94	±2.92	
95% C. I. (upper limits)					46.356	64.858	76.328	85.751	87.683	
95% C. I. (lower limits)					35.194	58.967	69.382	78.461	80.430	
≥75	6	75	M	57.8	30.888	52.668	65.968	77.238	77.405	
	7	77	M	48.7	21.800	42.992	64.472	78.422	83.232	
	8	77	M	64.0	34.160	53.732	69.422	78.794	83.263	
	9	76	M	49.0	33.220	53.380	62.836	75.856	79.742	
	10	75	M	48.2	37.380	62.400	76.128	87.810	90.909	
Mean					31.5	53.0	67.8	79.6	82.9	
±SD					±5.90	±6.88	±5.27	±4.72	±5.11	
95% C. I. (upper limits)					38.811	61.576	74.308	85.482	89.258	
95% C. I. (lower limits)					24.168	44.492	61.223	73.766	76.562	
≥65										
	Mean					36.1	57.5	70.3	80.9	83.5
	±SD					±6.96	±6.74	±4.80	±3.93	±3.97
	95% C. I. (upper limits)					41.108	62.295	73.742	83.675	86.324
	95% C. I. (lower limits)					31.157	52.652	66.878	78.055	80.642

95% C. I.: 95% confidence intervals, B. W.: body weight

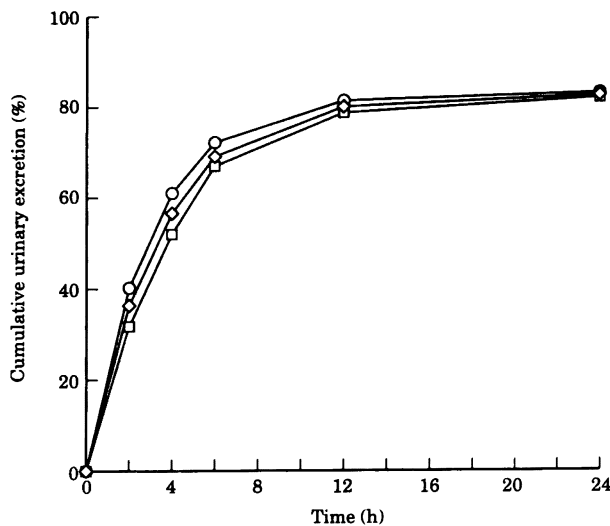


Fig. 3. Mean cumulative urinary excretion of pazufloxacin after intravenous administration in elderly subjects. (○) aged 65~74, (□) aged ≥75, (◇) aged ≥65.

今回対象となった10例の高齢のボランティアにおけるPZFX注射薬の体内動態は、健常成人と比較して特に C_{max} 、AUC、 CL_{sys} 、 CL_R 、 V_{ss} に加齢に伴う影響が認められた。 C_{max} 、AUCは増加し、 CL_{sys} 、 CL_R 、 V_{ss} は減少していた。

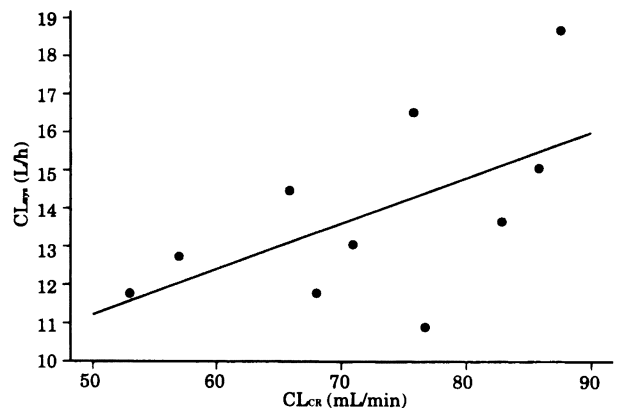


Fig. 4. Correlation between CL_{sys} of pazufloxacin and CL_{CR} in ten elderly subjects.

The regression line is described by the equation $CL_{sys} [L/h] = 0.121 \times CL_{CR} [mL/min] + 5.083$ ($r=0.579$; $p=0.079$)

すでに ciprofloxacin (CPFX) 静注投与時の薬物動態パラメータは高齢者において変化すると報告が種々なされている。すなわち、健常成人に比較して高齢者においては C_{max} とAUCが健常成人よりも増加し、 V_{ss} 、 CL_{sys} 、 CL_R が減少している^{5,6)}。

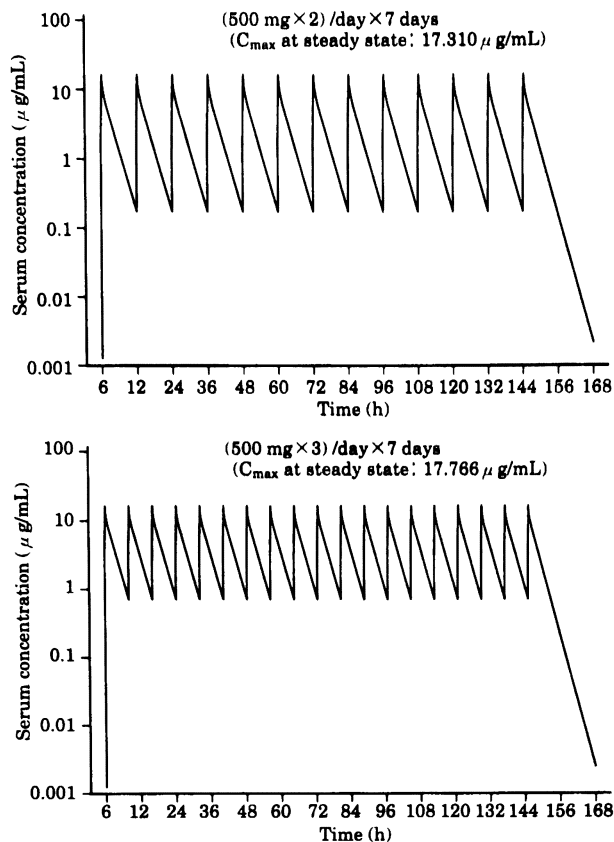


Fig. 5. Simulated serum concentrations of pazufloxacin as calculated from the parameters of ten elderly subjects.

今回、高齢者におけるPZFXの平均 C_{max} は $18.3 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、健常成人における 500 mg 単回投与時の平均 C_{max} $11.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ よりも高い値であった。

高齢者の平均体重は 53.3 kg ($39.3 \sim 64.0 \text{ kg}$)であり、健常成人の平均体重 65.4 kg ²⁾と異なるため、 C_{max} を体重あたりの投与量 (mg/kg of body weight) で補正を行ったが、補正した $C_{max, \text{norm}}$ は健常成人の $C_{max, \text{norm}}$ の1.3倍を示し加齢の影響が認められた。

65~74歳の平均 $C_{max, \text{norm}}$ と75歳以上の平均 $C_{max, \text{norm}}$ を比較すると、75歳以上よりわずかながら65~74歳で高かった。この原因は V_{ss} が75歳以上の方が65~74歳よりも1.16倍高かったためと考えられる。

高齢者の V_{ss} は健常成人の63.5%に減少し、体重補正しても77.6%に減少していた。PZFXの加齢に伴う V_{ss} の減少は高齢者の総体液量の減少、細胞外液量の減少、および体脂肪率の増加に伴うlean body massの減少⁷⁻⁹⁾に起因すると考えられた。

今回の高齢者の CL_{sys} は健常成人の CL_{sys} に比べ58.9%に減少していた。体重補正した $CL_{sys, \text{norm}}$ においても健常成人の73%に減少していた。 CL_{sys} の83%が CL_R であり17%が CL_{nr} であった。 CL_R が健常成人の53.9%に減少していたため、 CL_{sys} 減少の主な原因は CL_R が

Table 8. Side effects

Age group	Yes	No
65~74	0	5
≥ 75	0	5
≥ 65	0	10

No. of subjects evaluated: 10

Table 9. Abnormal laboratory findings

Age group	Abnormal laboratory findings		
	yes		no
	causal relationship		
	yes	no	
65~74	0	0	5
≥ 75	0	1	4
≥ 65	0	1	9

No. of subjects evaluated: 10

減少したことによる。 CL_{nr} は健常成人より9.8%増加していたがクリアランスへの寄与は低く、PZFXの排泄は高齢者においても腎排泄が主要である。

PZFXの腎排泄機構は、ウサギ¹⁰⁾およびヒト²⁾において糸球体濾過および尿細管分泌が関与すると報告されている。また蛋白結合率は約20%¹¹⁾と低く、PZFXの非蛋白結合比 ($f_u=0.8$)で補正した真の腎クリアランス CL_R/f_u は $240 \text{ mL}/\text{min}$ ($14.40 \text{ L}/\text{h}$)であり CL_{CR} ($72.4 \text{ mL}/\text{min}$)よりも大きな値を示した。このことはPZFXの腎排泄について高齢者においても尿細管分泌が大きく関与していることを示している。

糸球体濾過の指標である CL_{CR} 値 ($72.4 \text{ mL}/\text{min}$ ($4.34 \text{ L}/\text{h}$))が健常成人における CL_{CR} 値 $81.9 \text{ mL}/\text{min}$ ($4.91 \text{ L}/\text{h}$)とほとんど変わらないことから高齢者においてはactive transportによる尿細管分泌に低下をきたしていると考えられる。このことは健常成人に対してプロベネシド併用によりPZFXの $T_{1/2\beta}$ が延長したこと²⁾からも裏づけられる。遠位尿細管からの再吸収については、ウサギではほとんど再吸収が認められない¹⁰⁾ことからヒトにおいても無視できそうである。

これらのことからPZFXの体内からの消失は腎機能に依存し、高齢者におけるPZFXの CL_R の減少はPZFXの尿細管分泌の減少によると考えられる。

腎排泄型のニューキノロン注射薬の CL_R は、CPFX 400 mg 静注投与で健常成人 $235 \text{ mL}/\text{min}$ 、高齢者 $163 \text{ mL}/\text{min}$ ⁶⁾、 200 mg 静注投与で健常成人女性 $303 \text{ mL}/\text{min}$ 、健常成人男性 $442 \text{ mL}/\text{min}$ ¹²⁾、ofloxacin (OFLX) 200 mg 静注投与で健常成人女性 $192 \text{ mL}/\text{min}$ 、健常成人男性 $260 \text{ mL}/\text{min}$ ¹²⁾であることから今回のPZFX注射薬の高齢者に対する CL_R は依然として高いと判断でき

Table 10. Comparison of laboratory findings before and 24 hours after the administration of pazufloxacin mesilate

Items	All subjects (n = 10)			
	before	day 1	S value	(p value)
RBC	431.2	427.1	2.0	(p = 0.813)
Hb	13.80	13.76	-4.5	(p = 0.645)
Ht	41.42	40.99	3.0	(p = 0.787)
PLT	23.34	23.23	6.0	(p = 0.572)
WBC	5,870	4,960	10.0	(p = 0.282)
Neu	55.9	52.7	7.0	(p = 0.508)
Eos	1.4	3.3	-20.5	(p = 0.045)*
Baso	0.5	0.6	-1.5	(p = 1.000)
Lym	37.1	38.0	-2.5	(p = 0.846)
Mono	5.1	5.3	-1.5	(p = 0.914)
ESR	10.2	10.1	2.0	(p = 0.859)
Glu	89.3	93.5	-19.5	(p = 0.047)*
CPK	64.7	51.7	27.5	(p = 0.002)**
PT	11.05	11.04	5.0	(p = 0.643)
AST	18.1	17.0	10.0	(p = 0.109)
ALT	15.2	13.9	13.5	(p = 0.063)
ALP	130.6	129.9	1.5	(p = 0.891)
T-BIL	0.59	0.57	2.5	(p = 0.719)
D-BIL	0.33	0.30	4.5	(p = 0.438)
LDH	306.2	282.4	25.5	(p = 0.006)*
γ -GTP	11.5	11.1	5.0	(p = 0.313)
LAP	116.8	116.2	1.5	(p = 0.887)
BUN	14.73	17.30	-21.0	(p = 0.029)*
S-CR	0.83	0.84	0.0	(p = 1.000)
CL _{CR}	72.4	69.2	5.5	(p = 0.406)
Na	140.5	142.7	-22.5	(p = 0.004)**
K	4.34	4.47	-11.0	(p = 0.219)
Cl	104.5	106.1	-13.0	(p = 0.031)*
NAG	6.98	3.80	20.0	(p = 0.039)*

One-sample Wilcoxon test

*p<0.05, **p<0.01

る。

CL_Rの減少は、T_{1/2β}には影響せず、AUCと6時間までの初期の尿中排泄に影響をおよぼした。高齢者におけるPZFXのT_{1/2β}は65~74歳で1.81h、75歳以上で2.27hといずれも健常成人のT_{1/2β}1.9~2.2h²⁾より延長していなかった。一方、高齢者のAUC_{0-∞}は健常成人の1.72倍であり、体重あたりの投与量で補正したAUC_{0-∞,norm}でも健常成人のAUC_{0-∞,norm}²⁾の1.39倍に増加していた。また、尿中排泄はCL_Rの減少に応じて初期の6時間まで遅れが生じた。

AUC_{0-∞,norm}の増加は少なくとも今回的高齢者においては加齢によるCL_Rの減少とV_dの減少に起因している。PZFXのT_{1/2β}についてCL_{CR}が60mL/min以下である中等度以上の腎機能障害を伴った高齢の感染症患者においてはT_{1/2β}の延長が認められ、CL_{CR}が60mL/min以上の場合、T_{1/2β}の延長が認められなかったとの報告¹³⁾から、今回程度の腎機能低下ではT_{1/2β}に影響を受けないものと考えられた。

今回の試験では中枢神経系を含む副作用、臨床検査値異常を認めなかった。

Table 11. Comparison of laboratory findings before and 6~7 days after the administration of pazufloxacin mesilate

Items	All subjects (n = 10)			
	before	after	S value	(p value)
RBC	431.2	438.1	-7.5	(p = 0.490)
Hb	13.80	13.47	10.0	(p = 0.195)
Ht	41.42	42.29	-12.0	(p = 0.244)
PLT	23.34	22.73	12.5	(p = 0.232)
WBC	5,670	5,770	-10.0	(p = 0.334)
Neu	55.9	48.4	25.5	(p = 0.006)**
Eos	1.4	2.3	-12.0	(p = 0.086)
Baso	0.5	0.8	-5.0	(p = 0.438)
Lym	37.1	42.1	-21.5	(p = 0.027)*
Mono	5.1	6.4	-10.0	(p = 0.195)
ESR	10.2	10.3	-2.5	(p = 0.852)
Glu	89.3	92.1	-11.0	(p = 0.141)
CPK	64.7	61.0	4.5	(p = 0.672)
PT	11.05	10.78	22.0	(p = 0.021)*
AST	18.1	18.5	-4.5	(p = 0.375)
ALT	15.2	14.8	4.0	(p = 0.484)
ALP	130.6	131.7	-3.5	(p = 0.752)
T-BIL	0.59	0.58	2.0	(p = 0.797)
D-BIL	0.33	0.31	3.0	(p = 0.750)
LDH	306.2	314.1	-4.0	(p = 0.711)
γ-GTP	11.5	10.3	19.5	(p = 0.023)*
LAP	116.8	118.1	-9.0	(p = 0.398)
BUN	14.73	15.56	-5.5	(p = 0.570)
S-CR	0.83	0.86	-4.5	(p = 0.375)
CL _{CR}	72.4	74.8	-11.5	(p = 0.195)
Na	140.5	142.0	-15.5	(p = 0.082)
K	4.34	4.48	-9.0	(p = 0.385)
Cl	104.5	104.0	6.0	(p = 0.453)
NAG	6.98	6.98	-1.0	(p = 0.943)

One-sample Wilcoxon test

*p<0.05, **p<0.01

ニューキノロン薬を静注適用しようとする場合、解決されなければならない安全性上の課題は、高い血中濃度下において痙攣誘発しないことと血圧低下によるショックを起こさないこと^{14,15)}である。

今回、高齢者におけるPZFXの平均C_{max}は18.3±3.55 μg/mLを示したが副作用、臨床検査値異常を認めなかった。また、PZFX注射薬の健常成人による臨床第I相試験において500 mg 30分単回投与における平均C_{max}は11.0 μg/mL、500 mg 1日3回5日間連続投与にお

ける平均C_{max}は14.5~16.1 μg/mL、1,000 mg 60分単回投与における平均C_{max}は18.4 μg/mLを示すが臨床検査値異常としてNAGの軽度上昇を2例に認めたのみで中枢系を含む副作用は認めていない。さらに今回得られた高齢者の薬物動態パラメータを用いて500 mg×2または3回/日×7日間連続投与のシミュレーションを行ったが、C_{max}は500 mg 1日2回投与で17.31 μg/mL、500 mg 1日3回投与で17.77 μg/mLであり、いずれも蓄積によってC_{max}が増加することはないと推測され

た。

また、臨床第Ⅱ相試験において65歳以上の高齢感染症患者における副作用および臨床検査値異常の発現は64歳以下の非高齢患者と比較して、その内容、発現頻度、程度に違いを認めていない²²⁾。

非臨床試験において高投与量でも痙攣誘発や血圧低下を起こしにくいこと¹⁶⁻²⁰⁾がC_{max}における安全性の根拠になっていると考えられた。

一方、体内動態の面からは、PZFX注射薬のV_dが他のニューキノロン注射薬と比べてかなり小さく、またT_{1/2β}が短く蓄積性がないことが安全性の確保に寄与しているものと考えられる。PZFX注射薬のC_{max}に対する忍容性については今後ともデータを積み重ねていく必要がある。

以上の結果より、PZFX注射薬の高齢者に対する薬物動態パラメータは、非高齢者のそれに比し、C_{max}、V_d、CL_{app}、CL_R、AUCに加齢の影響が認められたが、蓄積性を生じるほどの変化ではなかった。高齢者に対しPZFX注射薬を投与する場合、500 mg投与は可能であるが、健常成人に比べC_{max}が高くなることがあるため、高齢者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考えられた。

高い血中濃度下においても安全性を確保した上で、重症、難治性的高齢者の感染症には500 mg投与を考慮し、中等症の感染症や体重が軽い高齢者に対しては300 mg投与でも十分と考える。高齢者の感染症の重症度、難治性の程度、宿主の状態などに応じて投与量を調節すべきと考える。

文 献

- 1) 満山順一, 宮崎修一, 石井良和, 他: Pazufloxacin 注射薬の細菌学的検討。日化療会誌 47 (S-1): 1~15, 1999
- 2) 中島光好, 梅村和夫, 小菅和仁, 他: Pazufloxacin 注射薬の臨床第Ⅰ相試験。日化療会誌 47 (S-1): 141~175, 1999
- 3) 厚生省薬務局, 薬新薬, 第104号, 1993
- 4) 砂川慶介: 抗菌薬臨床評価の国際化の現状。Jap J Antibiotics 50: 87~142, 1997
- 5) Shah A, Lettieri J, Nix D, et al.: Pharmacokinetics of high-dose intravenous ciprofloxacin in young and elderly and male and female subjects. Antimicrob Agents Chemother 39: 1003~1006, 1995
- 6) Kitzes-Cohen R, Gilon D, Schachar H, et al.: Comparison of pharmacokinetics in old and young subjects after a single intravenous dose of ciprofloxacin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (Special Issue.): 364~365, 1991
- 7) Ritschel W A: The effect of aging on pharmacokinetics: a scientist's view of the future. Contemporary Pharm Practice 5: 509~518, 1982
- 8) Ritschel W A: Gerontokinetics. Pharmacokinetics of drugs in the elderly. 20~25. The Telford Press, Galdwell, New Jersey, 1988
- 9) Rowland M, Tozer N T: Clinical pharmacokinetics: Concepts and application, 2nd Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1989
- 10) 福田淑子, 村谷哲郎, 高畑正裕, 他: T-3761のウサギにおける腎排泄機序。Jap J Antibiotics 48: 649~655, 1995
- 11) 北山理恵子, 林 敏雄, 南新三郎, 他: T-3761の血清蛋白結合に関する検討。Jap J Antibiotics 48: 643~648, 1995
- 12) Sörgel F, Naber K G, Mahr G, et al.: Gender related distribution of quinolones: Eur. J. Clin. Microbiol. Dis.: 189~190, 1991 (Special issue.)
- 13) 青木信樹, 薄田芳丸, 石塚康夫, 他: Pazufloxacin 注射薬の高齢者における体内動態。日化療会誌 47 (S-1): 204~207, 1999
- 14) 島田 馨: 静注用キノロンの可否。ニューキノロン剤の正しい使い方(藤井良知, 島田 馨 編) 医薬ジャーナル社, p.242~245, 1991
- 15) 入倉 勉: キノロン薬の今後の課題と展望Ⅶ-2 抗菌活性と副作用。ニューキノロン(三橋 進 編) 学会出版センター, p.282~286, 1991
- 16) 古畑邦一, 寺島信雄, 小野 哲, 他: Pazufloxacin 注射薬の一般薬理作用(第1報) 一般症状および中枢神経系に対する作用。日化療会誌 47(S-1): 104~116, 1999
- 17) 堀 誠治, 金光敬二, 島田甚五郎: 新しいキノロン薬, pazufloxacin の痙攣誘発作用と GABA 受容体結合に及ぼす影響。Chemotherapy 43 (S-2): 128~131, 1995
- 18) 永井彰夫, 河村泰仁, 児玉卓也, 他: 注射用ニューキノロン系抗菌薬 T-3762 のカニクイザルにおける 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復試験。Jap J Antibiotics 51: 625~681, 1998
- 19) 古畑邦一, 寺島信雄, 小野 哲, 他: Pazufloxacin 注射薬の一般薬理作用(第2報) 呼吸・循環器系, 自律神経系, 消化器系およびその他に対する作用。日化療会誌 47 (S-1): 118~140, 1999
- 20) Furuhashi K, Hayakawa H, Fujimaki K, et al.: Effect of T-3762 on plasma histamine concentration and blood pressure in dogs. 36th ICAAC, Abstr. No.F 66, New Orleans, 1996
- 21) Borner K, Lode H, Höffkenn G, et al.: Monitoring of ofloxacin after intravenous and oral administration. Rev Inf Dis 11 (S-5): S 1009, 1989
- 22) 岡田弘二, 小林宏行: 第45回日本化学療法学会西日本支部総会, T-3762の基礎及び臨床評価。京都, 1997

Pharmacokinetics of pazufloxacin mesilate in elderly subjects

Kenzo Takagi¹⁾, Youichi Yajima²⁾ and Hisao Yoshizawa²⁾

¹⁾Nagoya University School of Health Sciences, 1-20 Daikominami-1-chome, Higashi-ku, 461-8673, Japan

²⁾Kaiyu Clinic

The pharmacokinetics of a new quinolone, pazufloxacin (PZFX) mesilate, were evaluated in 10 elderly volunteers. Five hundred milligrams of PZFX mesilate were administered by intravenous drip infusion over a period of 30 minutes. The concentrations of PZFX in the serum and urine were then determined using high-performance liquid chromatography. The pharmacokinetic parameters were calculated for groups of elderly subjects aged 65-74 years, ≥ 75 years and ≥ 65 years using a two-compartment model. Higher peak concentration (C_{max}) and area under the curve (AUC) levels, lower systemic and renal clearance values, and a lower steady state of distribution volume were observed in the ≥ 75 group. However, a longer elimination half-lives ($T_{1/2\beta}$) value was not observed. The average urinary excretion rate of PZFX after 24 hours was 83.5%. Renal clearance accounted for the major form of PZFX elimination, confirming that PZFX is primarily excreted in the urine in the elderly. No significant correlation was observed between the systemic clearance and creatinine clearance (CL_{cr}). The effects of repeated administrations of PZFX mesilate (500 mg \times 2~3 times per day for 7 days) were simulated using the observed parameters. Based on these calculations, the accumulation of PZFX seems unlikely. None of the elderly subjects experienced any adverse effects or produced any abnormal laboratory data. PZFX mesilate tolerance was good for a C_{max} of up to 23 μ g/mL. However, we recommend that the administration of PZFX mesilate in elderly subjects be carefully monitored to prevent a significant decrease in renal function.