

【原著・臨床試験】

腎機能低下患者における pazufloxacin 注射薬の体内動態

石田裕一郎¹⁾・桜井 馨¹⁾・岡本日出数¹⁾・高橋 孝行²⁾・森田 雅之³⁾・松本 文夫¹⁾¹⁾神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科*²⁾同 検査科, ³⁾同 薬剤科

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

Pazufloxacin (PZFX) 注射薬の腎機能低下患者における体内動態試験を実施し、腎機能低下患者における本薬の投与間隔の調節について検討した。また、本薬の血液透析性についても検討した。37 歳から 58 歳までの腎機能低下患者に、本薬 300 mg を 30 分かけて点滴静注し、経時的に血清中および尿中濃度を測定した。得られた結果をもとに薬物動態パラメータを算出し、反復投与時の血清中濃度推移を予測した。また、血液透析施行患者では、投与開始 24 時間後より血液透析を 4 時間行った時の血清中濃度を測定し、その透析性を検討した。本薬は、腎機能の低下に伴い、 $T_{1/2\beta}$ の延長および $AUC_{0-\infty}$ の増大が認められた。特に、血液透析施行患者においては、 $T_{1/2\beta}$ は 20 時間以上となり、健常成人の $T_{1/2\beta}$ 、約 2 時間と比べて著しく延長した。また、腎機能低下に伴い明らかに腎クリアランスの低下が見られ、尿排泄の遅延が認められた。本薬の血液透析性は比較的良好で、血液透析時の見かけの半減期は 2.78~4.00 時間で非透析時の約 1/6 となった。また、その時の本薬の血液透析による除去量は、4 時間の透析で 59~66 mg であった。得られたパラメータをもとに、個々の患者の反復投与シミュレーションを行ったところ、Ccr が 44.7 および 13.6 mL/min の患者では、1 日 300 mg 2 回投与が可能であることが示唆され、投与間隔の調節は必要でないことがわかった。一方、血液透析施行患者 (Ccr = 0 mL/min) 3 例では調節する必要がある、高度腎機能低下患者では投与間隔の調節が必要であることが示唆された。

Key words: pazufloxacin 注射薬, 腎機能低下患者, クレアチンクリアランス, 薬物動態パラメータ, 血液透析施行患者

ニューキノロン薬は幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し、しかも濃度に応じた殺菌作用を示すという優れた特徴をもち、臨床の場で汎用されている。

PZFX 注射薬は富山化学工業株式会社で創製され、吉富製薬株式会社と共同開発中の注射用ニューキノロン薬で、臨床試験成績より高い有用性が確認されている。

また、これまでの臨床試験での副作用発現率は 2.4% (13/540)¹⁾で、高い投与量および高い血清中濃度を示すにもかかわらず従来の経口ニューキノロン薬に比べて特に高くはなく、また重篤な副作用も認められていない。

本薬の主要な排泄経路は腎であり、臨床第 I 相試験では 30 分間単回点滴静注後 24 時間までに約 90% が尿中に排泄されることが確認されている²⁾。このような腎排泄型薬剤の場合、腎機能の低下により血清中濃度半減期 ($T_{1/2}$) の遅延もしくは血清中濃度曲線下面積 (AUC) の増大が認められ、そのため、反復投与時の定常状態における最高血清中濃度 ($C_{ss,max}$) が上昇することが予想されるため、用法・用量の調節が必要とされている³⁾。

今回われわれは、高度を含む腎機能低下患者における体内動態試験を実施し、本薬の腎機能低下時における投与間隔の調節および安全性について検討を行ったので報告する。

なお、本治験は神奈川県衛生看護専門学校付属病院の治験審査委員会の承認を得た後、平成 9 年 3 月 27 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令」を遵守して行った。

I. 対象と方法

1. 対象

本治験は、平成 10 年 5 月より平成 11 年 3 月までに神奈川県衛生看護専門学校付属病院において実施された。対象は、クレアチンクリアランス (Ccr) 値が 60 mL/min 未満の腎機能低下患者で、治験責任医師または治験分担医師が適格と判断した 20 歳以上 65 歳未満の入院患者で、性別は問わないこととした。

なお、以下の症例は対象から除外することとした。

- ① 抗菌薬による治療を要する感染症患者。
- ② 腎機能低下以外の重篤な基礎疾患、合併症を有する患者 (癌患者など)。
- ③ 重篤な心、肝機能障害がある患者。
- ④ てんかん、あるいは易痙攣性などの既往を有する患者。
- ⑤ キノロン系薬剤に対するアレルギーおよび重篤な副作用の既往のある患者。

*神奈川県横浜市磯子区汐見台 1-6-5

- ⑥ 本薬の皮内反応試験に陽性の患者。
- ⑦ 妊婦、授乳中および妊娠している可能性のある患者。
- ⑧ 検体処理上のウイルス汚染を防ぐため、ウイルス疾患（肝炎、HIV）患者およびその既往を有する患者。
- ⑨ 治験開始前4か月以内に400 mL以上の採血または失血した患者。
- ⑩ 過去半年間に治験薬が使用された患者。
- ⑪ CAPD（持続式携帯型腹膜透析）施行患者。
- ⑫ 説明文書を読むことができない患者、同意能力を欠く患者および当該治験に関し弱い立場にある患者（本治験実施病院および治験依頼会社の関係者など）。

その他、治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断した患者。

2. 患者の同意

本治験実施にさきだち、治験責任医師または治験分担医師は、被験者に対し、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令（平成9年3月27日施行）」に定められた事項および治験責任医師または治験分担医師の署名のある説明文書を本人に手渡して十分説明することとした。

被験者本人が治験を理解し自由意思による本治験への参加に同意した場合、治験責任医師または治験分担医師は被験者本人より文書で同意を得ることとし、同意日を症例報告書に記載することとした。

3. 治験薬

PZFX注射薬点滴静注用およびPZFX注射薬皮内反应用は富山化学工業株式会社より供給された。以下に治験薬の詳細を示した。

(1) PZFX点滴静注用

PZFX注射薬500: 1バイアル中にPZFXとして500 mgを含有

(2) PZFX皮内反应用

PZFX皮内反应用300: 1アンプル1 mL中PZFXとして300 μg含有

4. 投与方法（単回投与）

治験参加の同意が得られた後、本薬投与にさきだち皮内反応試験を行い陰性であることを確認した。陽性例は対象から除外するが、症例報告書に患者背景、皮内反応判定結果などを記載することとした。

投与は、本薬を100 mLの生理食塩液に溶解し、この薬液の60 mL（PZFXとして300 mg含有）を30分間かけて持続注入した（2 mL/min）。

ただし、次の場合には治験責任医師または治験分担医師の判断により投与を中止してよいこととした。

- ① 被験者から中止の申し出があった場合。
- ② 対象から除外すべき条件に該当することが、投与開始後に判明した場合。
- ③ 有害事象が発現し、治験継続が不適当と判断され

た場合。

- ④ その他、治験責任医師が治験継続不適当と判断した場合。

5. 併用薬剤および併用療法

他の治験薬および抗菌薬との併用は評価が確定しておらず、本薬との併用による影響が予測できないため禁止とした。非ステロイド性抗炎症薬およびテオフィリンは、本薬との併用による安全性評価が確立していないため併用禁止とした。また、プロベネシドなど本薬の体内動態に影響をおよぼすと考えられる薬剤は併用禁止とした。

原則として処置は行わないこととしたが、血液透析を実施する場合は、治験薬投与開始24時間後に行うこととした。また、血液透析施行後1, 2, 4時間後に採血を行い、血清中濃度の測定を行った。

6. 調査・観察・検査項目および実施時期

(1) 被験者背景

下記項目について、本治験開始前に調査し症例報告書に記録した。被験者番号、被験者の同意取得日、被験者名（イニシャル）、性別、年齢、身長、体重、過去半年以内の治験薬使用歴、過去4か月以内の400 mL以上の採血または失血、治療中の疾患名およびその重症度、被験者の健康状態と被験者とした理由、基礎疾患およびその重症度、肝機能、腎機能、Ccr、本治験前の使用薬剤、皮内反応判定、アレルギー既往歴。

(2) 自覚症状・他覚所見

本薬投与開始時、投与翌日、投与7日後（5～10日後でも可）に必ず自覚症状・他覚所見の観察・調査を行った（問診、聴打診、体温、血圧、脈拍数）。

(3) 臨床検査項目および実施時期

本薬投与前、投与翌日、投与7日後（5～10日でも可）に下記項目を実施し、症例報告書に記録することとした。

① 血液検査: 赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分画、血糖値、CPK、プロトロンビン時間

② 肝機能: AST, ALT, Al-P, ビリルビン（総・直）、LDH, γ-GTP, LAP

③ 腎機能: BUN, s-Cr, Ccr, 血清電解質（Na, Ca, Cl）

④ 尿所見: 尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン、尿沈渣（赤血球、白血球、円柱）（高度腎機能低下患者において、採尿が困難な場合は必須としない）

7. 有害事象

随伴症状が発現し、治療が必要と認められた場合には、その旨を被験者に通知し、適切な処置を施し、万全の策を講ずるとともに予後が明らかになるまで観察することとした。さらに、症状・種類、発現日、程度、投与の中止・継続、処置、経過および治験薬との因果関係な

どについて詳細に症例報告書に記録することとした。

臨床検査値に臨床上有意と考えられる異常変動が認められた場合には、投与終了・中止後も有害事象の予後が明らかになるまで観察し、発現日、程度、処置、経過および治験薬との因果関係などについて詳細に症例報告書に記録することとした。

8. 血清中濃度および尿中濃度の測定

(1) 採取検体とその取り扱い方法

血液は、3 mL 採血し、遠心分離 (3,000 rpm・15 分間) にて血清を分離し、その 1 mL を血清中濃度測定用検体とし、 -20°C 以下に凍結保存した。

尿は、尿量を測定し記録した上で、2~3 mL を尿中濃度測定用検体として凍結保存した。

(2) 検体の採取時間

採血は、投与前、投与開始後 0.5 時間 (点滴終了時)、1, 2, 4, 6, 12 および 24 時間後に行った。さらに血液透析施行患者では、本薬投与開始より 24 時間後から血液透析を施行し、25, 26 および 28 時間後 (血液透析開始から 1, 2 および 4 時間後) に採血を行った。

尿は、投与前、投与開始後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間の各時間帯で蓄尿した。

(3) 濃度測定

各検体の濃度測定は、HPLC 法で行った⁴⁾。

9. 有害事象の判定

(1) 随伴症状の程度は、軽度、中等度、重度の 3 段階で評価する。3 段階の判定は、日本化学療法学会編「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⁹⁾」を参考とした。

治験薬との因果関係は次の 4 段階で評価するとともに、コメントを症例報告書に記録することとした。

1: 明らかに関連あり, 2: おそらく関連あり, 3: 関連があるかもしれない, 4: 関連なし

なお、因果関係が 1, 2, 3 のものについては副作用として集計することとした。

(2) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動の程度は、治験責任医師の判断により軽度、中等度、重度の 3 段階で評価することとした。臨床上有意な異常変動か否かの判断は、日本化学療法学会編「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⁹⁾」を参考とした。

異常変動と治験薬との因果関係は次の 4 段階で評価することとした。因果関係が 1, 2, 3 のものについては臨床検査値異常として集計することとした。

1: 明らかに関連あり, 2: おそらく関連あり, 3: 関連があるかもしれない, 4: 関連なし

10. データの取り扱いおよび解析

(1) 症例の検討

治験終了後、各症例は、富山化学工業株式会社によって症例固定前に検討を行い取り扱いを決定することとし

た。

治験実施計画書通りに投与、観察、評価が実施されなかった不完全症例については、不適各症例、中止例、脱落例、処置違反例、評価データ不完備例 (処置不遵守を含む) および GCP 不遵守例に区分し、その解析上の取り扱いを決定することとした。

(2) データの解析

得られた血清中濃度測定値より、2 コンパートメント・オープン・モデルを用いて C_{max} , T_{max} , AUC_{0-inf} , Kel , $T_{1/2\alpha}$, $T_{1/2\beta}$, $V1$, Vd , α , β , K_{12} , K_{21} , Cl_{tot} , Cl_r を算出した。評価関数は、重み付き残差二乗和を用いた。血液透析時のコンパートメントモデルは、パラメータとしてセントラルコンパートメントの消失速度定数 Kel に 1 次の消失速度定数 Kd を加えて算出した。

また、コンパートメントモデルを用いて反復投与シミュレーションを行い $C_{ss_{min}}$, $C_{ss_{max}}$, C_{ss} を各被験者別に行い、投与量 300 mg で投与間隔を 1 日 2 回または 1 日 1 回に変化させたシミュレーションを行うこととした。

さらに、血液透析時のコンパートメントモデルより算出した Kd より、血液透析により体外に排泄された薬物量および血液透析時の見かけの半減期を算出することとした。

II. 結 果

1. 患者背景

本薬が投与された 5 症例の症例一覧を Table 1 に、患者背景を Table 2 にそれぞれ示した。全例適格であり、解析除外例はなかった。

診断名は 4 例が慢性腎不全であり、1 例は糖尿病性腎症であった。Ccr は、44.7 mL/min の患者が 1 例、13.6 mL/min の患者が 1 例、無尿で Ccr が 0 mL/min の患者は 3 例であった。なお、Ccr が 0 mL/min の患者は全例血液透析施行患者であった。肝機能は全例正常であった。また、薬剤アレルギーは、1 例にペニシリンのアレルギー既往歴があった。

2. 血清中濃度

腎機能低下患者 5 例における PZFX 注射薬 300 mg 30 分静注単回投与後の血清中濃度を測定した。

それぞれの血清中濃度推移を Table 3 に示した。また、得られたパラメータをもとに推定した個々の血清中濃度推移を Fig. 1 に示した。なお、実測値との適合を目視により確認するため、実測値を図中にプロットにて示した。

3. 個々の症例における 2 コンパートメント・オープン・モデルより算出した PZFX の薬物動態パラメータを Table 4 に示した。

(1) C_{max}

Ccr が 44.7 および 13.6 mL/min の患者の C_{max} はそれぞれ 8.00 および 10.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、血液

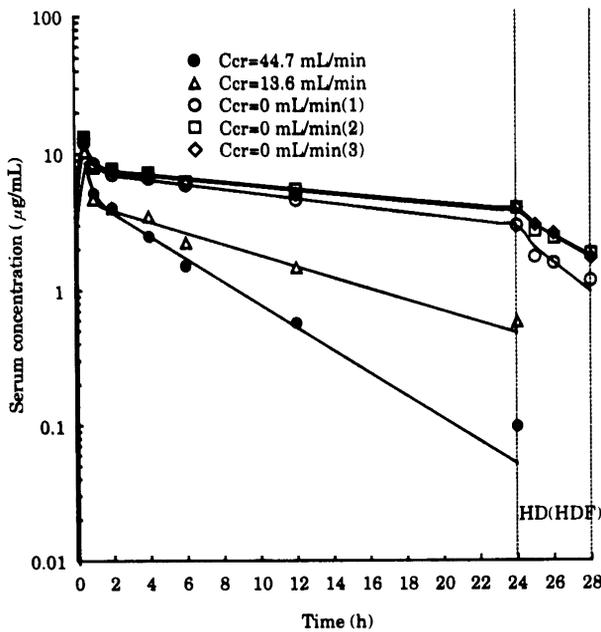


Fig. 1. Serum concentration of pazufloxacin after d.i.v. administration of 300 mg pazufloxacin in patients with various degrees of renal function.

Table 1. Background of patients

Case no.	sex	Age (yr)	BW (kg)	Ccr (mL min)	Diagnosis	Blood purification
1	F	49	56.5	44.7	diabetic nephropathy	-
2	M	37	96.0	13.6	chronic renal failure	
3	F	56	38.7	0	chronic renal failure	hemodiafiltration
4	F	58	34.3	0	chronic renal failure	hemodialysis
5	F	56	48.5	0	chronic renal failure	hemodialysis

BW: body weight, Ccr: creatinine clearance

透析施行患者3例の C_{max} はそれぞれ12.5, 13.3および13.3 $\mu\text{g/mL}$ であった。

(2) Cl_{tot}

腎機能の低下に伴い、 Cl_{tot} は減少し、Ccrが44.7および13.6 mL/minの患者の Cl_{tot} はそれぞれ10.4および5.83 mL/minであった。また、血液透析施行患者ではそれぞれ1.53, 1.12および1.16 mL/minであった。

(3) AUC_{0-12h}

腎機能低下患者の AUC_{0-12h} はCcrが44.7および13.6 mL/minの患者でそれぞれ28.9および51.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。また血液透析施行患者ではそれぞれ196, 269および258 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。

(4) $T_{1/2\beta}$

Table 2. Demographic data of patients

Diagnosis	
Chronic renal failure	4
Diabetic nephropathy	1
Age	
20~29	0
30~39	1
40~49	1
50~59	3
60~65	0
Weight (kg)	
30~<40	2
40~<50	1
50~<60	1
60~<70	0
70≤	1
unknown	0
Sex	
female	4
male	1
Pharmaceutical allergy	
no	4
yes	1
Liver function	
normal	5
abnormal	0

Table 3. Serum levels of pazufloxacin ($\mu\text{g/mL}$) after d. i. v. administration of 300 mg pazufloxacin

Case no.	Ccr. (mL min)	Time after the beginning of blood purification (h)										
		0	0.5	1	2	4	6	12	24 (0)	25 (1)	26 (2)	28 (4)
1	44.7	N.D.	8.01	5.19	4.01	2.50	1.51	0.575	0.0987	-	-	-
2	13.6	N.D.	10.3	4.69	4.05	3.49	2.23	1.47	0.581	-	-	-
3	0	N.D.	12.5	8.57	7.02	6.55	5.90	4.62	3.01	1.76	1.57	1.13
4	0	N.D.	13.3	8.01	7.81	7.29	6.23	5.49	4.02	2.74	2.44	1.86
5	0	N.D.	13.3	8.17	7.91	7.13	6.28	5.06	4.05	3.03	2.55	1.75

Ccr: creatinine clearance, N.D.: not determined

Table 4. Pharmacokinetic parameters after d. i. v. administration of 300 mg pazufloxacin (2-compartment open model)

Case no.	Ccr. (mL/min)	V ₁ (l)	K ₁₂ (h ⁻¹)	K ₂₁ (h ⁻¹)	K _{el} (h ⁻¹)	α (h ⁻¹)	β (h ⁻¹)	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)	Cl _{tot} (mL/min)	Cl _r (mL/min)
1	44.7	27.6	1.20	1.47	0.377	2.85	0.194	0.248	3.57	10.4	7.16
2	13.6	14.4	3.62	1.19	0.405	5.13	0.0942	0.135	7.36	5.83	1.24
3	0	17.9	1.42	1.21	0.0857	2.68	0.0387	0.259	17.9	1.53	-
4	0	11.9	4.04	1.92	0.0936	6.03	0.0298	0.115	23.2	1.12	-
5	0	13.4	3.07	1.72	0.0871	4.85	0.0309	0.143	22.4	1.16	-

Case no.	V _d (l)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg · h/mL)	K _d (h ⁻¹)	T _{1/2d} (h)	Elimination by hemodialysis (mg) 24-28 h
1	50.0	8.00	28.9	-	-	-
2	58.1	10.3	51.5	-	-	-
3	39.0	12.5	196	0.532**	2.78**	64
4	37.0	13.3	269	0.540*	3.63*	66
5	37.2	13.3	258	0.430*	4.00*	59

*K_d and T_{1/2d} for hemodialysis, **K_d and T_{1/2d} for hemodiafiltration

Ccr: creatinine clearance, V₁: distribution volume of central compartment, K₁₂: transfer constant for transport from central compartment to peripheral compartment, K₂₁: transfer constant for transport from peripheral compartment to central compartment, K_{el}: elimination rate constant, α: distribution rate, β: elimination rate, T_{1/2α}: distribution half-lives, T_{1/2β}: elimination half-lives, Cl_{tot}: total body clearance, Cl_r: renal clearance, V_d: distribution volume, C_{max}: maximum concentration, AUC_{0-∞}: areas under the serum concentration-time curve from time zero to infinity, K_d: hemodialysis rate constant, T_{1/2d}: hemodialysis half-lives

Table 5. Urine volume after d. i. v. administration of 300 mg pazufloxacin

Case no.	Ccr. (mL/min)	Urine volume (mL)					
		time (h)					
		0-2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24
1	44.7	155	150	215	255	310	1,450
2	13.6	260	430	165	198	690	1,983

Ccr: creatinine clearance

Table 7. Cumulative urinary excretion of pazufloxacin after d. i. v. administration of 300 mg pazufloxacin

Case no.	Ccr. (mL/min)	Cumulative urinary excretion (%)					
		time (h)					
		0-2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24
1	44.7	23.1	39.4	49.8	55.2	62.5	68.8
2	13.6	3.0	7.7	9.9	11.6	16.3	21.3

Ccr: creatinine clearance

Table 6. Urinary concentration of pazufloxacin after d. i. v. administration of 300 mg pazufloxacin

Case no.	Ccr. (mL/min)	Urinary concentration (μg/mL)					
		time (h)					
		0-2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24
1	44.7	447	326	145	63.1	71.6	12.9
2	13.6	34.9	32.9	38.4	26.4	20.4	7.56

Ccr: creatinine clearance

T_{1/2β}は腎機能低下に伴って延長し、Ccrが44.7および13.6 mL/minの患者でそれぞれ3.57および7.36時間であった。また、血液透析施行患者ではそれぞれ17.9、23.2および22.4時間であった。

(5) T_{1/2d}(血液透析時における見かけ上の半減期)。血液透析による除去量

血液透析施行患者3例のT_{1/2d}はそれぞれ2.78、3.63および4.00時間で、血液透析前の1/6程度まで短縮した。また、その時の血液透析4時間の除去量は、それぞれ64 mg、66 mgおよび59 mgであった。

(6) V_d

Ccrが44.7および13.6 mL/minの患者のV_dはそれぞれ50.0および58.1 Lであった。また、血液透析施行患者3例のV_dはすべて30 L台であった。

4. 尿中濃度および尿中排泄

尿量の測定ができた2例における、PZFX注射薬300 mg 30分静注単回投与後の尿中濃度を解析した。尿量をTable 5に、尿中濃度および累積尿中排泄率をTables 6, 7およびFig. 2にそれぞれ示した。腎機能の低下に伴い、累積尿中排泄率の低下が認められた。なお、血液透析施行患者3例についてはいずれも無尿であり、尿中濃度は測定できなかった。

5. 腎機能低下患者における反復投与のシミュレーション

コンパートメントモデルを用いて反復投与シミュレーションを行い、 $C_{ss\min}$ 、 $C_{ss\max}$ および C_{ss} を各患者ごとに求めた。得られた結果より投与量 300 mg で投与間隔

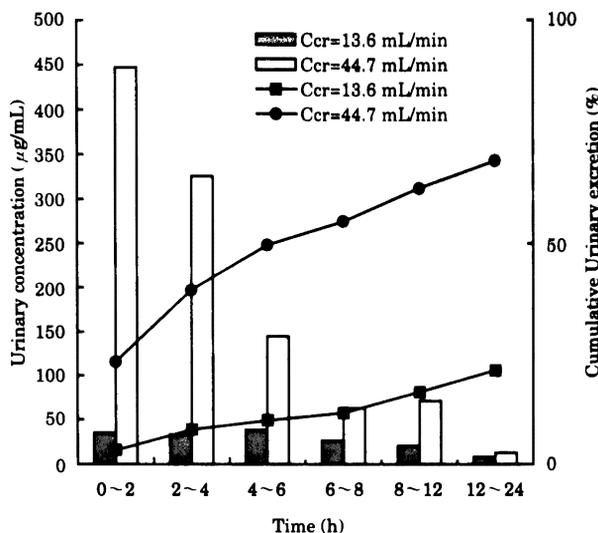
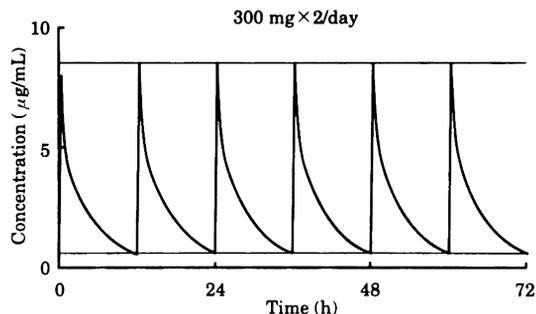
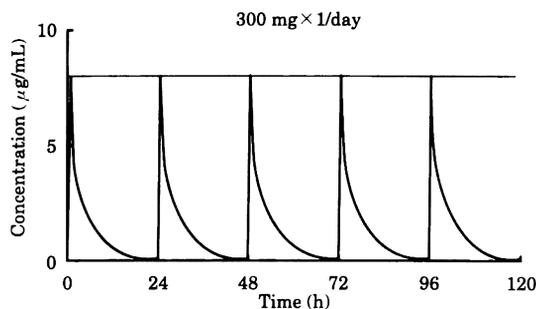


Fig. 2. Urinary concentration and excretion of pazu-floxacin after d.i.v. administration of 300 mg pazu-floxacin in patients with various degrees of renal function.



$C_{ss\max} = 8.52 \mu\text{g/mL}$
 $C_{ss\min} = 0.59 \mu\text{g/mL}$



$C_{ss\max} = 8.03 \mu\text{g/mL}$
 $C_{ss\min} = 0.05 \mu\text{g/mL}$

Fig. 3. Multiple-dose study in a patient with renal insufficiency. (case no.1) $C_{cr} = 44.7 \text{ mL/min}$.

を1日2回, 1日1回, 2日に1回に変化させた反復投与シミュレーションカーブを Figs. 3~7 に示した。

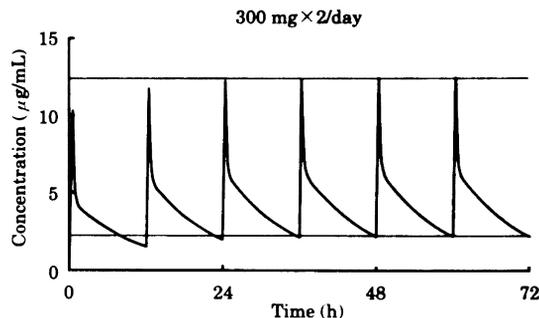
C_{cr} が 44.7 および 13.6 mL/min の患者では1日2回投与シミュレーションで、 $C_{ss\max}$ がそれぞれ 8.52 および 12.42 $\mu\text{g/mL}$ となった。また、血液透析施行患者3例において反復投与シミュレーションを行ったところ1日2回投与では $C_{ss\max}$ がそれぞれ 24.95, 31.59 および 30.54 $\mu\text{g/mL}$ となり、1日1回投与では 17.30, 20.83, および 20.30 $\mu\text{g/mL}$ となった。

6. 有害事象

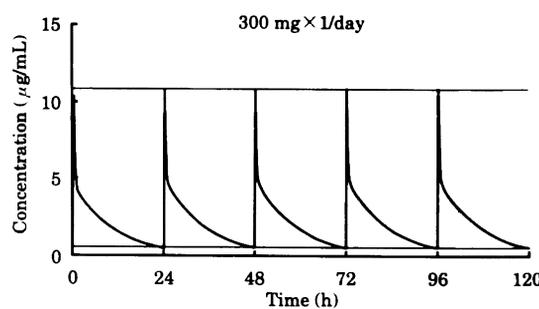
本薬投与症例のうち、有害事象が認められた症例はなかった。

III. 考 察

高度に腎機能が低下した患者ではしばしば薬物の血清中濃度半減期 ($T_{1/2}$) の遅延および血清中濃度曲線下面積 (AUC) の増大が見られることが知られている。とりわけ、腎排泄型の薬剤を反復投与する場合には著しい排泄遅延に伴う定常状態での最高血清中濃度 ($C_{ss\max}$) の上昇が考えられ、予期せぬ副作用の発現も懸念される。したがって、腎機能低下患者に腎排泄型の薬剤を使用する際には投与量および投与間隔について慎重にならざるを得ない。



$C_{ss\max} = 12.42 \mu\text{g/mL}$
 $C_{ss\min} = 2.22 \mu\text{g/mL}$



$C_{ss\max} = 10.83 \mu\text{g/mL}$
 $C_{ss\min} = 0.54 \mu\text{g/mL}$

Fig. 4. Multiple-dose study in a patient with renal insufficiency. (case no.2) $C_{cr} = 13.6 \text{ mL/min}$.

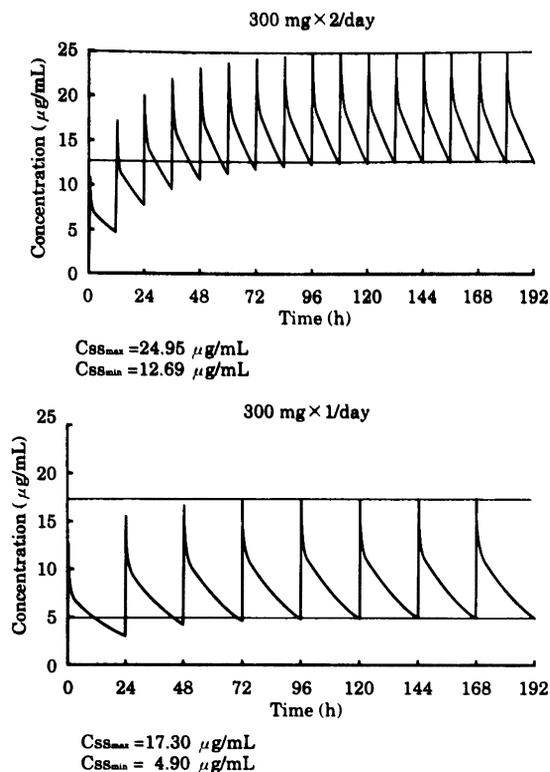


Fig. 5. Multiple-dose study in patient with renal failure. (case no.3) Ccr.=0 mL/min.

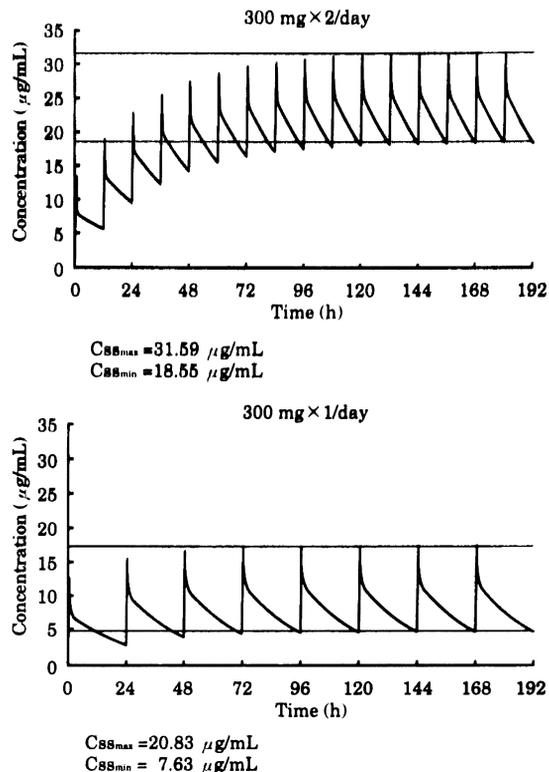


Fig. 6. Multiple-dose study in patient with renal failure. (case no.4) Ccr.=0 mL/min.

PZFX 注射薬は血清中濃度が高くなっても安全に使用できることをめざして開発された注射用ニューキノロン薬で、すでに後期臨床第Ⅱ相試験までの有効性および安全性が確認された薬剤である。また、本薬は投与 24 時間以内にその約 90% が尿中に未変化体として排泄されることが確認されており²⁾、腎排泄型の薬剤であるといえる。

類薬の経口ニューキノロン薬のうち、腎排泄型薬剤とされる levofloxacin は腎機能低下に伴い $T_{1/2}$ の著明な延長および AUC の増大が認められ、用法・用量の調節が必要であることが知られている^{6,7)}。

胆汁排泄型といわれている grepafloxacin[®] および sparfloxacin[®] は腎機能低下に伴う $T_{1/2}$ および AUC の著明な変化は認められておらず、特に用法・用量に留意する必要はないと考えられている。

そこで今回、腎機能低下患者における腎排泄型薬剤と考えられる本薬の体内動態を検討し、本薬の腎機能低下時における投与間隔の調節および安全性について検討を行った。また、本薬の透析性についても検討を行った。

本薬を健常成人に 300 mg および 500 mg 単回点滴静注投与した時の C_{max} は 9.13 µg/mL および 11.0 µg/mL であり、 $T_{1/2}$ は 2 時間程度と報告されている²⁾。

今回、腎機能低下患者に本薬 300 mg を単回点滴静注投与した時の C_{max} は 8.00~13.3 µg/mL を示し、腎機

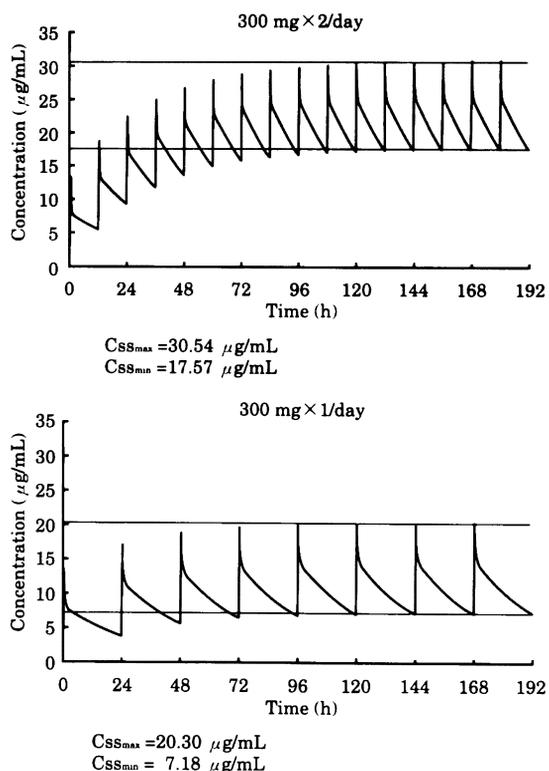


Fig. 7. Multiple-dose study in patient with renal failure. (case no.5) Ccr.=0 mL/min.

能低下による著しい上昇は認められなかった。血液透析施行患者3例の C_{max} は 12.5~13.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と若干高値を示したが、これは血液透析施行患者の体重が軽く、分布容積が小さかったためと考えられた。一方、 $T_{1/2\beta}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は腎機能低下に伴って遅延、増大傾向が見られ、とりわけ、血液透析施行患者では顕著であった。また、全例有害事象は認められなかった。

Ccr が 44.7 mL/min の患者と Ccr が 13.6 mL/min の患者で、300 mg 1日2回の反復投与シミュレーションを行った。その結果 $C_{ss,max}$ は 8.52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 12.42 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、これらの患者では 300 mg 1日2回投与の治療が適当であると考えられた。

腎機能低下の程度が高度である血液透析施行患者3例で、300 mg 1日2回の反復投与シミュレーションを行ったところ、 $C_{ss,max}$ が 24.95~31.59 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった。300 mg 1日1回の反復投与シミュレーションでは、 $C_{ss,max}$ は投与3~4日後に 17.30~20.83 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、反復投与した場合の最高血清中濃度の上昇が示唆された。したがって、透析が必要となるような高度腎機能低下患者の場合、健常人と同じ投与量では C_{max} が2倍以上になり過量投与になる危険性が示唆され、投与間隔の調節が必要であると考えられた。

一方、血液透析施行患者で、本薬 300 mg 静注 24 時間後に 4 時間血液透析を実施したところ、血液透析時の見かけの半減期 ($T_{1/2d}$) は、2.78~4.00 時間と血液透析施行前の約 1/6 に短縮し、その時の血液透析による除去量は 59~66 mg となり透析性は良好であった。

また、本薬の透析性は比較的良好であったが、これは他の経口ニューキノロン薬である levofloxacin⁷⁾ および ciprofloxacin¹⁰⁾ と同様の結果であった。

以上、種々の程度の腎機能低下患者に本薬を投与した

ときの体内動態を示し、その投与間隔の検討を行った。しかし、これらの用法はあくまでも今回の成績から推測したものであり、実際の投与にあたっては、血清中濃度をモニタリングするなどし、より慎重に投与方法を決定することが望まれる。

文 献

- 1) 岡田弘二, 小林宏行: T-3762 の基礎及び臨床的評価。第 45 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, 京都, 1997
- 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) 斎藤 篤: 腎障害患者に対する抗菌薬の使い方。化学療法と腎臓 (上田 泰, 斎藤 篤編) 東京医学社, 東京, 109~121, 1992
- 4) 田井 賢, 藤巻久美, 清水祐子, 他: T-3761 の高速液体クロマトグラフィーによる体液内濃度測定。Jap J Antibiotics 48: 621~627, 1995
- 5) 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 (案)。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 6) 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
- 7) 梅田 優, 泉 暢英, 山本光浩, 他: 血液透析患者におけるレボフロキサシンの薬動力学。透析会誌 30: 109~115, 1997
- 8) 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
- 9) 青木信樹, 蒲田芳丸, 甲田 豊, 他: Sparfloxacin の体内動態および臨床成績。Chemotherapy 39 (S-4): 261~270, 1991
- 10) 明田美保, 佐々木緑, 新谷浩子, 他: 血液透析患者における Ciprofloxacin の体内動態。腎と透析 30: 453~457, 1991

Pharmacokinetics of pazufloxacin injection in patients with reduced renal function

Yuichiro Ishida, Iwao Sakurai, Hidekazu Okamoto, Takayuki Takahashi,
Masayuki Morita and Fumio Matsumoto

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital,
1-6-5 Siomidai, Isogo-ku, Yokohama 235-0022, Japan

The pharmacokinetics of pazufloxacin (PZFX) were evaluated in patients with reduced renal function. The optimum administration interval was examined, and the ability of hemodialysis to remove PZFX from the bloodstream was assessed. In patients with reduced renal function (aged, 37 to 58 years), 300 mg of PZFX was administered by drip intravenous injection (d.i.v.) over a period of 30 minutes. The serum and urinary levels of the drug were then determined at specific time intervals. The pharmacokinetic parameters were calculated, and changes in the serum level of PZFX following repeated administrations, were predicted. In some patients, hemodialysis was started 24 hours after the administration of PZFX, and the serum level of PZFX was determined after 4 hours of hemodialysis to assess the rate at which PZFX was removed. Elimination half-lives ($T_{1/2\beta}$) and areas under the serum concentration-time curve from time zero to infinity ($AUC_{0-\infty}$) increased as the degree of renal function decreased. In particular, the $T_{1/2\beta}$ was 20 hours or longer in patients receiving hemodialysis. This value is much larger than the $T_{1/2\beta}$ value of healthy subjects (about 2 hours). Renal clearance also showed signs of reduction in patients with reduced renal function, suggesting a delay in urinary excretion. PZFX was removed from the blood by hemodialysis relatively easy; the apparent half-life of PZFX during hemodialysis was 2.78~4.00 hours. This value is about one sixth of the value during non-dialysis periods. About 59~66 mg of the administered PZFX was eliminated from the blood after 4 hours of hemodialysis. The pharmacokinetics of PZFX after repeated administration was simulated in individual patients using the experimental data. In the patients with a creatinine clearance (Ccr) value of 44.7 and 13.6 mL/min, 300 mg of PZFX could be safely administered twice daily with no adjustments to the administration interval necessary. In the 3 patients receiving hemodialysis (Ccr=0 mL/min), however, the administration interval required adjustment. These findings suggest that the administration interval should be carefully adjusted in patients with severely reduced renal function.