

【原著・臨床】

高齢者における sitafloxacin の体内動態

関野 久 邦

関野病院*

(平成 19 年 11 月 2 日受付・平成 19 年 12 月 28 日受理)

新規経口ニューキノロン系抗菌薬 sitafloxacin (STFX) の高齢者 (65 歳以上, 5 名) における薬物動態を非高齢者 (20 歳以上 40 歳未満, 6 名) と比較検討した。

その結果, STFX 100 mg 空腹時単回経口投与時の薬物動態は, 高齢者では非高齢者と比較して最高血中濃度到達時間 (t_{max}) の遅延, $t_{1/2}$ の延長および腎クリアランスの低下が認められた。また, AUC_{0-24h} の増加傾向が認められた。一方, 両群の投与後 48 時間までの累計尿中排泄率に大きな差はみられなかった。高齢者および非高齢者のいずれにおいても臨床上特に問題となる有害事象は認められなかった。

Key words: sitafloxacin, elderly, pharmacokinetics, fluoroquinolone

Sitafloxacin (STFX) は 1988 年に第一製薬株式会社 (現 第一三共株式会社) により創製されたニューキノロン系抗菌薬である。

各種抗菌薬において, 高齢者の血清中薬物動態は非高齢者と比べ, 消化管機能および腎機能の低下などを反映し最高血中濃度到達時間 (t_{max}) が遅延し, $t_{1/2}$ が延長するなどの傾向が認められている¹⁾。そこで, 今回 STFX の高齢者における薬物動態を非高齢者と比較検討したので, その成績を報告する。

本試験は, 実施医療機関と治験依頼者との契約締結後, ヘルシキ宣言に基づく倫理的原則, 薬事法第 14 条第 3 項, 第 80 条の 2 および「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令」(平成 9 年厚生省令第 28 号) に従って実施された。

I. 対象および方法

1. 使用薬剤

被験薬として STFX 50 mg 錠を用いた。

2. 被験者

本試験の目的, 内容, プライバシーの保護等について十分な説明を受け, 書面にて試験への参加を同意した健康成人男性のうち, スクリーニング検査で適格と判断された被験者を対象とした。65 歳以上の被験者を高齢者群, 20 歳以上 40 歳以下の被験者を非高齢者群とした。

3. 投与量・投与方法

STFX 50 mg 錠 2 錠を空腹時に水 150 mL にて単回経口投与した。

4. 試料の採取および分析方法

投与前, 投与後 30 分, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 時間および 48 時間に採血を行い, 遠心分離により血清として約 2 mL を採取し, 濃度測定時まで -20°C 以下で凍結保存した。また, 投与前 24~0, 投与後 0~2, 2~4, 4~8,

8~12, 12~24, 24~48 時間に蓄尿を行い, 全容量を測定後, 10 mL を分取し, 濃度測定時まで -20°C 以下で凍結保存した。

血清中および尿中の STFX 濃度の測定は, 株式会社三菱化学ビーシーエル (現 三菱化学メディエンス株式会社) において高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法により測定した。

5. 安全性

治験薬投与との因果関係を問わず被験者に認められたあらゆる好ましくない事象を有害事象とした。有害事象のうち治験薬との因果関係を否定しえない有害事象を副作用とした。

投与前および投与後 24 時間に臨床検査を実施した。異常が認められた場合は, 投与開始前値または施設基準値に復するまで追跡調査を行った。

6. 統計解析

ノンコンパートメント解析により, C_{max} , t_{max} および AUC_{0-24h} を, 1-コンパートメントモデル解析により $t_{1/2}$ を算出した。 AUC_{0-24h} は検出限界未満の値を濃度 0 とみなし, 台形法により求めた。さらに, C_{cr} と薬物動態の関係についても併せて検討した。

薬物動態パラメータを高齢者群と非高齢者群間で対応のない t 検定を用いて比較した。有意水準は両側 5% とし, 群間の平均値の差について点推定値および 95% 信頼区間を算出した。

II. 結 果

1. 被験者背景

本治験の登録被験者は 12 名 (高齢者群 6 名, 非高齢者群 6 名) であった。投与開始前に治験参加を辞退した高

*東京都豊島区池袋 3-28-3

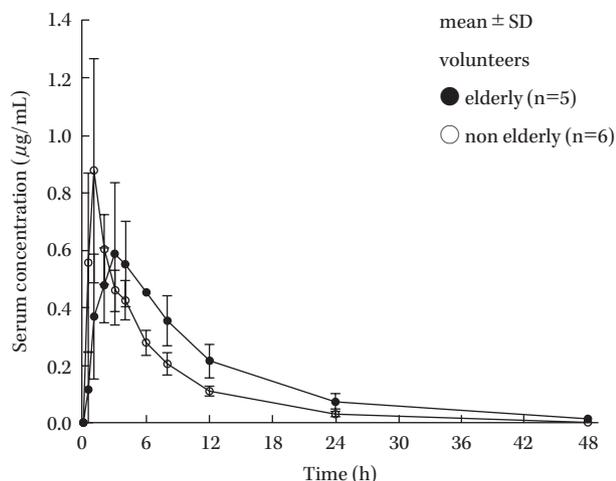


Fig. 1. Sitafloxacin serum concentration in elderly and non elderly volunteers.

高齢者群の1名を除き、高齢者群5名、非高齢者群6名を解析対象とした。

高齢者群と非高齢者群の年齢 (Mean ± SD, 以下同様) は、それぞれ 72 ± 6 歳および 30 ± 4 歳、体重は 57.6 ± 7.6 kg および 64.7 ± 9.0 kg, C_{cr} は 74.2 ± 5.5 mL/min および 89.3 ± 15.2 mL/min であった。 C_{cr} が非高齢者と比べやや低下していたが、今回対象とした高齢者の腎機能はほぼ正常に保たれていた。

2. ノンコンパートメント解析

高齢者群および非高齢者群の血清中 STFX 濃度推移を Fig. 1 に示した。また、ノンコンパートメント解析を用いて算出した薬物動態パラメータと、各パラメータについて高齢者群と非高齢者群とを対応のない t 検定により比較検定した結果を Table 1 に示した。

高齢者群を非高齢者群と比較した結果、高齢者で有意に t_{max} が遅延し、 $t_{1/2}$ が延長した。また、 AUC_{0-24h} に増加傾向が認められた。

3. 尿中排泄

STFX の投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は高齢者群で 43.4%、非高齢者群で 48.2% であり、両群に大きな差は認められなかった。腎クリアランス (CL_r) は高齢者群で 105.7 mL/min で、非高齢者群で 156.9 mL/min であり、高齢者群では非高齢者群と比べ有意に低下した (対応のない t 検定, $p=0.008$)。また、 CL_r と C_{cr} の比は高齢者群で 1.43 であり、非高齢者群の 1.78 と比べ低下傾向が認められた (対応のない t 検定, $p=0.098$)。

4. 安全性

1) 有害事象

有害事象は高齢者群で 5 名中 4 名 (80.0%) に 23 件、非高齢者群で 6 名中 3 名 (50.0%) に 7 件認められた。

高齢者群での有害事象とその発現率は、血小板数減少が 60.0% (3/5)、鼻閉、CRP 増加が各 40.0% (2/5)、頭

Table 1. Sitafloxacin pharmacokinetic parameters in elderly and non elderly volunteer groups (non compartmental analysis)

Pharmacokinetic parameter	Elderly n = 5	Non elderly n = 6	Non paired t-test
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.61 ± 0.23	0.91 ± 0.38	$p = 0.169$
t_{max} (h)	3.80 ± 1.48	0.92 ± 0.20	$p = 0.001$
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	6.35 ± 1.51	4.86 ± 0.82	$p = 0.065$
$t_{1/2}^{a)}$ (h)	6.05 ± 1.19	3.30 ± 1.18	$p = 0.004$

a) 1-compartment model analysis

痛、潮紅、咽喉疼痛、鼻漏、硬便、倦怠感、発熱、血中アルブミン減少、血中尿素増加、腎クレアチニン・クリアランス増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、リンパ球数減少、単球数増加、血沈亢進、尿沈渣陽性、尿潜血陽性が各 20.0% (1/5) であった。非高齢者群での有害事象とその発現率は、頭痛、下痢、腎クレアチニン・クリアランス増加、ヘモグロビン減少、単球数増加、血小板数減少が各 16.7% (1/6) であった。いずれの群においても重度および中等度の有害事象は認められなかった。

2) 副作用

副作用は高齢者群では認められず、非高齢者群で 6 名中 1 名 (16.7%) に頭痛が 1 件認められた。

3) 心電図の評価

心電図に問題となる所見は認められなかった。

III. 考 察

STFX は好気性、嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌からマイコプラズマ属、クラミジア属にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有し、呼吸器感染症および尿路感染症をはじめとして、臨床現場で高齢者に使用される機会が多いと考えられる。高齢者では腎機能など生理的機能の低下や、体液量の減少に伴う分布容積の減少が予想されるため、高齢者における本薬の吸収・排泄特性を把握し、適切な用法・用量を検討することは、本薬の臨床効果や安全性を考えるうえで重要である。

本試験では高齢者を対象に STFX 100 mg を単回経口投与し、安全性および薬物動態を検討した。また、対照として同時に検討した非高齢者での薬物動態と比較した。

今回の STFX を用いた検討では、高齢者において t_{max} の遅延および C_{max} の低下が認められた。これは高齢者で一般に認められている消化管運動の低下、血流の低下、胃内 pH の上昇による溶解度の変化などによる吸収の遅れによるものと考えられた。

一方、STFX の $t_{1/2}$ は高齢者で有意な延長が認められ、その程度は非高齢者の 1.83 倍であった。これを反映し、高齢者では AUC がやや大きく、排泄が遅延していることが推定される。高齢者群における STFX の CL_r は

105.68 mL/min で、非高齢者群の 156.85 mL/min と比べ有意に低下していた。STFX の CL_r と C_{cr} との比をみると、高齢者は 1.43 と非高齢者の 1.78 に比べ低下しており、高齢者においては糸球体ろ過だけでなく、腎における尿細管分泌能力も低下していると考えられた。

上記をふまえ、高齢者における用法・用量の変更の必要性について考察する。今回算出された薬物動態パラメータを用いて得られたシミュレーション曲線から、血清中濃度は高齢者では約 2~3 日、非高齢者では 2 日で定常状態に達すると考えられる。この時の高齢者における STFX の血清中濃度を予測すると、 $t_{1/2}$ が 6.05 時間、投与間隔が 12 時間の場合、蓄積係数は 1.34 であった。以上より、STFX は腎機能がほぼ正常な高齢者において、加齢に伴う吸収・排泄機能の低下による $t_{1/2}$ の延長、AUC の増加を示すものの、非高齢者と比較して C_{max} の増加は認められず、また蓄積傾向も認められないと考えられた。

安全性面では、副作用と判断された事象は、非高齢者群の 1 名に認められた軽度の頭痛のみであった。症状は軽度で一過性で無処置にて消失した。高齢者において STFX 100 mg 単回投与は安全性上問題ないと考えた。今回 STFX を単回投与した高齢者 5 例において安全性に問題はなく、また反復投与による蓄積もシミュレーションから認められないことが推定されることから、腎機能がほぼ正常な高齢者に反復投与する際、非高齢者に比べ、特別な安全確保上の配慮は特に必要ないと考えられた。

一方、呼吸器感染症の主要原因菌である *Streptococcus*

pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* および *Klebsiella pneumoniae* に対する STFX の MIC_{90} は、 $0.06 \mu\text{g/mL}$ 以下である²⁾。ニューキノロン系抗菌薬の臨床効果は、PK/PD パラメータとして AUC/MIC あるいは C_{max}/MIC との相関が強いといわれている³⁾。高齢者では C_{max} がやや低下するものの、これら原因菌に対する MIC_{90} をカバーし C_{max}/MIC_{90} 値も約 10 を確保している。AUC は高齢者の方が大きく、高齢者に対する臨床効果においても非高齢者と同様の臨床効果が期待できる。

しかしながら、腎機能がほぼ正常な高齢者においても STFX の薬物動態が加齢に伴う吸収・排泄機能低下の影響を若干受けたことから、腎機能が低下した高齢者に STFX を投与する場合には用量調整を行うなど適切な投与量を選択し、慎重に投与する必要があると考える。

文 献

- 1) Dudley N M: Pharmacokinetics of fluoroquinolones. Chapter 6. In Hooper D C, Rubinstein E (ed.), Quinolone antimicrobial agents, 3rd ed, ASM Press, Washington, DC, 2003; p.115-32
- 2) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘: レボフロキサシン-サーベイランスグループ: 2004 年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiotics 2006; 59: 428-51
- 3) Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12

Pharmacokinetic profiles of sitafloxacin in elderly volunteers

Hisakuni Sekino

Sekino Hospital, 3-28-3 Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, Japan

The effect of aging on the pharmacokinetic profile of sitafloxacin (STFX) was investigated by comparing 5 elderly (>65 years) and 6 non elderly (= 20 to <40 years) male volunteers.

Following a single oral administration of 100 mg of STFX, elderly volunteers showed delayed t_{max} , prolonged $t_{1/2}$, decreased renal clearance, and increased AUC_{0-24h} compared to non elderly volunteers. No notable differences were observed in cumulative urinary excretion (0-48 h). No significant adverse drug reactions were observed in either groups.