

【原著・臨床】

血液透析患者における pazufloxacin mesilate 反復投与時の体内動態

古久保 拓

白鷺病院薬剤科*

(平成 19 年 12 月 17 日受付・平成 20 年 3 月 19 日受理)

ニューキノロン系合成抗菌薬の pazufloxacin mesilate (PZFX) の腎不全患者における体内動態に関する検討は十分でない。今回、のう胞腎感染症と診断された 4 名(年齢 65.3 ± 9.7 歳, 体重 49.0 ± 4.1 kg, 男 1 名)の血液透析 (HD) 患者を対象として, PZFX 300 mg を週 3 回 HD 後に投与し, 体内動態を評価した。初回投与時の PZFX の C_{max} は $10.47 \pm 2.19 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-\infty)}$ は $421 \pm 175 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり, 腎機能正常者に比べ消失の著しい遅延が認められた。一方で, 3 回目投与時の投与終了 2 時間後の血漿濃度は $11.12 \pm 2.30 \mu\text{g/mL}$ であり, この値は健常成人に常用量を反復投与した成績と同レベルであり, 消失の遅延から予測される程度には上昇していなかった。HD 除去率は 4 時間の HD によりみかけ上 $58.7 \pm 7.7\%$ であったが, HD 終了 1 時間後までに認められた平均 13.5% のリバウンド現象を考慮すると $45.2 \pm 5.9\%$ と算出された。全例において治療期間内に血漿濃度依存的な毒性は認めなかった。以上より, HD 患者における PZFX の消失は腎機能正常者に比べ大幅に遅延しているものの, HD 除去性が高いために血漿濃度の蓄積性は小さいと考えられ, 毎 HD 後の投与が合理的であると考えられた。

Key words: pazufloxacin, hemodialysis, pharmacokinetics, renal failure

ニューキノロン系合成抗菌薬である pazufloxacin mesilate (PZFX) は, 腎機能正常者の尿中未変化体排泄率が投与 24 時間以内に約 90% と報告^{1,2)}されている腎排泄型薬物であるため, 腎機能に応じた投与法の設定が必要とされている。これまでに血液透析 (hemodialysis: HD) 患者における PZFX の体内動態は, 石田ら³⁾が 3 例における単回投与成績を報告しており, 透析患者には消失の遅延を考慮して投与間隔の延長が必要であると述べている。それらの報告をもとに, 現在の PZFX 添付文書には, 透析患者では 3 日に 1 回 300 mg 投与が示されているが, 症例数が少なく, あくまでも目安としての記載である。また, 維持 HD は通常週 3 回行われるため, この添付文書の記載は HD 実施タイミングを考慮していない。われわれは, PZFX の HD 除去性が高い³⁾ことを考慮して, 維持 HD 患者に PZFX を投与する際には週 3 回 HD 後の投与が合理的であると推測した。そこで, 維持 HD 患者において, PZFX の週 3 回 HD 後の繰り返し投与時の体内動態を評価することを目的として検討を行った。

I. 対象と方法

1. 対象および投与方法

対象症例は, 2005 年 6 月から 2007 年 3 月までに当院に入院した維持 HD 施行中患者のうち, 他の抗菌薬で十分な効果が得られず PZFX を投与したのう胞腎感染患者とした。PZFX (パシル[®]点滴静注液: 富山化学工業株式会社) は 300 mg/100 mL を 30 分かけて静脈内に点滴

投与した。対象患者 4 名中 2 名は HD 終了後に初回投与し, 2 名は HD 非実施日に初回投与を行った。2 回目以降の投与は各 HD 終了後に実施した。

2. 研究の倫理性

当研究計画は, 2005 年 5 月に施設内倫理委員会にて審査・承認された。対象患者には文書にて研究の目的・方法等について説明を行い自由意思による同意を得た。血漿濃度測定は富山化学工業株式会社および株式会社 JCL バイオアッセイに委託し, 研究開始に先立った 2005 年 6 月に, 両社との間に研究計画および患者情報保護に関する契約書を交わし, 適切な倫理基準に従って研究は遂行された。

3. 採血および測定方法

血漿濃度測定のための採血は, 初回投与終了直後 (C1), 初回投与終了後 2 時間 (C2), 次回 HD 前 (C3), HD 後 (C4), 3 回目投与終了後 2 時間 (C5), 次回 HD 前 (C6), HD 後 (C7), HD 終了後 1 時間 (C8) の計 8 点とした (Fig. 1)。EDTA・2Na 入りの採血管に 2 mL を採血し, 遠心後に血漿分離し, 測定まで -40°C にて凍結保存した。なお, HD 前および HD 後の採血は HD 回路の動脈側より行った。血漿 0.3 mL に 50 mM NaOH 溶液 10 μL およびメタノール 0.3 mL を添加し, 30 秒の攪拌後, 15,000 rpm で 10 分間遠心分離し, 上清 50 μL を HPLC による測定に用いた。

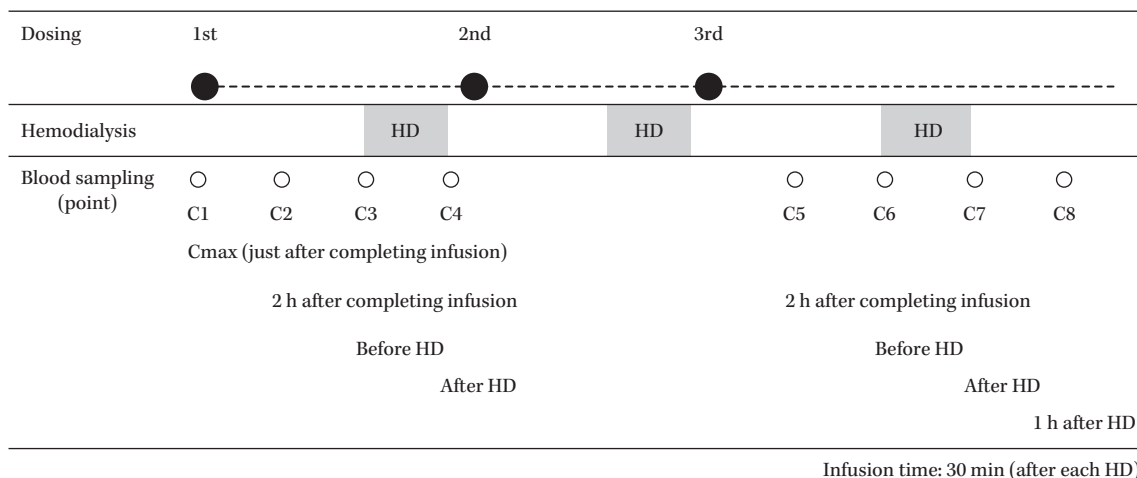


Fig. 1. PZFX dosing and blood sampling protocol.

Table 1. Patient profiles

Case	Age (year)	Gender	Weight (kg)	RRT duration (month)	PZFX dose (mg/kg)	hemodialysis procedure				
						Time (h)	Q _B (mL/min)	Q _D (mL/min)	Dialyzer	
									Material	Area (m ²)
1	73	F	46.3	98	6.5	4	220	500	modified cellulose	1.5
2	73	F	45.0	354	6.7	4	180	500	polysulfone	1.5
3	62	F	50.5	47	5.9	4	180	500	polysulfone	1.3
4	53	M	54.0	170	5.6	4	200	500	modified cellulose	1.5

RRT: renal replacement therapy

Q_B: blood flowQ_D: dialysate flow

4. 体内動態の評価

初回投与終了時の C_{max} (C1) は実測値を用い、みかけの分布容積 (V₁) は体重あたりの投与量を C1 で除して求めた。体内動態解析はモーメント法により行い、AUC_(0-∞) 算出は β 相の 2 点の外挿により、全身クリアランス (total clearance : CL) は投与量を AUC で除して算出した。平均滞留時間 (mean residence time : MRT) は 1 次モーメント下面積 (area under the moment curve : AUMC) を AUC で除して求め、定常状態の分布容積 (volume of distribution at steady state : V_{ss}) は MRT × CL にて算出した。また、β 相の実測消失半減期の評価は、投与終了 2 時間後の血漿濃度が β 相にあるものとみなして次回 HD 前の血漿濃度との間で 1 次速度式により算出した。

5. HD 除去性の検討

透析性の評価は 3 回目投与後の HD 施行時に、透析回路の動脈側より採血して行った。みかけの HD 除去率は、HD 前後の血漿濃度低下率で示し (C6-C7), HD 後に発生する組織中から血中への PZFX の再分布 (リバウンド現象⁴⁻⁶⁾) を評価するために、HD 終了から 1 時間経過後に

血漿濃度を測定し、HD 前からの差を HD 除去率と定義した (C6-C8)。なお、HD 除去率の算出時には、HD を 4 時間、透析液流量 500 mL/min の条件で実施した。

II. 結果

1. 患者背景および治療効果・安全性

対象となった 4 名の患者背景を Table 1 に示す。対象患者の年齢は 65.3 ± 9.7 歳であった。治療効果は PZFX 300 mg を HD 後に 3~7 回投与により、全例において炎症所見の低下を認めた。また、症例 1 において、PZFX 投与中に *Clostridium difficile* 腸炎の発症を認めたが、中枢神経系の副作用は発現しなかった。

2. PZFX の体内動態

PZFX 300 mg (6.2 ± 0.5 mg/kg) 投与による C_{max} (C1) は 10.47 ± 2.19 μg/mL, V₁ は 0.61 ± 0.11 L/kg, AUC_(0-∞) は 421 ± 175 μg · h/mL であった (Table 2, 3)。投与終了後 2 時間 (C2) 値は 8.31 ± 1.27 μg/mL であり、次回 HD 前 (C3) までの T_{1/2} (C2-C3) は 31.9 ± 10.7 h であった。また、3 回目投与時の投与終了後 2 時間 (C5) 値は 11.12 ± 2.30 μg/mL であり、C2 値に比べ 1.33 倍高値であった。投与終了後 2 時間 (C5) 値と次回 HD

Table 2. PZFX plasma concentrations in hemodialysis patients

Case	Dosing	1st				3rd			
		Cmax	2 h after completing infusion	Pre-HD	Post-HD	2 h after completing infusion	Pre-HD	Post-HD	1 h after HD
		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
1	time	0.5	2.5	19.5	22.3	75.3	139.6	143.6	144.7
	Cp	11.02	9.49	6.33	5.23	13.31	5.86	1.77	3.66
2	time	0.5	2.4	17.7	20.8	73.5	137.4	141.4	142.4
	Cp	10.07	7.55	5.26	2.39	10.41	4.95	2.37	2.63
3	time	0.5	2.5	41.0	44.7	96.7	161.0	165.0	166.2
	Cp	13.04	9.28	5.26	2.57	12.56	4.97	2.16	2.40
4	time	0.5	2.6	43.2	47.3	99.6	163.5	167.5	168.6
	Cp	7.76	6.92	1.93	0.78	8.20	2.36	1.03	1.31
mean		10.47	8.31	4.70	2.74	11.12	4.54	1.83	2.50
S.D.	Cp	2.19	1.27	1.91	1.84	2.30	1.51	0.59	0.96

time: time after 1st dosage (h)
Cp: plasma concentration ($\mu\text{g/mL}$)

Table 3. PZFX pharmacokinetic parameters in hemodialysis patients

Case	Dosing	1st					3rd				
		V1 (L/kg)	$T_{1/2}$ (C2-C3) (h)	non compartmental analysis				$T_{1/2}$ (C5-C6) (h)	R (C5/C2)	Hemodialysis removal	
				AUC (0- ∞) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL (L/h/kg)	MRT (h)	Vss (L/kg)			C6-C7 (%)	C6-C8 (%)
1		0.59	29.1	423	0.0154	41.5	0.64	54.2	1.40	69.8	37.5
2		0.66	29.4	339	0.0198	41.8	0.83	59.8	1.38	52.1	46.9
3		0.46	47.2	662	0.0089	65.6	0.58	48.1	1.35	56.5	51.7
4		0.72	22.0	258	0.0217	25.9	0.56	35.5	1.18	56.4	44.5
mean		0.61	31.9	421	0.0165	43.7	0.65	49.4	1.33	58.7	45.2
S.D.		0.11	10.7	175	0.0057	16.4	0.12	10.4	0.10	7.7	5.9

V1 (apparent): Dose per body weight / Cmax
R: Accumulation ratio of C5 versus C2

前 (C6) 値から算出した $T_{1/2}$ (C5-C6) は 49.4 ± 10.4 h であった。

3. HD 除去性

HD 除去性は、ほぼ定常状態と見なして問題ないと考えられる3回目投与から 64.1 ± 0.2 時間経過した週初めのHD実施時に評価した。PZFXの血漿濃度は4時間のHD終了直後 (C7) にHD前に比べ $58.7 \pm 7.7\%$ 低下したが、HD終了1時間後 (C8) までにリバウンド現象を $13.5 \pm 12.9\%$ 認め、補正後のHD除去率は $45.2 \pm 5.9\%$ であった (Table 3)。

III. 考 察

PZFXは腎排泄型薬物であるため、その体内動態は腎機能障害による影響を受けやすく、腎不全患者においては血漿濃度が過度に上昇しないために、適切な用量を設定する必要がある。PZFXの添付文書には、透析患者に対する投与法の目安として3日に1回300mgが示されているが、HD実施のタイミングを考慮していない。今回は週3回HD後投与時の体内動態を検討することで、その投与法の妥当性を評価した。

健常成人にPZFX 300mgを単回投与した際のCmax、 $T_{1/2}$ およびAUC_(0- ∞)はそれぞれ $8.99 \pm 0.59 \mu\text{g/mL}$ 、 1.65 ± 0.27 h、 $13.33 \pm 2.45 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と報告^{1,7)}されているが、今回検討したHD患者におけるCmax (C1) はそれと比較して1.2倍高値であり、健常成人に500mg投与した際 ($11.03 \pm 2.39 \mu\text{g/mL}$)^{1,7)}と同レベルの血漿濃度であった。この原因として、高齢者では分布容積 (volume of distribution: Vd) が小さくなることに加え、腎機能の廃絶したHD患者では点滴中のPZFXの消失がごくわずかであることが影響していると考えられた。事実、高齢者ではPZFXのVdが小さくなることが報告⁸⁾されている。また、石田らが検討³⁾したHD患者3症例のCmaxは平均 $13.03 \mu\text{g/mL}$ ($12.5 \sim 13.3 \mu\text{g/mL}$) であったのに比べ、今回のCmaxはやや低値であったが、体重あたりの投与量をCmaxで除したみかけのVdは同程度であり、体格の違いを反映していると思われた。

HD患者における $T_{1/2}$ (31.9 ± 10.7 h) は、腎機能正常者に比べ約20倍に延長し、AUC_(0- ∞)は $421 \pm 175 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と高値を示した。これは繰り返し投与時には投与間

隔の延長が必要であることを示している。一方で、PZFX の血清蛋白結合率は $30.7 \pm 8.9\%$ と低く⁷⁾、Vd も健常成人に対する 500 mg 投与時で 0.87 ± 0.13 L/kg と比較的小さいため⁸⁾、HD により除去されやすい薬物と考えられる⁹⁾。HD 前と HD 終了 1 時間後における PZFX の HD 除去率は $45.2 \pm 5.9\%$ であり、石田らの報告³⁾より算出した除去率 $57.7 \pm 4.4\%$ に比べ、12.5% 低値であった。この相違は、HD 後に組織中から血管内への薬物の再分布過程 (リバウンド現象¹⁻⁶⁾) が存在し、HD 終了直後の血漿濃度を用いた場合には HD 除去率が高く計算されることが原因と考えられる。今回、HD 終了直後から HD 終了 1 時間後までに平均 13.5% の血漿濃度上昇が認められているが、この変化は、石田らの報告値³⁾との差に近似しており、PZFX にはリバウンド現象が存在することを示唆している。HD 除去に関する他の要因として、HD 施行時間、血流量、透析膜素材、膜面積などが考えられるが、今回は検討していない。しかしながら、HD 除去性が著しく低値や高値となった症例は認められなかったため、PZFX の血漿濃度は通常の維持 HD により 40~50% 低下すると考えてよいと思われる。

HD 患者に PZFX を投与する際には、繰り返し投与時の蓄積性がどの程度存在するのかを評価することが重要と考えられた。例えば、非 HD 時の $T_{1/2}$ を約 2 日と仮定し、毎 HD 後の投与を設定した場合においても、4 時間の HD により 45% の血漿濃度低下が得られるため、 $T_{1/2}$ の 2 倍の投与間隔と概算すれば、蓄積率 (初回濃度に対する定常状態濃度の比) は 1.33 と算出される。今回得られた 3 回目投与終了 2 時間後の PZFX 血漿濃度 (C5) は、初回投与時 (C2) に比べ平均 1.3 倍高値となっており、推定される蓄積率に近似していた。このことは、HD 患者に対して週 3 回 HD 後の投与を設定しても、定常状態では初回血漿濃度の 1.3 倍程度にしか上昇しないことを示しており、健常成人に対する最高用量投与時に得られる血漿濃度を大きく上回るような上昇は、定期的に HD を施行している限り起こりえないと推測される。一方で、非 HD 時の消失速度の個人差は C_{max} よりも HD 前の血漿濃度 (トラフ濃度) に大きな影響を及ぼすため、 C_{max} の過剰上昇というよりはむしろ比較的高い濃度が長時間持続することによる AUC の増大が HD 患者において認められる体内動態の特徴であると考えられ、この点が有効性だけでなく有害事象の発現に関連しているのかを評価する必要があると思われる。

腎機能の廃絶した HD 患者においても PZFX の消失の個人差は比較的大きかったが、その原因は現在のところ明らかでない。石田らが報告³⁾した HD 患者の 3 症例と比較すると、今回のデータでは消失速度の遅延および AUC の増大傾向が認められたが、今回の検討には 70 歳以上の高齢者 2 症例が含まれており、加齢による非腎クリアランスの低下が存在する可能性が考えられる。しか

しながら、その評価には肝機能、分布容積、その他の患者背景を含めた解析が必要であり、消失における個人差の原因解明は、透析患者だけでなく腎機能の低下した患者に PZFX を適用する際にも有用な情報になると思われる。

以上、HD 患者に対して PZFX 300 mg を週 3 回 HD 後に繰り返し投与しても、HD による除去率が高いため蓄積性は低いことが示された。よって、現在 PZFX 添付文書に示されている 3 日に 1 回 300 mg 投与よりも、HD の実施を考慮した HD 後の投与法は合理的であると考えられた。ただし、PZFX の消失は健常成人に比べ著しく延長しており、かつ比較的大きな個人差が存在し、繰り返し投与時の血漿濃度は腎機能正常患者に比べ高値に推移するため、有効性や安全性に関する検討を行う必要がある。

謝 辞

本研究は仁真会白鷺病院診療部および薬剤科にて行われ、診療部の河野かおり先生、坪庭直樹先生、大村崇先生、長末京子先生、田部茂先生、前川きよし先生、山川智之先生、薬剤科の松永千春先生、根来早紀子先生、和泉智先生に感謝いたします。また、協力いただいた大正富山医薬品株式会社ならびに富山化学工業株式会社に感謝いたします。

文 献

- 1) 中島光好, 梅村和夫, 小菅和仁, 植松俊彦: Pazufloxacin 注射薬の臨床第 I 相試験. 日本化学療法学会雑誌 1999; 47 (S-1): 141-75
- 2) 早川大善, 藤巻久美, 清水祐子, 田井 賢, 今泉弘之, 中島良文, 他: Pazufloxacin 注射薬の動物およびヒトにおける代謝. 日本化学療法学会雑誌 1999; 47 (S-1): 81-7
- 3) 石田裕一郎, 桜井 磐, 岡本日出数, 高橋孝行, 森田雅之, 松本文夫: 腎機能低下患者における pazufloxacin 注射薬の体内動態. 日本化学療法学会雑誌 2000; 48: 645-53
- 4) Keller F, Offermann G, Scholle J: Kinetics of the redistribution phenomenon after extracorporeal elimination. Int J Artif Organs 1984; 7: 181-8
- 5) Halstenson C E, Berkseth R O, Mann H J, Matzke G R: Aminoglycoside redistribution phenomenon after hemodialysis: netilmicin and tobramycin. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1987; 25: 50-5
- 6) De Bock V, Verbeelen D, Maes V, Sennesael J: Pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing haemodialysis and haemofiltration. Nephrol Dial Transplant 1989; 4: 635-9
- 7) 大正富山医薬品株式会社: パシル点滴静注液 インタビューフォーム 2007 年, 第 10 版
- 8) 高木健三, 矢島洋一, 吉澤久雄: 高齢者における pazufloxacin 注射薬の体内動態. 日本化学療法学会雑誌 2000; 48: 633-44
- 9) 平田純生, 和泉 智, 古久保拓, 太田美由希, 藤田みのり, 山川智之: 血液透析による薬物除去率に影響する要因. 日本透析医学会雑誌 2004; 37: 1893-900

Multiple-dose pazufloxacin mesilate pharmacokinetics in patients undergoing maintenance hemodialysis

Taku Furukubo

Department of Pharmacy Service, Shirasagi Hospital, 7-11-23 Kumata, Higashi-Sumiyoshi-ku, Osaka, Japan

The multiple-dose pazufloxacin mesilate(PZFX) pharmacokinetics have not been reported in patients with end-stage renal disease(ESRD) undergoing hemodialysis(HD). We intravenously administered a 300 mg dose of PZFX after each HD session in four ESRD patients who required treatment for renal cyst infection, drawing plasma samples to evaluate pharmacokinetic profiles. C_{max} after the first dose was $10.47 \pm 2.19 \mu\text{g/mL}$ (mean \pm SD) and AUC (from zero to infinity) was $421 \pm 175 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$. PZFX elimination from plasma was markedly delayed compared to that in subjects with normal renal function. After the third dose, the plasma concentration at 2 hours after completing infusion was $11.12 \pm 2.30 \mu\text{g/mL}$, lower than expected despite impaired total body clearance. Plasma PZFX concentration was markedly decreased by HD and the degrees of removal was calculated at $58.7 \pm 7.7\%$ from before HD to just after HD and $45.2 \pm 5.9\%$ to 1 hour after completion of HD. Adverse events related to plasma concentration were not reported during treatment. Efficient PZFX removal by regular HD helps to keep excessive plasma concentrations from accumulating and confirms the rationale for administering PZFX after each HD session.