

## 【原著・臨床】

## 肺炎患者における pazufloxacin mesilate の血中濃度解析と臨床効果の検討

田口 善夫<sup>1)</sup>・馬庭 厚<sup>2)</sup>・小松 方<sup>3)</sup>・阿部 教行<sup>4)</sup><sup>1)</sup> 天理よろづ相談所病院呼吸器内科\*<sup>2)</sup> 同 呼吸器内科 (現 和歌山日赤医療センター呼吸器科)<sup>3)</sup> 同 臨床病理部 (現 ファルコバイオシステムズ総合研究所検査三課)<sup>4)</sup> 同 臨床病理部

(平成 20 年 1 月 25 日受付・平成 20 年 4 月 4 日受理)

当院で 2005 年 5 月～2005 年 10 月に入院した市中肺炎患者に対し、メシル酸パズフロキサシン (pazufloxacin mesilate, 以下 PZFX) による治療を行った 7 症例, 8 エピソード (男性 6 エピソード, 女性 2 エピソード, 平均年齢 71 歳, 平均推定クレアチニンクリアランス  $64.7 \pm 35.4$  mL/min) を対象に, PZFX の血中濃度解析と臨床効果について検討した。PZFX は単剤投与で 500 mg を 12 時間ごとに 30 分かけて点滴静注を行った。血中濃度測定用の採血は投与 3 日目に, ①投与直前, ②投与終了直前, ③投与開始 1～1.5 時間後, ④投与開始 3～3.5 時間後, ⑤投与開始 5～5.5 時間後の 5 ポイントで行った。また, 臨床効果は, PZFX 投与 3 日目の発熱, 症状, 白血球数から評価した。

結果, 8 エピソードの  $T_{1/2\beta}$ ,  $C_{max}$  および AUC の平均値は, それぞれ  $2.87 \pm 1.02$  hr,  $30.39 \pm 12.18$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  および  $67.89 \pm 27.87$  hr $\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。臨床効果は 8 エピソード中 7 エピソードが有効 (87.5%), 完全解熱までの期間は 4 例が 3 日以内, 3 例が 5 日以内であった。

本検討で算出された  $C_{max}$  および AUC は, 臨床第 I 相試験や高齢者を対象とした報告例と比較していずれも, およそ 1.7～3.1 倍程度高い値を示したが, これらは症例の腎機能, 基礎疾患等種々の病態が原因と考えられた。すなわち, PZFX を含む抗菌薬の体内動態は, 患者個々で変化するため, 抗菌薬の pharmacokinetics/pharmacodynamics を考慮した適正使用のためには, 症例ごとの体内動態の算出が重要であると考えられた。

**Key words:** pazufloxacin mesilate, pharmacokinetics,  $C_{max}$ , AUC, community-acquired pneumonia

メシル酸パズフロキサシン (pazufloxacin mesilate, 以下 PZFX) は, キノロン骨格の 7 位に炭素-炭素結合を介して 1-aminocyclopropyl 基を導入した注射用ニューキノロン系抗菌薬である。本薬剤は, 強い抗菌活性と広い抗菌スペクトルを有する注射用ニューキノロン系抗菌薬で, 2002 年の上市以来, 呼吸器感染症をはじめ各種感染症に幅広く用いられている。

現在, 抗菌薬の体内動態 (pharmacokinetics, 以下 PK) と抗菌力 (pharmacodynamics, 以下 PD) の両者を解析する PK/PD 解析<sup>1)</sup>が注目されており, 各種抗菌薬について臨床効果と相関する PK/PD パラメータが設定されている。このうち PZFX を含むフルオロキノロン系抗菌薬は Area under the curve/MIC (AUC/MIC) と臨床効果が相関するとされている<sup>2)</sup>。PK/PD 解析は, 実際の感染症例を対象とした患者個々について解析する必要があるが, 多点採血等の問題もありこのような集団を対象とした研究は少ない。しかし実際に PZFX を投与される患者はさまざまな病態をもち, 健常人と PZFX

の体内動態が異なる可能性が考えられる。

このような問題点をふまえ, 市中肺炎 (Community Acquired Pneumonia, 以下 CAP) と診断され, PZFX を投与した患者について PZFX 投与後の体内動態を測定し, PZFX の臨床第 I 相試験 (以下 Phase I) における健常成人の PK データ<sup>3)</sup>との比較を行い, 同時に臨床効果と副作用等の安全性についても評価したので報告する。

### I. 対象と方法

対象は 2005 年 5 月から 2005 年 10 月までに当院呼吸器内科に入院した 15 歳以上の患者で, 胸部 X 線検査で浸潤影が認められる有熱の CAP 患者とした。本検討は当院の倫理委員会で承認を得, 必ず治療開始前には本検討に関する患者同意を取得したうえで行った。

ただし, 次の条件を満たす患者は本研究より除外した。すなわち, ① PZFX 投薬開始前または投薬中に PZFX に非感受性の菌種による感染症であることが判明し, 効果が期待できないと判断した症例 (真菌等), ② PZFX

\*奈良県天理市三島町 200

Table 1. Patient profiles

Case No.	Age (y)	Gender	Body weight (kg)	Risk (PORT*1)	Underlying disease	Serum creatinine (mg/dL)	Creatinine clearance (mL/min)*2
A	57	F	60	II	None	0.7	84.0
B	76	M	64	IV	Diabetes mellitus	1.3	43.4
C	82	M	45	III	Gastric cancer (postoperative)	1	35.8
D	69	F	46	III	None	0.7	55.1
E	70	M	49	III	COPD*3	0.6	79.4
F*4	76	M	55	IV	Lung cancer	0.8	60.6
G*4	76	M	51	IV	Lung cancer	0.9	50.4
H	47	M	90	II	Asthma	0.8	145.3

\*1: Pneumoniae Patient Outcome Research Team. (Reference 6)

\*2: Calculated creatinine clearance. Men:  $CCr = (140 - \text{age}) \times (\text{body weight (kg)}) / 72 / (s-Cr)$   
 Women:  $CCr = (140 - \text{age}) \times (\text{body weight (kg)}) / 72 / (s-Cr) \times 0.85$

\*3: Chronic obstructive pulmonary disease

\*4: Same patient. The episode of case G occurred 1 month after that of case F.

投薬直前に半減期が長く本薬剤の薬効評価に影響を与えると思われる薬剤（アジスロマイシン）の投薬歴のある症例，③他の全身性抗菌薬の併用が必要と考えられる症例，④副腎皮質ステロイド薬， $\gamma$ -グロブリン製剤，コロン刺激因子製剤の併用が必要と考えられる症例（副腎皮質ステロイド薬は，PZFX投薬開始前からプレドニゾン換算で10 mg/日以下を使用しており，本検討期間中に用法・用量を変更せずに継続する場合は可。また吸入ステロイド薬の使用は不問），⑤PZFXの体内動態（排泄）に影響を与えるプロベネシド，利尿剤の併用が必要と考えられる症例，⑥PZFXの成分に対し過敏症の既往歴のある症例，⑦妊婦または妊娠している可能性のある婦人，および⑧その他，主治医が対象として不適当と認めた症例，である。

#### 1. PZFXの投与方法と血清中濃度算出

PZFXは1回500 mgを12時間おきに，30分かけて経静脈投与した。PZFX血清中濃度測定用の採血は，定常状態に達したと思われる投与3日目に①投与直前，②点滴終了直前，③投与開始1～1.5時間後，④投与開始3～3.5時間後，および⑤投与開始5～5.5時間後の5ポイントにおいて実施した。

血清中PZFX濃度測定は高速液体クロマトグラフィー（分析感度0.05  $\mu\text{g/mL}$ ）で実施した<sup>4)</sup>。すなわち，測定はLC-10ASシリーズ<sup>®</sup>（島津製作所）でカラムスイッチング法にて行った。前処理カラムはShinpack<sup>®</sup>SPC-RP3，4.0×30 mm（島津製作所），分析カラムはカプセルパック<sup>®</sup>C18，14.6×250 mm（資生堂）を使用し，注入Sample量20  $\mu\text{L}$ ，測定カラム温度50 $^{\circ}\text{C}$ ，検出波長330 nmとした。移動相はpH 2.1，100 mM PBS：メタノール：アセトニトリル（2,000 mL：1,000 mL：500 mL），流量1.0 mL/minとした。

また，濃度測定後のPZFXの各種PKデータの解析方法は，WinNonlin<sup>®</sup>（Version 5.1，Pharsight社）を使用し，2-compartment modelによりそれぞれ算出した。

#### 2. 微生物学的評価および臨床的評価

PZFXを投与された患者は，起炎病原体検査として喀痰培養，尿中抗原検査（肺炎球菌，レジオネラ，Binax-NOW<sup>®</sup>，アスカ純薬株式会社），*Mycoplasma pneumoniae*，*Chlamydomphila pneumoniae*，*Chlamydomphila psittaci*抗体価の検査を実施した。臨床効果の判定は，投与3日目に発熱，症状，白血球数についていずれも改善した場合を有効とした。

### II. 結 果

#### 1. PZFX体内動態の評価

対象に該当した症例は7症例，8エピソードあった（Table 1；症例F，Gは同一症例）。平均年齢69.1 $\pm$ 11.6歳，平均体重57.3 $\pm$ 14.8 kg，推定クレアチニンクリアランス値<sup>5)</sup>の平均値は69.2 $\pm$ 34.9 mL/minであった。

次に8エピソードのPZFXの血液中濃度推移をFig.1に示した。いずれのエピソードも2相性の血中濃度推移を示した。また解析により算出されたPKデータをTable 2に示した。8エピソードのT<sub>1/2 $\beta$</sub> ，C<sub>max</sub>およびAUCの平均値は，それぞれ2.87 $\pm$ 1.02 hr，30.39 $\pm$ 12.81  $\mu\text{g/mL}$ および67.89 $\pm$ 27.87 hr $\cdot\mu\text{g/mL}$ であった。

次に臨床効果についてTable 3に示した。Fineら<sup>6)</sup>による肺炎重症度分類（PORT分類）に当てはめると，IIが2例，IIIが3例，IVが3例と比較的重症例が多かった（Table 1）。臨床効果については，7エピソードが有効，1エピソードが無効で，有効率87.5%であった。有効であった7エピソードの完全解熱までの期間（37 $^{\circ}\text{C}$ 以下が12時間持続）は，4エピソードが3日以内，3エピソードが5日以内であり，完全解熱が5日以内の3エピソードも早期から解熱傾向を示した。また，喀痰培養にて起炎菌が分離されたのは2エピソードで，いずれも*Haemophilus influenzae*であった。また血清学的に*C. pneumoniae*感染と診断されたのが2エピソードあり，残り5エピソードは今回実施した検査内容で起炎菌決定はできなかった。

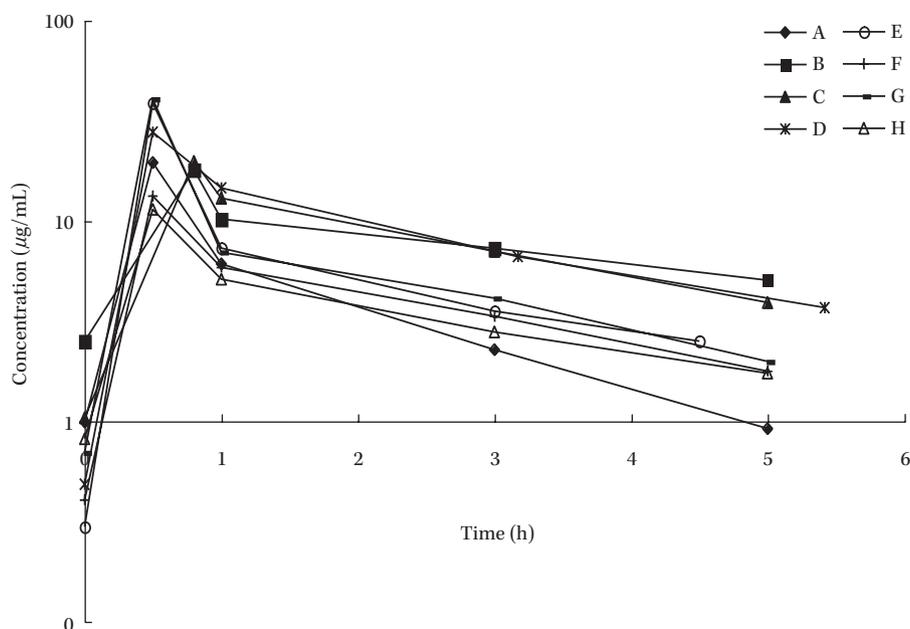


Fig. 1. Serum concentration curves after intravenous administration of pazufloxacin mesilate in each cases.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of pazufloxacin mesilate (PZFX) in this study

Case No.	Vd (L)	CL (L/hr)	K12 (hr-1)	K21 (hr-1)	Kel (hr-1)	$\alpha$ (hr-1)	$\beta$ (hr-1)	T1/2 $\alpha$ (hr)	T1/2 $\beta$ (hr)	Cmax ( $\mu$ g/mL)	AUC (hr $\cdot$ $\mu$ g/mL)
A	9.35	13.71	2.62	1.89	1.47	5.47	0.51	0.13	1.37	26.36	36.46
B	9.47	4.48	3.18	1.79	0.47	5.29	0.16	0.13	4.32	24.16	111.55
C	18.24	5.53	0.03	0.20	0.30	0.37	0.16	1.88	4.29	24.08	90.37
D	11.05	5.28	0.45	0.90	0.48	1.55	0.28	0.45	2.50	36.73	94.69
E	3.53	8.42	3.89	0.83	2.39	6.81	0.29	0.10	2.40	47.77	59.38
F*3	12.11	10.57	3.89	2.18	0.87	6.66	0.29	0.10	2.42	19.84	47.29
G*3	3.35	7.83	4.14	0.85	2.33	7.04	0.28	0.10	2.46	49.33	63.89
H	22.71	12.66	0.86	0.75	0.56	1.96	0.21	0.35	3.23	14.85	39.48
Mean $\pm$ SD (n = 8)	11.23 $\pm$ 6.65	8.56 $\pm$ 3.48	2.38 $\pm$ 1.69	1.17 $\pm$ 0.69	1.11 $\pm$ 0.85	4.39 $\pm$ 2.68	0.27 $\pm$ 0.11	0.41 $\pm$ 0.61	2.87 $\pm$ 1.02	30.39 $\pm$ 12.81	67.89 $\pm$ 27.87
Phase I*1 (n = 6)	24.60		3.27	2.34	1.05	6.28	0.37	0.12	1.88 $\pm$ 0.26	11.01 $\pm$ 2.39	21.7 $\pm$ 2.96
Elder*2 (n = 10)			2.78 $\pm$ 1.04	2.10 $\pm$ 0.76	0.94 $\pm$ 0.26	5.47 $\pm$ 1.56	0.35 $\pm$ 0.01	0.14 $\pm$ 0.04	2.0 $\pm$ 0.27	18.3 $\pm$ 3.55	37.2 $\pm$ 6.27

\*1: Phase I data on PZFX (500 mg iv for 30 min. Reference 3)

\*2: Elder shows elderly person's data on PZFX (500 mg iv for 30 min. Reference 9)

\*3: Same patient. The episode of case G occurred 1 month after that of case F.

尚、副作用はいずれの症例でも認めなかった。

### III. 考 察

近年 PK/PD 理論を用いた抗菌薬の評価が治療効果と相関することが動物実験から明らかにされ<sup>1)</sup>、Time above MIC (TAM%), Area under the curve/MIC (AUC/MIC), Cmax/MIC の3つのパラメータが各種抗菌薬の治療効果と相関することが報告されている<sup>7)</sup>。特に抗菌薬の分野では臨床効果や安全性だけではなく、短期間かつ適切な用法用量の抗菌薬投与を目指すことにより、耐性菌発現を抑制するかという点が重視されて

きており、理論的な抗菌薬療法を目指すという観点から、この PK/PD 研究の発展性が注目されている。

しかし、現在本邦において行われている PK/PD 研究の多くは、解析として使用する PK パラメータは開発時の Phase I 試験、すなわち健康人の血中濃度データの採用が多く、また PD パラメータは細菌の MIC とを組み合わせられて行われている。実際、カルバペネム系抗菌薬メロペネム (MEPM)、第3世代セフェム系抗菌薬セフトジム (CAZ) において、健康人あるいは患者のどちらの PK パラメータを用いても、患者の PK パラメータを用いて

Table 3. Clinical results of pazufloxacin mesilate treatment for 8 episodes

Case No.	Sputum culture	Blood culture	Urine antigen test*1	Pathogen	Clinical outcome	Febrifuge*2 (days)
A	normal flora	ND*3	not tested	unknown	effective	2
B	<i>Haemophilus influenzae</i>	ND	negative	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	effective	2
C	ND	negative	negative	unknown	effective	5
D	ND	negative	negative	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	effective	2
E	normal flora	ND	negative	unknown	effective	5
F	<i>Haemophilus influenzae</i>	ND	negative	<i>Haemophilus influenzae</i>	effective	3
G	normal flora	ND	negative	unknown	invalid	—
H	normal flora	negative	negative	unknown	effective	4

\*1: Binax NOW for *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella pneumophila* serogroup 1 were used.

\*2: Febrifuge shows that body temperature was less than 37°C for 12 hours.

\*3: ND: No culture was done.

も有効性の推定は変わらないとの報告もある<sup>8)</sup>。

しかしながら実際の臨床症例では血中濃度の推移が健常者とは異なる可能性も考えられるため、実際の肺炎症例に PZFX の投与を行い、投与後安定期に血中濃度測定を行い PK/PD の解析を行った。その結果、PZFX を投与した患者群の血中濃度は 2 相性の体内動態を示したが、これは PZFX の Phase I<sup>3)</sup>における健常人の血中濃度推移と同様であった。しかし、Table 2 に PZFX の Phase I データ (500 mg, 30 分点滴投与群)<sup>3)</sup>と高齢者群における PZFX の PK データ (500 mg, 30 分点滴投与群, 以下 Elder<sup>9)</sup>) を併せて示したように、本検討のデータは、Phase I データに対しては、T1/2 $\beta$  で 1.5 倍 (This study/Phase I = 2.87/1.88), Cmax で 2.8 倍 (30.39/11.01), AUC で 3.1 倍 (67.89/21.7) と、本検討群が上回っていた。同様に、Elder の PK データ<sup>9)</sup>に対しては、T1/2 $\beta$  で 1.4 倍 (This study/Elder = 2.87/2.0), Cmax で 1.7 倍 (30.39/18.3), AUC で 1.8 倍 (67.89/37.2) と、Phase I と同様、本検討群が上回っていた。

T1/2 $\beta$  が 4 時間以上と遅延したのは症例 B および C の 2 例であったが、この 2 例は Ccr 値が 43.4 mL/min および 35.8 mL/min と低く、腎機能低下例であった。青木ら<sup>10)</sup>は腎機能低下患者群に PZFX (300 mg, 30 分点滴投与群)を投与した時、健常成人に比して、Ccr 値の低下に従い PZFX の T1/2 の延長と、AUC の上昇が認められたと報告しているが、本検討でも同様の結果が得られた。症例 H は Cmax が他の症例より低値であった。この原因として、症例 H は体重が 90 kg と重く、Vd が他の症例のより高めに計算された。このことが Cmax の低下の原因になったのではないかと考えられた。

次に、本検討群において PZFX の Cmax を含む血中濃度が上昇した理由については、患者の病態の違いによる変化が要因ではないかと考えられた。例えば、本検討の症例 F と症例 G は同一症例であり、エピソードの間は 1 カ月の差であったが、それぞれで異なる PK パラメータが得られた。このことから、症例の基礎疾患や症例の重症度、腎機能の変動等により、薬剤の体内動態に与える

影響が大きくなる可能性が考えられた。高木ら<sup>9)</sup>は高齢者のボランティアを対象に PZFX の体内動態について検討したが、非高齢者に比して Cmax が上昇したため、高齢者に対して PZFX を投与する場合は、状態を観察しながら慎重に投与する必要があると報告した。本検討群で得られた Cmax の平均値 30.4  $\mu$ g/mL は高木らの検討で得られた Cmax 18.3  $\mu$ g/mL よりも高値であったが、われわれの検討症例では糖尿病や肺癌といった種々の基礎疾患を有していたことから、PZFX の代謝の遅延、腎機能の変動などにより予想以上に PZFX の血中濃度が上昇する結果となったものと考えられた。

今回の検討における PZFX の臨床効果は、有効率 87.5% (7/8) と優れており、有効 7 エピソードの完全解熱までの期間 (37°C 以下が 12 時間持続) は短く、4 エピソードが 3 日以内であり、重症度とは関係なく優れた効果が得られた。この有効性の高さについては本試験で示された Cmax が、これまでの報告以上に高値であったことも関与しているものと考えられた。また無効の 1 症例では基礎疾患に肺癌があり、この病状進行が関与している可能性も十分考えられた。したがって、本薬剤の臨床上の有用性は高いものであることが再確認された。

今回の研究でも明らかのように、健常人と実際に抗菌化学療法をうける患者では、薬剤分布や代謝および排泄など生理機能に差があるため少なからず体内動態への影響が認められ、患者が高年齢であればなおさらこの影響は大きいと考えられる。本検討においても患者個々により PK パラメータが異なることが示唆された。今後適正使用を進めるうえでの PK/PD 研究の発展のため、症例ごとの PK データの算出は重要になると考えられた。

#### 文 献

- 1) Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12
- 2) Forrest A, Nix D E, Ballow C H, Goss T F, Birmingham M C, Schentag J J: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1073-81

- 3) 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
- 4) 阿部教行, 畑中徳子, 中村彰宏, 福田砂織, 松尾収二: カラムスイッチング法を用いた高速液体クロマトグラフィーによる Pazufloxacin の血液中濃度測定法の確立。医学検査 2007; 56: 1101-4
- 5) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41
- 6) Fine M J, Auble T E, Yealy D M, Hanusa B H, Weissfeld L A, Singer D E, et al: A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336: 243-50
- 7) Craig W A: Basic pharmacodynamics of antibacteri- als with clinical applications to the use of  $\beta$ -lactams, glycopeptides, and, linezolid. Infect Dis Clin N Am 2003; 17: 479-501
- 8) Kuti J L, Horowitz S, Nightingale C H, Nicolau D P: Comparison of pharmacodynamic target attainment between healthy subjects and patients for ceftazidime and meropenem. Pharmacotherapy 2005; 25: 935-41
- 9) 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
- 10) 青木信樹, 薄田芳丸, 石塚康夫, 若林信人, 林 静一, 本間康夫, 他: Pazufloxacin 注射薬の高齢者における体内動態。日本化学療法学会雑誌 1999; 47 (S-1): 204-8

### Pharmacokinetics of pazufloxacin mesilate in patients with community-acquired pneumonia

Yoshio Taguchi<sup>1)</sup>, Ko Maniwa<sup>2)</sup>, Masaru Komatsu<sup>3)</sup> and Noriyuki Abe<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pulmonary Medicine, Tenri Hospital, 200 Mishima, Tenri, Nara, Japan

<sup>2)</sup> Department of Pulmonary Medicine, Tenri Hospital (Present: Japanese Red Cross Society, Wakayama Medical Center)

<sup>3)</sup> Department of Clinical Pathology, Tenri Hospital (Present: Central Laboratory Technical Section 3, Falco Biosystems Ltd)

<sup>4)</sup> Department of Clinical Pathology, Tenri Hospital

We analyzed the concentration of pazufloxacin mesilate (PZFX) in the blood and evaluated its clinical effects. In seven patients (mean age: 71 years) with community-acquired pneumonia admitted and treated with PZFX. They experienced a total of eight episodes and their mean creatinine clearance was estimated at  $64.7 \pm 35.4$  mL/min.

An intravenous drip-infusion of 500 mg of PZFX alone during a period of 30 minutes was administered every 12 hours. Blood sampling for therapeutic drug monitoring were conducted on treatment day 3. On day 3 of PZFX administration, data on fever, symptoms, and white blood cell count were obtained to evaluate clinical effects.

Assessment of the eight episodes showed  $T_{1/2\beta}$  to be  $2.87 \pm 1.02$  hr,  $C_{max}$   $30.39 \pm 12.18$   $\mu$ g/mL, and AUC  $67.89 \pm 27.87$  hr  $\cdot$   $\mu$ g/mL. PZFX treatment was clinically effective in seven episodes (87.5%). Fever disappeared in less than three days in four cases and less than five days in three cases.

$C_{max}$  and AUC in this study were 1.7 to 3.1 times greater than reported in the phase I clinical study and studies conducted on the elderly.

Statistical data is thus required reflecting individual disposition to appropriately use an antimicrobial with due consideration for its pharmacokinetics/pharmacodynamics because the disposition of an antimicrobial containing PZFX differs with the patient.