

【原著・臨床】

Sitafloxacin の腎機能障害者における体内動態

中 島 光 好¹⁾・河 田 幸 道²⁾¹⁾ 浜松シーピーティール研究所*²⁾ 岐阜大学医学部

(平成 19 年 10 月 5 日受付・平成 19 年 12 月 28 日受理)

腎機能障害の程度を C_{cr} を指標として軽度障害群 (I 群: $60 \text{ mL/min} \leq C_{cr} < 90 \text{ mL/min}$), 中等度障害群 (II 群: $30 \text{ mL/min} \leq C_{cr} < 60 \text{ mL/min}$) および高度障害群 (III 群: $10 \text{ mL/min} \leq C_{cr} < 30 \text{ mL/min}$) の 3 群に分け, 各群 (I 群: 6 名, II 群: 3 名, III 群: 3 名) における sitafloxacin (STFX) の薬物動態を比較検討した。

STFX 50 mg 空腹時経口単回投与後の AUC は I 群が $4.66 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, II 群が $8.04 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, III 群が $9.95 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり, 腎機能の低下とともに増加した。 $T_{1/2}$ はそれぞれ 7.5, 11.5, 16.3 時間であり, 腎機能の低下とともに延長した。投与開始後 48 時間までの累積尿中排泄率は I 群が 48.9%, II 群が 44.7%, III 群が 20.1% であり, 腎機能の低下に伴い減少する傾向が認められた。 C_{max} および最高血清中濃度到達時間 (t_{max}) は腎機能障害の程度にかかわらずほぼ一定であった。副作用が 12 名中 3 名 (25.0%) に 9 件認められたが, すべて無処置で発現日の翌日には消失し, 重篤な有害事象は認められなかった。

以上より, STFX の腎機能障害者への投与に際しては, 1 日投与量の減量や投与間隔の延長などの調節が必要であると考えられた。

Key words: sitafloxacin, renal dysfunction, pharmacokinetics, clinical trial

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。

ニューキノロン系抗菌薬の薬物動態は, その排泄ルートにより腎排泄型と胆汁排泄型に大別される。胆汁排泄型の薬剤は, 腎機能障害の程度によらずほぼ同様の血中濃度推移を示すことが報告されており^{1,2)}, これらの薬剤については一般に用法・用量の調整は必要ないとされている。それに対して, 腎排泄型の薬剤では, 特に高度の腎機能障害者において, 程度は薬剤により異なるものの $t_{1/2}$ が顕著に延長するとともに尿中排泄率も低下することが知られており, 腎機能障害者への投与に際しては用法・用量を調節する必要がある。

STFX は第 I 相臨床試験において, 投与後 24 時間までに投与量の約 70% が未変化体として尿中へ排泄されたことから³⁾, 腎排泄型の薬剤に分類される。そこで今回, 腎機能障害者を対象として STFX 単回投与時の薬物動態を検討し, 腎機能障害者へ STFX を反復投与した時の血清中濃度をシミュレーションしたので, 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, ヘルシン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

被験薬として第一製薬株式会社より提供された STFX 50 mg 錠を用いた。

2. 被験者

年齢が 20 歳以上 64 歳以下で腎透析の必要のない被験者を対象とした。

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被験者を対象にスクリーニング検査を実施した。スクリーニング時の Cockcroft 式を用いて算出した C_{cr} に基づき, 被験者を軽度障害群 (I 群: $60 \text{ mL/min} \leq C_{cr} < 90 \text{ mL/min}$), 中等度障害群 (II 群: $30 \text{ mL/min} \leq C_{cr} < 60 \text{ mL/min}$) および高度障害群 (III 群: $10 \text{ mL/min} \leq C_{cr} < 30 \text{ mL/min}$) の 3 群に分類した。 C_{cr} がこの範囲内にある被験者から再度文書で同意を取得した後, STFX を投与した。

3. 投与方法および濃度測定試料の採取・分析

STFX 50 mg 錠 1 錠を朝, 空腹時に水 150 mL にて単回経口投与した。

投与前 2 時間, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 および 48 時間に採血し, 遠心分離により

*静岡県浜松市中区助信町 40-3

Table 1. Participant profiles

Group	I	II	III
n =	6	3	3
Age (year)	57 ± 5	56 ± 4	52 ± 10
Height (cm)	154.7 ± 7.7	160.4 ± 4.8	167.3 ± 3.2
Body weight (kg)	54.5 ± 9.6	57.2 ± 3.2	60.2 ± 9.4
C _{cr} (mL/min) ^{a)}	75.1 ± 8.6	40.2 ± 10.0	18.0 ± 2.2

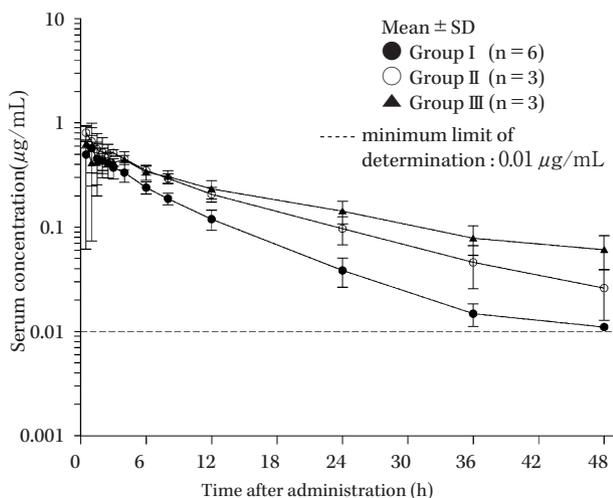
Mean ± SD ^{a)} Prevalues

Fig. 1. Sitafloxacin serum concentration after single oral administration (50 mg).

血清として1 mL以上を採取し、濃度測定時まで -20°C 以下で凍結保存した。また、投与前、投与後0~2, 2~4, 4~8, 8~12, 12~24, 24~48時間に蓄尿を行い、全容量を測定した後、5 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。

4. 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が否定できない有害事象を副作用とした。

5. 統計解析

ノンコンパートメント解析にて各被験者の C_{max} , t_{max} , $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$, $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$, 平均体内滞留時間(MRT), 消失速度定数(k_{el}), $t_{1/2}$, 24時間までの累積薬物尿中排泄率($\text{Ae}_{0-24\text{h}}$)および48時間までの累積薬物尿中排泄率($\text{Ae}_{0-48\text{h}}$)を求め、腎機能障害の程度により群別した各群の薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータについて、参考としてt検定により群間比較を行った。また、 C_{cr} と各パラメータの関係について回帰分析を行っ

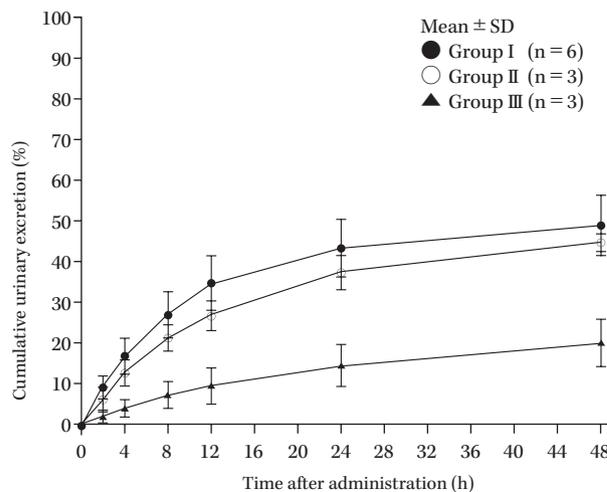


Fig. 2. Cumulative sitafloxacin urinary excretion after single oral administration (50 mg).

た。p値は記述的指標と位置づけた。

また、2-コンパートメントモデル解析により得られた薬物動態パラメータを用い、各群にSTFX 1回25 mg 1日2回, 1回50 mg 1日1回または1回50 mg 1日2回反復投与した時の血清中濃度推移をシミュレーションした。

II. 結 果

1. 被験者

STFXが投与された被験者は12名であり、腎機能障害の程度による分類では、I群6名, II群3名, III群3名であった。各群の被験者の背景をTable 1に示す。

C_{cr} (Mean ± SD) はI群で 75.1 ± 8.6 mL/min, II群で 40.2 ± 10.0 mL/min, III群で 18.0 ± 2.2 mL/minであった。各群の年齢, 身長, 体重に大きな違いは認められなかった。

2. 薬物動態

1) ノンコンパートメント解析

各群の血清中濃度推移をFig. 1に, 累積尿中排泄率の推移をFig. 2に, またノンコンパートメント解析により得られた薬物動態パラメータをTable 2に示す。 C_{max} および t_{max} は腎機能障害の程度にかかわらずほぼ一定であった。 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$, $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は腎機能の低下とともに増加し, $\text{MRT}_{0-\text{inf}}$ は腎機能の低下とともに延長した。 k_{el} および

Table 2. Pharmacokinetic sitafloxacin parameters in patients with renal dysfunction

Parameters	Group I	Group II	Group III
	n = 6	n = 3	n = 3
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.63 \pm 0.35	0.75 \pm 0.22	0.60 \pm 0.06
t_{max} (h)	1.7 \pm 1.1	1.5 \pm 1.3	1.8 \pm 1.9
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	4.18 \pm 0.91	6.29 \pm 1.21	6.33 \pm 0.67
AUC_{0-inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	4.66 \pm 0.95	8.04 \pm 1.92	9.95 \pm 1.92
MRT_{0-inf} (h)	9.8 \pm 2.2	15.0 \pm 2.6	23.3 \pm 4.4
k_{el} (/h)	0.0945 \pm 0.0185	0.0616 \pm 0.0112	0.0431 \pm 0.00596
$t_{1/2}$ (h)	7.5 \pm 1.3	11.5 \pm 2.2	16.3 \pm 2.1
Ae_{0-24h} ^{a)} (%)	43.4 \pm 7.1	37.4 \pm 4.2	14.5 \pm 5.1
Ae_{0-48h} ^{b)} (%)	48.9 \pm 7.4	44.7 \pm 2.2	20.1 \pm 5.8

Mean \pm SD^{a)} Cumulative urinary excretion (0–24 h)^{b)} Cumulative urinary excretion (0–48 h)

$t_{1/2}$ は腎機能低下とともにそれぞれ減少および延長した。累積尿中排泄率は腎機能の低下とともに減少した。

また、参考としてノンコンパートメント解析により得られたパラメータについて各群間で t 検定を行った結果、有意水準を 5% と仮定すると、I 群と II 群との間では AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-inf} 、 MRT_{0-inf} 、 k_{el} および $t_{1/2}$ 、I 群と III 群との間では AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-inf} 、 MRT_{0-inf} 、 k_{el} 、 $t_{1/2}$ 、 Ae_{0-24h} および Ae_{0-48h} 、II 群と III 群との間では MRT_{0-inf} 、 Ae_{0-24h} および Ae_{0-48h} に統計学的な有意差が認められた。

薬物動態パラメータと C_{cr} との相関性を回帰分析により検討した結果、有意水準を 5% と仮定すると、 AUC_{0-inf} 、 MRT_{0-inf} 、 k_{el} 、 $t_{1/2}$ (それぞれ $p < 0.001$)、 AUC_{0-24h} ($p = 0.003$)、 Ae_{0-24h} ($p = 0.002$) および Ae_{0-48h} ($p = 0.004$) と C_{cr} の間には 1 次直線に近似される有意な相関が認められた。

2) 反復投与での血清中濃度シミュレーション

各群に STFX 1 回 25 mg 1 日 2 回、1 回 50 mg 1 日 1 回または 1 回 50 mg 1 日 2 回反復投与した時の血清中濃度推移をシミュレーションした結果を Table 3 に示す。

血清中濃度は、I 群では 3~4 日、II 群では 3 日、III 群では 4~5 日で定常状態に達した。50 mg 1 日 1 回反復投与では、II 群および III 群の定常状態の最高血清中薬物濃度 ($C_{max ss}$) は、I 群の約 1.5 倍となった。また、50 mg 1 日 2 回反復投与では、II 群の $C_{max ss}$ は I 群の約 1.5 倍、III 群の $C_{max ss}$ は II 群の約 1.1 倍となった。

3. 安全性

1) 有害事象

有害事象は 12 名中 8 名 (66.7%) に 23 件認められた。有害事象とその発現率は、血清クレアチンホスホキナーゼ増加 33.3% (4/12)、頭痛、悪心、嘔吐、血清ブドウ糖増加、血清トリグリセリド増加が各 16.7% (2/12)、鼻咽頭炎、咽頭炎、食欲減退、傾眠、腹部圧痛、筋痙縮、筋骨格硬直、異常感 (頭部)、末梢性浮腫が各 8.3% (1/12) であった。重度の有害事象は認められず、中等度の有害事象は 12 名中 3 名 (25.0%) に 3 件認められた。中等度

Table 3. Simulated sitafloxacin serum concentration in a steady state after repeated administration

Dosage (/day)	$C_{max ss}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
	Group I	Group II	Group III
25 mg \times 2	0.352	0.545	0.606
50 mg \times 1	0.578	0.860	0.861
50 mg \times 2	0.704	1.09	1.21

の有害事象の内訳は鼻咽頭炎、悪心、血清ブドウ糖増加が各 1 名 1 件であった。

2) 副作用

基礎疾患の影響、発現時期などを勘案し治験薬との因果関係が検討された結果、副作用は 12 名中 3 名 (25.0%) に 9 件認められた。副作用とその発現率は、頭痛、悪心、嘔吐が各 16.7% (2/12)、食欲減退、傾眠、腹部圧痛が各 8.3% (1/12) であった。重度の副作用は認められず、中等度の副作用は 12 名中 1 名 (8.3%) に悪心が 1 件認められた。なお、中等度の有害事象である鼻咽頭炎は、投与終了 2 日後に発現し治験薬投薬との時間的相関関係に乏しいこと、また血清ブドウ糖増加は、糖尿病であった被験者が事後検査 2 日前より糖尿病薬を服薬していなかったことから、治験薬との因果関係が否定された。

III. 考 察

第 I 相臨床試験において、健康成人男性 6 名に STFX 50 mg を単回経口投与した時の C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-inf} および Ae_{0-24h} はそれぞれ、0.51 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1.2 時間、4.62 時間、2.62 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ および 73.6% であった³⁾。第 I 相臨床試験の健康成人男性 6 名を健康群とし、今回の軽度、中等度および重度障害群の 3 群を合わせ 4 群の薬物動態パラメータと C_{cr} との関係を見ると、 C_{max} および t_{max} は群間でやや凸凹はあるものの、 C_{cr} との明らかな相関性は認められなかった。一方、 $t_{1/2}$ は腎機能の低下に伴い明らかに延長し、 Ae_{0-24h} は減少した。

本試験においてノンコンパートメント解析で得られた

パラメータと C_{cr} との相関性の回帰分析でも、 C_{max} および t_{max} と C_{cr} の間に相関は認められなかったが、 AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-inf} 、 MRT_{0-inf} 、 k_{el} 、 $t_{1/2}$ 、 Ae_{0-24h} および Ae_{0-48h} と C_{cr} の間には1次直線に近似される有意な相関が認められ、腎機能の低下とともに AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-inf} 、 MRT_{0-inf} は増加、 k_{el} 、 Ae_{0-24h} 、 Ae_{0-48h} は減少、 $t_{1/2}$ は延長した。

したがって、腎機能障害者への投与に際しては、1日投与量の減量や投与間隔を空けるなどの調節が必要であると考えられた。

健康成人男性に STFX を1回 50 mg または 100 mg、1日2回7日間(計13回)反復投与した時の血清中濃度は、いずれも投与後2日で定常状態に達し、投与期間中(7回投与後)および最終投与後(13回投与後)の C_{max} は、1回 50 mg 反復投与でそれぞれ 0.492、0.446 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、1回 100 mg 反復投与で 0.984、0.935 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方、本試験で得られたパラメータを用い血清中濃度推移をシミュレーションした結果、50 mg 1日1回投与および 50 mg 1日2回投与の $C_{max,ss}$ は軽度障害群ではそれぞれ 0.578 および 0.704 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、中等度障害群ではそれぞれ 0.860 および 1.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、高度障害群ではそれぞれ 0.861 および 1.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

STFX の推奨用法・用量は、通常1回 50 mg を1日2

回、最大1回 100 mg を1日2回投与と考えられている。 C_{cr} が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の軽度腎機能障害患者に STFX を通常用量である1回 50 mg 1日2回投与した場合、 $C_{max,ss}$ は健康成人男性に1回 100 mg 1日2回投与した時の $C_{max,ss}$ を超えないことから、軽度腎機能障害患者へ STFX を投与するに際しては用法・用量を調整する必要はないと考えられた。しかし、 C_{cr} が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の中等度腎機能障害患者の場合は、通常用量の1回 50 mg 1日2回投与では1回 100 mg 1日2回の $C_{max,ss}$ を超えることから、1回 50 mg 1日1回に減量することが望ましいと考えられた。

文 献

- 1) 青木信樹, 薄田芳丸, 甲田 豊, 高沢哲也, 若林伸人, 林 静一, 他: Sparfloxacin の体内動態および臨床成績。Chemotherapy 1991; 39 (S4): 261-71
- 2) 河田幸道, 伊藤康久, 山田伸一郎, 嶺本雄右, 岡田謙一郎, 斎藤 功: 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 1995; 43 (S1): 190-3
- 3) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Umemura K, Hakusui H, Tanaka M: Pharmacokinetics and tolerance of DU-6859a, a new fluoroquinolone, after single and multiple oral doses in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 170-4

Pharmacokinetic profiles of sitafloxacin in patients with renal dysfunction

Mitsuyoshi Nakashima¹⁾ and Yukimichi Kawada²⁾

¹⁾ Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 40-3 Sukenobu, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka, Japan

²⁾ Gifu University School of Medicine

We compared pharmacokinetic profiles of sitafloxacin(STFX) in patients with renal dysfunction divided into 3 creatinine clearance (C_{cr}) based groups: mild dysfunction (Group I), moderate dysfunction (Group II), and severe dysfunction (Group III). The area under the blood concentration-time curve (AUC) was 4.66 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ in Group I, 8.04 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ in Group II, and 9.95 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ in Group III after STFX administration (50 mg). These results indicate that AUC increased with renal dysfunction severity. The half-life was 7.5 h in Group I, 11.5 h in Group II, and 16.3 h in Group III, and prolonged depending on renal dysfunction severity. Urinary excretion (0-48 h) was 48.9% in Group I, 44.7% in Group II, and 20.1% in Group III, and decreased depending on renal dysfunction severity. The incidence of adverse reactions was 25% (3/12).

Our results suggest that the STFX dosage and dosing interval be determined with care in patients with renal dysfunction.