Fleroxacin の血液透析患者における体内動態

田 中 寛 吉 本 充 河 合 誠 朗 大 町 哲 史
藤 井 孝 祐 草 嶋 久 生* 町 田 正 明* 百 々 研 次 郎*
大野記念病院泌尿器科 杏林製薬(株)研究センター*

key words : fleroxacin, 血液透析, 体内動態, 血清中濃度, 投与方法

〈要旨〉

ニューキノロン系抗菌薬である fleroxacin (FLRX) の体内動態を、5 例の維持血液透析患者において検討した。本剤 100 mg を単回服用後、血清中未変化体は 2.4 時間でピーク濃度 $1.87 \mu\text{g/ml}$ に達した。血中半減期は非透析時 31.9 時間、透析時 6.62 時間であり、透析クリアランスは $69\sim 74 \text{ ml/min}$ と健康人における腎クリアランスに匹敵し、4 時間の透析による薬物の除去率は 28% であった。今回の成績から、血液透析患者の非透析時の血中半減期が著明に延長し、健康人の約 3 倍に達することおよび本剤が十分な透析性を有することが示唆された。また、単回投与の結果から反復投与時の血清中濃度をシミュレートすると、週 3 回の血液透析を施行する場合、FLRX 100 mg を 1 日 1 回投与する方法が至適投与方法と考えられた。

Pharmacokinetics of fleroxacin in hemodialysis patients

Hiroshi Tanaka, Mitsuru Yoshimoto, Nobuaki Kawai, Tetsushi Omachi, Takahiro Fujii, Hisao Kusajima*, Masaaki Machida*, Kenjiro Momo*

Department of Urology, Ohno Memorial Hospital ; Research Center, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.*

We investigated the pharmacokinetics of fleroxacin (FLRX), a new quinolone, after a single oral administration of FLRX 100 mg tablet in five maintenance hemodialysis patients. The serum concentrations of FLRX reached a peak of $1.87 \mu\text{g/ml}$ at 2.4 h after the administration. The half-life in serum was 6.62 h during hemodialysis, being reduced from 31.9 h without hemodialysis. The dialysis clearance (69 to 74 ml/min) was comparable to renal clearance in healthy subjects. Twenty-eight percent of the drug was removed from the body during a 4-hour hemodialysis session. These results suggested that in hemodialysis patients the half-life in serum was more prolonged by 3 times that in healthy subjects, and that FLRX might be moderately dialyzed. Then, the serum concentration profiles of FLRX during multiple dosing were simulated based on the single-dose pharmacokinetic parameters. We concluded that it might be appropriate to administer FLRX at a dose of 100 mg once daily in these patients.

緒 言

Fleroxacin (FLRX) はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、強い抗菌活性と幅広い抗菌スペクトルを有するニューキノロン系抗菌剤で¹⁾、健康成人において、服用後 1~2 時間でピーク血中濃度に達し、見かけの分布容積は $1.19\sim 1.40 \text{ l/kg}$ と大きく、服用量の約 75% が未変化のまま尿中へと排泄される。その血中

半減期は約 10 時間と長く、1 日 1 回の投与により十分な臨床効果が期待できる^{2,3)}。また同系薬の中では、薬物相互作用の少ないことも大きな特徴の一つである⁴⁾。

FLRX の主排泄ルートは腎であり、本剤の体内動態は軽度腎機能障害例では健康人と比べ大差はないものの、中等度および高度障害例では、血中半減期が約 2 倍に延長し、尿中排泄率が $1/2\sim 1/3$ に低下するなどの変化が認められる^{5,6)}。一方、血液透析患者での報告は少

吉本 充 大野記念病院泌尿器科 〒550-0015 大阪市西区南堀江 1-26-10 (06-531-1815)
Mitsuru Yoshimoto Fax 06-531-0690

[受付:平成10年1月12日, 受理:平成10年7月3日]

表 1 Background of subjects

Subject No.	Initial	Gender	Age (yrs)	B. W. (kg)	Serum creatinine (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Diagnosis	Concomitant medication
1		Male	68	45.5	13.2	30.2	Cystitis	Benidipine, Doxazosin
2		Female	69	41.5	8.6	92.6	Tonsillitis	Benidipine, Doxazosin
3		Female	82	37.6	5.9	31.2	Pharyngitis	Doxazosin
4		Male	69	41.5	9.9	73.8	Right carpal tunnel syndrome	None
5		Male	60	46.0	10.6	57.3	Pharyngitis	None
Mean			69.6	42.6	9.6	66.7		
±S.D.			7.1	2.8	2.2	19.2		

なく、この薬剤の透析性、体内動態、投与量、投与方法に関する詳細な検討はなされていない。

今回、我々は血液透析患者における FLRX の体内動態について検討するとともに、血液透析時における投与方法について考察した。

I. 対象および方法

1. 対 象

対象は表 1 に示すように大野記念病院に入院し血液透析を受けている 5 例（男子 3 例、女子 2 例）の無尿状態の慢性腎不全患者で、年齢 60～82（平均値±S.D., 69.6±7.9）歳、体重 37.6～46.0（同、42.4±2.7）kg であった。血清クレアチニン は 5.9～13.2 mg/dl、BUN は 31.2～92.6 mg/dl で、試験期間中およびその前後の一般状態は安定し、肝機能も正常であった。試験の開始にあたり、試験担当医師はあらかじめ FLRX について、試験の目的および方法、予期される効果および副作用、試験の参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと、試験の参加に同意した場合であっても随時撤回できること、その他、人権保護に関し必要な事項について被験者に説明文書で十分説明を行い、試験参加について自由意思により文書で同意を得た。

2. 被験薬剤および標準品

被験薬剤として、メガロシン 100 mg 錠（杏林製薬、Lot No. N 620680）を用いた。分析時に使用した FLRX 標準品（Lot No. 0434030）は杏林製薬で合成した。内標準物質として用いた pipemidic acid（Lot No. 019 F 0302）は Sigma Chemical Co.より購入した。

3. 薬剤の服用および生体試料の採取

対象は朝食後に、メガロシン 100 mg 錠 1 錠を単回服用した。透析条件は、ダイアライザーとして AM-SD 100 H（旭メディカル（株））、透析液としてキングダー 3 号（扶桑薬品（株））をそれぞれ用い、血液流量、

透析液流量をそれぞれ 200 および 500 ml/分に設定、薬剤服用 4 時間後から 4 時間実施した。薬剤服用 2, 4, 12 および 24 時間後で静脈血を、また透析期間中間点および終了時（服用 6 および 8 時間後）には、ダイアライザー動脈側および静脈側からそれぞれ採血した。これら試料から血清 1 ml をそれぞれ分離後、速やかに凍結して分析時まで -20°C 以下で保存した。

4. 分析方法

血清中未変化体濃度を HPLC 法³⁾により測定した。

5. 薬物速度論的解析

結果は平均値±標準偏差として示した。FLRX 単回服用後の血清中濃度推移から、ピーク血清中濃度 (C_{max})、 C_{max} 到達時間 (t_{max}) を求め、台形法により服用後 24 時間までの血清中濃度—時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) を算出した。また、服用 24 時間後における血清中濃度 C_{24} を非透析時の消失速度定数 k で除し、その値を AUC_{0-24} に加えることにより、無限時間までの血清中濃度—時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) を算出した (Eq. 1)。 k は服用 12 および 24 時間後の血清中濃度から、また血液透析施行時における FLRX の消失速度定数 k_{HD} は、服用 4, 6 および 8 時間後の血清中濃度 (6, 8 時間はダイアライザー動脈側濃度) から、それぞれ一次速度式により解析し算出した。非透析時および透析時の血中半減期 ($t_{1/2}$, $t_{1/2,HD}$) は Eq. 2 および 3 からそれぞれ求めた。

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-24} + C_{24}/k \quad (\text{Eq. 1})$$

$$t_{1/2} = 0.693/k \quad (\text{Eq. 2})$$

$$t_{1/2,HD} = 0.693/k_{HD} \quad (\text{Eq. 3})$$

透析クリアランス (CL_{HD}) は Eq. 4 により血液透析期間中間点および終了時においてそれぞれ算出した。

$$CL_{HD} = [(Ca - Cv)/Ca] \cdot Qb \quad (\text{Eq. 4})$$

ここで、 Ca , Cv はダイアライザー動脈および静脈側の血清中濃度をそれぞれ示す。また、 Qb はダイアライザー内の血液流量 (200 ml/分) を表わす。血液透析による FLRX の体内からの除去分率 fd は Eq. 5 により

表 2 Pharmacokinetic parameters of fleroxacin in hemodialysis patients after 100 mg single oral dosing

Subject No.	Pharmacokinetic parameter					
	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	AUC _{0-\infty} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	k (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
1	1.72	2	24.8	48.9	0.0298	23.2
2	2.22	2	32.7	71.2	0.0254	27.2
3	2.22	4	30.7	116.5	0.0116	59.5
4	1.67	2	22.8	46.7	0.0271	25.6
5	1.50	2	21.1	42.4	0.0286	24.2
Mean	1.87	2.4	26.4	65.1	0.0245	31.9
±S. D.	0.33	0.9	5.1	30.8	0.0074	15.5

Abbreviations. C_{max} : peak serum concentration, t_{max} : time to reach C_{max},
AUC₀₋₂₄ : area under the serum concentration-time curve from 0 to 24 h,
AUC_{0-\infty} : area under the serum concentration-time curve from 0 to infinity,
k : elimination rate constant, t_{1/2} : elimination half-life

図 1 Mean serum concentrations of fleroxacin in hemodialysis patients after 100 mg single oral dosing (Mean ± S. D., n=5)

表 3 Pharmacokinetic parameters of fleroxacin in hemodialysis patients during hemodialysis after 100 mg single oral dosing

Subjects No.	Pharmacokinetic parameter				
	k _{HD} (h ⁻¹)	t _{1/2, HD} (h)	CL _{HD} (ml/min)		fd
			6 h	8 h	
1	0.0857	8.08	62.8	63.6	0.189
2	0.0732	9.47	87.1	80.3	0.165
3	0.1538	4.51	83.4	70.0	0.425
4	0.1266	5.47	73.9	66.0	0.313
5	0.1242	5.58	61.2	66.7	0.301
Mean	0.1127	6.62	73.7	69.3	0.279
±S. D.	0.0328	2.07	11.7	6.6	0.105

Abbreviations. k_{HD} : elimination rate constant during hemodialysis, t_{1/2, HD} : half-life during hemodialysis, CL_{HD} : total clearance during hemodialysis, fd : fractional drug removal by hemodialysis

求めた⁸⁾.

$$\text{fd} = (1 - t_{1/2, \text{HD}}/t_{1/2}) \cdot [(C_i - C_e)/C_i] \quad (\text{Eq. 5})$$

ここで、C_i, C_e は血液透析開始時および終了時のダイアライザー動脈側血清中濃度を示す。

今回の試験スケジュールに準じ FLRX 100 mg を連日服用し、血液透析を週 3 回実施した際における血清中未変化体濃度のシミュレーション曲線を、実測の平均血清中濃度から重ね合わせ法により算出した。ただし、各投与 24 時間以後における血清中からの FLRX の消失は一次速度式に従い、透析時および非透析時における速度定数として k_{HD}, k をそれぞれ用いた。

II. 試験成績

1. 血中動態

透析患者における FLRX 100 mg を単回服用後の平均血清中未変化体濃度を図 1 に、薬物速度論的パラメータを表 2 および表 3 に示す。血清中未変化体濃度は 2.4 時間で C_{max} 1.87 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、以後漸減し 24 時間後には 0.79 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となった。t_{1/2} は 31.9 時間、AUC₀₋₂₄ および AUC_{0-\infty} は、それぞれ 26.4, 65.1 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であった。

血液透析により FLRX は除去され、図 1 に示すとおり、血液透析施行時における血中半減期 t_{1/2, HD} は 6.62 時間で、非透析時の約 1/5 であった。血液透析中間点および終了時における CL_{HD} はそれぞれ 73.7, 69.3 ml/分であった。1 回 4 時間の血液透析による薬物の体内からの除去分率 fd は 0.279 であった。

図 2 Simulated serum concentrations of fleroxacin in hemodialysis patients receiving 100 mg fleroxacin once daily and hemodialysis therapy 3 times a week (day 1, 3 and 5)

図 3 Simulated serum concentrations of fleroxacin in hemodialysis patients receiving 100 mg fleroxacin once daily and hemodialysis therapy 3 times a week (day 2, 4 and 6)

2. 反復服用時における血清中濃度シミュレーション

FLRX 100 mg を連日服用し、血液透析を週 3 回実施した際における、血清中未変化体濃度のシミュレーション曲線を図 2 および図 3 に示す。血清中濃度は 3~4 回の服用でほぼ定常状態に達し、このとき最高および最低血清中濃度はそれぞれ 3.7, 1.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

III. 考 察

健常成人において FLRX は約 75% が未変化のまま尿中へと排泄される^{2,3)}ことから、腎機能障害者において、その消失の顕著な遅延が予想される。事実、蟹本ら⁵⁾は高度腎障害者における FLRX 100 mg 服用後の血中半減期は 21.9 時間であり、中でもクレアチニン・クリアランスが 10 ml/分以下の臨床例では血中半減

期が 33.8 時間に達することを、また Singlas ら⁶⁾も高度腎障害者における FLRX の血中半減期が 30 時間であることを報告しており、今回我々が得た本剤の血液透析患者における非透析時の血中動態に関する成績と同様のものであった。

健常成人および腎障害患者において、FLRX は服用後速やかに吸収され、血清中濃度は 4 時間以前にピークに達した後、一次速度式に従い消失することが知られている^{2,5)}。そこで本試験では、服用 12 および 24 時間後の血清中濃度から速度定数 k を算出した。また、血液透析施行前に、吸収および分布相は終了しているものと考えられ、投与後 4~8 時間の血清中濃度から速度定数 k_{HD} を算出した。このようにして求めた血中半減期は、非透析時の 31.9 時間に対し、血液透析施行時には 6.62 時間へと短縮した。

一方、FLRX の赤血球と血漿（血清）間の分配係数

は約1であることが知られている⁷⁾。ダイアライザー内の赤血球と血清間で迅速な濃度の平衡が成立するものとすれば、Eq. 4 により透析クリアランス CL_{HD} は算出される。得られた CL_{HD} は 69~74 ml/分であり、健常人における FLRX の腎クリアランスとして報告されている値 (73.4 ml/分)³⁾ に匹敵した。このことから、本剤はかなりの透析性を有するものと考えられた。

次に、4時間の血液透析による FLRX の体内からの除去率は 27.9%と算出された。この値は Singlas ら⁶⁾ により報告された値 (30%) に一致し、さらに同系薬である pefloxacin⁹⁾, ciprofloxacin¹⁰⁾, ofloxacin¹¹⁾ においても、同程度の値が報告されている。このことから、試験時に用いられた透析膜の種類、透析方法などの条件が異なるものの、ニューキノロン剤の透析性は同系薬に共通する特徴であることが推察された。また、これらニューキノロン剤の蛋白結合率はいずれも 20~30%¹²⁾, FLRX では 32%²⁾ とされる。同系薬は低蛋白結合率の薬物群であることから、これが薬物間と同様の除去率を示す一因である可能性が示唆された。

FLRX 単回投与後の血清中濃度を用いたシミュレーションでは、同 100 mg を 1 日 1 回反復投与する方法が、健常人における常用量 (300 mg) の服用時の血清中濃度に近似しており、健常人同様、透析患者に対しても十分な有効性と安全性を保証しうるものと考えられた。このように、血液透析患者においては、本剤の 1 回服用量の減量や服用間隔の延長などを考慮し、十分な観察のもとに慎重な投与を行うべきである。

文献

- 1) Hirai K, Aoyama H, Hosaka M, Oomori Y, Niwata Y, Suzue S, Irikura T: In vitro and in vivo antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 1059-1066, 1986
- 2) 中嶋光好, 植松俊彦, 滝口祥令, 水野淳宏, 板谷武彦, 金丸光隆, 川原富美男, 大家 毅, 斉藤静樹, 保坂雅喜, 内田 広, 増澤国泰: Fleroxacin の第 I 相臨床試験 I. *Chemotherapy* 38(S-2): 280-311, 1990
- 3) Shiba K, Saito A, Shimada J, Hori S, Kaji M, Miyahara T, Kusajima H, Kaneko S, Saito S, Ooie T, Uchida H: Renal handling of fleroxacin in rabbits, dogs, and humans. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 58-64, 1990
- 4) Janknegt R: Drug interactions with quinolones. *J Antimicrob Chemother* 26(Suppl D): 7-29, 1990
- 5) 蟹本雄右, 村中幸二, 岡田謙一郎, 河田幸道, 斎藤 功: 尿路感染症に対する Fleroxacin の基礎的、臨床的検討及び腎機能障害例における体内動態. *Chemotherapy* 38(S-2): 520-530, 1990
- 6) Singlas E, Levoy A, Sultan E, Godin M, Moulin B, Taburet AM, Dhil M, Fillastre J: Disposition of fleroxacin, a new trifluoroquinolone, and its metabolites. pharmacokinetics in renal failure and influence of haemodialysis. *Clin Pharmacokinet* 19: 67-79, 1990
- 7) 永津芳雄, 向井正明, 高木浩一, 内田 広: ¹⁴C-Fleroxacin のラット及びウサギにおける吸収、分布、排泄. *Chemotherapy* 38(S-2): 100-114, 1990
- 8) Lee CC, Marbury TC: Drug therapy in patients undergoing haemodialysis, clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 9: 42-66, 1984
- 9) Montay G, Jacqot C, Bariety J, Cunci R: Pharmacokinetics of pefloxacin in renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 29: 345-349, 1985
- 10) Singlas E, Taburet AM, Landru I, Albin H, Ryckelinck JP: Pharmacokinetics of ciprofloxacin tablets in renal failure: influence of haemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 31: 589-593, 1987
- 11) Kampf D, Borner K, Pustelnik A: Pharmacokinetics of ofloxacin and adequacy of maintenance dose for patients on haemodialysis. *J Antimicrob Chemother* 26(Suppl D): 61-68, 1990
- 12) Neuman M: Clinical pharmacokinetics of the newer antibacterial 4-quinolones. *Clin Pharmacokinet* 14: 96-121, 1988