

平成 24 年度新潟薬科大学薬学部卒業研究

論文題目

パズフロキサシンの体内動態研究

～ 体内動態の評価 ～

Studies on Pharmacokinetics of Pazufloxacin

～ Evaluation of Pharmacokinetics ～

薬物動態研究室 6 年

07P116 三井田 香

(指導教員: 上野 和行)

要 旨

パズフロキサシン(PZFX)メシル酸塩は2002年に発売された注射用ニューキノロン系抗菌薬である。体内動態の特徴は、蛋白結合率が30.7%、消失半減期が約2~3時間、投与量の約94%が尿中排泄される¹。通常、1日1000mgを2回に分けて点滴静注し、年齢、症状によって減量する。また、敗血症、肺炎球菌による肺炎、重症・難治性の呼吸器感染症の場合は、1日2000mgを2回に分けて点滴静注することとされている¹。本剤は腎排泄型の薬剤であるので、年齢とともに腎機能が低下していく高齢者に対する投与量の設定に注意が必要である。一方、抗菌薬はPK/PD理論に基づいて効果が評価される。PZFXは濃度依存性の殺菌作用を有するため、AUC/MIC、Peak/MICが指標となり、一日の総投与量の設定が重要であるとされている³。本研究では臨床においてPZFXを投与された高齢患者4名の症例に関してPZFX血中濃度を測定し、遊離型PZFX血清中濃度/MIC₉₀を求め、PK/PD理論に基づいて投与量の評価を行った。

投与から12時間後の血清中PZFX値は1.68~4.72 µg/mLであり、反復投与による薬剤の蓄積はみられなかった。また、体重あたりのPZFX投与量やクレアチニンクリアランス(Ccr)によるC/D比の有意な変動は見られなかった。よって、高齢患者であっても腎機能がある程度保たれているのであれば、1日投与量の増量が可能ではないかと考えられる。

キーワード

- | | | |
|--------------|-------------|-------------------------|
| 1. パズフロキサシン | 2. PZFX | 3. 高齢患者 |
| 4. TDM | 5. PK/PD 理論 | 6. HPLC 法 |
| 7. 濃度依存性殺菌作用 | 8. C/D 比 | 9. fC/MIC ₉₀ |
| 10. 一日投与量 | 11. . | 12. . |
| 13. . | 14. . | 15. . |
| 16. . | 17. . | 18. . |

目 次

1. 諸言	1
2. 方法	3
3. 血清中 PZFX 濃度測定	4
4. 藥物動態解析	5
5. 結果	6
6. 考察	7
謝 辞	8
引用文献	9

論文

1. 緒言

パズフロキサシン(PZFX)メシル酸塩は 2002 年に発売された注射用ニューキノロン系抗菌薬である。本邦では注射用抗菌薬として β -ラクタム系薬が多く使用され、 β -ラクタム系薬に対する耐性化の進行が懸念されている。したがって、既存の注射用抗菌薬と異なる作用機序を有し、 β -ラクタム系薬に匹敵する臨床効果と安全性を有する、新たな注射用抗菌薬として本剤が開発された¹。

PZFX (図 1) の体内動態の特徴は、蛋白結合率が 30.7%、消失半減期が約 2 ~ 3 時間、投与量の約 94%が尿中排泄される¹。用法用量は、通常、1 日 1000mgを 2 回に分けて点滴静注し、年齢、症状によって減量することとなっている。また、敗血症、肺炎球菌による肺炎、重症・難治性の呼吸器感染症の場合は、1 日 2000mgを 2 回に分けて点滴静注することとされている¹。本剤は腎排泄型の薬剤であるので、適正投与のためには腎機能の変動に応じた投与量の設定が重要である。また、年齢とともに腎機能が低下していく高齢者に対する投与にも注意が必要である。しかし、臨床では高齢者への投与に関するデータが少なく、適正使用のための投与量の設定が難しいものとなっている。

一方、抗菌薬はPK/PD理論に基づいた投与方法が有用とされている。生体内における抗菌薬の作用発現は抗菌薬と病原体との間の薬動力学(pharmacodynamics:PD)として示される。抗菌薬が有効な殺菌作用を示すためには抗菌薬の薬物動態学(pharmacokinetics:PK)が大いに関係するため、両者が相互に関係したPK/PDとして表現されている。抗菌化学療法で重要なPK/PDパラメータとしては、Time above MIC、AUC/MIC、Peak/MICがある。キノロン系薬、アミノグリコシド系薬のように濃度依存性の殺菌作用を示す抗菌薬と、 β -ラクタム系薬のように、時間依存性の殺菌作用を示す抗菌薬では関連するPK/PDパラメータが異なっている(表 1)²。PZFXは前者に属するため、AUC/MIC、Peak/MICが指標となり、一日の総投与量の設定が重要であるとされている³。

以上のことより、本研究においては高齢者における PZFX の体内動態を検討し、PK/PD 理論に基づいた投与量の評価を行った。

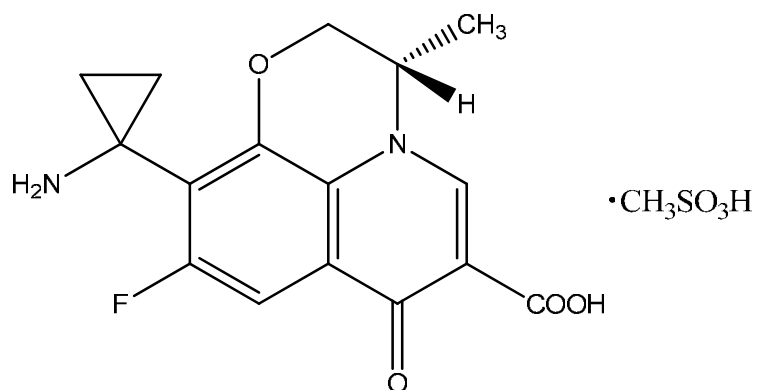


図 1 Pazufloxacin Mesilate

表 1 細菌学的効果を予測する PK/PD パラメータ

抗菌効果	PK/PD パラメータ	抗菌・真菌薬
濃度依存性殺菌作用	AUC/MIC、Peak/MIC	キノロン系薬 アミノグリコシド系薬 アムホテリシン B
時間依存性殺菌作用	Time above MIC	カルバペネム系薬 セフェム系薬 モノバクタム系薬 ペニシリン系薬 フルシトシン

2. 方法

2.1 試薬

PZFX は富山化学株式会社、レボフロキサシン(LVFX)は第一製薬株式会社より提供を受けた。ヒト血清は標準ヒト血清(CEMICON® INTERNATIONAL)、メタノール及びアセトニトリルは高速液体クロマトグラフィー(High performance liquid chromatography,HPLC)用規格品(和光純薬工業株式会社)、トリエチルアミンは特級品(関東化学株式会社)を用いた。

2.2 対象

対象は感染症治療の目的でPZFXが投与された入院患者 4 名である。表 2 に対象の背景を示す。全員が男性で、平均年齢は 78.5 ± 3.9 歳と高齢であった。しかし、Ccrは最低値でも 58.4mL/minであり腎機能は中等度に保たれていた。また、それぞれの患者において同定された感染症の原因菌と、それに対応するMIC₉₀を文献¹より抜粋した。MIC₉₀とは全菌株のうち 90%の菌株の発育を阻止できる抗生物質の最小濃度のことである。また、CcrはCockcroft-Gaultの式より算出した。式は以下に示す通りである。

$$\text{Ccr} = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)} / (72 \times \text{血清クレアチニン値 Scr(mg/dL)})$$

表 2 患者背景

症例	1	2	3	4
年齢(age)	78	73	79	84
体重(kg)	44.8	44.2	80	52.6
Ccr(mL/min)	64.3	58.8	58.6 ~ 117.2	58.4
同定菌	<i>K.pneumoniae</i>	<i>E.Coli</i>	<i>P.mirabilis</i>	<i>M.tuberculosis</i>
MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	0.2	12.5	0.78	4

2.3 投与方法

PZFX の投与方法は全症例において 500mg を 1 日 2 回、静脈内投与であった。

2.4 採血方法

採血は PZFX を投与する直前に実施した。採血した血液を遠心分離し、血清を得て、測定までに -20 にて凍結保存した。

3. 血清中 PZFX 濃度測定

3.1 血清中 PZFX 濃度測定法

血清中のPZFX濃度測定はF.Kozjeklらの高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いた測定方法を改良して行った^{4,5}。

3.1.1 抽出方法

血清からのPZFXの抽出には固相抽出法を用いた。固相抽出カラム(Waters社製 OasisTMHLB 1cc(30mg)Extraction Cartridges)を用いメタノール、蒸留水各 1mL を順次 800 rpm 1 minで流した。次に血清 100 μ Lに 25mMリン酸緩衝液 (pH7.4)900 μ L及び内標準物質(5 μ g/mLレボフロキサシン,IS)100 μ Lを混和し、その 100mLを 1000 rpm 3 minで吸着させ、その後 5%メタノール 1mLを 1000 rpm 1 minで流し洗浄後、移動相 1mLを 1000 rpm 2 minで流し、パズフロキサシン及び内標準物質を溶出させ、その 100 μ g/mLをHPLC装置に注入した。

3.1.2 HPLC 条件

HPLC装置は島津製作所LC10AT、蛍光検出器は島津製作所RF10A_{XL}を用いた。検出波長は励起波長 278nm、蛍光波長 445nm、カラムは島津製作所shim-peak CLC-CN(M)(4.6mm \times 250mm)、カラム温度 40 、移動相は 0.5%トリエチルアミンを含む 25mMリン酸緩衝液 (pH3.0) : アセトニトリル = 855 : 145、流速 1.2L/minの条件で行なった^{5,6}。本条件でのPZFXとISの検出時間は各々3.6min、4.1minであった。

本測定の測定信頼限界は 50ng/nL であり、日内変動及び日間変動は 5%以内であった。

4. 薬物動態解析

4.1 C/D について

投与期間中の投与量、投与間隔、投与方法は同じであり、採血時刻は全症例において同時刻であった。また、PZFXは反復投与開始翌日には定常状態に達するとされている¹⁾。そこで、本研究では全身クリアランス(CL)の代用として血清中PZFX濃度(C)を体重当たりの一日投与量(D)で除した値(C/D)を用い、腎機能の使用であるクレCcrとの相関を評価した。

4.2 投与量の評価について

AUC/MIC₉₀を用いて投与量の評価を行うためには、CLを求める必要がある。しかし、本研究では採血がトラフ値のみだったためCLを算出することができなかった。したがって、投与量の評価はAUC/MIC₉₀にて行うのではなく、Peak/MIC₉₀を用いることとした。ピーク値の採血は行っていないので、Peakの代わりとしてHPLCで測定したPZFX血清中濃度を用いた。また、血清中の蛋白質に結合した薬物は組織へ移行することができない。したがって、薬物の遊離型濃度を反映するため下式より求めた遊離型PZFX血清中濃度(fC)/MIC₉₀を用いて評価を行なった。前述したとおり、MIC₉₀とは全菌株のうち90%の菌株の発育を阻止できる抗生物質の最小濃度のことである。したがって、遊離型PZFX血清中濃度がMIC₉₀を超えること、つまりfC/MIC₉₀が1を超えるか否かに着目し投与量の評価を行うこととする。

$$fC/MIC_{90} = \text{PZFX血清中濃度} \times (1 - \text{蛋白結合率}) / MIC_{90}$$

蛋白結合率は30.7%とする⁽¹⁾。

5 . 結果

5.1 腎機能と薬物クリアランスの関係

4 症例の腎機能が PZFX の体内からの消失に及ぼす影響を検討するべく、Ccr と C/D 比の関係を図 3 に示した。Ccr と C/D 比の間には有意な相関があり、Ccr が低値の患者では C/D 比が高値であった。

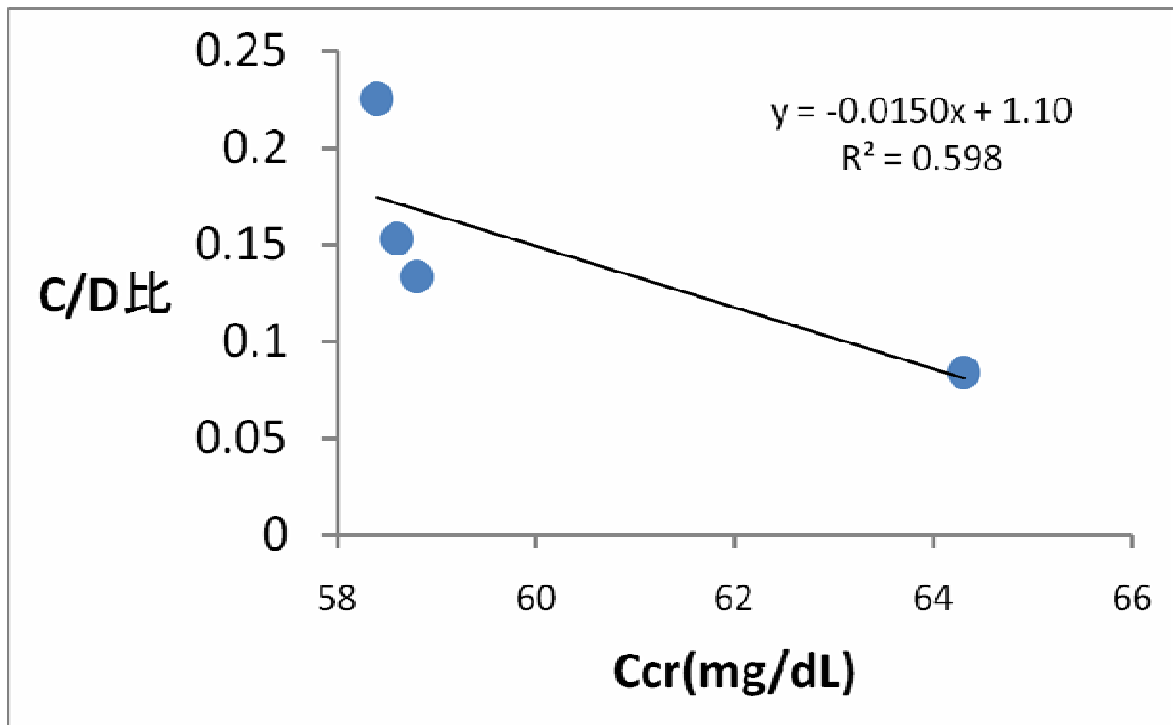


図 2 4 症例における C/D 比と Ccr の関係

5.3 fC/MIC₉₀の算出

4 症例に対して fC/MIC₉₀ を算出した。求めたパラメータを表 2 に示す。症例 1、3 は fC/MIC₉₀ が 1 を上回っていた。

表 2 遊離型 PZFX 血清中濃度と MIC₉₀ の比較

症例	1	2	3	4
PZFX 血清中濃度(μg/mL)	1.68	3.03	1.84	4.27
MIC ₉₀	0.2	12.5	0.78	4
fC/MIC ₉₀	5.82	0.17	1.63	0.74

6. 考察

本研究で扱った4症例では、Ccrが低値の患者ではC/D比が高値であるという有意な相関が見られた。しかし、採血は全てにおいて投与12時間後であったが、PZFX血清中濃度は1.68~4.72 $\mu\text{g/mL}$ にまで消失しており、反復投与による血清中薬物の蓄積は見られなかった。したがって、腎機能がCcr > 58 ml/minの高齢者であれば体重や年齢による投与量の減量は必要ないと考えられる。

表2より、症例2と症例4ではfC/MIC₉₀が1を超えていなかった。本研究ではPeakの代用としてトラフ値を用いたが、それでもfCがMIC₉₀を下回っていた。また、症例1と症例3はfC/MIC₉₀が1を上回っていたが、PZFXが奏効しない症例であった。算出したfC/MIC₉₀は、血中に存在する遊離型のPZFXが全て組織に移行すると想定したものである。したがって、感染症の原因となっている組織中でのfC/MIC₉₀が算出した値よりも低値である可能性が考えられる。

PZFXが投与後12時間で十分に体内から消失し、蓄積性がみられなかったことから、高齢者であっても投与量を減量する必要はなく、むしろ組織中PZFX濃度をMIC₉₀に到達させるためには増量が必要なのではないかと考えられる。また、PZFXが濃度依存性殺菌作用を有する薬剤であることを考慮すれば、1日の投与量をより高用量にすることが望ましいと考えられる。

高齢のPZFX施行患者4症例の体内動態解析を行なった結果、ある程度の腎機能が保たれていれば投与量の増量が可能であることが示唆された。しかし、症例数が4例と少なかったため、腎機能の指標であるCcrを基にした具体的な投与量の検討をすることができなかった。今後は症例数を増やしていき、具体的な投与量の検討をすすめていく必要があると考えられる。また、fC/MIC₉₀を算出する上で、蛋白結合率の値が非常に重要であることを感じた。感染症の患者ではグロブリン等の蛋白質量の変動が大きく、それにともない蛋白結合率も変動している可能性が考えられる。同様に、グロブリン製剤やアルブミン製剤とPZFXを併用した場合の蛋白結合率の変動が考えられる。したがって、蛋白結合率の関する検討も必要であると考えられる。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、終始御懇切な指導、御鞭撻を受け賜りました本学薬物動態学研究室 上野和行教授に厚く御礼申し上げます。

また、本研究の実施にあたり有益な御助言、御協力を頂きました本学薬物動態学研究室 福本恭子助教をはじめ、本研究室の皆様深く感謝いたします。

引用文献

1. パシル®インタビューフォーム 大正富山医薬品株式会社
2. 片桐義博.臨床薬理学テキスト.植松俊彦,岩本喜久生.南江堂.東京.1999.
p.52-59
3. 戸塚恭一.抗菌薬使用のガイドライン.日本感染症学会,日本化学療法学会.協和企画.
東京.2009.p.10-11
4. Kozjek F, Suturkova LJ,Antolic G,Grabnar I,Mrhar A,Kinetics of 4-fluoroquinolones
permeation saliva. Biopharm Drug Dispos 1999;20:183-91
5. 加藤隆児.カルベジロールの体内動態に関する研究並びに消化管内におけるキレ
ート形成に基づく薬物間相互作用に関する研究.大阪薬科大学大学院薬学研究科
修士論文 2001
6. 3.Kato R,Ueno K,Imano H,et al. Impairment of Ciprofloxacin Absorption by Calcium
Polycarbophil. J Clin Pharmacol 2002;42;806-811