

高齢者における新マクロライド；RU 28965の体内動態

稲松孝思・深山牧子・加藤明彦
東京都老人医療センター感染症科

新しいマクロライド系抗生物質であるRU 28965の高齢者における体内動態を検討した。明らかな肝障害、腎障害が無く、歩行可能な高齢者7名、平均78.6歳、平均体重45.6 kgに本剤150 mgを空腹時投与し、血中濃度、尿中濃度を測定し、薬動学的解析を行った。血中濃度推移は個体差が大きく二峰性濃度推移を示す例も見られた。one compartment modelに当てはめてシュミレーションすると、Tmaxは1.49時間、Cmaxは8.05 $\mu\text{g/ml}$ 、T_{1/2}は10.09時間、AUCは134.7hr $\cdot\mu\text{g/ml}$ であった。投薬後24時間までの尿中回収率は6.0%であった。既報の若年ボランティアの成績と比較すると、高齢者で高いピーク血中濃度が得られ、持続も長い成績であった。高齢者において本剤の吸収は良好で、代謝は遅延しているものと思われる。血中濃度推移からみて高齢者における本剤の投与法は150 mg 1日2回が標準と思われる。

RU 28965はerythromycin Aの9位のketoneを2-methoxy-ethoxy-methylximeで置換した半合成マクロライド系抗生物質である。薬力学的特徴として、従来のマクロライド系抗生物質に比して、①胃酸抵抗性に優れ、吸収が良い、②肝における代謝を主要な排泄経路とするが、従来の同系薬より代謝を受ける割合が少なく、血中半減期が長い、などが指摘されている¹⁾。

高齢者では、薬物の体内動態が若年者とは異なる場合があり、phase 1試験で示される体内動態検討成績が、高齢者に当てはまらないことが少なくない^{2,3)}。そこで、高齢者における本剤の体内動態について検討したので報告する。

I. 対象・方法

検討対象の概略はTable 1に示したが、75～82歳(平均78.6歳)の高齢男性3名、女性4名である。種々の疾

患のため入院中の症例であるが、血清クレアチニン、BUN、総ビリルビン、GOT、GPTなどは正常であり、明らかな肝疾患、腎疾患はない。しかし、年齢相応の腎機能低下はあり、クレアチニン クリアランスの平均は54.5 ml/minであった。また、indocyanine green(以下ICG)負荷試験における15分停滞率の異常を示す者が4名あり、平均14.6%であった。これらの症例はいずれも日常生活動作(ADL)の確立した症例であり、いわゆる寝たきり老人は含まれていない。患者毎に主旨を説明し、本人の口頭の承諾を得て本検討を行った。

早朝空腹時に、約100 mlの水とともに、RU 28965 150 mg錠1錠を服用させた。服薬後3時間目に昼食を摂取させた。服薬後、0.5、1、2、3、4、8、12時間に静脈採血を行い、並行して2時間毎に採尿を行った。採取検体は血清分離後測定までの間、-80℃に凍結保存した。

Table 1 Profile of ambulatory elderly patients

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Ccr (ml/min)	Ht (%)	T.P. (g/dl)	ICG ₁₅ (%)
1	76	M	50	58.0	42.9	7.1	25.0
2	80	M	42	60.0	32.4	5.3	27.0
3	75	F	35	34.8	42.2	6.3	7.6
4	82	F	35	32.0	30.1	6.9	2.5
5	77	F	39	55.0	32.2	6.3	9.5
6	80	F	43	48.6	35.2	6.3	12.5
7	80	M	75	93.3	37.9	5.9	18.3
Mean±S.E.	78.6 ± 1.0		45.6 ± 5.3	54.5 ± 7.7	36.1 ± 1.9	6.3 ± 0.2	14.6 ± 3.5

血清及び尿中の薬剤濃度測定は、HPLC、バイオアッセイにより行ったが、両者には良好な正相関が見られている。薬動学的解析は、一次吸収過程のある場合の one compartment model を適応してコンピューターにより計算した。

II. 成績

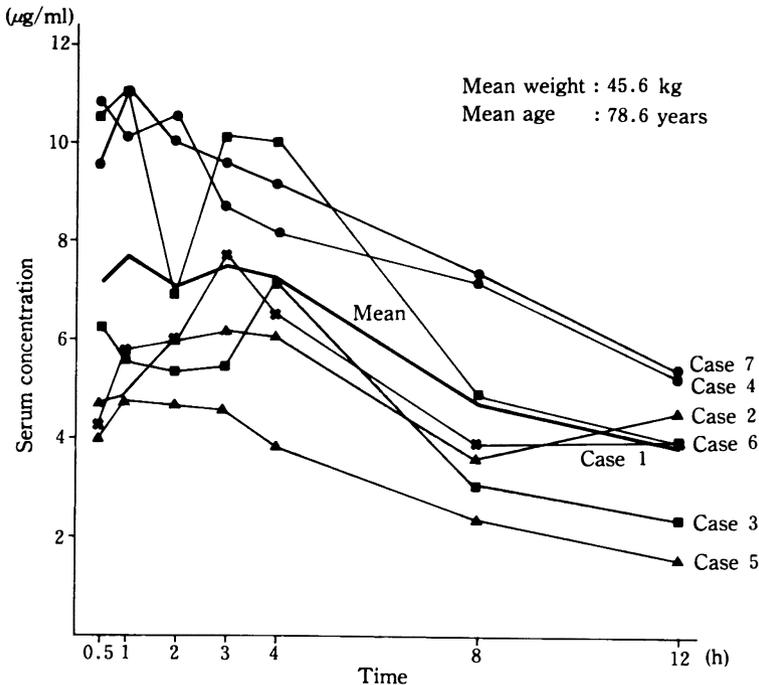
個々の症例の血清中濃度推移を Table 2, Fig. 1 に示

した。それぞれの症例の血中濃度推移パターンは一定ではなく、3 症例では服薬後 0.5~2 時間にピーク値を示し、以後漸減した。他の 3 症例ではピーク値は服薬後 3~4 時間後、即ち、食事摂取後に見られ、1 症例では服薬後 1 時間目でピークが見られたが、一旦濃度低下後、食事摂取後に再びピークが見られた。これら 7 症例の平均的血中濃度推移を太い実線で示したが、ピーク値は服薬後 1 時間目にあり 7.66 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。以後血中濃度は漸

Table 2 Serum levels of RU 28965 in elderly patients after a single oral administration of 150 mg in the fasting state

Case No.	Time(h)							T _{1/2} (h)	AUC (h · $\mu\text{g}/\text{ml}$)
	Serum concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)								
	0.5	1	2	3	4	8	12		
1	4.3	5.8	6.0	7.8	6.6	3.9	3.9	9.96	117.7
2	4.7	4.9	6.0	6.2	6.1	3.7	4.5	16.01	154.9
3	6.3	5.7	5.4	5.5	7.2	3.1	2.3	6.78	81.1
4	10.9	10.2	10.6	8.8	8.2	7.2	5.2	11.44	191.6
5	4.0	4.8	4.7	4.6	3.9	2.4	1.5	6.59	54.7
6	10.6	11.1	6.9	10.2	10.1	4.9	3.9	6.21	126.3
7	9.6	11.1	10.1	9.7	9.3	7.4	5.4	13.64	216.9
Mean	7.20	7.66	7.10	7.54	7.34	4.66	3.81	10.09	134.7
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
S.E.	1.16	1.13	0.88	0.82	0.79	0.74	0.55	1.45	21.84

Fig. 1 Serum levels of RU 28965 in elderly patients after a single administration of 150 mg in the fasting state



減し、12時間目で3.81 $\mu\text{g/ml}$ であった。

尿中濃度、尿中排泄率を Table 3, Fig. 2 に示した。服薬後2~4時間目にもっとも高い尿中濃度(平均31.0 $\mu\text{g/ml}$)を示し、12~24時間目の尿では平均3.6 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。12時間目までの累積尿中排泄率は4.8%, 24時間まででは6.0%であった。

one compartment model に当てはめて得られた simulation curve を Fig. 3 に、薬動力学的パラメーターを Table 4 に示した。Tmax は1.49時間、Cmax は8.05 $\mu\text{g/}$

ml, $T_{1/2}$ は10.1時間、AUC は134.7hr $\cdot\mu\text{g/ml}$ であった。

Ⅲ. 考 案

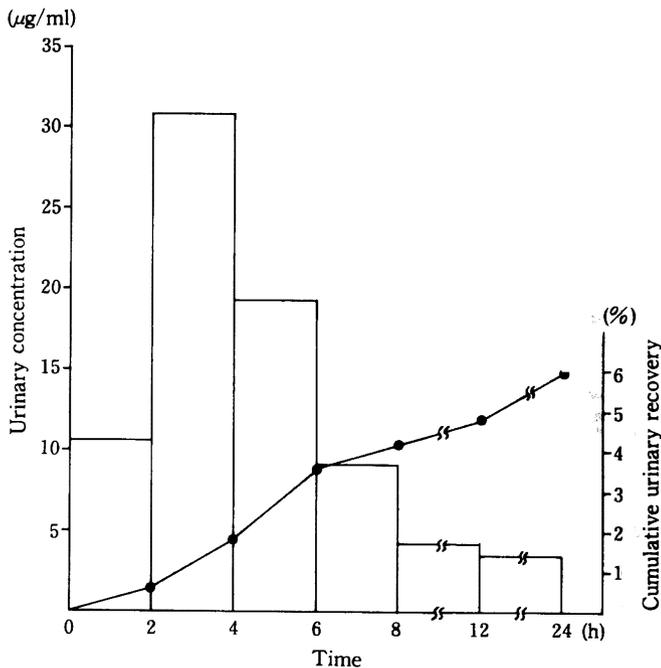
今回の高齢者群の検討成績の要点を、第一相臨床試験における若年健康成人男子の公表成績¹⁾に基づいて算出した成績と比較して Table 5, Fig. 4 に示した。高齢者群における本剤の体内動態の特徴として、以下の点を指摘出来る。①高い血中濃度推移を示す。②症例間のばらつきが大きく、二峰性の濃度推移を示す例が見られる。

Table 3 Urinary excretion of RU 28965 in elderly patients after a single oral administration of 150 mg in the fasting state

Case No.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Urinary recovery (%)					
	0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24
1	3.1	7.1	2.4	1.4	2.0	4.8	0.27	0.76	0.77	0.21	0.55	1.57
2	N.D.	67.7	82.0	15.6	10.1	7.6	0	1.35	6.56	1.19	1.95	2.33
3	4.3	22.1	10.0	11.2	2.7	2.5	0.50	1.55	1.47	0.26	0.32	1.12
4	3.6	18.2		16.0	1.5	2.5	0.51	1.69		1.01	0.25	0.71
5	8.6	24.6	8.7	5.2	6.3	0.8	0.97	1.64	0.41	0.35	0.33	0.31
6	20.9	31.0	8.3	6.1	5.8	—	0.70	1.49	0.83	0.65	0.32	—
7	34.0	33.2	5.1	9.4	2.7	—	0.89	0.99	0.54	0.63	0.51	—
Mean	10.64	30.95	19.42	9.27	4.44	3.64	0.55	1.30	1.76	0.61	0.60	1.21
\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
S.E.	4.67	8.25	12.57	2.06	1.17	1.18	0.13	0.14	0.97	0.14	0.23	0.35

N.D. : Not detected

Fig. 2 Urinary excretion of RU 28965 in elderly patients after a single administration of 150 mg in the fasting state



- ③血中半減期の延長。④曲線下面積(AUC)が大きい。
⑤尿中回収率がやや低い。

従来我々の検討してきた経口用抗生物質の高齢者における体内動態と比較すると^{4,5)}、血中濃度の高いこと以外はおおむね一致する。本剤の薬理特性、ことに、吸収に胃酸の影響を受け易いこと、肝臓での代謝が主要な排泄経路であることなどが反映されたものであろう。

まず、吸収について述べる。本剤は従来のマクロライド系抗生物質に比して胃酸に安定であると言われる。そ

れでも、*in vitro* の系で pH 1.35 の溶液に曝されれば、10 分後に抗菌活性は 50% 以下に低下する¹⁾。従って、胃液酸度が低く、胃内滞留時間が短ければ本剤の血中濃度は高くなる。また、肝臓における代謝が遅ければ、初回通過効果を免れて流血中に薬剤が多く到達することになる。高齢者において、胃粘膜の萎縮、胃酸分泌の減少が指摘されており⁶⁾、しかもその程度は個体差が大きい。今回の検討例の中に、体重差を考慮にいれても、著しく高い血中濃度を示す例のあった一因と思われる。また、吸収

Fig. 3 Simulated serum levels of RU 28965 in elderly patients after a single administration of 150 mg in the fasting state

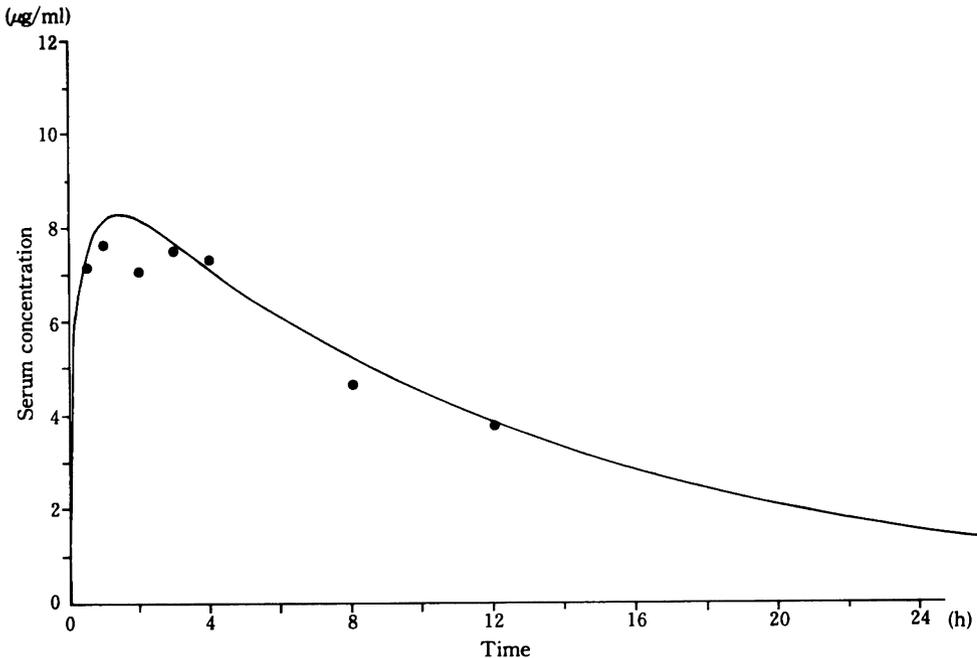


Table 4 Pharmacokinetic parameters of RU 28965 in elderly patients after a single administration

Case No.	K _{ab} (h ⁻¹)	K _{el} (h ⁻¹)	T _{1/2} (h)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (h)	AUC (h·µg/ml)
1	1.09	0.07	9.96	6.80	2.49	117.7
2	1.09	0.04	16.01	5.91	2.51	154.9
3	0.50	0.10	6.78	6.10	1.56	81.1
4	1.01	0.06	11.44	10.73	0.36	191.6
5	2.04	0.11	6.59	4.91	1.41	54.7
6	1.12	0.11	6.21	11.34	1.38	126.3
7	5.68	0.05	13.64	10.57	0.75	216.9
Mean ± S.E.	1.79 ± 0.67	0.08 ± 0.01	10.09 ± 1.45	8.05 ± 1.03	1.49 ± 0.30	134.7 ± 21.84

速度定数(K_{ab})を比較しても2群間に差はなく、二峰性血中濃度推移を示した3例を除いても、 K_{ab} の平均は 2.475 ± 2.183 とむしろ高齢者群で吸収が促進されている成績であった。

また、血中濃度推移が二峰性を示す例や、昼食後になって初めて血中濃度の上昇する例が見られた。胃からの

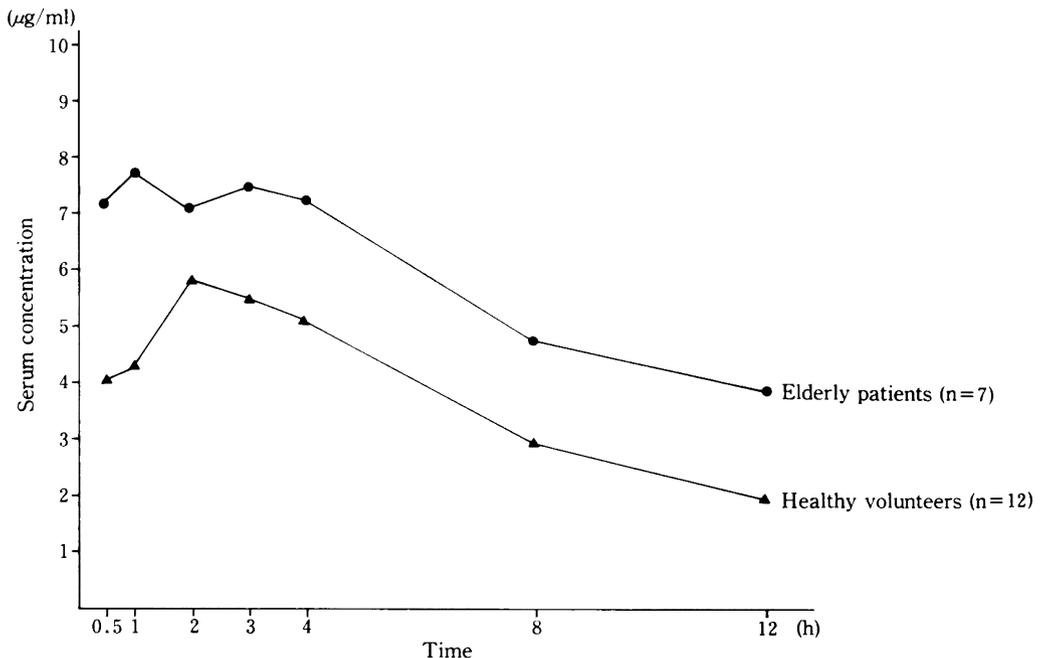
排出の遅れていたものが、食事と共に吸収部位である上部腸管への移送が促進されたためと思われる。このような現象は他剤⁷⁾でも経験されており、日常臨床において胃運動の低下、服薬時の飲水が不十分な場合などに少なからず見られる現象と推定される。

本剤の主な代謝・排泄経路は肝臓であり、尿中排泄は

Table 5 Comparison of subjects and pharmacokinetic parameters between the elderly patients and the young healthy volunteers group

		Elderly patients	Healthy volunteers
Number		7	12
Age	(y.o.)	78.6	22.3
Body weight	(kg)	45.6	60.7
T_{max}	(h)	1.49	2.30
C_{max}	($\mu\text{g}/\text{ml}$)	8.05	5.70
K_{ab}	(h^{-1})	1.79	2.22
K_{el}	(h^{-1})	0.08	0.14
$T_{1/2}$	(h)	10.1	5.56
AUC	($\text{h} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$)	134.7	52.83
Urinary recovery			
0~24 hrs	(%)	6.0	4.6

Fig. 4 Comparison of serum levels of RU 28965 after a single administration of 150 mg in the fasting state between the elderly patients and the young healthy volunteers group



10%に満たない。高齢者における肝の薬物代謝能については、薬物の種類や検討対象の質的差異により、低下しているという報告と、あまり変わらないという報告とがある⁸⁾。今回の検討成績では若年ボランティアに比してC_{max}は1.4倍、血中半減期は1.8倍と高い血中濃度推移を示した。この理由の一つに、肝臓における薬物代謝速度、初回通過効果の減少が考えられ、今回の検討対象における肝の薬物代謝能の低下を示唆している。検討対象の肝機能は血清ビリルビン、GOT、GPTで見える限りは正常であったが、ICG 15分停滞率をみると異常値を示す例が混在しており、潜在する肝血流量の低下を反映するものと思われ、本剤の代謝遅延に関与しているものと推定される。

以上の検討から、高齢者における本剤の体内動態を総括すると、高齢者群では吸収は遅れず、代謝は遅延し、血中濃度は高く推移する。しかし、副作用の危惧される濃度ではない。従来マクロライド系抗生剤が胃酸に対する不安定性などのため、1g経口投与で6 μ g/ml程度の血中濃度しか得られない⁹⁾のに比して、本剤では1/10の用量で同様の濃度が得られる。この改善された本剤の薬力学的特性が、高齢者において一層強調されて反映されていると見るべきであろう。個々の症例では、主として胃排出の遅延によると思われる吸収の遅延例があるが、何れも十分な血中濃度ピーク値、濃度の持続が得られた。マクロライド系抗生剤は組織内、細胞内への移行性が優れており、本剤の抗菌力は従来の同系薬と大差はないが、本剤感受性菌による呼吸器感染に効果が期待される。高齢者では、マクロライドの適応となるマイコプラズマ感染は少ないとはいえ、レジオネラ症、ペニシリンアレルギー患者のグラム陽性球菌感染症などが時にみられる。今回の検討から、これらの適応疾患に対して本剤150mg、

1日2回の経口投与が標準的投与方法と言える。今後、臨床例についての検討が必要であろう。

文 献

- 1) RU 28965説明書。日本ルセル株式会社
- 2) 稲松孝思, 浦山京子, 岡 慎一, 島田 馨: 高齢者における抗生物質・化学療法剤のPharmacokinetics。抗生物質から化学療法の領域, 1: 389~393, 1985
- 3) LJUNGBERG B. and NILSSON-EHLE I.: Pharmacokinetics of antimicrobial agents in the elderly. Rev. Infect. Dis., 9(2): 250~264, 1987
- 4) 島田 馨, 稲松孝思, 浦山京子, 岡 慎一: Cefixime(CFIX)の老年者における薬動力学的・臨床的研究。Chemotherapy 33(S-6): 298~303, 1985
- 5) 稲松孝思, 他: 高齢者における7432-Sの基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 投稿中
- 6) KEKKI M., SAMLOFF IM., IHAMAKI T., VARIS K. and SIURALA M.: Age and sex related behaviour of gastric acid secretion at the population level. Scand J Gastroenterol. 17: 737~743, 1982
- 7) 島田 馨, 稲松孝思, 佐藤京子: Cefaclorの基礎的臨床的研究。Chemotherapy 27(S-7): 259~263, 1979
- 8) 木谷健一: 高齢者の薬物代謝機能。臨床医, 12: 362~365, 1986
- 9) LHOSTE F., HOUIN G., SOUSSY CJ., DUVAL J., RAPIN M. and TILLEMENT JP.: A pharmacokinetic study of erythromycin in man. Current Medical Research and Opinion, 6(Suppl. 8): 7~16, 1980

PHARMACOKINETICS OF RU 28965 (A NEW ORAL MACROLIDE)
IN AMBULATORY ELDERLY PATIENTS

TAKASHI INAMATSU, MAKIKO FUKAYAMA and AKIHIKO KATO
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo

We determined the pharmacokinetics of RU 28965, a new oral macrolide antibiotic, in ambulatory elderly patients with no apparent renal or hepatic injury. Seven patients (mean age 78.6 years, mean body weight 45.6 kg) received 150 mg of RU 28965 in a fasting state, and serum and urinary concentrations were determined by bioassay and HPLC. The simulated time of maximum concentration was 1.49h. The maximum concentration was 8.05 $\mu\text{g/ml}$, and the serum half life ($T_{1/2}$) was 10.09h. The area under the curve was 134.7h $\cdot \mu\text{g/ml}$. The urinary recovery in 24h was 6.0%. In comparison with reported data for healthy young adult volunteers, higher levels and longer duration of drug concentration were obtained in ambulatory elderly patients. These data suggest that a twice daily dose of 150 mg of RU 28965 is recommendable for ambulatory elderly patients.