

## 高齢者における T-3262 (新ピリドン・カルボン酸系抗菌剤) の体内動態

稲松 孝思・深山 牧子・加藤 明彦・大浦 正晴

東京都老人医療センター感染症科\*

明らかな肝・腎障害のない、平均 78.9 歳の高齢者 10 例に新ピリドン・カルボン酸系抗菌剤である T-3262 150 mg を経口投与し、体内動態を検討した。

空腹時投与群のピーク値は 0.24~1.60  $\mu\text{g/ml}$ 、尿中回収率 (0~24 時間) 17.8% であった。 $T_{1/2}$ 、 $T_{\text{max}}$ 、 $C_{\text{max}}$ 、AUC はそれぞれ 4.73 hr、1.63 hr、0.66  $\mu\text{g/ml}$ 、6.14  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であった。食後投与群のピーク値は 0.18~0.91  $\mu\text{g/ml}$ 、尿中回収率 24.4% であった。 $T_{1/2}$ 、 $T_{\text{max}}$ 、 $C_{\text{max}}$ 、AUC はそれぞれ 4.50 hr、2.93 hr、0.45  $\mu\text{g/ml}$ 、4.09  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であった。

若年ボランティア群における報告値と比較すると、吸収の低下と、それ以上の尿中排泄遅延により、高齢者群で高い血中濃度推移を示すものと思われる。

**Key words:** T-3262, ピリドン・カルボン酸系抗菌剤, 高齢者, 体内動態

抗菌剤の用量を設定する上で、体内動態の各種パラメーターが指標となるが、通常の添付文書に記載されているのは、若年成人ボランティアにおける値であり、実際に抗菌剤投与の対象となる患者における値ではない。高齢者においては、諸臓器の加齢変化や各種基礎疾患により、薬物の体内動態は若年成人とは異なっており、若年者のパラメーターをそのまま投与量設定の指標とすることはできない。ピリドン・カルボン酸系抗菌剤の高齢者における体内動態に関して、欧米ではいくつかの報告がみられるが<sup>1,2)</sup>、症例間のばらつきが大きく、一定の成績は得られていない。そこで、新ピリドン・カルボン酸系抗菌剤の高齢者における体内動態の特長を明らかにする目的で、富山化学工業(株)で開発された T-3262 を経口投与したときの血中、尿中濃度を測定し、薬動学的解析を加えたので報告する。

### I. 対象・方法

対象の概略は Table 1 に示した。

種々の基礎疾患のため入院中の患者 10 名 (男 4 名、女 6 名) であり、いわゆる寝たきり老人は含まれていない。また、いずれも血清 BUN、クレアチニン、GOT、GPT は正常で、明らかな肝・腎障害はない。空腹時投与群 5 名 (年齢 80.8 歳、体重 42.1 kg、Ccr 40.9 ml/min)、食後投与群 5 名 (年齢 77.0 歳、体重 54.5 kg、Ccr 66.4 ml/min) に分けて検討した。

本人の承諾を得た上で、T-3262 150 mg を約 100 ml の水と共に服用させ、血液 (投与後 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 8, 12 時間)、尿を採取した。

食後投与群の食事は米飯、味噌汁、佃煮などの軽和

朝食である。対象はいずれも日常生活動作の確立している例であり、食事摂取はスムーズに行われ、食後 30 分に服薬した。体液中濃度測定は、*Escherichia coli* Kp 株を検定菌とし、Heart Infusion 寒天培地を用いる bioassay と HPLC を並行して行った。測定限界<sup>3)</sup>は bioassay で 0.039  $\mu\text{g/ml}$  である。濃度測定は富山化学工業(株)総合研究所に依頼した。

体内動態の解析は time-lag のある one-compartment open model を適応し、マイクロコンピュータを用いて計算した。

### II. 成績

HPLC と bioassay による体液中濃度測定値は Fig. 1 の如くよく相関したため、以下 bioassay の測定値について述べる。

個々の症例の血中濃度の推移を、空腹時投与群と食後投与群に分けて、Table 2, Fig. 2~3 に示した。症例間のばらつきが大きいが、食後投与群の 5 例中 3 例で血中濃度の立ち上がりが遅く、投与後 1 時間目では血中に検出できなかった。血中濃度のピーク値は 1 時間から 4 時間にばらついており、0.18~1.60  $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。これらの平均値を Fig. 4 に示したが、比較参考のため、若年健康成人男子ボランティア群 (以下若年群と略す) を対象とする本剤の第一相試験の成績<sup>4)</sup>を引用して表示した。

尿中濃度、尿中回収率を Table 3, Fig. 5 に示した。投与後 12, 24 時間までの尿中回収率はそれぞれ、空腹時投与群で、10.5%、17.8%、食後投与群で 8.2%、24.4% であった。食後投与群の尿中排泄には時間的遅

\* 〒173 東京都板橋区栄町 35-2

Table 1. Clinical data of subjects

	Initial	Age	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Serum creatinine (mg/dl)	Creatinine clearance (ml/min)	Retention rate of ICG 15 %	Serum albumin (g/dl)
Fasting	K.W.	82	F	45.0	Hypertension	1.0	39.7	18.0	3.7
	M.Y.	80	M	64.0	DM	1.1	37.7	11.5	3.7
	N.A.	88	F	31.5	PMR	0.8	46.3	7.0	4.1
	T.S.	83	F	36.0	FUO	0.7	45.2	11.0	3.6
	M.Z.	71	F	33.8	RA, DM	0.6	35.4	5.0	3.1
	Mean ±S.D.	80.8 ±6.2		42.1 ±13.3		0.8 ±0.2	40.9 ±4.7	10.5 ±5.5	3.6 ±0.4
After meal	S.T.	77	M	49.0	Constipation	1.1	59.9	8.0	3.9
	T.M.	82	M	55.0	Angitis	0.9	90.0	10.3	3.5
	S.S.	75	M	60.5	COPD	1.0	69.1	18.5	4.2
	O.M.	83	F	55.0	OA	0.7	33.3	17.5	4.4
	K.Y.	68	F	53.0	Hypertension	0.8	79.8	2.5	4.7
	Mean ±S.D.	77.0 ±6.0		54.5 ±4.2		0.9 ±0.2	66.4 ±21.7	11.4 ±6.7	4.1 ±0.5

DM : Diabetes mellitus,

PMR : Polymyalgia rheumatica,

FUO : Fever of undetermined origin,

RA : Rheumatoid arthritis,

COPD : Chronic obstructive pulmonary disease,

OA : Osteoarthritis

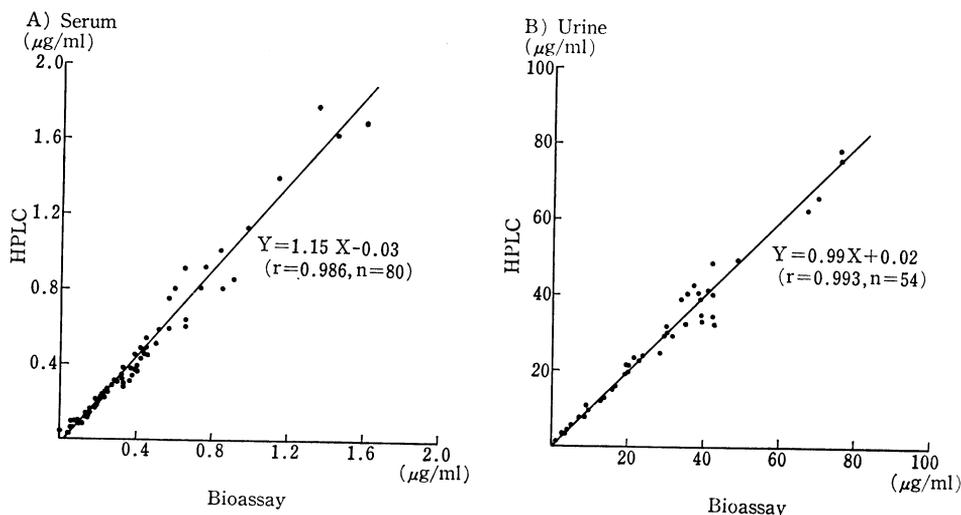


Fig. 1. Correlation of serum and urine concentration of T-3262 between HPLC and bioassay method.

れがみられるが、24 時間目までは空腹時投与群を上回る尿中回収率が得られた。体内動態に関するパラメーターを Table 4 に示した。空腹時投与群の  $T_{1/2}$ ,  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , AUC はそれぞれ 4.73 hr, 1.63 hr, 0.66 µg/ml, 6.14 µg·hr/ml であった。食後投与群の  $T_{1/2}$ ,  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , AUC はそれぞれ 4.50 hr, 2.93 hr, 0.45 µg/ml, 4.09 µg·hr/ml であった。

### III. 考 察

高齢者においては、諸臓器の加齢変化、各種基礎疾患により、薬物の体内動態は若年成人とは異なっている。これまでの各種抗生物質について、高齢者における体内動態を報告してきたが<sup>5)</sup>、腎排泄型注射用抗生物質の検討成績を総括すると、平均年齢が 70 歳台後半の高齢者群では、明らかな腎疾患のない場合でも、尿中排泄が遅延し、血中濃度半減期は、若年者群の約 2 倍の値をとる。

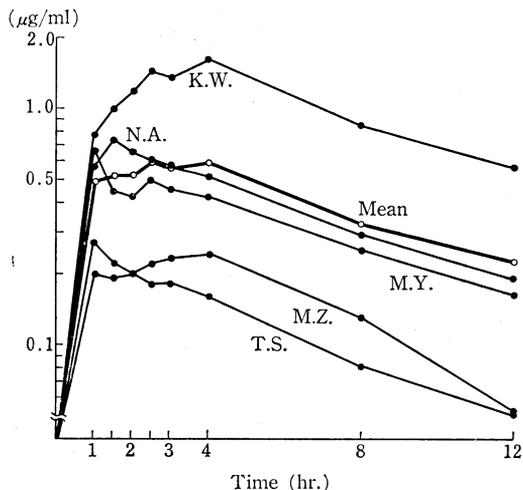


Fig. 2. Serum levels of T-3262 in elderly patients after an oral administration of 150 mg, in a fasting state.

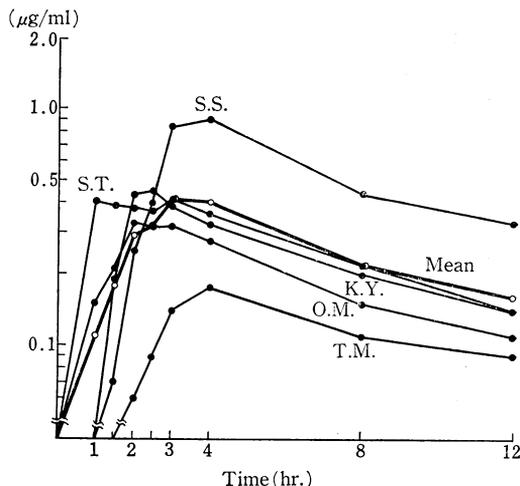


Fig. 3. Serum levels of T-3262 in elderly patients after an oral administration of 150 mg, after meals.

Table 2. Serum levels of T-3262 in elderly patients after an oral administration of 150 mg

	Initial	Age	Sex	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )							
				1	1.5	2	2.5	3	4	8	12 (hr.)
Fasting	K.W.	82	F	0.77	0.98	1.15	1.45	1.35	1.60	0.84	0.66
	M.Y.	80	M	0.66	0.45	0.42	0.50	0.45	0.42	0.25	0.16
	N.A.	88	F	0.57	0.74	0.65	0.60	0.57	0.52	0.29	0.19
	T.S.	83	F	0.27	0.22	0.20	0.18	0.18	0.16	0.08	0.05
	M.Z.	71	F	0.20	0.19	0.20	0.22	0.23	0.24	0.13	0.05
	Mean	80.8		0.49	0.52	0.52	0.59	0.56	0.59	0.32	0.22
	S.D. $\pm$	$\pm 6.2$		$\pm 0.25$	$\pm 0.34$	$\pm 0.40$	$\pm 0.51$	$\pm 0.47$	$\pm 0.58$	$\pm 0.30$	$\pm 0.25$
After meal	S.T.	77	M	0.41	0.39	0.38	0.37	0.42	0.36	0.22	0.14
	T.M.	82	M	<0.039	0.04	0.06	0.09	0.14	0.18	0.11	0.09
	S.S.	75	M	<0.039	0.07	0.25	0.40	0.85	0.91	0.44	0.33
	O.M.	83	F	0.15	0.21	0.33	0.32	0.32	0.28	0.15	0.11
	K.Y.	68	F	<0.039	0.19	0.44	0.45	0.39	0.33	0.20	0.14
	Mean	77.0		0.11	0.18	0.29	0.33	0.42	0.41	0.22	0.16
	$\pm$ S.D.	$\pm 6.0$		$\pm 0.18$	$\pm 0.14$	$\pm 0.15$	$\pm 0.14$	$\pm 0.26$	$\pm 0.29$	$\pm 0.13$	$\pm 0.10$

また、個体差が大きいことも、老年者の特徴と言える。

経口剤の体内動態についての検討成績では症例間のばらつきは注射剤の場合よりも一層大きく解析は困難な点が多い。すなわち、末梢血、尿中の薬物濃度から経口剤の吸収を検討する上で、薬物の消化管移送、消化管内での薬物崩壊、溶解、粘膜からの吸収、肝における初回通過効果、体内分布、腎、肝における排泄などの多くの要因が関与しており<sup>9)</sup>、加齢の影響が、各々の過程にどの様に影響しているか解析は容易ではない。従来我々の検討成績を見ると、比較的腸管吸収の悪い経口用セフェム剤である Cefixime では、高齢者群でも若年者群と同

様の血中濃度推移を示した。高齢者群の尿中回収率は低く、血中濃度半減期は延長しており、吸収の遅延と排泄の遅延が釣り合って、若年者群同様の血中濃度推移を示したと思われる<sup>7)</sup>。また、胃酸抵抗性のマクロライド系抗生剤である RU-28965 では、症例によっては異常に高い血中濃度を示す例があり、排泄も遅延し、全体的に高い血中濃度推移を示した<sup>9)</sup>。

今回検討した新ピリドン・カルボン酸系抗菌剤である T-3262 は、薬動学的には空腹時投与で、尿中へ 25%、糞中へ 55% 排泄と消化管からの吸収が比較的悪く<sup>7)</sup>、主要な排泄経路が腎である薬剤である。本剤の高齢者群

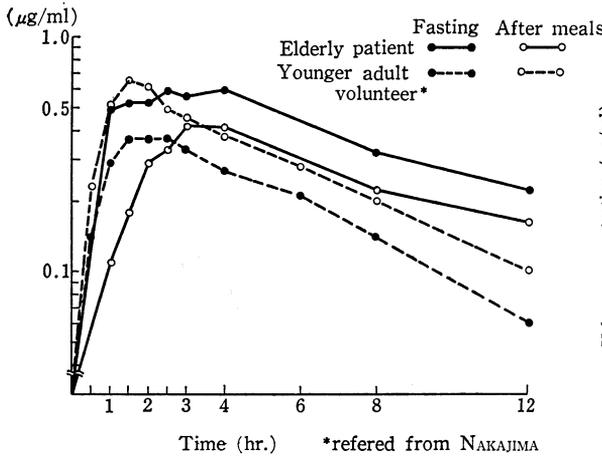


Fig. 4. Serum levels of T-3262.

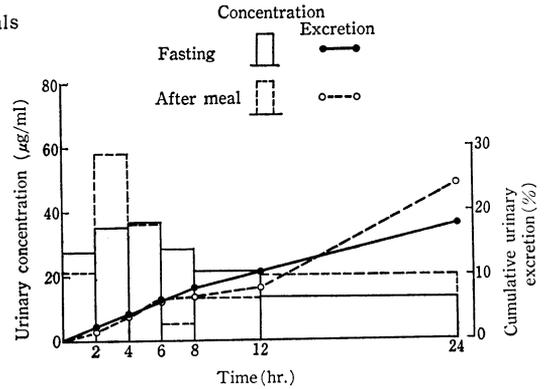


Fig. 5. Urinary excretion of T-3262 in elderly patients after an oral administration of 150 mg.

Table 3. Urinary excretion of T-3262 in elderly patients after an oral administration of 150 mg

	Initial	0-2		2-4		4-6		6-8		8-12		12-24 (hr)		0-24hr.
		Level (µg/ml)	Recovery rate (%)	Recovery rate (%)										
Fasting	K.W.	31.8	1.5	76.7	3.3	24.0	3.3	38.5	3.8	41.4	3.9	26.5	14.8	30.6
	M.Y.	37.7	3.0	38.8	2.6	43.3	3.0	42.4	2.5	30.4	3.1	18.6	8.8	22.9
	N.A.	19.5	2.0	35.1	1.4	67.4	1.1	39.3	1.5	20.7	2.0	12.1	4.5	12.5
	T.S.	42.5	2.6	5.0	Unknown	7.4	0.9	14.0	1.1	10.8	1.2	7.6	3.1	Unknown
	M.Z.	6.6	1.2	19.2	0.7	23.3	0.4	7.2	1.3	4.8	0.4	3.4	1.3	5.3
	Mean	27.6	2.0	35.0	2.0	36.7	1.73	28.3	2.1	21.6	2.1	13.6	6.5	17.8
	±S.D.	±14.6	±0.8	±26.9	±1.2	±22.7	±1.3	±16.4	±1.1	±14.7	±1.4	±9.1	±5.4	±11.2
After meal	S.T.	19.8	2.1	34.3	1.6	24.1	2.9	5.3	0.7	9.0	1.2	15.8	12.2	20.6
	T.M.	3.9	0.1	15.8	0.7	20.2	1.5	1.2	0.0	3.7	0.4	13.0	6.0	8.7
	S.S.	2.9	0.2	39.2	2.8	39.9	1.2	8.2	1.8	16.5	3.2	29.3	34.5	43.6
	O.M.	30.0	2.1	70.1	2.5	21.6	2.5	4.0	0.2	7.7	1.2	22.8	16.1	24.6
	K.Y.	48.9	2.8	131.3	4.5	75.7	3.0	7.0	0.5	18.1	1.3	—	—	—
	Mean	21.1	1.5	58.1	2.4	36.3	2.2	5.1	0.6	13.0	1.5	20.2	17.2	24.4
	±S.D.	±19.2	±1.2	±45.3	±1.4	±23.4	±0.8	±2.7	±0.7	±9.6	±1.0	±7.3	±12.3	±14.5

における体内動態を同一の解析方法を取っている中島らによる第一相試験成績<sup>4)</sup>と比較して Table 5 に示した。この比較から高齢者の特徴を見ると、高齢者の空腹時投与群では C<sub>max</sub> は若年者群より高い。一方、食後群で服薬後 1~1.5 時間目にも血中に出現しない例が 3 例見られており、ピーク値の平均も低い。また、24 時間までの尿中回収率は、17.8~24.4% であり、若年者群の 28.0~45.8% より低い値を示し、吸収率の悪いことが示唆された。

経口剤の吸収過程に影響する要因として、前述の通り、胃酸分泌、胃の運動、消化管移送、消化管血流量、粘膜の吸収能などの多くの要因が関与する。さらに、末梢血の血中濃度推移から吸収能を評価する際、肝におけ

る初回通過効果の影響も加わる。本剤の吸収部位、吸収機序は明らかにされていないが、吸収の比較的悪いことから passive な吸収がほとんどと思われる。passive な薬剤吸収には加齢の影響はほとんど無いとされており<sup>9)</sup>、高齢者群で吸収の悪かった理由には、主として、消化管移送速度や、薬剤の崩壊、溶解過程の遅れが関与していると推察される。

第一相試験においてクロスオーバーで検討されている食事摂取の影響を見ると<sup>4)</sup>、食後投与群で最高血中濃度が高い傾向が指摘されている。我々の高齢者における検討成績では、これと逆の傾向がみられた。しかし、今回の成績はクロスオーバーではなく、両群間に年齢、体重、腎機能の差がみられ、胃酸分泌状態も不明のため食

Table 4. Pharmacokinetic parameters of T-3262 treatment

	Initial	Age	Sex	Vd/F (L)	Ka (hr)	Kel (hr)	T/2 (hr)	Time lag (hr)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	AUC (μg·hr/ml)
Fasting	K.W.	82	F	63.1	0.538	0.149	4.65	0.288	3.59	1.46	15.96
	M.Y.	80	M	242.5	30.540	0.119	5.84	0.164	0.35	0.61	5.22
	N.A.	88	F	197.4	21.810	0.133	5.20	0.936	1.17	0.74	5.70
	T.S.	83	F	529.3	22.400	0.164	4.23	0.000	0.22	0.27	1.73
	M.Z.	71	F	385.0	0.605	0.186	3.72	0.000	2.81	0.23	2.09
	Mean ±S.D.	80.8 ±6.2		283.5 ±179.2	15.179 ±13.773	0.150 ±0.026	4.73 ±0.83	0.278 ±0.388	1.63 ±1.51	0.66 ±0.49	6.14 ±5.77
After meal	S.T.	77	M	309.4	1.966	0.103	6.75	0.000	1.59	0.41	4.72
	T.M.	82	M	158.4	0.135	0.493	1.41	1.242	4.86	0.16	1.92
	S.S.	75	M	137.6	2.677	0.147	4.70	2.327	3.47	0.92	7.40
	O.M.	83	F	345.3	1.112	0.155	4.46	0.645	2.70	0.32	2.79
	K.Y.	68	F	311.5	6.211	0.133	5.20	1.421	2.05	0.44	3.62
	Mean ±S.D.	77.0 ±6.0		252.4 ±96.7	2.420 ±2.322	0.206 ±0.162	4.50 ±1.95	1.127 ±0.872	2.93 ±1.29	0.45 ±0.29	4.09 ±2.12

Table 5. Comparison of pharmacokinetic parameters of T-3262 between elderly patients and younger adult volunteers

Parameters	Elderly patients		Younger adult volunteers*	
	Fasting	After meal	Fasting	After meal
Age	80.8 ± 6.2	77.0 ± 6.0	36.7	
Weight (kg)	42.1 ± 13.3	54.5 ± 4.2	66.7	
Ccr (ml/min)	40.9 ± 4.73	66.4 ± 21.7	—	—
T <sub>max</sub> (hr)	1.63 ± 1.51	2.93 ± 1.29	1.9	1.5
C <sub>max</sub> (μg/ml)	0.66 ± 0.49	0.45 ± 0.29	0.37	0.60
T <sub>1/2</sub> (hr)	4.73 ± 0.83	4.50 ± 1.95	3.77	3.59
AUC (μg·hr/ml)	6.14 ± 5.77	4.09 ± 2.12	2.73	3.84
Urinary recovery rate (0-24 hr, %)	17.8 ± 11.2	24.4 ± 14.5	28.0 ± 12.4	45.8 ± 15.9

— : Not tested \* referred from NAKAJIMA<sup>4</sup>

事の影響については、結論的なことは言えない。

排泄に関して若年者群の成績と比較すると、高齢者群で尿中排泄の時間的な遅れがみられており、高齢者群の潜在的腎機能障害による排泄遅延が血中濃度半減期の延長に影響を与えていると思われる。薬物の血中濃度半減期は、排泄速度と分布用量に規定されるが、経口剤の場合、遅れて吸収されてくる薬物の影響も、見かけ上、血中濃度半減期の延長と捉えられることになる。これらのことも重なりあって、高齢者では血中濃度半減期の延長、AUC の増加が見られたものと思われる。

症例間のバラツキを無視して、平均値で見ると、高齢者では T<sub>max</sub> の遅延、T<sub>1/2</sub> の延長、AUC の増大、尿中回収率の低下がみられた。高齢者における吸収、排

泄双方の遅延が反映されていると見られるが、排泄遅延の影響が、より大きく血中濃度に反映されていると言える。

体内動態の検討成績を子細にみると、以上の結果であるが、その臨床的意味は、もう少し単純に捉えることができる。すなわち、少なくとも明らかな肝・腎障害のない 70 歳台後半の高齢者群においては、若年者群よりは高い血中濃度推移を示す例が多いが、1 回投与で見ると、副作用の危惧されるほどの高い血中濃度を示す例は見られなかった。しかし、血中濃度半減期の延長は明らかであり、服用後 12 時間目には若年者群の約 2 倍の値を示しており、連用にあたっては、充分な注意が必要であろう。

## 文 献

- 1) NABER KG, SORGEL F, GUTZLER F, and BARTOSIK-WICH B: *In vitro* activity, pharmacokinetics, clinical safety and therapeutic efficacy of enoxacin in the treatment of patients with complicated urinary tract infections. *Infection* 13: 219~224, 1985
- 2) LJUNGBERG B, NILSSON-EHLE L: Pharmacokinetics of antimicrobial agents in the elderly. *Rev Infect Dis* 9(2): 250~264, 1987
- 3) 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 熊野克彦, 恒田礼子, 金山淳子: 新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 の体液内濃度測定法。 *Chemotherapy* 36 (S-9): 137~142, 1988
- 4) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 保田 隆, 渡辺泰雄, 田井 賢: T-3262 の臨床第 1 相試験。 *Chemotherapy* 36 (S-9): 158~180, 1988
- 5) 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
- 6) VISWANTHAN CY, WELLING PG: Food effects on drug absorption in the elderly. In *Drug and Nutrition In The Geriatric Patient* (ed. bn ROED, A) pp. 47~70, Churchill Livingstone. New York, 1984
- 7) 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
- 8) 稲松孝思, 深山牧子, 加藤明彦: 高齢者における新マクロライド; Ru-28965 の体内動態。 *Chemotherapy* 36 (S-4): 184~189, 1988
- 9) ISRAILI ZA, WENGER J: Aging, gastrointestinal disease and response to drug. In *JARVIC LF, GREENBLATT DJ, HARMAN D (eds): Clinical pharmacology and the aged patient*. New York, Press, 1981

## PHARMACOKINETICS OF T-3262 (A NEW ORAL PYRIDONE-CARBOXYLIC ACID) IN AMBULATORY ELDERLY PATIENTS

TAKASHI INAMATSU, MAKIKO FUKAYAMA, AKIHIKO KATO  
and MASAHARU OOURA

Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital  
35-2 Sakae-cho Itabashi-ku Tokyo 173, Japan

We determined the pharmacokinetics of T-3262 (a new oral pyridone-carboxylic acid) in 10 ambulatory elderly patients without apparent renal or hepatic injury.

T-3262 at 150 mg was administered to 5 elderly patients (mean age 80.8 years, mean body weight 42.1 kg) in a fasting state, and to 5 patients (mean age 77.0 years, mean body weight 54.5 kg) after a meal. Serum and urinary concentrations were determined by bioassay and HPLC.

In a fasting state, the simulated time of the maximum concentration ( $T_{max}$ ) was 1.63 h. The maximum concentration ( $C_{max}$ ) was 0.66  $\mu\text{g/ml}$ , and the serum half life ( $T_{1/2}$ ) was 4.73 h. The area under the curve (AUC) was 6.14  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . The urinary recovery in 24 h was 17.8%. After a meal,  $T_{max}$  was 2.93 h,  $C_{max}$  was 0.45  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}$  was 4.50 h, AUC was 4.09  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , and the urinary recovery in 24 h was 24.4%.

In comparison with reported data for healthy young adult volunteers, higher levels and longer duration of drug concentration were obtained in the ambulatory elderly patients. This suggest that impaired absorption and delayed urinary excretion yielded a similar peak value and sustained duration of the drug concentration in the elderly group.