

老年者における S-1108 の体内動態の検討

寺本信嗣・福地義之助・長瀬隆英・折茂 肇
東京大学老年病学教室*島田 馨
東京大学医科学研究所感染症研究部

65 歳以上の老年者（65～91 歳：平均 76.5 ± 7.4 歳）における S-1108 単回投与時の体内動態、カルニチン（CRN）排泄について検討した。

最高血中濃度（Cmax）は、投与後 2 から 6 時間に認められ、100 mg 投与群で $0.56 \sim 2.16 \mu\text{g/ml}$ （平均 $1.12 \pm 0.61 \mu\text{g/ml}$ ）、150 mg 投与群で $0.56 \sim 2.23 \mu\text{g/ml}$ （平均 $1.47 \pm 0.65 \mu\text{g/ml}$ ）であった。血中消失半減期（ $T_{1/2\beta}$ ）は、100 mg 投与群で $1.27 \sim 3.38 \text{ hr}$ （平均 $2.27 \pm 0.83 \text{ hr}$ ）、150 mg 投与群で $1.27 \sim 1.49 \mu\text{g/ml}$ （平均 $1.39 \pm 0.10 \text{ hr}$ ）であった。これらの成績は、Cmax は健常成人とはほぼ同等であったが、 $T_{1/2\beta}$ は延長する傾向にあった。従って、血中濃度の上から本剤投与にあたり老年者では、投与間隔に配慮する必要があると考えられる。

カルニチン動態の検討では、150 mg 投与群では、血中に pivaloylcarnitine を検出し、投与後 4 時間までの尿中 CRN 総排泄量が増加したが、その後は漸減した。また、投与 3 時間後の血清中 acylcarnitine/free CRN 比は 100 mg 投与群で平均 0.38、150 mg 投与群で平均 0.27 であったことから、本剤投与による体内カルニチン減少の問題性は少ないと考えられた。そのほか、今回使用した 10 例には明かな副作用を認めず、単回投与では老年者においても安全と考えられた。

key words : S-1108, 老年者, 体内動態, カルニチン

近年、老年人口の増加と共に、老年者の慢性疾患が増加し、老年者の感染症治療の機会が著しく増加している^{1, 2)}。しかしながら老年者では、生理的な腎機能の低下や、体構成成分の変化を背景に薬物の吸収、排泄は健常成人とは異なることが知られており、抗菌剤投与にあたり、その薬物動態の把握と安全性の確認が求められる³⁻⁵⁾。

S-1108 は塩野義製薬(株)研究所で開発されたエステル型の新しいセフェム系経口抗菌剤で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して高い抗菌活性を有することが示されている⁶⁻⁹⁾。

本剤は、ピバロイルオキシメチル基を有するため、代謝物ピバリン酸の排出過程で体内カルニチンの減少が推測される¹⁰⁾。

そこで、今回 65 歳以上の老年者について、単回投与による血中濃度、尿中排泄を検討し、また、安全性の見地から、カルニチン（CRN）の動態についても

検討を加えたので報告する。

I. 対象と方法

1. 被検者

被検者は、Table 1 に示す東大病院老人科入院中の老年者 10 名で、年齢 65～91 歳（平均 76.5 ± 7.4 歳）、身長 $145 \sim 167 \text{ cm}$ （平均 $157.9 \pm 6.9 \text{ cm}$ ）、体重 $34 \sim 66 \text{ kg}$ （平均 $50.9 \pm 8.4 \text{ kg}$ ）であった。被検者は、理学的検査、血液生化学検査に基づき本試験施行に問題がないと判定されたものである。試験に先立ち、被検者に薬剤の種類、薬理作用、副作用、試験内容の意義について十分に説明したのち、文書にて同意を得た。

2. 試験薬剤および投与法

試験薬剤は、1 錠中 S-1108 100 mg を含有する錠剤（Lot No. CP0017）、および 75 mg を含有する白色錠剤（Lot No. CP0016）を使用し、朝食 1

*〒113 東京都文京区本郷 7-3-1

Table 1. Backgrounds of the subjects in the S-1108 administration study

Subject No.	Dose	Name	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	100 mg	K. O.	91	50	152	35	1.2
2		T. Y.	82	51	151	33	1.9
3		K. U.	76	47	166	12	0.7
4		Y. K.	75	34	145	11	0.6
5		F. T.	65	49	160	37	0.9
Mean \pm S. D.			77.8 \pm 9.5	46.2 \pm 6.2	155 \pm 7.4	25.6 \pm 12.6	1.1 \pm 0.52
6	150 mg	T. I.	85	55	162	14	0.9
7		H. F.	77	60	154	14	0.9
8		T. Y.	74	66	167	18	0.8
9		H. T.	71	54	165	9	0.6
10		Z. O.	69	44	158	18	1.0
Mean \pm S. D.			76.9 \pm 6.3	55.8 \pm 8.1	161 \pm 4.6	15.6 \pm 3.71	0.8 \pm 0.15

時間後に水 100 ml とともに服用させた。

3. 濃度測定

全例、投与前および投与後 1 時間、2 時間、3 時間、6 時間、8 時間、24 時間に末梢静脈血より約 4 ml 採血し、採血後直ちに血清に分離し、 -80°C で凍結保存した。全検体の処理が終了後この血清中の S-1006 濃度を測定した。

尿は、投与開始 0 から 4 時間、4 から 8 時間、8 から 12 時間、12 から 24 時間に分けて採取し、採取後直ちに 5 ml を -80°C で凍結保存した。また、各時間毎の尿量を記録した。

S-1006 の濃度測定は、*E. coli* 7347 を検定菌として Trypto-Soy Agar 培地を用いた帯培養法による Bioassay 法および高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法にて行なった。HPLC 法は、モデル HP 1090 M (横川電機) を用いて行ない、血清の場合は、固定相として Cosmosil 5 C 18、移動相として 50 mM PBS (pH 6)/2 mM Tetraoctyl ammonium bromide in $\text{CH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (9 : 4 : 3) を用い、室温下 265 nm の検出波長で測定した。また、尿の場合は固定相として Nucleosil 5 C 18、移動相として 50 mM PBS (pH 6)/2 mM Tetraoctyl ammonium bromide in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ (68 : 20 : 8) を用いた。

カルニチン (CRN) の測定は、free CRN, total CRN とともに Enzyme radioimmunoassay 法で、pivaloylcarnitine は HPLC 法にて測定した。また、acylcarnitine を total CRN と free CRN との差で

あると定義し、acylcarnitine および acylcarnitine/free CRN 比を計算した。

II. 成績

1. S-1108 の体内動態

S-1108 100 mg および 150 mg 投与時の血清中濃度の推移、尿中排泄率を Table 2 および Table 3 に示した。100 mg 投与の場合の血清中濃度は、投与後 1 時間で、十分検出されなかった 1 例を除いて $0.11 \sim 0.51 \mu\text{g/ml}$ (平均 $0.25 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$) であった。その後全例で増加し、投与後 2 時間で平均 $0.57 \mu\text{g/ml}$ 、3 時間で平均 $0.85 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間で平均 $0.86 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 2)。150 mg 投与の場合は、投与後 1 時間で、検出されなかった 1 例を除いて $0.09 \sim 0.92 \mu\text{g/ml}$ (平均 $0.33 \pm 0.39 \mu\text{g/ml}$) であった。その後全例で増加し、投与後 2 時間で平均 $1.06 \mu\text{g/ml}$ 、3 時間で平均 $1.20 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間で平均 $0.64 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 3)。

これらの成績をワンコンパートメントモデルによって解析し、算出された体内薬物動態の parameter を Table 4 に示す。100 mg 投与の場合、最高血中濃度 (C_{max}) は $1.12 \pm 0.61 \mu\text{g/ml}$ 、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は $4.0 \pm 1.87 \text{ hr}$ 、血中半減期 $T_{1/2\beta}$ は $2.27 \pm 0.83 \text{ hr}$ であった。一方、150 mg 投与の場合、 C_{max} は $1.47 \pm 0.65 \mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} は $4.0 \pm 1.87 \text{ hr}$ 、 $T_{1/2\beta}$ は $1.39 \pm 0.10 \text{ hr}$ であった。

尿中排泄率は、100 mg 投与群で 4 例、150 mg 投与群で 5 例検討した。0 から 24 時間で、100 mg 投

Table 2. Serum concentrations and urinary excretion of S-1108 after the 100 mg dose

Subject No.	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Urinary excretion (0~24 h)(%)
	0	1°	2°	3°	6°	8°	24°	
1	0	0.11	1.18	2.16	1.66	0.94	—	26.2
2	0	0.11	0.21	0.64	1.11	0.85	0.12	11.5
3	0	<0.05	<0.05	0.07	0.92	0.26	<0.05	27.1
4	0	0.51	0.87	0.84	0.41	0.24	—	—
5	0	0.47	0.55	0.56	0.21	0.10	<0.05	24.0
Mean	0	0.25	0.57	0.85	0.86	0.48	<0.05	22.2
\pm		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm		\pm
S. D.		0.22	0.46	0.78	0.58	0.39		7.25

Table 3. Serum concentrations and urinary excretion of S-1108 after the 150 mg dose

Subject No.	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Urinary excretion (0~24 h)(%)
	0	1°	2°	3°	6°	8°	24°	
6	0	0.09	0.21	0.39	1.22	0.50	—	19.7
7	0	0.92	1.87	1.93	0.47	0.14	—	30.5
8	0	0.40	2.23	1.84	0.40	0.09	—	34.6
9	0	<0.05	0.06	0.41	0.56	0.16	—	20.8
10	0	0.10	0.92	1.42	0.53	0.16	—	21.4
Mean	0	0.33	1.06	1.20	0.64	0.21	—	25.4
\pm		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm		\pm
S. D.		0.39	0.97	0.75	0.33	0.16		6.71

Table 4. Pharmacokinetic parameters of S-1108 after the 100 mg and 150mg dose

Dosage parameter	No.	100 mg						150 mg					
		1	2	3	4	5	Mean \pm S. D.	1	2	3	4	5	Mean \pm S. D.
C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)		1.11	0.56	0.92	2.16	0.87	1.12 \pm 0.61	1.93	1.43	1.22	2.23	0.56	1.47 \pm 0.65
T _{max} (hr)		6.0	3.0	6.0	3.0	2.0	4.0 \pm 1.87	3.0	3.0	6.0	2.0	6.0	4.0 \pm 1.87
T _{1/2} (β) (hr)		3.38	1.82	1.27	2.09	2.79	2.27 \pm 0.83	1.38	1.48	1.49	1.27	1.33	1.39 \pm 0.10

与では 11.5~27.1% (平均 22.2 \pm 7.25%), 150 mg 投与では 19.7~34.6% (平均 25.4 \pm 6.71%) であった。

2. カルニチン動態

S-1108 投与 3 時間後の CRN の血清中濃度を Table 5 に示す。100 mg 投与群では, total CRN は 61.5~66.1 nmol/ml (平均 63.9 \pm 1.91 nmol/ml), free CRN は 31.9~62.2 nmol/ml (平均 49.2 \pm 13.0 nmol/ml) であり, acylcarnitine/free CRN 比は 0.03~0.92 (平均 0.38 \pm 0.39) であった。血中 pivaloylcarnitine は, 1 例でのみ認められ, 3.26

nmol/ml であった。しかし, free のピバリン酸は 1 例も検出されなかった。150 mg 投与群では, total CRN は 25.1~85.7 nmol/ml (平均 60.4 \pm 24.6 nmol/ml), free CRN は 23.5~59.2 nmol/ml (平均 46.4 \pm 14.6 nmol/ml) であり, acylcarnitine/free CRN 比は 0.07~0.45 (平均 0.27 \pm 0.18) であった。この群では, 全例で血中 pivaloylcarnitine が検出され, 平均 2.74 \pm 2.0 nmol/ml であった。また, 5 例中 1 例で free のピバリン酸が検出された。

尿中のカルニチン濃度の推移を Fig. 1 に示す。100 mg 投与群では, 2 例で検討し, total CRN は投与

Table 5. Serum concentrations of carnitine 3 hours after S-1108 administration

Dosage	No.	Case	Age (y)	Weight (kg)	Carnitine (n mol/ml)		Pivaloyl carnitine (n mol/ml)	Acyl/Free
					Total	Free		
100 mg	1	K. O.	91	50	64.4	62.2	—	0.03
	2	T. Y.	82	51	—	—	—	—
	3	K. U.	76	47	66.1	47.6	—	0.39
	4	Y. K.	75	34	63.6	54.9	—	0.16
	5	F. T.	65	49	61.5	31.9	3.26	0.92
	Mean ±SD		77.8 ± 9.5	46.2 ± 6.2	63.9 ± 1.91	49.2 ± 13.0	3.26	0.38 ± 0.39
150 mg	1	T. I.	85	55	54.6	41.7	1.32	0.31
	2	H. F.	77	60	82.0	57.5	1.82	0.43
	3	T. Y.	74	66	85.7	59.2	4.89	0.45
	4	H. T.	71	54	25.1	23.5	0.69	0.07
	5	Z. O.	69	44	54.7	50.3	4.97	0.09
	Mean ±SD		76.9 ± 6.3	55.8 ± 8.1	60.4 ± 24.6	46.4 ± 14.6	2.74 ± 2.00	0.27 ± 0.18

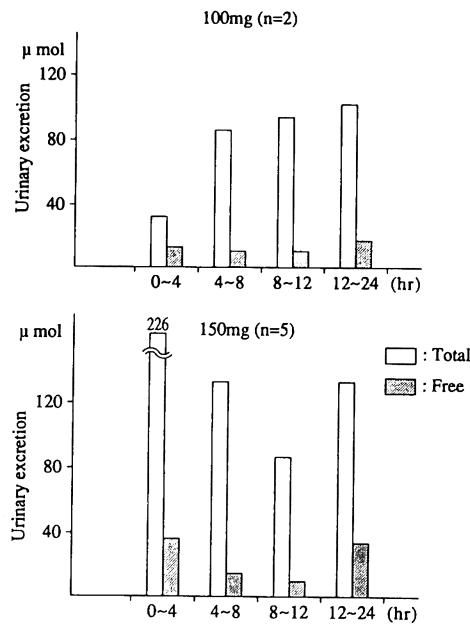


Fig. 1. Urinary excretion of carnitine after S-1108 administration

後0から4時間では平均 35.7 μ mol であり、その後、24 時間まで 86.3~103 μ mol で推移した。150 mg 投与群は、5 例で検討し、total CRN は投与後 0 から4 時間で最大濃度を示し、平均 226 μ mol であった。その後は 85~130 μ mol に減少した。

3. 安全性

今回検討した 10 例については S-1108 投与後、血圧、脈拍を初め理学的所見に異常所見はみられなかった。また、尿量の低下や精神症状、過敏症、消化器症状などの副作用は 1 例も認めなかった。

Ⅲ. 考 察

近年、老年人口の急速な増加とともに老年者に対する外来の抗菌剤投与の機会が著しく増加している^{1, 2)}。老年者では、生理的な加齢変化に基づく臓器機能低下とともに種々の基礎疾患をしばしば複数有しており、感染症の進展、重症度、また、薬剤に対する反応性は健常成人に比較して明かな差異がみられる。とくに、原因菌については、複数の菌が検出されることが多く、むしろ同定できないことのほうが多い。従って、治療にあたり広い抗菌スペクトラムを有する安全な抗菌剤の投与が求められる³⁻⁵⁾。

セフェム系の新しい経口抗菌剤である S-1108 は、グラム陰性、陽性菌に広い抗菌スペクトラムを有している⁶⁻⁹⁾。従って、呼吸器感染症をはじめとして老年者に対しても有用な薬剤と考えられ、今後、多くの老年者感染症に対して使用されると考えられる。しかし、老年者では、健常成人に比較して、栄養状態や体構成成分が変化するため、体内動態が異なる事が予想され、また、健常成人に現れない副作用が重篤に生ずる可能性が懸念される。そこで今回、S-1108 の老年者における体内動態と安全性を検討した。

その結果、薬物体内動態については、100 mg 投与、150 mg 投与いずれの場合も最高血中濃度は投与後 2～6 時間に認められ、それぞれ 0.56～2.16 $\mu\text{g/ml}$ (平均 1.12 $\mu\text{g/ml}$)、0.56～2.23 $\mu\text{g/ml}$ (平均 1.47 $\mu\text{g/ml}$) であった。これは、健常成人の検討で報告された各投与量の平均値 1.14 $\mu\text{g/ml}$ 、1.58 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ同等であった¹¹⁻¹³⁾。老年者では、lean body mass の減少、生理的な腎機能に低下などによって成人と同量の投与では血中濃度が高くなることが予測されたが、単回投与では必ずしも健常成人より高い血中濃度を示すわけではないと考えられた。しかし、Tmax の平均値はいずれも平均 4 時間で、健常成人の 1.81～2.2 時間¹¹⁻¹³⁾ に比較して延長していた。また、血中半減期は 150 mg 投与群では平均 1.39 時間で、ほぼ成人での報告¹¹⁻¹³⁾ と同等であったが、100 mg 投与群では平均 2.27 時間で延長していた。従って、成人と比較して Cmax に大差がなく、Tmax、 $T_{1/2\beta}$ が延長傾向にあることから、薬剤投与にあたり投与間隔に配慮する必要があると考えられる。さらに、これらの成績を個々に検討すると、Tmax、 $T_{1/2\beta}$ とともに、ばらつきが大きく、老年者においては体内動態における個人差が大きいことが示唆される。この要因については、今回の検討では、十分に言及できないが、Tmax、 $T_{1/2\beta}$ が延長してい

る症例では、消化管の薬物吸収面積の減少¹⁴⁾、胃内容排泄速度の低下¹⁵⁾、胃酸分泌の低下¹⁴⁾、消化器領域の血流低下¹⁶⁾などの生理的老化に伴う機能低下の影響が、より大きい可能性が考えられる。また、今回の血中濃度の測定は、単回投与の成績であるため、連日投与した場合の蓄積性の有無については言及できない。他の抗菌剤では、腎機能低下者において、 $T_{1/2}$ が延長し、尿中排泄率低下することが報告されているので、生理的に腎機能の低下のみられる老年者では、連日投与にあたり一層の配慮が必要と考えられる¹⁷⁻¹⁹⁾。従って、今後、老年者での有効性の検討とともに連日投与した場合の体内動態についても検討が求められる。

本剤は、ピバロイルオキシメチル基を有するため、代謝物ピバリン酸の排出過程で体内カルニチンの減少が推測される¹⁰⁾。近年、このようなピバリン酸をピバロイルオキシメチルとしてエステル側鎖の一部にもつ prodrug について、尿中カルニチン排泄の著増と血清カルニチンの低下が小児を中心に報告されている^{20, 21)}。カルニチンは、脂肪酸酸化機構に関与してミトコンドリア内で行われる β 酸化に必須の cofactor であり、全身的なカルニチン欠乏症において、Rye 症候群類似の症状を示すことが知られている^{22, 23)}。

今回の我々の検討でも、150 mg 投与群では全例に血中ピバロイルカルニチンを検出し、尿中カルニチン総排泄量も増加した。従って、ピバリン酸が、カルニチン抱合体として尿中に回収されていることが示唆される。しかし、血清中 acylcarnitine/free CRN 比は 100 mg 投与の場合、平均 0.38、150 mg 投与の場合、平均 0.27 であった。血清中 acylcarnitine/free CRN 比は、安全性の指標とされ、この比が、ほぼ正常域にあることから本剤単回投与では血中カルニチン、筋肉中カルニチン量への影響は小さいものと考えられる。また、尿中カルニチン排泄量も、150 mg 投与後 4 時間までが最も多く、以後は漸減していた。従って、本剤使用によって老年者においても高度の体内カルニチンの減少を招来する可能性は少ないと予測される。しかし、筋肉量の少ない老年者で、神経筋疾患や腎透析患者など他のリスクを有する患者については、慎重に投与する必要があると考えられる^{24, 25)}。

最後に、本剤によると思われる副作用は、1 例も認められず、少なくとも S-1108 単回投与では、平均年齢 76.5 歳の老年者においても、安全性に使用し得ることが確認された。

文 献

- 1) Schneider E L : Infectious diseases in the elderly. *Ann Intern Med* 98 : 395~400, 1983
- 2) LaCroix A Z, Lipson S, Miles T P, White L : Prospective study of pneumonia hospitalization and mortality of U. S. older people : the role of chronic conditions, health behaviors, and nutritional status. *Public Health Rep* 104 : 350~360, 1989
- 3) 島田馨 : 6. 特殊病態における化学療法. 高齢者. *日内会誌* 79 : 1641~1645, 1990
- 4) 福地義之助 : 老年者薬物療法のポイント 老人科診療必携 (折茂 肇, 福地義之助編集), p 28~31, 朝倉書店, 東京, 1989年
- 5) Moore R D, Smith C R, Lipsky J J, Melits E D, Lietman P S : Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 100 : 352~357, 1984
- 6) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S : S-1108, a new oral cephem : antibacterial activity. 29 th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Abstract No. 368, Huston, Sep. 17~20, 1989
- 7) Inoue M, Inoue E, Inoue K, Hamana K, Mitsunashi S : Antimicrobial activity of a new oral cephem S-1108. 30 th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Abstr. No. 662, Atlanta, Oct. 22~24, 1990
- 8) Goto S, Tsuji A, Miyazaki S, Matuda H : Antibacterial activity of S-1108, a new oral cephem antibiotic. 30 th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Abstr. No. 662, Atlanta, Oct. 22~24, 1990
- 9) 山口恵三 : II. 抗菌力. 第 40 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム S-1108 記録集 (齋藤 篤). p 17~80, 1992
- 10) Editorials : Carnitine deficiency. *Lancet* 335 : 631~632, 1990
- 11) Totsuka K, Uematsu T, Oguma T, Yoshida T, Mizojiri K, Matsuno S, Yamamoto S : Phase 5 clinical studies of S-1108 : safety and pharmacokinetics in a multiple administration study with special emphasis on the influence on carnitine body stores. *Antimicrob Agents Chemother* 36 : 762~768, 1992
- 12) Totsuka K, Shimizu K, Konishi M, Yamamoto S : Metabolism of S-1108, a new oral cephem antibiotics, and metabolic profiles of its metabolites in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 36 : 757~761, 1992
- 13) 柴孝也 : III. 吸収・分布・代謝・排泄. 第 40 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム S-1108 記録集 (齋藤 篤). p 81~126, 1992
- 14) Bayless T M : Malabsorption in the elderly. *Hosp Practice* 14 : 57~63, 1979
- 15) Moore J G, Tweedy C, Christian P E, Datz F L : Effect of age on gastric emptying of liquid-solid meals in man. *Dig Dis Sci* 28 : 340~344, 1983
- 16) Bender A D : The effect of increasing age on the distribution of peripheral blood flow in man. *J Am Geriatr Soc* 13 : 192~198, 1965
- 17) 松瀬 健, 福地義之助, 大内尉義, 飯島 節, 鳥羽研二, 山岡 実, 長瀬隆英, 折茂 肇 : Cefprozil の体内動態に関する臨床的研究. *基礎と臨床* 22 : 1781~1786, 1988
- 18) 寺本信嗣, 福地義之助, 長瀬隆英, 石田喜義, 東本有司, 須藤英一, 徐 中宇, 児玉 康幸, 寺本憲子, 折茂 肇 : Imipenem の老年者呼吸器疾患における体内動態の検討. *基礎と臨床* 24 : 8065~8072, 1990
- 19) 寺本信嗣, 福地義之助, 長瀬隆英, 折茂 肇 : 老年者慢性呼吸器感染症におけるシプロフロキサシンの体内動態および有効性の検討. *Jap J Antibiotics* 45 : 507~511, 1992
- 20) Melegh B, Kerner J, Bieber L L : Pivampicilline-promoted excretion of pivallycarnitine in humans. *Biochem Pharmacol* 20 : 3405~3409, 1987
- 21) Holme E, Greter J, Jacobson C E, Lindstedt S, Nordin I, Kristiansson B, Jodal U : Carnitine deficiency induced by Pivampicillin and Pivampicillinam therapy. *Lancet* ii : 469~472, 1989

- 22) Glasgow A M, Eng G, Engel A G : Systemic carnitine deficiency simulating recurrent Reye syndrome. *J Pediatr* 96 : 889~891, 1980
- 23) Matsuda I, Ohtani Y : Carnitine status in Reye and Reye-like syndromes. *Pediatr Neurol* 2 (2) : 90~94, 1986
- 24) 藤井良知 : Pivalic acid を側鎖にもつ β -lactam 系 prodrug の安全性について Carnitine 代謝との関連. *医薬ジャーナル* 26 (6) : 130~137, 1990
- 25) Cederblad G, Lindstedt S, Lundholm K : Concentration of carnitine in human skeletal muscle. *Clin Chem Acta* 53 : 311~321, 1974

Pharmacokinetics of S-1108 in the elderly

Shinji Teramoto, Yoshinosuke Fukuchi, Takahide Nagase and Hajime Orimo
Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, University of Tokyo
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

Kaoru Shimada
Department of Infectious Diseases, Institute of
Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Pharmacokinetics of S-1108 were investigated in the elderly. The serum Concentrations of S-1006 were determined after oral administration of 100 mg and 150 mg of S-1108 to ten aged subjects (mean age=76.5 \pm 7.4 years). In the 100 mg dose group, the maximal serum concentration was attained 2 to 6 hours after administration, and the mean value ranged from 0.56 to 2.16 μ g/ml (mean=1.12 \pm 0.61 μ g/ml). In the 150 mg dose group, the maximal serum concentration was attained 2 to 6 hours after administration, and the mean value ranged from 0.56 to 2.23 μ g/ml (mean=1.47 \pm 0.65 μ g/ml). Urinary recovery of S-1108 within 24 hours in the 100 mg dose group and in the 150 mg dose group was 22.2% and 25.4%, respectively. Thus, the maximal serum concentration of S-1006 in the elderly was nearly equal to that in the adult. However, the half life of S-1006 in the elderly was slightly longer than in the adult. This indicates that the administration intervals of the drug should be longer in the elderly than those in the young.

With regard to carnitine (CRN) metabolism, urinary recovery of CRN within 4 hours in the 100 mg dose group and in the 150 mg dose group was 35.7 μ mol and 226 μ mol, respectively. Serum concentration of CRN 4 hours after administration of 100 mg S-1108 and 150 mg S-1108 were 63.9 \pm 1.9 nmol/ml and 60.4 \pm 24.6 nmol/ml, respectively. Additionally, the ratio of acyl CRN to free CRN in serum in the 100 mg dose group and the 150 mg dose group was 0.38 and 0.27, respectively. It therefore appears that CRN body stores are little influenced by S-1108 administration even in the elderly. Moreover, no adverse reactions were observed in any of the subjects.