

プロドラッグ型経口用セフェム薬 ceferam pivoxil の高齢者における体内動態

稲松孝思・深山牧子

東京都老人医療センター感染症科*

(平成6年12月5日受付・平成7年1月18日受理)

Prodrug である経口用セフェム剤, ceferam pivoxil の高齢者における体内動態を検討した。明らかな肝・腎障害のない高齢者 5 例 (65~87 歳, 平均 78.2 歳, 男 2 例, 女 3 例) に本剤 100 mg を空腹時に経口投与し, 血中, 尿中の ceferam 濃度推移を bioassay にて測定した。ピーク値は服薬後 1~3 時間にあり, 0.72~1.9 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。1 症例では, 服薬後 2 時間目に初めて血中に出現したが, 消化管内移送の遅れによると推定された。服薬後 24 時間までの尿中回収率は, 13.7% であった。血中半減期は 1.4 時間, AUC は 5.18 $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$ 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, 高齢者では, 服薬後 2 時間までは同様の血中濃度を示すが, 以後は高い濃度が得られた。服薬後血中濃度がピークに達するまでは吸収の遅延と排泄の遅延が相殺しあって同様の血中濃度推移をとり, その後は排泄遅延の影響が明らかになった結果と推定された。また, 腸管エステラーゼによるプロドラッグの活性化が高齢者で遅延しているとしても, その影響は少ないと思われる。これらの成績から, 80 歳代の高齢者であっても, 常用量程度の用量であれば 1 日 2 回の投与に支障はないと言える。

Key words: セフェラム, ピボキシル, 高齢者, 体内動態, Pharmacokinetics

Ceferam pivoxil (CFTM-PI) は富山化学工業㈱総合研究所で開発されたエステル型経口用セフェム剤で, 経口投与後小腸から吸収されて腸管組織内の非特異的エステラーゼにより代謝されて ceferam (CFTM) となり抗菌作用を發揮する^{1,2)}。

高齢者においては, 潜在する腎機能障害に加えて体重も比較的軽量である等から, 薬物の体内動態が若年者とは異なる場合がある^{3,4)}。そこで今回, 高齢者における CFTM-PI の体内動態について検討し, あわせて小山らによる臨床第 I 相試験の成績⁵⁾と比較検討したので報告する。

I. 対象および方法

検討対象は 65~87 歳 (平均 78.2 歳) の高齢男性 2 例, 女性 3 例である。血清クレアチニン, BUN, GOT, GPT などは正常であるが, クレアチニンクリアランス (以下 Ccr) は 44.4~108.4 ml/min (平均 67.3

ml/min) であった。また, インドシアニンググリーン (以下 ICG) 負荷試験における 15 分停滞率は, 6.5~17.5% (平均 11.9%) であった (Table 1)。

CFTM-PI の投与方法は, 早期空腹時に約 100 ml の水とともに本剤 100 mg を服用させた。服薬後 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 時間後に採血し, 平行して 24 時間後までの採尿も行った。採取検体は, 血清分離後また, 尿はそのまま測定までの間 -80°C にて凍結保存した。以上の検討は対象の承諾を得たうえで行った。

血清および尿中の CFTM 濃度測定方法はバイオアッセイ法により行った。検定菌には *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 を, 培地には *Klebsiella* 用培地 (ポリペプトン 10 g, 肉エキス 5 g, ブドウ糖 1.5 g, 寒天 15 g, 蒸留水 1 l, pH 6.5~6.6) を用いるペーパーディスク法により行った。検量線は, 血清中濃度は保存血清で, 尿中濃度は 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で調整し

Table 1. Profile of ambulatory aged patients

Case no.	Age (year)	Sex	Body Weight (kg)	Ccr (ml/min)	Ht (%)	T.P. (g/dl)	ICG (15 min) (%)
1	80	M	37.0	44.4	34.3	6.4	6.5
2	87	M	47.0	49.2	33.7	6.4	12.0
3	82	F	49.5	51.8	36.8	6.6	11.0
4	65	F	72.0	108.4	41.1	7.8	17.5
5	77	F	39.0	82.5	36.5	6.2	12.5
Mean	78.2		48.9	67.3	36.5	6.7	11.9
±SE	3.7		6.2	12.3	1.3	0.3	1.8

* 東京都板橋区栄町 35-2

た。

また、薬動学的解析は、吸収に遅れがあるとした one-compartment open model を用いて行った。

II. 成 績

CFTM-PI の 100 mg 1 回服用後の血清中濃度の推移を Table 2, Fig. 1 に示した。血清中濃度のピーク値は服薬後 1~3 時間にみられ、0.72~1.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。症例 1~症例 4 の 4 例においては、服薬後 30 分から血中に検出されているが、症例 5 においては服薬後 2 時間までは血中に検出されなかった。5 例の平均血清中濃度を太い実線で示したが、ピーク値は服薬後 2 時間にあり以後血清中濃度は漸減した。

尿中濃度、尿中排泄率を Table 3, Fig. 2 に示した。尿中濃度の平均値のピーク値は、服薬後 2~4 時間で 75.74 $\mu\text{g/ml}$ を示し、24 時間までの累積尿中排泄率は 13.73% であった。

One-compartment open model に当てはめて得られたシミュレーションカーブを Fig. 3 に、薬動学的パラメーターを Table 4 に示した。T_{max} は 2.05 時間、C_{max} は 1.28 $\mu\text{g/ml}$ 、T_{1/2} は 1.41 時間、AUC は 5.18 h · $\mu\text{g/ml}$ であった。

今回の高齢者群の検討成績を第 I 相臨床試験における若年健常成人男子の公表成績にもとづいて比較した成績を Figs. 4, 5, Table 5 に示した。

III. 考 察

末梢血、尿中の薬物濃度には、薬物の消化管内移送、

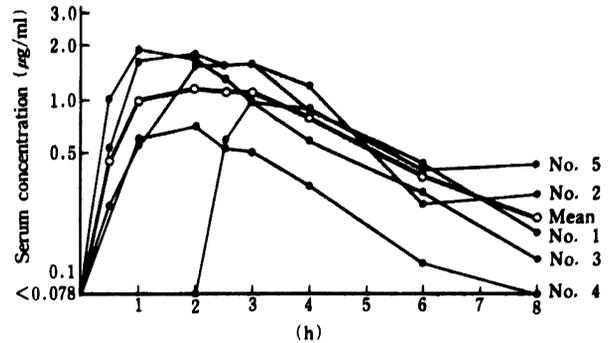


Fig. 1. Serum concentration of cefteram in the aged (cefteram-pivoxil 100 mg p.o.).

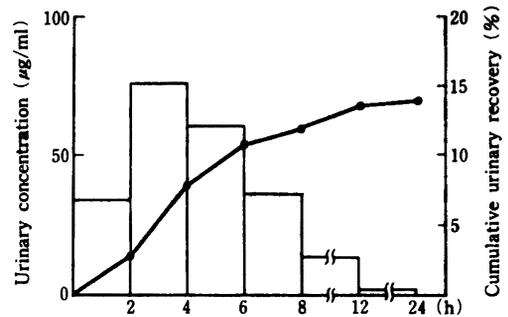


Fig. 2. Urinary excretion of cefteram in the aged.

Table 2. Serum levels of cefteram after a single oral administration of cefteram pivoxil under non-fasting conditions in aged patients

Time (h) Case no.	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)								T _{1/2} (h)	AUC (h · $\mu\text{g/ml}$)
	0.5	1.0	2.0	2.5	3.0	4.0	6.0	8.0		
1	0.56	1.7	1.75	1.6	1.6	0.9	0.43	0.18	0.89	5.63
2	0.25	0.57	1.6	1.6	1.6	1.2	0.26	0.3	1.69	8.50
3	1.05	1.9	1.7	1.4	1.0	0.6	0.3	0.125	1.17	5.85
4	NT	0.62	0.72	0.54	0.52	0.34	0.12	ND	0.89	2.49
5	ND	ND	ND	0.6	1.0	0.92	0.4	0.45	2.39	3.44
Mean	0.465	0.958	1.154	1.148	1.144	0.792	0.374	0.211	1.41	5.18
±SE	0.226	0.361	0.344	0.238	0.205	0.147	0.081	0.076	0.29	1.05

NT: not tested, ND: not determined (<0.078)

Table 3. Urinary excretion of cefteram after a single oral administration of cefteram pivoxil under non-fasting conditions in aged patients

Time (h) 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	26.1	63.8	53.1	NT	NT	NT	2.66	4.66	2.92	NT	NT	NT
2	42.8	141	60.1	80.3	23	0.9	2.35	7.61	2.58	0.37	1.5	0.37
3	21.5	36.5	9.4	2.7	1.5	0.2	4.64	5.37	1.4	0.59	0.25	0.22
4	76.8	120	60	8.1	1.4	0.1	4.15	4.68	2.28	0.61	0.34	0.09
5	ND	17.4	119	55.2	28.8	NT	0	0.97	7.97	2.93	4.12	NT
Mean	33.44	75.74	60.32	36.57	13.67	0.40	2.76	4.65	3.43	1.12	1.55	0.22
±SE	12.81	23.8	17.6	18.7	7.2	0.3	0.81	1.06	1.16	0.60	0.90	0.08

NT: not tested, ND: not determined (<0.07)

Table 4. Pharmacokinetic parameters of cefteram pivoxil after a single administration in aged patients

Case no.	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC (h · μg/ml)	Ka (h ⁻¹)	Kel (h ⁻¹)	Time lag (h)
1	1.61	1.58	0.89	5.63	0.78	0.78	0.29
2	1.27	2.82	1.69	8.50	0.41	0.41	0.36
3	2.06	1.21	1.17	5.85	1.96	0.59	0.33
4	0.71	1.72	0.89	2.49	0.78	0.78	0.44
5	0.76	2.92	2.39	3.44	2.68	0.29	1.98
Mean	1.28	2.05	1.41	5.18	1.32	0.57	0.68
±SE	0.26	0.35	0.29	1.05	0.43	0.10	0.33

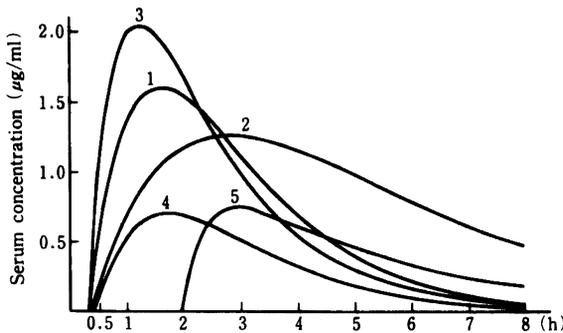


Fig. 3. Simulated concentrations of cefteram in serum (in the aged).

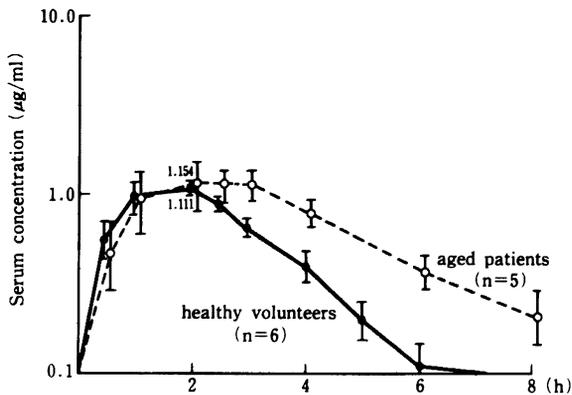


Fig. 4. Comparison of serum levels of cefteram after a single administration of 100 mg under fasting conditions between aged patients and younger healthy volunteers.

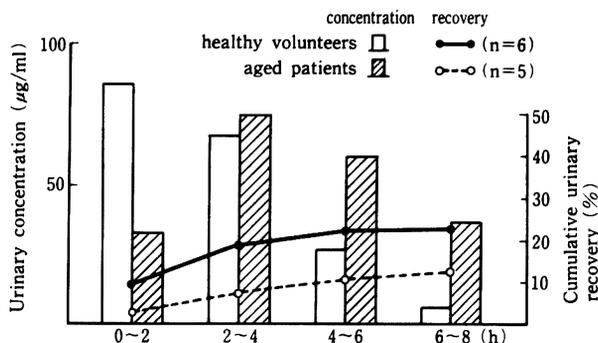


Fig. 5. Comparison of urinary levels and recovery of cefteram after a single administration.

Table 5. Comparison of subject and pharmacokinetic parameters between younger healthy volunteers and aged patients

	Aged patients	Healthy volunteers
Number	5	6
Age (year)	78.2	32.8
Body weight (kg)	48.9	61.8
T _{max} (h)	2.05	1.49
C _{max} (μg/ml)	1.28	1.11
Ka (h ⁻¹)	1.32	0.84
Kel (h ⁻¹)	0.57	0.84
T _{1/2} (h)	1.41	0.83
AUC (h · μg/ml)	5.18	3.59
Time lag (h)	0.68	0.30
Urinary recovery (%)	12.12	22.94

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⁴⁾、これらの濃度から経口剤の吸収を論議する際、多くの困難がある。加えて、CFTM-PI はエステル型経口用セフェム剤であり、腸管組織内の非特異的エステラーゼにより水解されて活性型の CFTM となって門脈血中に入り、肝組織を経て体循環に入り、主として腎から排泄される。このプロドラッグである点に加齢の影響をどのように受けるかが本稿の課題であるが、加齢の影響が各々の過程にどのように影響しているかの解析は容易ではない。

今回の高齢者 5 名に空腹時に CFTM-PI を投与した成績を、小山⁶⁾らの報告している若年男子成人ボランティアの成績と比較すると、以下の点が特徴的であった。① 個体差が大きい。ことに 1 例では服薬後 2 時間に初めて血中に出現した。② 平均値でみると服薬後 2 時間までの血清中濃度はほぼ同じ濃度推移である。③ 投与後 2 時間以降、高齢者で高い濃度推移を示す。④ 血中からほぼ消失していると思われる 12 時間までの尿中排泄率をみても高齢者で低値である。これらの成績を従来我々の検討してきた他の経口抗菌薬の体内動態検討成績と比較すると、cefixime⁷⁾、cefutibuten 空腹時投与の成績⁸⁾と類似する。すなわち、投与後 2、3 時間までは類似の濃度推移を示し、その後は高齢者でやや高く推移する。以下

おのおのの点について考察を加える。

まず個体差についてであるが、今回の成績について症例ごとに見てみると、濃度がもっとも低かった症例4は65歳の女性であった。1回の投与量は1.4 mg/kgであり、他の症例と比べ約1/2量であることが C_{max} 、AUCへ影響したものである。従来から指摘しているように^{3,4)}、抗菌薬の体内動態に明らかな加齢の影響が見いだされるのは70歳代後半に至ってからであり、60歳代における加齢の影響は小さいと思われる。65歳以上を高齢者と一括すると、かなり幅広い年齢層を含むことになり、加齢の影響を把握しにくくなる。従来からの我々の検討で、対象の平均年齢を70歳代後半になるように設定している理由はここにある⁹⁾。症例5では、服薬後2時間経ってから血中に薬物が出現していた。同様に吸収の遅れる例が従来からも時々経験されており、食後投与例に多い⁴⁾。服薬時の飲水を怠った例、食道裂孔ヘルニア、食道狭窄、寝たきり状態などの例に見られる。これらの病態は高齢者に多く、吸収遅延の主要な原因になっていると思われる。しかし本例は、陳旧性肺結核、慢性閉塞性肺疾患、心房細動に肺炎を合併して入院した80歳の男性であるが、明らかな消化管疾患はなく、寝たきりでもなく、吸収の開始が遅れた原因は不明であった。症例1, 2, 3はいずれも80歳代の日常生活能力の良好な症例である。若年者の成績と比較して、血中への出現はほぼ同様であった。ピーク値はCFTMの1日投与量は2.0~2.2 mg/kgであり若年者の1日投与量1.6 mg/kgと比べ多量であったことよりやや高いが、消失過程は遅延した。服薬後血中濃度がピークに達するまでは吸収の遅延と排泄の遅延が相殺しあって同様の血中濃度推移をとり、その後は排泄遅延の影響が明らかになった結果と思われる。しかし、血中濃度の立ち上がりからみて、腸管エステラーゼによるプロドラッグの活性化が高齢者で遅延しているとしても、その影響は、少ないと思われる。前述のごとく、時々見られる吸収遅延例の多くは消化管内移送の遅延によると思われる。

服薬後2時間以降の血中半減期を見ると、高齢者では1.7倍遅延している。従来からの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cefixim, ceftibuten, ニューキノロンであるtosufloxacin¹⁰⁾では、これよりもさらに血中半減期が遅延していた。今回の検討対象の中に65歳のCcrが若年者と変わらない症例が含まれていたため、半減期延長の程度が軽かったものと思われる。尿中回収率についてみると、高齢者群で回収率が低く、血中半減期の延長に寄与していると思わ

れる。高齢者では、BUN, Creatinineが正常であっても、腎機能障害が潜在していることは、従来から指摘してきた通りである^{3,4,11)}。

これらの成績から、本剤を高齢者に投与したとき、一部に消化管内移送の遅延によると思われる吸収遅延例があるが、プロドラッグであることによる吸収遅延の影響はあまりなく、血中濃度の持続は主として潜在する腎機能の低下によると言える。以上高齢者における本剤の体内動態について述べたが、本剤の安全性、蓄積性から考えて、80歳代の高齢者であっても、常用量程度の用量であれば1日2回の投与に支障はないと言える。

文 献

- 1) 才川 勇, 田井 賢, 杉本由美子, 今泉弘之, 竹田憲治, 貞木 浩: β -ラクタム系抗生物質の薬学的研究。第21報。Pivaloyloxymethyl(6R, 7R)-7-[(Z) 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl) methyl]-3-cephem-4-carboxylate (T-2588) の代謝について。その1。薬学雑誌 106: 466~477, 1986
- 2) 才川 勇, 他: β -ラクタム系抗生物質の薬学的研究。第22報。Pivaloyloxymethyl(6R, 7R)-7-[(Z) 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl) methyl]-3-cephem-4-carboxylate (T-2588) の代謝について。その2。薬学雑誌 106: 478~490, 1986
- 3) 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剤の領域 1: 389~393, 1985
- 4) 稲松孝思, 深山牧子, 増田義重: 高齢者感染症における経口抗菌薬。Pharma Medica 10(3): 168~173, 1992
- 5) Ljungberg B, Nilsson-Ehle I: Pharmacokinetics of antimicrobial agents in the elderly. Rev. Infect. Dis. 9(2): 250~264, 1987
- 6) 小山 優, 中川圭一: T-2588 の臨床第I相試験。Chemotherapy 40: 56~76, 1987
- 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, 大浦正晴, 島田馨, 佐野靖之, 宮本康文: 経口用セフェム剤7432-Sの基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 37 (S-1): 217~230, 1989
- 9) 稲松孝思, 深山牧子, 加藤明彦, 西永正典: 高齢者における肝排泄型抗生剤cefoperazoneの体内動態の検討。Chemotherapy 37: 1200~1204, 1989
- 10) 稲松孝思, 深山牧子, 加藤明彦, 大浦正晴: 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。Chemotherapy 36 (S-9): 181~186, 1988
- 11) 加藤明彦, 深山牧子, 稲松孝思, 力丸 徹: 老年者におけるクレアチニンクリアランス推定式の検討。日老医誌 25: 503~507, 1988

Pharmacokinetic study on an oral cefem prodrug (cefteram pivoxil) in the aged

Takashi Inamatsu, Makiko Fukayama, Akihiko Kato
and Masanori Nishinaga

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

We investigated the *in vivo* kinetics of cefteram pivoxil, an oral prodrug cephem antibiotic preparation, in elderly subject. Five elderly subjects (65–87 years of age, average age of 78.2, two males and three females) with no apparent hepatic or renal dysfunction were administered 100 mg oral doses of cefteram under fasting conditions, and changes in cefteram concentration in blood and urine were determined by bioassay. Peak values were obtained 1–3 hours after the administration, with concentrations ranging from 0.72 to 1.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$. In one subject, cefteram first appeared in the blood two hours after administration, but we believe this was due to a delay in transport within the gastro-intestinal tract. The recovery rate from urine up to 24 hours after administration was 13.7%. The drug's half-life in blood was 1.4 hours, and its AUC was 5.18 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$. The blood concentration values in the elderly subjects were the same as the reported values from a group of young volunteers for up to two hours after administration, but higher concentrations were observed in the elderly subjects thereafter. We believe that delays in absorption and excretion after administration of the drug work to cancel each other out, resulting in similar changes in blood concentration until the peak value is attained, but thereafter the effects of delayed excretion become evident. We also believe that the effect in the elderly is smaller than in younger volunteers because activation of the prodrug by esterases in the intestine is delayed. Based on these results, we believe that patients as old as 80 years old may be administered the drug twice a day, as long as normal doses are used.