

## 【臨床試験】

## 高齢者における faropenem sodium の体内動態ならびに安全性の検討

柴 孝也<sup>1)</sup>・加治木 章<sup>2)</sup>・原田 泰子<sup>2)</sup>・原田 進<sup>2)</sup>・高本 正祇<sup>2)</sup>・宮崎 三弘<sup>3)</sup>  
 小山 優<sup>4)</sup>・山田 陽介<sup>4)</sup>・千田 守<sup>4)</sup>・山本 俊信<sup>5)</sup>・鈴木 幹三<sup>5)</sup>・谷川原祐介<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>東京慈恵会医科大学内科学\*, <sup>2)</sup>国立療養所大牟田病院内科

<sup>3)</sup>株式会社日立製作所水戸総合病院内科, <sup>4)</sup>東京共済病院消化器内科・呼吸器科

<sup>5)</sup>名古屋市厚生院内科, <sup>6)</sup>慶應義塾大学医学部

(平成 14 年 7 月 1 日受付・平成 14 年 8 月 5 日受理)

新規ペネム系経口抗菌薬 faropenem sodium の市販後臨床試験として、入院中の患者で感染が確認された高齢者 (平均年齢 78.4 歳) 17 例を対象に FRPM 錠 150 mg を 1 回 1 錠, 1 日 3 回, 4~8 日間連続経口投与し、血漿中濃度の推移ならびに安全性を検討し、以下の結果を得た。

## 1. 薬物動態パラメータ

高齢者に本抗菌薬を投与した時の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$   $1.09 \pm 0.43 \mu\text{g/mL}$ ,  $T_{max}$   $2.29 \pm 1.16 \text{ h}$ ,  $T_{1/2}$   $2.42 \pm 3.09 \text{ h}$ ,  $AUC_{0-24}$   $5.03 \pm 2.57 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , 健常成人のパラメータと比較すると、 $C_{max}$  は低く、 $T_{max}$  および  $T_{1/2}$  は延長され、 $AUC_{0-24}$  はやや増加する傾向を示した。

## 2. 安全性

副作用は 17 例中 1 例に投与開始 7 日後に軽度の下痢が発現したのみであった。本抗菌薬との関連を否定されなかった臨床検査値異常変動は、GOT・GPT 上昇, GOT・GPT・ALP・BUN 上昇がそれぞれ 1 例に認められたがいずれも軽度であった。

**Key words:** faropenem sodium, 高齢者, 体内動態, 市販後臨床試験

Faropenem sodium (FRPM) は、サントリー株式会社と山之内製薬株式会社において開発された、世界初の経口用ペネム系抗菌薬である<sup>1)</sup>。本抗菌薬は、ペニシリン系およびセフェム系抗菌薬のもつ幅広い抗菌スペクトルおよび優れた安全性と、カルバペネム系抗菌薬がもつ強い抗菌力およびβ-ラクタマーゼに対する安定性を兼ね備えた、まったく新しいタイプの非エステル型として 1985 年に合成された<sup>2~5)</sup>。その後、各種非臨床試験成績から本抗菌薬の臨床的有用性が期待され、1989 年から臨床試験が開始され良好な有効性と安全性が示された<sup>6~11)</sup>。これらの成績から、1997 年 4 月に製造承認を取得、同年 6 月から発売された (ファロム<sup>®</sup>)。しかしながら、治験時の臨床試験において、高齢者における体内動態について詳細なる検討が行われていなかった。今回、内科領域感染症の明確な高齢者 (65 歳以上) を対象に、承認された用法・用量にて治療を行い、本抗菌薬の体内動態および安全性について検討したのでその成績を報告する。

## I. 対象および方法

1999 年 5 月より 2001 年 3 月の間に、国立療養所大牟田病院、株式会社日立製作所水戸総合病院、東京共済病院、名古屋市厚生院の 4 施設において、感染症が確認された入院高齢者を対象に検討を行った。あらかじめ、本抗菌薬の概要、試験の目的、方法などについて患者に説明を行い、文書による同意が得られた 65 歳以上の高

齢者 17 例に本抗菌薬を投与した。

対象患者の年齢は 66~90 歳 (平均年齢  $78.4 \pm 8.5$  歳)、そのうち男性は 10 例、女性は 7 例であり、病名は肺炎 6 例、慢性気管支炎の増悪 2 例、気管支拡張症感染 2 例、急性気管支炎 2 例、咽喉頭炎 2 例、陳旧性肺結核後の気道感染症 1 例、慢性呼吸器疾患の二次感染 1 例、そして膀胱炎 1 例の 17 例であった。重症度分類では軽度が 11 例、中等度が 6 例であった。承認された用法・用量に従い、投与開始日は FRPM 150 mg 1 回 1 錠 1~3 回投与、翌日より感染症の改善が確認されるまで FRPM 150 mg 1 回 1 錠を 1 日 3 回投与、投与最終日は FRPM 150 mg を朝 1 回のみ投与した。投与期間は 4~8 日、総投与量は 1.35~3.3 g であった。

感染症の存在を確認するために、投与前後に、CRP、体温、喀痰の有 (量、質) 無および投与開始前の細菌学的検査を実施した。なお、本試験の目的は FRPM の体内動態ならびに安全性の検討であるため、治療効果判定は除外した。

## 1. FRPM 血漿中濃度の測定

試験開始後に感染症の改善を認めた後、採血を最終投与日の本抗菌薬投与前、朝食後本抗菌薬 1 錠投与 1, 2, 3, 4, 6, 10, 24 時間後に真空採血管 (ヘパリン添加済) にて行い、遠心分離後 -20℃ に凍結保存した。FRPM

Table 1. Serum levels of faropenem sodium (150 mg po)

Case no.	Age (y)	Gender	W (kg)	Concentration in plasma ( $\mu\text{g/mL}$ ) (h)										$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{\text{max}}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	Kel (1/h)	$\text{AUC}_{0-24}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )
				bef	1	2	3	4	6	10	24							
1	83	M	39.7	0.30	0.30	1.50	1.40	1.20	0.50	0.10	ND	1.5	2	1.68	0.41	7.55		
2	85	F	62.2	ND	0.60	0.60	0.80	0.90	0.30	ND	ND	0.9	4	1.26	0.55	4.25		
3	89	M	44.5	ND	0.20	0.30	1.00	1.60	0.80	0.20	ND	1.6	4	2.00	0.35	8.10		
4	87	F	34.5	ND	0.70	0.70	0.50	0.30	0.10	ND	ND	0.7	1	1.29	0.54	2.65		
5	90	M	*	0.20	0.30	0.60	0.90	0.80	0.50	0.20	0.10	0.9	3	14.00	0.05	7.10		
6	86	F	41.0	0.10	0.80	1.20	1.00	0.70	0.30	0.10	ND	1.2	2	2.52	0.27	5.90		
7	87	M	41.0	0.10	1.30	1.60	1.20	0.80	0.40	0.10	ND	1.6	2	1.98	0.35	7.45		
8	84	F	32.0	ND	1.20	1.00	0.60	0.20	ND	ND	ND	1.2	1	0.63	1.10	3.10		
9	77	M	47.0	0.10	0.40	0.80	1.00	1.20	0.80	0.30	ND	1.2	4	2.97	0.23	9.15		
10	70	F	38.0	ND	0.50	0.40	0.40	0.30	0.50	0.10	ND	0.5	1	1.72	0.40	4.15		
11	66	M	42.6	ND	0.50	1.50	1.80	1.30	0.40	ND	ND	1.8	3	1.18	0.59	6.95		
12	70	F	49.4	ND	0.10	0.40	0.40	0.02	ND	ND	ND	0.4	2	1.00	0.69	1.20		
13	72	M	39.3	0.40	1.20	1.30	1.10	1.00	0.50	0.10	ND	1.3	2	1.79	0.39	7.70		
14	80	M	60.6	ND	0.20	0.20	0.40	0.60	0.40	ND	ND	0.6	4	3.42	0.20	2.90		
15	71	F	46.0	ND	0.90	0.60	0.50	0.30	0.20	ND	ND	0.9	1	2.29	0.30	3.05		
16	68	M	57.1	ND	0.70	0.50	0.30	0.10	ND	ND	ND	0.7	1	0.86	0.80	1.65		
17	68	M	71.5	ND	ND	1.50	0.80	0.20	ND	ND	ND	1.5	2	0.50	1.39	2.60		
Mean $\pm$ SD	78.4 $\pm$ 8.5		46.7 $\pm$ 10.9	0.07 $\pm$ 0.12	0.58 $\pm$ 0.40	0.86 $\pm$ 0.48	0.83 $\pm$ 0.41	0.69 $\pm$ 0.46	0.34 $\pm$ 0.25	0.07 $\pm$ 0.09	0.01 $\pm$ 0.02	1.09 $\pm$ 0.43	2.29 $\pm$ 1.16	2.42 $\pm$ 3.09	0.51 $\pm$ 0.34	5.03 $\pm$ 2.57		

ND: <0.1  $\mu\text{g/mL}$ , \* not done

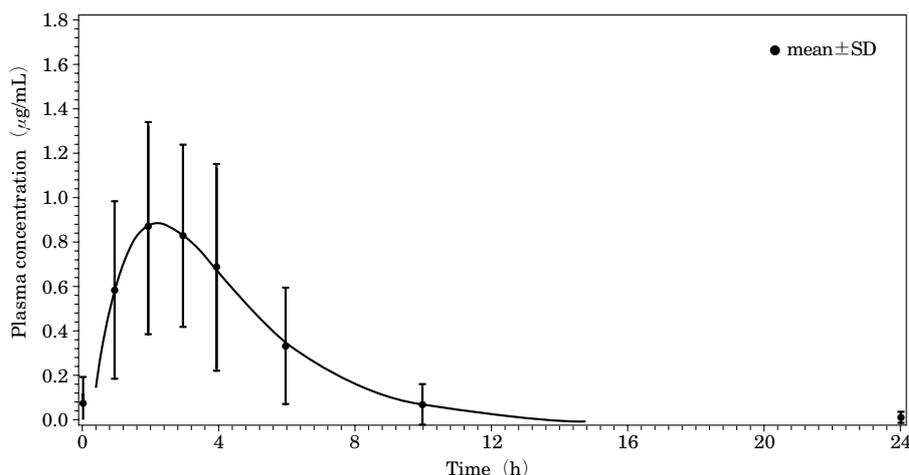


Fig. 1. Mean plasma concentration (symbols) and predicted (line) versus time profile of faropenem sodium following multiple oral doses.

血漿中濃度は、三菱化学ビーシーエルに依頼し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法により測定した。それら測定値をもとに、台形法にもとづくノンコンパートメント解析により  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $Kel$ ,  $AUC_{0-24}$ , クリアランス, 分布容積を計算した。

## 2. 安全性の検討

試験期間中間診により随時自覚症状による有害事象を検討するとともに投与前後に、血液学的検査 (白血球数, 赤血球数, 血小板数, 白血球分画) と血液化学的検査 (GOT, GPT, ALP, BUN, クレアチニン) および尿検査 (尿蛋白, 尿糖, 尿ウロビリノーゲン) を実施し、有害事象および臨床検査値異常変動について本抗菌薬との関連性を検討した。

## II. 成績

### 1. FRPM 血漿中濃度 (Table 1)

FRPM 150 mg 投与の 17 例は平均年齢 78.4 歳であり、平均血漿中濃度は投与前 (早朝空腹時);  $0.07 \pm 0.12 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 投与 1 時間後;  $0.58 \pm 0.40 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 2 時間後;  $0.86 \pm 0.48 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 3 時間後;  $0.83 \pm 0.41 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 4 時間後;  $0.69 \pm 0.46 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 6 時間後;  $0.34 \pm 0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 10 時間後;  $0.07 \pm 0.09 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 24 時間後;  $0.01 \pm 0.02 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。 $C_{max}$  は  $1.09 \pm 0.43 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $T_{max}$  は  $2.29 \pm 1.16 \text{ h}$ ,  $T_{1/2}$  は  $2.42 \pm 3.09 \text{ h}$ ,  $Kel$  は  $0.51 \pm 0.34 \text{ h}$ ,  $AUC_{0-24}$  は  $5.03 \pm 2.57 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ , クリアランスは  $48.1 \pm 34.4 \text{ L}/\text{h}$ , 分布容積は  $127.4 \pm 110.8 \text{ L}$  であった。

なお, Fig. 1 に各時点の平均血漿中濃度より, 血漿中濃度予測曲線を示した。

### 2. 安全性の検討 (Table 2)

17 例のうち 5 例において有害事象が認められたが, そのうち, 本抗菌薬との関連性が否定できないものは 3 例 (17.6%) であった。その内訳は, 投与開始 7 日後に認められた軽度の下痢 1 例, および臨床検査値異常変

動として GOT・GPT 上昇 1 例, GOT・GPT・ALP・BUN 上昇 1 例であった。程度はいずれも軽微であり試験中止症例はなく, 無処置にて回復した。

今回の試験では効果判定は行わなかったが, 投与前後に CRP が測定された 16 例中 12 例で CRP 値の改善が認められた。また, 150 mg を 1 回 1 錠, 1 日 3 回の 4 ~ 8 日投与で感染症は改善し, 血漿中濃度は全例で測定された。

## III. 考 案

本抗菌薬は既存のペニシリン系およびセフェム系抗菌薬と違うペネム環を基本骨格に有する新規  $\beta$ -ラクタム薬である。

本抗菌薬は緑膿菌を除く好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌・陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し, 特に *Enterococcus faecalis* を含む好気性グラム陽性菌や *Bacteroides* 属などの嫌気性に対して従来のセフェム系抗菌薬に比し, 優れた抗菌力を有している<sup>12)</sup>。また, 各種細菌が産生する  $\beta$ -ラクタマーゼに対して安定である<sup>5,13)</sup>。

健常成人男子を対象とした第 I 相試験では, 150 mg 空腹時単回投与の場合,  $C_{max}$ ;  $2.36 \pm 1.01 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $T_{max}$ ;  $0.96 \pm 0.46 \text{ h}$ ,  $T_{1/2}$ ;  $0.76 \pm 0.14 \text{ h}$ ,  $AUC_{0-24}$ ;  $3.95 \pm 2.06 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 。300 mg 食後単回投与の場合,  $C_{max}$ ;  $4.25 \pm 1.58 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $T_{max}$ ;  $2.08 \pm 0.49 \text{ h}$ ,  $T_{1/2}$ ;  $1.01 \pm 0.22 \text{ h}$ ,  $AUC_{0-24}$ ;  $9.75 \pm 4.63 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  と報告されている<sup>6)</sup>。また, 健常成人における食事による影響の検討は, 本抗菌薬 300 mg を食後に単回投与したとき,  $T_{max}$  は約 1 時間延長することが示されている<sup>7,8)</sup>。

しかし, 高齢者においては, 本抗菌薬 300 mg の食後投与成績の報告しかなく<sup>6)</sup>, 通常使用されている 1 回 150 mg 投与での体内動態に関する検討が行われていなかったため, 今回内科領域の感染症を確認した高齢者 (65

Table 2. Patients profiles

Case no.	Age Gender	Diagnosis	Severity	B. T. (°C)	CRP (mg/dL)	Dosage		Adverse event		
						Duration (days)	Total (g)	symptoms	severity	causal relationship
1	83 M	Laryngopharyngitis	mild	37.2 ↓ 37.2	4.7 ↓ 5.7*	6	2.25	none		
2	85 F	Laryngopharyngitis	mild	36.4 ↓ 36.1	0.3 ↓	5	1.8	none		
3	89 M	Pneumonia	mild	36.2 ↓ 36.6	0.6* ↓ 0.1	7	2.55	abnormal neutrophils abnormal lymphocyte abnormal basophils	mild mild mild	none none none
4	87 F	Pneumonia	mild	38.9 ↓ 36.7	4.7 ↓ 0.5	8	3.15	vomiting diarrhea heartburn	mild mild mild	none unknown none
5	90 M	Acutely exacerbated chronic bronchitis	mild	38.1 ↓ 36.7	4.74* ↓ 2.52*	4	1.35	none		
6	86 F	Infection in bronchiectasis	mild	37.0 ↓ 37.0	1.54* ↓ 0.11	8	3.3	none		
7	87 M	Infection in bronchiectasis	mild	36.4 ↓ 36.2	6.07* ↓ 0.39	8	2.25	none		
8	84 F	Exacerbated chronic bronchitis	moderate	38.0 ↓ 36.8	6.13* ↓ 0.83*	6	2.1	none		
9	77 M	Pneumonia	moderate	37.5 ↓ 37.0	0.87* ↓ 1.5*	7	2.25	none		
10	70 F	Respiratory tract infection due to late effects of old pulmonary tuberculosis	mild	37.7 ↓ 36.5	10.78* ↓ 7.58*	7	2.85	none		
11	66 M	Pneumonia	mild	36.1 ↓ 35.9	2.57* ↓ 0.86*	5	1.95	injuries from falling (right eyebrow and right knee)	mild	none
12	70 F	Secondary infection to chronic respiratory disease	mild	35.9 ↓ 36.0	0.95* ↓ 0.44	4	1.5	none		
13	72 M	Acute bronchitis	moderate	37.2 ↓ 36.8	6.12* ↓ 0.33	5	1.65	none		
14	80 M	Pneumonia	moderate	38.5 ↓ 37.5	19.41* ↓ 22.44*	6	2.1	increased GOT increased GPT	mild mild	probably not related
15	71 F	Cystitis	mild	36.7 ↓ 36.8	0.63* ↓ 0.68*	4	1.5	none		
16	68 M	Pneumonia	moderate	37.2 ↓ 36.8	4.94* ↓ 3.98*	6	2.1	none		
17	68 M	Acute bronchitis	moderate	38.2 ↓ 36.8	17.88* ↓ 10.25*	5	1.8	increased GOT increased GPT increased ALP increased BUN	mild mild mild mild	probably not related

歳以上) 17例を対象として、血漿中濃度の測定ならびに安全性の検討を行った。

今回の成績を健常成人 300 mg 食後投与時の成績と比較すると、 $T_{max}$  は健常成人より若干の延長する傾向であった。また、 $T_{1/2}$  は健常成人より2倍以上長くなっていた。

また、高齢者に 300 mg を食後投与した場合、 $T_{max}$  は  $3.17 \pm 1.27$  h、 $T_{1/2}$  は、 $1.61 \pm 0.53$  h であり、本試験成績と比較し前者の値はやや大きく後者の値はやや小さかった。しかし、健常成人に比べると、どちらの値も大きいことから、高齢者では吸収がやや遅れ、緩やかに消失することが示された。また、 $AUC_{0-24}$  および  $T_{1/2}$  は健常成人の値のそれぞれ約 1.3 倍と 3.2 倍であった。

内科領域の感染症の代表的原因菌である *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli* に対する本抗菌薬の  $MIC_{80}$  はそれぞれ  $0.20 \mu\text{g/mL}$ ,  $0.025 \mu\text{g/mL}$ ,  $0.78 \mu\text{g/mL}$ ,  $0.20 \mu\text{g/mL}$ ,  $0.78 \mu\text{g/mL}$  である<sup>13)</sup>ことから考えると、本抗菌薬の高齢者に対する承認用法用量 150 mg を 1 回 1 錠、1 日 3 回で内科感染症に対し十分な有効性が得られることが推測された。

小児用ドライシロップを含む承認時までの臨床試験において認められた副作用は 2,764 例中 163 例 (5.9%)、その内訳は下痢 81 件 (2.9%)、軟便 23 件 (0.8%)、過敏症状 22 件 (0.8%)、腹痛 19 件 (0.9%)、などと報告されている<sup>14)</sup>。

また、臨床検査値の変動としては、GPT 上昇 69 件 (3.6%)、GOT 上昇 46 件 (2.4%)、好酸球増多 48 件 (2.7%) などが認められたと報告されている<sup>14)</sup>。今回の試験でも、副作用は 17 例中 1 例 (5.8%) に軽度の下痢が認められたのみであり、その他本抗菌薬との関連性を否定できない臨床検査値の異常変動として GOT・GPT 上昇 1 例、GOT・GPT・ALP・BUN 上昇 1 例が認められたが、承認時までにすでに報告されている項目であった。

高齢者では、一般的に心拍出量減少による臓器血流低下からの吸収の遅延・代謝能低下・排泄能低下や血中アルブミン減少による蛋白結合率低下等体内動態が変化することが知られており、適応に際し十分な検討が必要といわれているが、今回の体内動態の解析結果から本抗菌薬は、高齢者に対する承認用法用量 150 mg 1 回 1 錠、1 日 3 回投与で高齢患者の内科領域感染症における代表的原因菌の  $MIC_{80}$  を越える血漿中濃度の上昇が得られた。また、24 時間後には 1 例を除き検出限界以下まで低下し、薬剤の体内への蓄積は認められなかったことなどから、高齢者の内科領域における軽症から中等度までの感染症に対して安全性の高い薬剤と考えられた。

#### IV. 結 語

入院中の患者で感染が確認された高齢者 17 例に FRPM 150 mg を 1 回 1 錠、1 日 3 回、4~8 日間連続

経口投与し、血漿中濃度ならびに安全性を検討したが、開発時に検討された高齢者の成績と同様に、第 I 相試験の報告にある健常成人の成績に比べ  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , AUC は延長あるいは増加するやや異なる成績であった。しかし、高齢者でも内科領域感染症の代表的原因菌の  $MIC_{80}$  を越える血漿中濃度の上昇が得られ、24 時間後には 1 例を除き検出限界以下まで低下し、体内への蓄積は認められなかった。

有害事象については、重篤なものは認められず、承認時までの臨床試験で報告された内容とほぼ同様のものであった。

一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用が発現しやすいといわれているが、本試験の結果を含め、FRPM が腎排泄型の薬剤であることから、腎機能に配慮することは必要であるが、FRPM 150 mg 1 日 3 回投与は、高齢者の内科領域の軽症から中等度までの感染症に有用で、かつ安全性の高い抗菌薬であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 齋藤 篤, 國井乙彦: 第 41 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. SY 5555, 東京, 1993
- 2) Ishiguro M, Iwata H, Nakatsuka T, et al: Novel 2-chiral substituted penems. Synthesis and activity of a new orally active penem SUN 5555. 26 th ICAAC, Abstract No.1284, New Orleans, 1986
- 3) Rylander M, Nord C E, Norrby S R: Comparative in vitro activity of the new oral penem ALP-201 against aerobic and anaerobic bacteria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 8: 919~914, 1988
- 4) Nishino T, Maeda Y, Ohtsu E, et al.: Studies on penem antibiotics II. in vitro activity of SUN 5555, a new oral penem. J Antibiotics 42: 977~988, 1989
- 5) 安達栄樹, 石黒正路, 西原達郎, 他: 新規ペネム誘導体 SUN 5555 の  $\beta$ -ラクタマーゼ活性阻害機構. 日本抗菌薬学会第 107 年会要旨: 4 E 1011-1, 京都, 1987
- 6) 高本正祇, 原田泰子, 石橋凡雄, 他: 呼吸器感染症に対する SY 5555 の基礎的・臨床的検討. 日化療会誌 42 (S-1): 375~380, 1994
- 7) 中島光好, 植松俊彦, 吉長孝二, 他: 新規ペネム系経口抗菌薬 SY 5555 の第 I 相臨床試験. 日化療会誌 41: 1277~1292, 1993
- 8) 柴 孝也, 前沢浩美, 吉川晃司, 他: SY 5555 に関する臨床的検討. 日化療会誌 42 (S-1): 325~330, 1994
- 9) 斎藤 厚, 齋藤 玲, 島田 馨, 他: 細菌性肺炎に対する SY 5555 と cefotiam hexetil の薬効比較臨床成績. 日化療会誌 42 (5): 616~638, 1994
- 10) 守殿貞夫, 荒川創一, 熊本悦明, 他: 複雑性尿路感染症に対する SY 5555 と Cefotiam-hexetil の二重盲検比較試験. 西日本泌尿器科 56: 300~319, 1994
- 11) 荒田次郎, 石橋康正, 渡辺晋一, 他: 浅在性化膿性疾患に対する SY 5555 と Cefaclor の二重盲検比較試験. 日化学会誌 42: 740~760, 1994
- 12) 松崎 薫, 西山貴子, 長谷川美幸, 他: Faropenem および各種抗菌薬の臨床分離株に対する  $MIC$  および  $MBC$ . Jpn. J. Antibiotic 52: 431~438, 1999
- 13) 井上栄子, 三橋 進: 新規経口ペネム薬 SY 5555 の細菌学的検討. 日化療会誌 42 (S-1): 1~12, 1994

- 14) 斎藤 厚, 守殿貞夫, 荒田次郎, 他: ペネム系抗生物質の意義—Faropenem を中心として—. *Jap. J. Antibiotics* 50: 579~590, 1997

### A study on the pharmacokinetics and safety of faropenem sodium in elderly patients

Takaya Shiba<sup>1)</sup>, Akira Kajiki<sup>2)</sup>, Yasuko Harada<sup>2)</sup>, Susumu Harada<sup>2)</sup>,  
Masaki Takamoto<sup>2)</sup>, Mitsuhiro Miyazaki<sup>3)</sup>, Masaru Koyama<sup>4)</sup>, Yosuke Yamada<sup>4)</sup>,  
Mamoru Senda<sup>4)</sup>, Toshinobu Yamamoto<sup>5)</sup>, Mikizo Suzuki<sup>5)</sup>  
and Yusuke Tanikawara<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>Jikei University School of Medicine, Department of Internal Medicine, 3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

<sup>2)</sup>National Omuta Hospital, Department of Internal Medicine

<sup>3)</sup>Hitachi Ltd., Mito General Hospital, Department of Internal Medicine

<sup>4)</sup>Tokyo Kyosai Hospital, Departments of Internal Medicine, Digestive System Diseases, and Respiratory System Diseases

<sup>5)</sup>Koseiin Medical Welfare Center, Department of Internal Medicine

<sup>6)</sup>School of Medicine, Keio University

A new penem oral antibacterial agent, faropenem sodium, was orally administered to 17 elderly hospitalized patients, whose ages averaged 78.4 years, with a confirmed infection at a dose of one tablet (150 mg) 3 times a day for 4–8 consecutive days, as part of a postmarketing clinical trial. Changes in blood concentration and its safety were studied and the following results below obtained.

#### 1. Pharmacokinetic parameters

Pharmacokinetic parameters in elderly patients were  $C_{\max}$   $1.09 \pm 0.43 \mu\text{g/mL}$ ,  $T_{\max}$   $2.29 \pm 1.16 \text{ h}$ ,  $T_{1/2}$   $2.42 \pm 3.09 \text{ h}$  and  $\text{AUC}_{0-24}$   $5.03 \pm 2.57 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ . Compared to healthy adult volunteers, a low  $C_{\max}$  and extended  $T_{\max}$  and  $T_{1/2}$  were found together with a trend toward slightly increased  $\text{AUC}_{0-24}$ .

#### 2. Safety

Only 1 of the 17 patients experienced any side effects, symptoms of slight diarrhea. Slight abnormalities in laboratory test results with a possible positive relationship to this drug included elevated GOT and GPT in 1 patient and elevated GOT, GPT, ALP, and BUN in another. These changes were minimal in both cases.