

【臨床試験】

Doripenem の健康高齢者における第 I 相臨床試験

中島 光好¹⁾・瀬底 正吾²⁾・尾熊 隆嘉³⁾¹⁾株式会社浜松シーピーティー研究所*²⁾医療法人社団新風会丸山病院³⁾塩野義製薬株式会社新薬研究所

(平成 17 年 1 月 11 日受付・平成 17 年 3 月 28 日受理)

65 歳以上の健康な男子志願者 6 例を対象に、新規注射用カルバペネム系抗菌薬 doripenem (DRPM) の第 I 相臨床試験(薬物動態試験)を行った。投与は 1 回 250 mg の単回投与(0.5 時間点滴静注)とし、加齢が DRPM の薬物動態に及ぼす影響を別途実施した健康成人男子(非高齢者)の成績と比較することにより検討した。併せて、高齢者における DRPM の安全性の評価を行い、以下の成績を得た。

高齢者と非高齢者との間で消失半減期、AUC および全身クリアランスに有意差が認められたものの、その差は大きなものではなく、平均血漿中濃度推移には高齢者と非高齢者との間に大きな差は認められなかった。

副作用は認められなかった。

以上の成績より、DRPM 250 mg の単回投与時の体内動態に加齢による影響はほとんどないと考えられ、高齢の感染症患者に対しても、非高齢者と同様の用法・用量で使用可能で、安全性にも問題のないことが示唆された。

Key words: carbapenem, doripenem, phase I clinical study, elderly, healthy volunteer, pharmacokinetic

Doripenem (DRPM) は、塩野義製薬株式会社研究所で合成された新しい注射用カルバペネム系抗菌薬である。本薬は、好気性および嫌気性のグラム陽性、陰性菌(緑膿菌を含む)に対して広範囲の抗菌スペクトルを有している。さらに、本薬は他のカルバペネム系抗菌薬と同様に *Stenotrophomonas maltophilia* 等の産生するメタロ型 β ラクターマーゼ以外の β ラクターマーゼに安定である。また、各種動物の腎デヒドロペプチダーゼ I に対しても、imipenem, meropenem より安定であり、各種動物の体内動態において良好な血漿中濃度および各組織への移行が認められた。

健康成人男子(非高齢者)を対象とした第 I 相試験(125~1,000 mg 単回投与)において、本薬の忍容性が確認され、Cmax, AUC 等における線形性が認められた。消失半減期は約 1 時間、未変化体としての尿中排泄率は投与後 24 時間で約 75% であった。また、1 回 500 mg および 1,000 mg 1 日 2 回(12 時間ごとに 11 回 6 日間)の反復投与試験においても、消失半減期および尿中排泄率は単回投与試験と同様であり、蓄積傾向は認められず、1 日量として 2,000 mg までの忍容性が確認されている。また、第 II 相および第 III 相試験において、本薬の有効性および安全性も確認されている。

一方、高齢者では各種基礎疾患や加齢に伴う臓器障害が背

景にあるため、薬物動態が非高齢者と異なる可能性が指摘され、「抗菌薬臨床評価のガイドライン²⁾および「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン³⁾において、高齢者における有効性および安全性の確認が要求されている。さらに、本薬は高齢者ならびに腎機能の低下した感染症患者へも投与されることが予想され、本薬が主に腎臓より排泄される薬剤である¹⁾ことを考慮すると、高齢者においてより安全で適切な用法・用量を設定するための情報を得ることが必要である。

以上のことから、今回、高齢の感染症患者に対する本薬の、より安全で適切な用法・用量に関する判断材料を得ることを目的として、65 歳以上の高齢男子志願者を対象に、1 回 250 mg 単回投与(0.5 時間点滴静注)時の、血漿および尿中薬物濃度を測定し、非高齢者における成績と比較することにより加齢が薬物動態に及ぼす影響を検討した。

I. 対象と方法

本試験は、平成 9 年 4 月 1 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」を遵守し、医療法人社団新風会丸山病院で、倫理委員会の承認を受けた後、2002 年 2 月に実施した。

1. 被験者

本試験の目的、試験内容、試験参加による危険性、試験参加は被験者の自由意思であること、試験の途中辞退は随時可能であること等、治験参加の同意を得るために GCP で定める内容について十分な説明をした後に被験者から同意を取得し、スクリーニング検査、皮内反応検査の結果、被験者として適格であると判断された 6 例を対象とした。

2. 投与量、試験方法

DRPM は、250 mg (力価) パイアルを用いた。被験者 1 人当たり 1 パイアルを 100 mL の日局生理食塩液に溶解し、0.5 時間かけて点滴静注した。

試験実施前に皮内反応検査が陰性であることを確認した。被験者には、スクリーニング検査時から事後検査時まで、食事、飲料、他薬剤の使用、喫煙、運動等について、治験責任医師の指示に従うよう指導した。治験薬投与前日の入院時から投与終了後の退院までは治験責任医師または治験分担医師の管理下においた。また、投薬終了 7 日後に事後検査を行った。

3. 検査項目

1) 被験者特性

スクリーニング時(治験薬投与開始 14 日前から 7 日前までの間)には、生年月日、性別、身長、体重、Body mass index (BMI)、既往歴、現病歴、除外基準の各項目等について調査した。治験薬投与前日には、身長、体重、BMI、既往歴、現病歴(スクリーニング時から治験薬投与前日までの間に発現した症状)、除外基準の各項目、皮内反応検査の結果等について調査した。

2) 薬物動態

血漿中濃度：投与開始前、投与開始後 0.5 時間(点滴終了時)、1、2、4、6、8、12 および 24 時間目に採血し、遠心分離(4、3,000 rpm、15 分間)後、血漿(抗凝固薬：ヘパリン)をただちに -80 にて凍結保存した。24 時間後の採血は DRPM の残存を確認する目的で設定した。

尿中濃度：投与開始直前に排尿して尿を出し切った後、0~2、2~4、4~6、6~8、8~10、10~12 および 12~24 時間の蓄尿を行い、尿量を測定後、一部を -80 にて凍結保存した。投与開始後 12 時間から 24 時間の蓄尿は DRPM の残存を確認する目的で設定した。

測定は、塩野義製薬株式会社研究所で Bioassay 法(検定菌に *Escherichia coli* 7437 を用いる Band-culture 法)により実施した。各検体における定量限界は血漿中濃度で 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、尿中濃度で 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

3) 安全性の項目および評価基準

以下の項目について、記載の時点に観察・検査した。

①自覚症状・他覚所見：治験薬投与前日、治験薬投与開始前、治験薬投与開始後(自覚症状：随時、他覚所見：0.5、2 時間後)治験薬投与終了翌日および事後検査時(治験薬投与終了 7 日後)

②理学的検査(体温、呼吸数、血圧、脈拍数)：治験薬投与開始前、治験薬投与開始後(血圧、脈拍数のみ：0.5、2 時間後)治験薬投与終了翌日および事後検査時(治験薬投与終了 7 日後)

③臨床検査：治験薬投与開始前、治験薬投与終了翌日および事後検査時(治験薬投与終了 7 日後)

④血液学的検査(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分類、血小板数)

⑤生化学的検査(AST、ALT、乳酸脱水素酵素、ALP、ロイシンアミノペプチダーゼ、 γ グルタミルトランスペプチダーゼ、総ビリルビン、BUN、Cr)

⑥血清電解質(Na、K、Cl)

⑦尿検査[早朝尿を使用：蛋白、糖、ウロビリノゲン、潜血、沈渣(尿蛋白または尿潜血が陽性の場合にのみ実施)、尿中 Cr(24 時間蓄尿で実施し、24 時間内因性 Ccr を算出)]

評価基準は以下のとおりであった。

①自覚症状・他覚所見：有害事象(症状)の有無を確認した。

②臨床検査：各検査項目の生理的変動の範囲および臨床的な意義を考慮して異常変動の有無を判定した。異常変動「あり」と判定した項目を有害事象(臨床検査値)とした。

有害事象(症状・臨床検査値)が認められた場合には、有害事象が消失あるいは正常値または投与前値に復するまで可能な限り追跡調査を行い転帰を確認した。

有害事象(症状・臨床検査値)の程度は、「軽度(特別な処置を必要とせず、治験薬の継続投与が可能)」、「中等度(何らかの処置により、治験薬の継続投与が可能)」、「高度(治験薬の投与中止が必要)」に、転帰は、「消失(正常化)」、「改善」、「不変」、「その他」に分類した。因果関係は、「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連なし」、「関連不明」に分類し、「関連なし」以外を治験薬による副作用(症状、臨床検査値)とした。

4. 薬物動態の解析

被験者ごとの血漿中の DRPM 濃度および各測定時点における平均血漿中濃度に対し、台形法により治験薬投与開始後 24 時間までの AUC を算出し、投与量と AUC から全身クリアランス(CL_T)を算出した。また、点滴終了時の実測値を C_{max} とした。さらに 2 コンパートメントモデルを用いた解析を行い、消失半減期[$T_{1/2}(\beta)$]を算出した。尿中の DRPM 濃度を測定し、各被験者ごとに尿中濃度データと尿量より、治験薬投与開始から 24 時間後までの累積尿中排泄率(Fe)を算出し、 CL_T との値から尿中排泄クリアランス(CL_R)を算出した。以上の各パラメータについて平均値および標準偏差を算出した。また、非高齢者の値(単回投与試験における 250 mg 投与時)に対する平均値の差の検定を、有意水準両側 5% とする t 検定により行った。

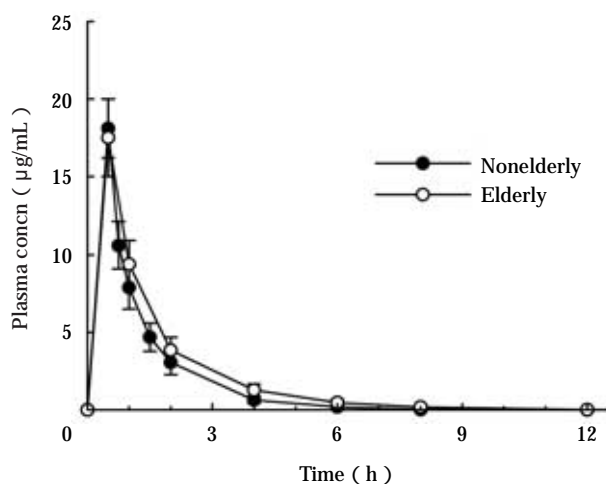
Table 1. Plasma DRPM in elderly volunteers after single intravenous infusion

Volunteer No.	Plasma concentration ($\mu\text{g/mL}$)								
	Before	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
1	N.D.	17.4	8.39	3.69	1.22	0.43	0.17	N.D.	N.D.
2	N.D.	19.3	11.1	5.19	1.75	0.84	0.37	0.08	N.D.
3	N.D.	14.1	7.10	2.84	0.77	0.24	0.09	N.D.	N.D.
4	N.D.	14.9	9.07	3.92	1.55	0.47	0.16	N.D.	N.D.
5	N.D.	20.2	9.85	3.18	0.87	0.35	0.12	N.D.	N.D.
6	N.D.	19.0	10.9	4.27	1.51	0.50	0.18	N.D.	N.D.
Mean		17.5	9.40	3.85	1.28	0.47	0.18	0.01	
SD		2.5	1.53	0.83	0.39	0.20	0.10	0.03	

N.D.: < 0.06 $\mu\text{g/mL}$

Table 2. Pharmacokinetic parameters of DRPM in elderly volunteers after single intravenous infusion

Volunteer No.	Dose: 250 mg					
	$C_{\text{max}}^{\text{a}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC^{b} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$\text{CL}_{\text{r}}^{\text{c}}$ (L/h)	$T_{1/2}$ () (h)	Fe^{d} (%)	$\text{CL}_{\text{r}}^{\text{e}}$ (L/h)
1	17.4	24.34	10.27	1.34	88.8	9.12
2	19.3	32.69	7.65	1.76	79.0	6.04
3	14.1	18.93	13.21	1.19	74.7	9.87
4	14.9	24.65	10.14	1.38	89.9	9.12
5	20.2	25.06	9.98	1.48	71.6	7.15
6	19.0	28.64	8.73	1.43	65.2	5.69
Mean	17.5	25.72	10.00	1.43	78.2	7.83
SD	2.5	4.62	1.87	0.19	9.7	1.77

^a C_{max} : observed at 0.5 h^b AUC: calculated by trapezoidal method^c CL_{r} : calculated by dose/AUC^d Fe: urinary recovery from 0 to 24 hours^e CL_{r} : urinary (renal) clearance estimated by $\text{CL}_{\text{r}} \times \text{Fe}/100$ Fig. 1. Plasma DRPM in elderly and nonelderly volunteers after single intravenous infusion (Mean \pm SD, n = 6)

II. 結 果

1. 被験者

本治験の被験者6例(全員男子)の年齢は66~69歳(平均67.2歳),体重は56.3~72.0 kg(平均63.4 kg),BMIは19.4~25.7(平均22.6)であった。また,投与開始前のいずれの検査項目においても,臨床上問題となるものはなかった。なお,被験者の Ccr は,90.9~161.8 mL/minであり,正常な腎排泄機能を示していた。

2. 薬物動態

1) 血漿中 DRPM 濃度の経時的推移

DRPM 250 mg の投与終了時点での血漿中濃度 (C_{max} に相当) は, 14.1~20.2 $\mu\text{g/mL}$ (平均 17.5 $\mu\text{g/mL}$) を示し, その後, 速やかに減少した (Table 1)。AUC は平均 25.72 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $T_{1/2}(\beta)$ は平均 1.43 h であった (Table 2)。

高齢者の血漿中濃度推移は, 非高齢者 [健康成人男子 6 例, 年齢 27~43 歳(平均 30.5 歳), 体重 58.5~78.0 kg (平均 65.1 kg)] におけるそれ (単回投与と試験における

Table 3. Comparison of pharmacokinetic parameters of DRPM between elderly and nonelderly volunteers after single intravenous infusion (n = 6)

		Dose: 250 mg					
		Cmax ^a ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ^b ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	CL _T ^c (L/h)	T _{1/2} (h)	Fe ^d (%)	CL _R ^e (L/h)
Elderly	Mean	17.5	25.72	10.00	1.43	78.2	7.83
	SD	2.5	4.62	1.87	0.19	9.7	1.77
Nonelderly	Mean	18.1	20.26	12.59	0.90	74.5	9.35
	SD	1.9	3.48	1.77	0.08	4.3	1.27
	p	0.648	0.0434	0.0332	0.000386	0.421	0.119
	t-test	N.S.	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.05	N.S.	N.S.

N.S.: not significant

^a Cmax: observed at 0.5 h^b AUC: calculated by trapezoidal method^c CL_T: calculated by dose/AUC^d Fe: urinary recovery from 0 to 24 hours^e CL_R: urinary (renal) clearance estimated by CL_T × Fe/100

Table 4. Cumulative urinary recovery of DRPM in elderly volunteers after single intravenous infusion

		Dose: 250 mg						
Volunteer No.	Cumulative urinary recovery (% of dose)							
	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h	
1	65.4	80.8	85.7	87.7	88.2	88.5	88.8	
2	54.0	69.9	75.1	77.7	78.0	78.4	79.0	
3	52.3	68.1	72.5	73.8	74.4	74.6	74.7	
4	65.3	82.4	86.8	88.7	89.4	89.6	89.9	
5	54.3	66.1	69.0	70.4	71.1	71.3	71.6	
6	45.0	59.8	62.2	64.4	64.8	65.0	65.2	
Mean	56.1	71.2	75.2	77.1	77.7	77.9	78.2	
SD	8.0	8.8	9.6	9.6	9.7	9.7	9.7	

250 mg 投与時¹⁾との間に大きな差は認められなかった (Fig. 1)。

高齢者の T_{1/2}(β) の平均値は 1.43 時間, 被験者ごとの値は 1.19 ~ 1.76 時間であり, 非高齢者の 0.90 時間と比べてやや大きい値を示し, 有意差が認められた (p = 0.0004)。また, 高齢者と非高齢者との間で, Cmax, Fe, CL_R については有意差は認められなかった (それぞれ p = 0.648, p = 0.421, p = 0.119) もの, AUC (25.72 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ vs. 20.26 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) および CL_T (10.00 L/h vs. 12.59 L/h) には有意差が認められた (それぞれ p = 0.0434, p = 0.0332, Table 3)。しかし, その差は大きいものではなかった。

なお, 各高齢者において投与 24 時間後には DRPM の残存は認められなかった。

2) 尿中 DRPM 濃度

高齢者の本薬剤投与開始から 24 時間までの累積尿中排泄率の平均値は 78.2% と, ほぼ非高齢者の平均値 74.5% に近い値であったが, その値は 65.2% から 89.9% とややばらつきがみられた (Table 4, Fig. 2)。

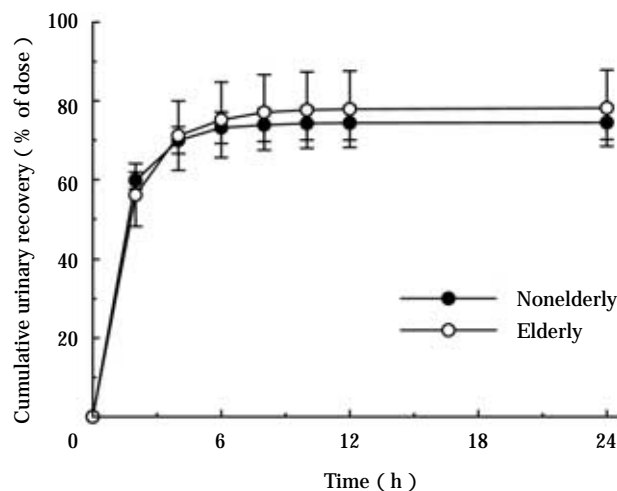


Fig. 2. Cumulative urinary recovery of DRPM in elderly and nonelderly volunteers after single intravenous infusion (Mean ± SD, n = 6)

3. 安全性

有害事象は, 鼻汁 (程度: 軽度) の 1 件のみであった。鼻汁は, 治験薬投与終了 4 日後に発現し感冒が疑われた。市販の総合かぜ薬を服用して発現後 12 時間目には症状が消失したことから, 治験薬の影響は考えにくく, 「関連なし」と判定した。

臨床検査値は, すべての項目において臨床的に問題となる変動は認められなかった。

III. 考察

本薬は高齢の感染症患者への投与も予想されることから, 今回, 高齢者を対象として薬物動態を確認し, 加齢が薬物動態に及ぼす影響を検討した。検討方法として, すでに実施された非高齢者を対象とした第 I 相試験 (125 ~ 1,000 mg 単回投与のうちの 250 mg のデータ)¹⁾と本治験で得られたデータを比較した。

対象にした被験者は66～69歳であり、 C_{cr} からは腎機能の正常な高齢者であった。DRPM 250 mgを0.5時間かけて点滴静注した時、高齢者と非高齢者(250 mg単回投与試験)との間で $T_{1/2}$ (β) (高齢者: 1.43時間 vs. 非高齢者: 0.90時間)、AUC(25.72 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ vs. 20.26 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)および CL_T (10.00 L/h vs. 12.59 L/h)に有意差が認められた(順に $p=0.0004$, $p=0.0434$, $p=0.0332$)。一般に高齢者では腎機能、肝機能が低下し薬物の消失が遅延することがあるとされている。本試験においては健康高齢者を対象としたものの、非高齢者と比較した場合には腎機能をはじめとする排泄機能の低下が考えられる。本試験において、 CL_R については非高齢者との間に有意な差は認められなかったものの高齢者で小さくなる傾向を示しており、また、肝クリアランスも低下していることが予想される。これらの結果として、AUC、 CL_T 、 $T_{1/2}$ (β)において有意な差が検出されたと考えられる。ただし、その差は大きいものではなく、また、 C_{max} 、 F_e 、 CL_R については有意差はみられず、平均血漿中濃度推移にも高齢者と非高齢者との間に大きな差は認められなかった。

このことから、高齢者におけるDRPMの体内動態は非高齢者に比べて血漿中からの消失が若干遅延する傾向がみられるものの、血漿中濃度推移に大きな違いはなく8時間後では十分低い濃度になっていることから、臨床的意味のある差はないことが示唆された。

本試験期間中に発現した有害事象は、治験薬投与終了4日後に報告された鼻汁(程度:軽度,因果関係:関連なし)の1件のみであり、市販薬(総合かぜ薬)を服用し、発現12時間後には症状は消失した。理学的検査(バイタ

ルサイン)および臨床検査値について臨床的に問題となる所見は認められなかった。

以上の結果から、腎機能低下のない高齢者においてもDRPMの血漿中からの消失に若干の遅延傾向がみられたが、非高齢者と比較して薬物動態に臨床的意味のある差は認められず、DRPM 250 mgの単回投与における本薬の加齢による影響はほとんどないと考えられる。また、安全性についても問題は認められなかった。

一般に、腎排泄型の薬物は、 C_{cr} による理論的用量設定が可能とされている⁴⁾。しかしながら、高齢者では臓器・身体機能の個人差が大きいことから、腎機能以外の要因(体内分布や代謝機能の変化)にも配慮して投与量・投与回数を検討することが望ましいと考えられる。なお、腎機能障害を有する患者での薬物動態に関しては、別に報告⁵⁾されている。

文 献

- 1) 中島光好,尾熊隆嘉: Doripenemの健康成人における第I相臨床試験。日化療会誌 53(Suppl 1) 104～123, 2005
- 2) 砂川慶介,山口恵三,柴 孝也,他: 抗菌薬臨床評価のガイドライン。日化療会誌 46: 410～437, 1998
- 3) 上田慶二,伊賀立二,海老原昭夫,他: 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」(平成5年12月2日薬新薬第104号厚生省薬務局新医薬品課長通知)。新薬臨床評価ガイドライン(日本公定書協会編), p. 171～175, 薬事日報社, 東京, 2004
- 4) 伊賀立二: 高齢者の薬の使い方と注意点。高齢者における薬用量の決め方とその理論的根拠。Medical Practice 19(臨時増刊) 244～248, 2002
- 5) 上原慎也,村尾 航,瀬野祐子,他: 腎機能障害患者におけるdoripenemの体内動態。日化療会誌 53(Suppl 1) 130～135, 2005

Phase I study of doripenem, a new carbapenem antibiotic for injection, in elderly volunteers

Mitsuyoshi Nakashima¹⁾, Shogo Sesoko²⁾ and Takayoshi Oguma³⁾

¹⁾Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology & Therapeutics,
40 3 Sukenobu-cho, Hamamatsu, Shizuoka, Japan

²⁾Medical Corporation Aggregate Shinpukai Maruyama Hospital

³⁾Developmental Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

We conducted a Phase I pharmacokinetic study of doripenem(DRPM), a new carbapenem antibiotic for injection, in 6 elderly male volunteers. DRPM was administered intravenously at a dose of 250 mg (0.5-hour single infusion) We studied the effects of aging on pharmacokinetic profiles of DRPM by comparison with data in another study in healthy nonelderly male volunteers. We also assessed the safety of DRPM in the elderly.

Significant differences observed in plasma half-life, AUC, and systemic clearance between the elderly and nonelderly were not great. The change in mean plasma DRPM concentration showed no great differences between groups.

No adverse drug reactions were observed.

We concluded that aging has little effect on pharmacokinetic profiles of DRPM after a single dose at 250 mg and thus the dosage and administration intended for the nonelderly also applies to the elderly people with no concern about DRPM safety.