

【原著・臨床】

小児感染症患者におけるクラリスロマイシンドライシロップの薬物動態の検討

坂田 英明¹⁾・安達のどか²⁾・辰野 欣司³⁾・砂川 慶介⁴⁾¹⁾ 目白大学保健医療学部*²⁾ 埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科³⁾ 大正製薬株式会社治験監査室⁴⁾ 北里大学大学院感染制御科学府 (医学専門家)

(平成 20 年 6 月 23 日受付・平成 20 年 12 月 19 日受理)

小児の上気道感染症患者を対象に、「クラリス®ドライシロップ 10% 小児用」の血清中薬物動態学的パラメータを算出することを目的とした臨床試験を実施し、以下の成績を得た。

6~10 歳 (7.3±1.6 歳) の上気道感染症患児 6 人に clarithromycin (CAM) 5 mg (力価) /kg を経口投与し、末梢静脈から経時的に 6 ポイント採血した。血清中 CAM および 14 位水酸化体代謝物 (M-5) の濃度は、電気化学検出-高速液体クロマトグラフィー (ECD-HPLC) により測定した。

全症例の平均血清中薬物動態学的パラメータは、CAM では $C_{max} = 1.05 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 3.54 \pm 1.14 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $T_{1/2} = 1.78 \pm 0.28 \text{ h}$ であり、M-5 では $C_{max} = 0.98 \pm 0.27 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty} = 5.37 \pm 1.68 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $T_{1/2} = 3.17 \pm 0.59 \text{ h}$ であった。

Key words: clarithromycin, dry syrup, pharmacokinetics, child

「クラリス®ドライシロップ 10% 小児用」(以下、本薬)は大正製薬株式会社が開発したマクロライド系抗菌薬であり、小児科領域、呼吸器科領域および耳鼻咽喉科領域の感染症治療において広く用いられている。clarithromycin(以下、CAM)などのマクロライド系抗菌薬は、強い抗菌作用のほかに、抗炎症作用¹⁾および免疫調整作用を併せもつ等の新作用が注目され、近年では幅広い研究がなされているが、その検討に際しては根拠となる薬物動態学パラメータが必要であるとともに、臨床現場におけるエビデンスに基づいた薬物治療を行う際にも患児の薬物動態の把握が重要と考える。

本薬は生体内吸収後に肝代謝酵素 CYP450 3A4 により代謝を受け、血中には CAM と 14 位水酸化体代謝物 ((14R)-14-hydroxy-CAM; 以下、M-5)²⁾を認める。

M-5 は、CAM とほぼ同等の抗菌活性を有する活性代謝物であり³⁾、本薬の治療効果を評価するには CAM のみならず M-5 も大きく寄与するため両者の薬物動態学パラメータの推移を把握する必要がある。

今回、小児感染症患児を対象とした本薬の薬物動態学的パラメータの算出を主目的とした製造販売後臨床試験(以下、本試験)を実施した。小児における薬物動態臨床試験については、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」(平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号課長通知)に示されているが、患児の侵襲的な苦痛と危険の最少化を基本として、患児からの採血を最少にするポピュレーション PK 法等

Table 1. Patient profile in pharmacokinetic study

Gender	Male	5
	Female	1
Age (yr)	Range	6 - 10
	Mean	7.3
	SD	1.6
Body weight (kg)	Range	17.4 - 36.9
	Mean	25.1
	SD	7.6
Diagnosis	Acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis	1
	Acute tonsillitis	4
	Acute exacerbation of chronic otitis media	1

が推奨されている。しかしながら CAM の場合は、薬物の吸収や組織への移行速度が個体間差で大きいことから、ポピュレーション PK 法では大きな被験者集団による検討でも正確な評価が得られがたいこと、および本薬の服薬年齢層が主に幼児から学童期患児であること等から、各患児から経時的に 6 ポイントの採血を行うフルスクリーニング PK 法を用いることによりデータの信頼性を確保し、患児の安全性を考慮した臨床試験の実施を考えた。

*埼玉県さいたま市岩槻区浮谷 320

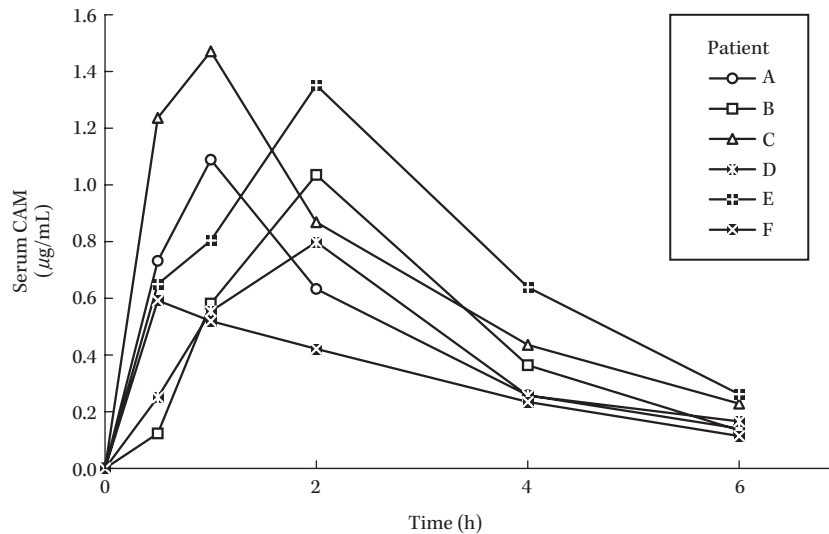


Fig. 1. Serum level of clarithromycin (CAM).

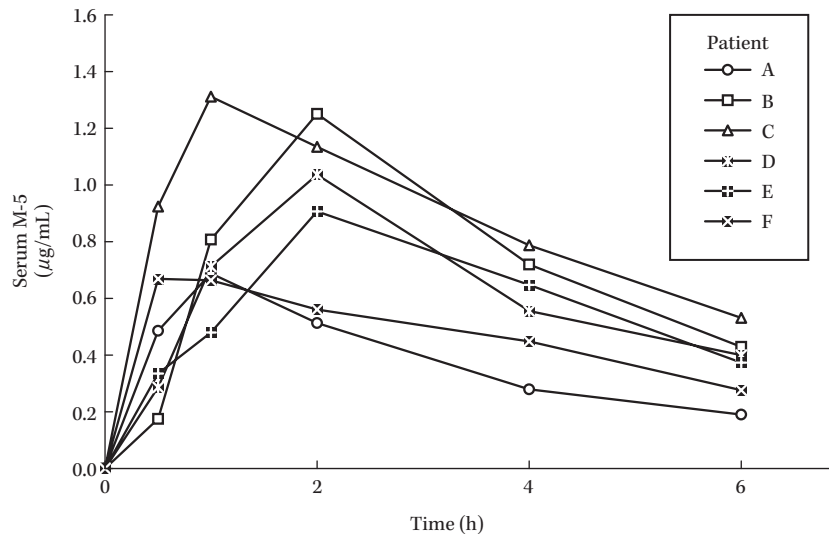


Fig. 2. Serum level of metabolite of clarithromycin (M-5).

I. 対象と方法

対象は2007年1月から3月までに埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科で細菌感染症が疑われ本薬の投与が適切と判断した入院患児。そのなかで、①本薬の吸収に影響をおよぼすと考えられる重症胃腸障害を有する患児、②腎機能または肝機能障害を有する患児、③過去1年以内に貧血の診断を受けた患児、④重症感染症で本薬以外の医薬品の併用が必須な患児、⑤CAMに対し過敏症のある患児を対象から除外した。なお、本試験の参加に先立ち母親(代諾者)と患児に担当医師および治験コーディネーターから本薬名、本試験の目的と方法、総採血量(針刺・採血回数も含む)および予測される危険性等を説明し、代諾者から文書により同意を取得(informed

consent)した。また、本試験の主旨が理解できると判断した患児からも内諾または文書により同意を取得(informed assent)した。本試験実施にあたり、すべての医薬品については、薬物動態または測定結果に影響をおよぼす可能性があるため、本薬投与から最終採血までの使用を禁止した。本試験では市販の製剤5mg(力価)/kgを経口投与し、静脈留置カテーテル(ジェルコ、スミスメディカル社)から6ポイント(本薬初回投与時の服薬直前、服薬0.5, 1, 2, 4, 6時間後)採血した。血清中CAMおよびM-5の濃度測定は(株)住化分析センターで電気化学検出-高速液体クロマトグラフィー(ECD-HPLC)により実施し⁴⁾、薬物動態学パラメータの解析は全血清中薬物濃度データに対して non-compartment

modelにより行った。

本試験における安全性の確認は本薬初回投与時の服薬直前の採血から本薬投与後6時間後の採血終了時までの有害事象および副作用の種類と発現件数を集計することとした。

なお、本試験は埼玉県立小児医療センター治験審査委員会において試験の倫理的および科学的観点から審議・承認されるとともに、「医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準に関する省令」(GPSP) および「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP) を遵守して実施した。

II. 結 果

本試験の選択基準に合致した6人の代諾者および患児に同意説明を行い、代諾者から文書により同意を取得した。患児では、幼児の2例からは口頭で、修学児童の4例からは文書により同意を取得した。

組み入れられた6例の年齢および体重の分布は6~10歳 (7.3 ± 1.6 歳), $17.4 \sim 36.9$ kg (25.1 ± 7.6 kg) であり、治療対象となった疾患は慢性副鼻腔炎1例、急性扁桃炎4例、慢性中耳炎の急性増悪1例であった。症例の構成をTable 1に示す。

本薬は、担当医師の立会いのもと食後2~6時間後に5 mg (力価) /kg を少量の水に溶解して服薬した。

本薬を服薬したすべての患児において、本試験期間中の有害事象の発現や試験計画からの逸脱は認めず、すべての採血ポイントを薬物濃度解析対象データとして採用した。

個々の患児の血清中CAM濃度をFig. 1, 血清中M-5濃度をFig. 2に示した。すべての患児において本薬服薬前の血清中CAMおよびM-5濃度は、検出限界以下(cut-off値: $0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$) であり、測定結果に生体内共存物質の影響はないと考え血清中薬物動態学的パラメータを算出した。

III. 考 察

一般に、患者における抗菌薬の血清中薬物動態を把握することは治療効果を確実なものにするだけでなく副作用や耐性菌出現の抑制の観点からも重要であり、その点からPK/PDの理論パラメータに基づく抗菌薬の投与設計等が推奨されている。しかしながら、小児科領域が必要とされている薬剤のなかには、臨床試験における同意取得の難しさ、感染症患児の状態が容易に悪化すること、患児の倫理的保護から侵襲性の高い臨床試験が不可能なこと、専門医が治験を行うための必要な時間的余裕がないこと等から、本邦では小児集団による薬物動態が適切に評価されていないものが少なくないのが現実である。われわれは、小児の感染症に使用頻度が高い薬剤、耐性菌の進行が懸念される薬剤、薬剤濃度の有効域と安全域の幅が狭く副作用が発現されれば重篤化が懸念される薬剤、今後さらなる新作用等の検討が期待され小児科領域に重要な薬剤については、小児の正確な血清中薬物動態の基礎的検討は必要であると考え本臨床試験を実施し、以下の成績を得た。

CAMの薬物動態の推移は、服薬後ただちに血清中CAM濃度が上昇し、その後速やかに血清中M-5が出現することが確認された。両者の平均 C_{\max} およびAUCの

Table 2. Pharmacokinetic parameter of clarithromycin and metabolite of clarithromycin (M-5)

		$T_{1/2}$ (h)	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{\max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
Clarithromycin	Mean	1.78	1.05	1.42	3.54
	SD	0.28	0.33	0.67	1.14
	SE	0.12	0.13	0.27	0.47
Clarithromycin metabolite (M-5)	Mean	3.17	0.98	1.42	5.37
	SD	0.59	0.27	0.67	1.68
	SE	0.24	0.11	0.27	0.69

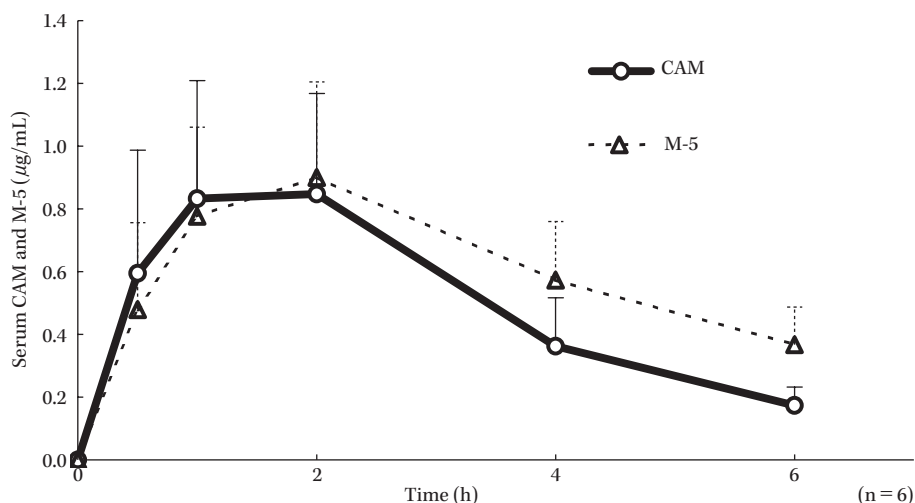


Fig. 3. Serum level of clarithromycin(CAM)and metabolite of clarithromycin(M-5). [mean, SD]

分布はほぼ同程度であり、成人の薬物動態⁵⁾とほぼ同様の分布を認めた。このことより、CAMの薬物動態には小児においても、M-5を加えた検討が重要であると判断した。

小児において薬物治療を行う場合、剤形や味により服薬コンプライアンスが左右され⁶⁾、これが薬物動態にも影響する。本薬はCAMマトリックス粒子を胃溶性高分子被膜でコーティングした製剤によりこれらの問題点をほぼ克服し、服薬量のバラツキを押える。その結果、本薬は個々の患児における血中薬物濃度の推移についても近似した結果が得られたものと考えた。

また、小児科領域の薬物動態試験を実施する場合は、薬剤の代謝や濃度測定結果に影響される食物や医薬品の併用を極力排除する試験計画を設定することにより、精度の高い測定結果が得られるものと考えた。

文 献

1) Khair O A, Devalia J L, Abdelaziz M M: Effect of

erythromycin on *H. influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 1995; 8: 1451-7

2) 安達 孝, 森本繁夫, 渡辺慶昭, 曾田 馨: TE-031のヒト尿中代謝物の単離同定。Chemotherapy 1988; 36 (S-3): 264-73

3) 長手尊俊, 明石 敏, 小野武夫, 杉田和彦, 森川悦子, 宮崎真奈美, 他: TE-031のヒト主要代謝物M-5の抗菌作用について。Chemotherapy 1988; 36 (S-3): 156-69

4) Duthu G S: Assay of erythromycin from human serum by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Liquid Chromatography* 1984; 7: 1023-32

5) 諏訪俊男, 大竹盾夫, 浦野英俊: TE-031の体内動態(第9報)ヒトにおける吸収および排泄(HPLC法)。Chemotherapy 1988; 36: 933-40

6) 内田享弘, 辻絵里子, 岡田祥恵: クラリスロマイシンドリップの新製剤の服用性に関する検討。Pharma Medica 2006; 24: 71-4

Pharmacokinetics of clarithromycin dry syrup in pediatric respiratory tract infection

Hideaki Sakata¹⁾, Nodoka Adachi²⁾, Kinji Tatsuno³⁾ and Keisuke Sunakawa⁴⁾

¹⁾ Faculty of Health Sciences, Mejiro University, 320 Ukiya, Iwatsuki-ku, Saitama, Japan

²⁾ Department of Otolaryngology, Saitama Children's Medical Center

³⁾ GCP Audit Section, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.

⁴⁾ Kitasato University Graduate School of Infection Control Sciences

We report the pharmacokinetic parameters of Clarith[®] dry syrup 10% for pediatric in upper respiratory tract infection.

Six subjects — 5 boys and 1 girl — age 6–10 (7.3 ± 1.6) years and having upper respiratory tract infection were treated with a 5 mg (potency)/kg oral dose of clarithromycin (CAM). Each had 6 blood samples taken with a 6-hour period after CAM administration.

Based on high-performance liquid chromatography combined with an electrochemical detector (ECD-HPLC), we quantitatively analyzed CAM and (14R)-14-hydroxy-CAM (M-5) in serum.

The ratio against pharmacokinetic parameters was as follows:

For CAM, C_{\max} $1.05 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$, AUC $3.54 \pm 1.14 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, and $T_{1/2}$ $1.78 \pm 0.28 \text{ h}$.

For M-5, C_{\max} $0.98 \pm 0.27 \mu\text{g/mL}$, AUC $5.37 \pm 1.68 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, and $T_{1/2}$ $3.17 \pm 0.59 \text{ h}$.