

【臨床試験】

Micafungin の高齢者における薬物動態

東 純一¹⁾・中原 邦夫²⁾・加賀山 彰²⁾・藤原 誠一²⁾・河村 章生²⁾・向井 知人²⁾¹⁾大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学*²⁾藤沢薬品工業株式会社

高齢者男子 (66~78 歳) および非高齢者男子 (20~24 歳) 各 10 名に, micafungin (MCFG) 50 mg を単回静脈内投与し, 高齢者における薬物動態の変化の有無を検討した。MCFG を静脈内に 1 時間かけて定速持続注入したときの血漿中未変化体濃度は, 高齢者, 非高齢者ともに, 投与終了後 2 相性に消失した。高齢者および非高齢者における未変化体の最高血漿中濃度 (C_{max}) はそれぞれ 4.97 ± 0.60 および $4.95 \pm 0.56 \mu\text{g/mL}$, 消失半減期 ($t_{1/2}$) は 14.9 ± 1.0 および $15.2 \pm 0.9 \text{ h}$, 定常状態の分布容積 (V_{dss}) は 0.239 ± 0.027 および $0.228 \pm 0.016 \text{ L/kg}$, 全身クリアランス (CL_t) は 12.0 ± 1.7 および $11.1 \pm 1.2 \text{ mL/h/kg}$ であった (本文における同様な数値表現はすべて平均値 \pm 標準偏差を示す)。また, 高齢者および非高齢者の血漿中蛋白結合率はそれぞれ 99.85 ± 0.01 および $99.85 \pm 0.02\%$ であった。薬物動態パラメータおよび血漿中蛋白結合率において, 高齢者と非高齢者との間で統計的有意差が認められなかったことから, 高齢者における薬物動態学的変化はないと考えられた。

Key words: micafungin, FK 463, 高齢者, 薬物動態

Micafungin (MCFG) は, 藤沢薬品工業株式会社により創製されたキャンディン系抗真菌薬 (治験薬コード: FK 463) であり, 真菌に特異的な細胞壁の主要な構成成分のひとつである $1,3\text{-}\beta\text{-D-glucan}$ の生合成を阻害する新規作用機序を有した注射用抗真菌薬である。本薬は深在性真菌症の主要起因菌であるカンジダ属, アスペルギルス属などに対して優れた試験管内抗真菌活性を示し, また, マウスの全身感染および呼吸器感染に対して優れた防御効果を示すことが確認されている¹⁻³⁾。

これまでに, 健康成人男子 (非高齢者) を対象とした第 I 相試験が実施されている。当該試験において, 単回投与 (2.5~50 mg) 後の血漿中未変化体濃度は, 持続投与終了後 2 相性で消失した。各用量間で, β , $t_{1/2}$, V_{dss} , CL_t などの薬物動態パラメータに差は認められず, さらに, C_{max} および AUC は投与量に比例して増加したことから, 本薬の体内動態は線形であると考えられた⁴⁾。また, 反復投与試験 (25 mg u.i.d.) では, 第 4 日に定常状態に達し, 未変化体の血漿中蛋白結合率は 99.8% であることが明らかとなった⁴⁾。

本薬の対象疾患である深在性真菌症の患者には, 高齢者が多数含まれると予測される。一般に, 高齢者では, 老化に伴う種々の生理機能の低下により, 薬物の体内動態に変化が生じることが知られている。そこで, 本薬の高齢者における薬物動態学的変化の有無を検討することを目的に, 2000 年 2 月~3 月, 大阪臨床薬理研究所にて本試験を実施した。なお, 当該試験における血漿中薬物濃度および蛋白結合率の測定は, 株式会社日本医学臨床検査研究所にて実施した。

I. 試験方法

1. 治験薬

本試験では, micafungin 50 mg (力価) バイアル (Lot No.704594 K) を使用した。以下の含量表示はすべて力価で示した。

2. 被験者

1) 同意

本試験の実施に際し, 参加希望者に対して本試験の目的, 方法, 安全性などについて説明文書を用いて十分説明を行い, 自由意思による文書での同意を得た。試験参加後の途中脱退は被験者の自由とした。

2) 被験者の選定

スクリーニング検査 (診察, 臨床検査および身体的検査) 実施後, 本試験の対象として適当と判定された高齢者男子および非高齢者男子各 10 名を被験者として採用した。なお, 原則として薬物を長期服用中の者は対象から除外したが, 高齢者については, 入院期間中 (投与前日~投与開始後 48 時間) に休薬できる場合, 組み入れ可とした。被験者の年齢, 身長および体重は, 高齢者では, それぞれ 71.1 歳 (66~78 歳), 163.9 cm (154.6~171.2 cm), 59.9 kg (45.1~75.2 kg) であり, 非高齢者では, それぞれ 22.0 歳 (20~24 歳), 172.2 cm (166.4~178.9 cm), 59.5 kg (48.1~64.3 kg) であった (Table 1)。

3. 投与量および投与方法

各被験者に対し, 生理食塩液 100 mL に溶解した MCFG の 50 mg を, 朝食後, 輸液ポンプを用い 1 時間かけて静脈内に定速持続注入した。試験期間中の食事の

*大阪府吹田市山田丘 1-6

Table 1. Background characteristics of elderly and non-elderly subjects

Group	Subject no.	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	Background disorders
Elderly	1	71	170.7	75.2	none
	2	69	154.6	47.5	hypertension anemia
	3	71	156.7	58.0	hypertension hyperlipidemia cataract
	4	68	167.5	64.8	hypertension cataract
	5	70	169.9	63.1	none
	6	70	166.7	61.1	none
	7	72	164.0	73.2	none
	8	78	158.7	45.1	none
	9	76	158.8	49.0	stomach ulcer
	10	66	171.2	61.7	external hemorrhoids Athlete's foot
	mean	71.1	163.9	59.9	
	S.D.	3.6	6.2	10.2	
Non-elderly	11	24	170.6	60.6	none
	12	23	166.4	48.1	none
	13	21	166.7	60.9	none
	14	22	175.9	58.5	none
	15	22	178.9	64.3	none
	16	23	171.9	62.7	none
	17	24	167.7	60.4	none
	18	21	172.7	59.1	none
	19	20	178.9	61.6	none
	20	20	172.1	59.1	none
	mean	22.0	172.2	59.5	
	S.D.	1.5	4.6	4.4	

内容については特に規定を設けなかったが、投与日の朝食のみ以下のメニューに統一した。

ロールパン 2 個 70 g, マーガリン 5 g, チーズ 20 g, 半熟卵 1 個, オレンジジュース 100 mL, 低脂肪ミルク 150 mL (総カロリー約 460 kcal, 蛋白質 22 g, 脂肪 17 g, 糖質 57 g 程度)。

4. 薬物動態検討用の採血

未変化体, ラットおよびイヌで認められた 2 種の活性代謝物 M 1 (カテコール体) と M 2 (メトキシ体) の血漿中濃度ならびに未変化体の血漿中蛋白結合率を検討するため, Fig. 1 に示す試験スケジュールにしたがって採血を行った。

1) 血漿中薬物濃度

投与前および投与開始後 0.5, 1, 1.25, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 および 48 時間に採血を行った。血

液 5 mL をヘパリンナトリウム添加の採血管に採取した後, 4°C, 3,000 rpm で 10 分間遠心し, 血漿 1.5 mL を分取した。血漿中代謝物の分解を避けるため, 血漿 1.5 mL に対して蒸留水で 3 倍希釈したリン酸溶液を 15 μ L 添加し, 血漿中薬物濃度測定時まで -80°C 以下で凍結保存した。

2) 血漿中蛋白結合率

投与開始後 1 時間に, 血液 10 mL をヘパリンナトリウム添加の採血管に採取した後, 4°C, 3,000 rpm で 10 分間遠心し, 血漿 3 mL 以上を分取した。リン酸無添加で, 測定時まで -80°C 以下で凍結保存した。

5. 定量法

未変化体, M 1 および M 2 の血漿中濃度の測定は, 蛍光検出器を用いた HPLC 法により行った。未変化体の血漿中蛋白結合率の測定は, セントリフリー (YM-30,

および非高齢者における C_{max} はそれぞれ 4.97 ± 0.60 および $4.95 \pm 0.56 \mu\text{g/mL}$, $t_{1/2}$ は 14.9 ± 1.0 および 15.2 ± 0.9 h, Vd_{β} は 0.257 ± 0.028 および $0.243 \pm 0.017 \text{ L/kg}$, Vd_{ss} は 0.239 ± 0.027 および $0.228 \pm 0.016 \text{ L/kg}$, CL_t は 12.0 ± 1.7 および $11.1 \pm 1.2 \text{ mL/h/kg}$ であった。また, t_{max} はいずれの被験者においても 1 h であった。高齢者と非高

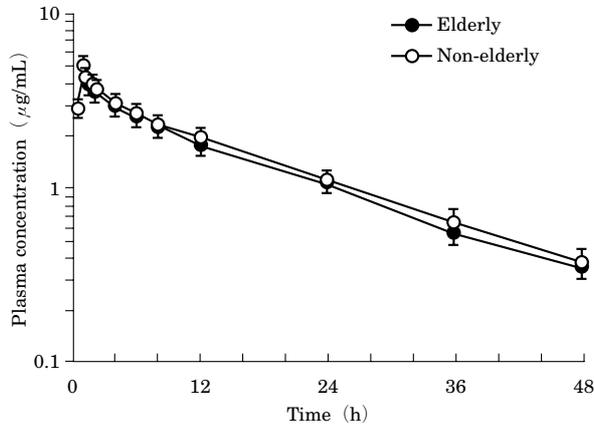


Fig. 2. Plasma concentrations of micafungin (MCFG) during/after 1 hour intravenous infusion of 50 mg MCFG in elderly and non-elderly subjects (Mean \pm S.D., n=10).

齢者の薬物動態パラメータの統計解析を行った結果, いずれの薬物動態パラメータにおいても, 高齢者と非高齢者との間で有意な差は認められなかった。

M1の血漿中濃度を Table 5 に示した。M1の血漿中濃度は, 投与開始後 8 時間まではすべて定量限界 ($0.050 \mu\text{g/mL}$) 以下であり, それ以後の濃度も同時点の未変化体に比べて 1/5 以下の低い値であった。一方, M2の血漿中濃度はすべて定量限界 ($0.050 \mu\text{g/mL}$) 以下であった。

静脈内持続投与終了時の血漿を用いて, 限外濾過法により蛋白結合率を測定した (Table 6)。高齢者および非高齢者における蛋白結合率はそれぞれ 99.85 ± 0.01 および $99.85 \pm 0.02\%$, 非結合型分率はそれぞれ 0.148 ± 0.009 および $0.152 \pm 0.019\%$ であり, 高齢者と非高齢者との間で統計的有意差は認められなかった。

2. 安全性

本試験において, 安全性上の問題は認められなかった。

III. 考 察

一般に, 高齢者では, 加齢に伴う腎機能, 肝機能など種々の生理機能の低下により, 非高齢者とは異なる薬物動態を示す可能性が指摘されている。そこで, 本試験では, 高齢者および非高齢者男子に 50 mg の単回静脈内

Table 3. Plasma concentrations of micafungin during/after 1 hour intravenous infusion of 50 mg micafungin in elderly and non-elderly

Group	Subject no.	Plasma concentrations of micafungin ($\mu\text{g/mL}$)												
		time after start of administration (h)												
		pre	0.5	1	1.25	1.5	2	4	6	8	12	24	36	48
Elderly	1	N.D.	2.631	4.278	3.373	2.974	2.792	2.301	2.091	1.806	1.430	0.851	0.466	0.279
	2	N.D.	3.056	5.175	4.660	4.356	3.930	3.446	3.156	2.863	2.257	1.360	0.774	0.474
	3	N.D.	3.277	5.395	4.436	4.389	3.895	3.268	2.681	2.374	1.833	1.051	0.548	0.344
	4	N.D.	2.585	4.414	3.692	3.510	3.038	2.710	2.345	2.132	1.649	1.045	0.563	0.386
	5	N.D.	2.874	5.462	4.152	3.792	3.440	2.769	2.468	2.235	1.635	1.008	0.459	0.303
	6	N.D.	2.955	5.157	4.535	4.163	3.848	3.184	2.507	2.485	1.818	1.108	0.590	0.365
	7	N.D.	2.512	4.132	3.738	3.228	3.082	2.441	2.190	1.942	1.549	1.017	0.561	0.368
	8	N.D.	2.346	5.602	4.511	4.154	3.688	3.262	2.769	2.648	2.024	1.193	0.601	0.367
	9	N.D.	2.908	4.389	4.153	3.735	3.534	2.732	2.528	2.139	1.650	0.959	0.475	0.307
	10	N.D.	3.270	5.679	4.800	4.392	4.076	3.404	2.804	2.314	1.921	1.160	0.570	0.387
	mean	0	2.841	4.968	4.205	3.869	3.532	2.952	2.554	2.294	1.777	1.075	0.561	0.358
	S.D.	0	0.317	0.599	0.471	0.507	0.436	0.411	0.314	0.318	0.245	0.140	0.091	0.055
Non-elderly	11	N.D.	3.070	5.233	4.585	3.896	4.050	3.191	2.931	2.445	2.074	1.245	0.728	0.431
	12	N.D.	3.443	6.067	5.213	4.827	4.168	3.523	3.049	2.585	2.269	1.202	0.746	0.403
	13	N.D.	2.544	4.492	3.946	3.748	3.431	2.893	2.442	2.326	1.883	1.068	0.667	0.384
	14	N.D.	2.919	4.942	4.344	4.086	3.776	3.141	2.964	2.392	2.176	1.243	0.806	0.473
	15	N.D.	2.317	4.147	3.164	2.945	3.051	2.320	2.062	1.937	1.505	0.951	0.455	0.286
	16	N.D.	2.781	4.806	4.064	4.000	3.579	3.239	2.671	2.425	1.919	1.059	0.589	0.335
	17	N.D.	2.818	4.475	3.940	4.194	3.730	2.886	2.352	2.184	1.688	0.977	0.506	0.312
	18	N.D.	3.139	5.416	4.861	4.438	4.117	3.473	2.904	2.681	2.043	1.203	0.698	0.431
	19	N.D.	2.652	4.643	4.058	3.763	3.356	2.765	2.393	2.266	1.769	1.033	0.589	0.343
	20	N.D.	2.982	5.269	4.772	3.978	3.774	3.131	2.886	2.558	2.067	1.316	0.679	0.448
	mean	0	2.867	4.949	4.295	3.988	3.703	3.056	2.665	2.380	1.939	1.130	0.646	0.385
	S.D.	0	0.321	0.562	0.588	0.490	0.358	0.356	0.333	0.216	0.234	0.127	0.110	0.063

N.D.: Not determined ($< 0.050 \mu\text{g/mL}$), set equal to zero.

Table 4. Pharmacokinetic parameters of micafungin after 1 hour intravenous infusion of 50 mg micafungin in elderly and non-elderly subjects

Group	Subject no.	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-1} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	β (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Vd_e		Vd_{ss}		CL_r			
								(L)	(L/kg)	(L)	(L/kg)	(L/h)	(mL/min)	(mL/h/kg)	(mL/min/kg)
Elderly	1	4.278	1	51.49	57.38	0.0466	14.9	18.7	0.249	17.4	0.231	0.871	14.5	11.6	0.193
	2	5.175	1	79.48	89.88	0.0447	15.5	12.4	0.262	11.9	0.251	0.556	9.3	11.7	0.195
	3	5.395	1	66.22	72.98	0.0485	14.3	14.1	0.244	12.9	0.222	0.685	11.4	11.8	0.197
	4	4.414	1	60.29	68.82	0.0429	16.2	16.9	0.261	15.8	0.244	0.727	12.1	11.2	0.187
	5	5.462	1	59.93	65.56	0.0503	13.8	15.2	0.240	14.0	0.222	0.763	12.7	12.1	0.202
	6	5.157	1	66.86	74.30	0.0473	14.7	14.2	0.233	13.2	0.216	0.673	11.2	11.0	0.184
	7	4.132	1	57.43	66.06	0.0416	16.7	18.2	0.249	17.0	0.232	0.757	12.6	10.3	0.172
	8	5.602	1	70.50	77.65	0.0495	14.0	13.0	0.288	12.4	0.275	0.644	10.7	14.3	0.238
	9	4.389	1	59.14	65.04	0.0491	14.1	15.7	0.320	14.4	0.294	0.769	12.8	15.7	0.262
	10	5.679	1	69.51	77.46	0.0461	15.1	14.0	0.227	12.7	0.206	0.646	10.8	10.5	0.175
	mean	4.968	1	64.09	71.51	0.0467	14.9	15.2	0.257	14.2	0.239	0.709	11.8	12.0	0.200
	S.D.	0.599	0	8.02	9.03	0.0029	1.0	2.1	0.028	1.9	0.027	0.087	1.5	1.7	0.028
Non-elderly	11	5.233	1	73.60	83.55	0.0435	15.9	13.8	0.227	12.9	0.213	0.598	10.0	9.9	0.164
	12	6.067	1	77.17	85.96	0.0466	14.9	12.5	0.260	11.6	0.241	0.582	9.7	12.1	0.202
	13	4.492	1	65.47	74.09	0.0445	15.6	15.2	0.249	14.4	0.236	0.675	11.3	11.1	0.185
	14	4.942	1	74.87	86.59	0.0409	16.9	14.1	0.241	13.3	0.227	0.577	9.6	9.9	0.164
	15	4.147	1	53.63	59.38	0.0482	14.4	17.5	0.272	16.5	0.257	0.842	14.0	13.1	0.218
	16	4.806	1	66.42	73.11	0.0493	14.1	13.9	0.221	13.0	0.207	0.684	11.4	10.9	0.182
	17	4.475	1	60.51	66.65	0.0488	14.2	15.4	0.255	14.2	0.235	0.750	12.5	12.4	0.207
	18	5.416	1	74.17	83.41	0.0451	15.4	13.3	0.225	12.4	0.210	0.599	10.0	10.1	0.169
	19	4.643	1	62.48	69.74	0.0467	14.9	15.4	0.249	14.5	0.235	0.717	12.0	11.6	0.194
	20	5.269	1	73.74	83.54	0.0441	15.7	13.6	0.230	12.8	0.217	0.599	10.0	10.1	0.169
	mean	4.949	1	68.21	76.60	0.0458	15.2	14.4	0.243	13.6	0.228	0.662	11.0	11.1	0.185
	S.D.	0.562	0	7.71	9.38	0.0026	0.9	1.4	0.017	1.4	0.016	0.088	1.5	1.2	0.019

Table 5. Plasma concentrations of M 1 during/after 1 hour intravenous infusion of 50 mg micafungin in elderly and non-elderly subjects

Group	Plasma concentrations of M 1 ($\mu\text{g/mL}$)													
	time after start of administration (h)													
	pre	0.5	1	1.25	1.5	2	4	6	8	12	24	36	48	
Elderly (n=10)	mean	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.027	0.054	0.066	
	S.D.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.029	0.020	0.012	
Non-elderly (n=10)	mean	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.006	0.036	0.063	0.070
	S.D.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.018	0.032	0.023	0.011

Table 6. Plasma protein binding of micafungin just after an one hour intravenous infusion of 50 mg micafungin in elderly and non-elderly subjects

Group	Subject no.	Total drug ($\mu\text{g/mL}$)	Unbound drug (ng/mL)	Unbound fraction (%)	Bound fraction (%)
Elderly	1	3.845	6.280	0.163	99.84
	2	5.338	7.417	0.139	99.86
	3	5.092	7.394	0.145	99.86
	4	4.174	6.012	0.144	99.86
	5	4.683	6.943	0.148	99.85
	6	4.910	6.695	0.136	99.86
	7	3.946	5.683	0.144	99.86
	8	5.002	7.867	0.157	99.84
	9	4.733	7.572	0.160	99.84
	10	5.391	7.918	0.147	99.85
		mean	4.711	6.978	0.148
	S.D.	0.553	0.787	0.009	0.01
Non-elderly	11	5.260	7.587	0.144	99.86
	12	5.696	9.153	0.161	99.84
	13	4.112	6.770	0.165	99.84
	14	4.612	6.823	0.148	99.85
	15	3.524	5.978	0.170	99.83
	16	4.453	5.510	0.124	99.88
	17	4.136	6.282	0.152	99.85
	18	5.058	6.091	0.120	99.88
	19	3.956	6.986	0.177	99.82
	20	4.536	7.092	0.156	99.84
		mean	4.534	6.827	0.152
	S.D.	0.654	1.021	0.019	0.02

投与を行い、薬物動態を比較検討した。すでに実施された第 I 相試験において、本薬は尿中にはほとんど排泄されないことが明らかになっていることから、本試験では、血漿中薬物濃度および血漿中蛋白結合率についてのみ検討した。

その結果、本薬 50 mg の単回静脈内投与終了後、高齢者の血漿中未変化体濃度は、非高齢者と同様に、2 相性で消失することが確認された。また、両者間で未変化体の薬物動態パラメータ (β , $t_{1/2}$, V_{dss} , CL_c) および血漿中蛋白結合率に差は認められなかった。また、代謝物の血漿中濃度については、高齢者および非高齢者ともに、M 1 は $0.07 \mu\text{g/mL}$ 以下であり、M 2 は定量限界以下であった。これらの結果から、MCFG の体内動態は高齢者と非高齢者とで差がないと考えられた。

文 献

- 1) 池田文昭, 大友寿美, 中井 徹, 他: キャンディン系抗真菌薬 micafungin の *in vitro* 抗真菌活性. 日化療会誌 50 (S-1): 8~19, 2002
- 2) 松本 哲, 若井芳美, 渡部悦子, 他: *Candida* 属および *Aspergillus fumigatus* によるマウス全身感染に対する micafungin の防御効果. 日化療会誌 50 (S-1): 30~36, 2002
- 3) 松本 哲, 若井芳美, 渡部悦子, 他: *Aspergillus fumigatus* によるマウス呼吸器感染に対する micafungin の防御効果. 日化療会誌 50 (S-1): 37~42, 2002
- 4) 東 純一, 中原邦夫, 加賀山彰, 他: Micafungin の第 I 相試験. 日化療会誌 50 (S-1): 104~147, 2002
- 5) Gibaldi M, Perrier D: Pharmacokinetics 2nd ed. Marcel Dekker Inc, New York, 1982

Pharmacokinetic study of micafungin in elderly subjects

Junichi Azuma¹⁾, Kunio Nakahara²⁾, Akira Kagayama²⁾, Seiichi Fujiwara²⁾,
Akio Kawamura²⁾ and Tomohito Mukai²⁾

¹⁾Clinical Evaluation of Medicines and Therapeutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamadaoka Suita, Osaka 565-0854, Japan

²⁾Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

The pharmacokinetics of micafungin (MCFG) were studied in 10 elderly volunteers (aged 66–78 years) and 10 non-elderly volunteers (aged 20–24 years) all of whom were healthy males. MCFG was given intravenously at a single administration of 50 mg with continuous infusion pump over a 1-hour period. The plasma concentrations of unchanged drug declined in a bi-exponential way both in elderly and non-elderly subjects after cessation of infusion. In the elderly and non-elderly, respectively, these values were found: maximum plasma concentration (C_{max}) of unchanged drug, 4.97 ± 0.60 (mean \pm S.D.) and 4.95 ± 0.56 μ g/mL; elimination half-life ($t_{1/2}$), 14.9 ± 1.0 and 15.2 ± 0.9 h; volume of distribution at steady state ($V_{d_{ss}}$), 0.239 ± 0.027 and 0.228 ± 0.016 L/kg; total clearance (CL_t), 12.0 ± 1.7 and 11.1 ± 1.2 mL/h/kg; plasma protein binding rate, 99.85 ± 0.01 and $99.85 \pm 0.02\%$. Since there were no significant differences in pharmacokinetic parameters or the plasma protein binding rate, it was concluded that the pharmacokinetics of MCFG were similar in both elderly and non-elderly subjects.