

【原著・臨床】

高齢者における piperacillin の体内動態の検討

柴 孝 也

東京慈恵会医科大学内科・感染制御部*

(平成 14 年 12 月 16 日受付・平成 15 年 1 月 7 日受理)

高齢者 7 例, 非高齢者 7 例に piperacillin (PIPC) 1.0 g を 30 分点滴静注にて投与し, 体内動態の検討を行った。薬物動態パラメータの解析結果より, 以下の知見が得られた。

1. 高齢者群の最高血漿中濃度 (C_{max}) は, 非高齢者群と比較して平均値で約 9% 高値を示す傾向にあったが, その差異は顕著ではなかった。

2. 高齢者群の全身クリアランス (CL) は, 非高齢者群と比較して低値を示し, 平均値では非高齢者群の約 70% に低下していた。PIPC の CL には年齢の寄与が認められ, 年齢が高くなるにしたがって低下する傾向を示した。

3. 腎クリアランス (CL_R), 腎外クリアランス (CL_{NR}) とともに CL 同様年齢が高くなるにしたがって低下する傾向を示し, PIPC を除去する能力は腎, 腎外ともに加齢により低下していることが示唆された。

4. 今回検討した投与方法 (2 g×4 回, 4 g×2 回) においては, 高齢者, 非高齢者ともに蓄積は起こらないことが予測された。

高齢者においては, 非高齢者に比べ C_{max} が高値を示し, 全身クリアランスが低下する傾向を示したが, 今回検討した投与方法では蓄積性が認められなかった。したがって, 高齢者においても非高齢者と同様の投与が可能であると考えられた。しかし, 高齢者における PIPC の生体外除去能力の低下には, 年齢の影響が示唆されており, 超高齢者などの加齢の影響が強い患者においては投与量の減量が必要と考えられる。

Key words: piperacillin, 体内動態, 高齢者, 市販後臨床試験

Piperacillin (PIPC) は, 富山化学工業(株)によって開発されたペニシリン系注射用抗菌薬である。本薬はブドウ球菌・腸球菌などのグラム陽性菌および緑膿菌・大腸菌などのグラム陰性菌に幅広い抗菌力を有する薬剤である。1980 年に市販されてから 20 年が経過しているが, PIPC は世界 43 の国と地域で汎用されている。本薬は成人はもとより, 高齢者や小児の感染症にも使用機会が多く, 用法・用量的にも 1 日 2~4 g から最高 8 g まで感染病態に応じて幅広く使用されている。PIPC は, 健康成人による体内動態試験において, 各投与経路・投与量より用量に依存した血中濃度を示す。最高血中濃度 (C_{max}) は 2 g 静注で 174 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2 g 30 分点滴で 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 4 g 1 時間点滴で 212 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 血中濃度半減期 ($T_{1/2}$) は 40~53 分である^{1,2)}。腎機能低下患者においては, $T_{1/2}$ は延長するが, 胆汁からも排泄されるため, 本薬の $T_{1/2}$ の延長は他のペニシリン系薬剤に比べて小さいと報告されている³⁾。しかし, 腎機能障害患者の外国人によるデータでは, PIPC 1 g, 4 g を静注すると, 腎機能の低下とともに $T_{1/2}$ の延長がみられ, クレアチニンクリアランス (Ccr) 40 mL/min 以下では用法・用量の調節が必要と考えられている⁴⁾。

高齢者では, 肝・腎機能などの生理機能が低下していることが多いのが一般的で, 排泄が遅延し連続投与した際には血漿中濃度曲線下面積 (AUC), C_{max} が高くなる可能性がある。そのため投与量を減量したり, 投与間隔を延長するなどの措置が必要となる場合がある。高齢化の進展に伴い, 感染症も増加しており, 高齢者に対して本薬が使用される機会も多くなっている。本薬の使用上の注意として, 高齢者への投与については「用量ならびに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること」と注意を喚起している。一方, 安全性のみを考慮してむやみに投与量を減らすことは, 本来の治療効果を減らす可能性もある。本薬においては承認申請時および市販後の現在に至るまで, 高齢者に対する体内動態について検討されておらず, 薬物動態におよぼす加齢の影響は明らかではない。

近年, 医薬品に対する安全性の確保と適正使用が強く求められるようになり, 安全で効果的な使用にはたしかなエビデンスが必要とされる。そこで, 高齢者に適した投与方法の指標を得ることを目的とし, 非高齢者を対照として高齢者における PIPC の 1 g 点滴投与による体内動態試験を計画した。また, 血漿中濃度推移・尿中排泄から各種薬物動態パラメー

*東京都港区西新橋 3-25-8

タを算出し、各種投与量における反復投与シミュレーションを行ったので結果と合わせ報告する。

I. 対象および方法

1. 試験薬

ペントシリン注射用 1g (1 バイアル中 piperacillin sodium 1g 力価)、また皮内反应用としてペントシリン皮内反应用を用いた。

2. 被験者

事前検診 (健康診断) 結果をもとに、市販後臨床試験責任医師または分担医師が適格と判断した、体内動態のモニタリングが可能な高齢志願者および非高齢志願者。

1) 選択基準

(1) 年齢

高齢者群: 65 歳以上の高齢者。

非高齢者群: 20~40 歳の健常成人。

(2) 性別は問わない。

(3) Body mass index (B. M. I) が $18\sim 27 \text{ kg/m}^2$ の者。

B. M. I: 体重 (kg)/身長 (m²)

(4) 本試験開始前 28 日以内の事前検診 (健康診断) および投与前検査で適格と判定された者。

① 臨床的に特異的な臨床検査異常値を示さない者。

なお、AST (GOT), ALT (GPT), Al-P, γ -GTP および BUN については、基準値の上限の 25% を超えない者とする。

② 心電図にて異常所見を示さない者。

(5) クレアチニンクリアランス (Ccr)

高齢者群: 40 mL/min 以上の者。

非高齢者群: 80 mL/min 以上の者。

(6) 本試験の実施にあたり、市販後臨床試験責任医師または分担医師があらかじめ試験目的、市販後臨床試験薬ならびに試験方法などを十分に説明し、本人の自由意思により試験参加の同意が文書で得られた者。

2) 除外基準

(1) 説明文書を読むことができない者および同意能力を欠く者。

(2) 重篤な基礎疾患、合併症を有する者。

(3) 重篤な心、肝、腎機能障害を有する者。

(4) 本試験開始前 4 週間以内に手術の既往を有する者。

(5) 本試験開始前 4 か月以内に献血した者。

(6) 本試験開始前 4 週間以内に輸血を受けた者。

(7) HIV, HBV, HCV 感染 (疑い含む) または梅毒を含む特異的な医学的病気 (急性または慢性) の既往を有する者。

(8) 本薬によるショックの既往歴のある者。

(9) 伝染性単核球症の既往のある者。

(10) ペニシリン系薬剤に対するアレルギーおよび重篤な副作用の既往のある者。

(11) PIPC による皮内反応陽性の者。

(12) 本試験開始 1 か月以内にメトトレキサートまたはその他本薬の体内動態に影響を与える薬剤を服用した者、および事後検査終了までに薬剤の服用が予定される者。

(13) 本試験開始前 1 週間以内に PIPC が投与された者。

(14) 本試験開始前 1 週間以内に一般市販薬または漢方薬を含む他の薬剤の投与を受けた者。

(15) 本試験開始前 4 か月以内に治験薬または市販後臨床試験薬が投与された者。

(16) その他、市販後臨床試験責任医師が不適当と判断した者。

3. 試験デザイン

2 群非盲検非対照薬の臨床薬理試験。

4. 被験者の同意および被験者背景

本試験にさきだち、市販後臨床試験責任医師または分担医師は選択基準および除外基準の被験者基準に適合した志願者に対して、GCP で定められた事項を含む同意説明文書を手渡しして説明し、自由意思による試験参加の同意を文書で得た。

5. 市販後臨床試験薬および用法・用量

PIPIC 1 回 1.0 g を生理食塩液 100 mL に溶解し、30 分間で点滴静注した。

6. 採取検体および採取時期

1) 測定項目

PIPIC 未変化体およびその主要代謝物 desethyl-

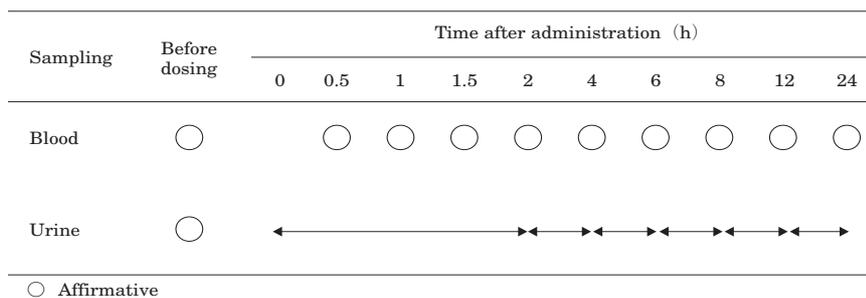


Fig. 1. Schedule of sampling for blood and urine.

Table 1. Subject profiles

Subjects	No.	Age (years)	Weight (kg)	Ccr (mL/min)	
				screening	pre
Elderly	1	71	62.0	57	71
	2	70	53.5	74	80
	3	71	61.0	172	144
	4	67	66.5	101	118
	5	71	60.5	90	2.7
	6	74	62.5	74	66
	7	68	66.0	80	84
	mean ± SD	70.3 ± 2.3	61.71 ± 4.31	92.6 ± 37.6	80.8 ± 44.4
Non-elderly	8	24	67.0	131	85
	9	28	59.0	111	101
	10	28	63.0	85	83
	11	27	54.5	111	93
	12	36	59.5	96	69
	13	21	63.0	95	91
	14	28	59.0	81	92
	mean ± SD	27.4 ± 4.6	60.71 ± 4.00	101.4 ± 17.4	87.7 ± 10.1

Table 2. Plasma concentration of piperacillin in elderly and non-elderly volunteers after single drip infusion

Subjects	No.	Concentration (µg/mL)									
		before	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
Elderly	1	N.D.	74.1	34.9	20.2	13.2	2.6	0.9	0.3	N.D.	N.D.
	2	N.D.	70.4	31.5	18.1	11.9	2.1	0.6	0.2	N.D.	N.D.
	3	N.D.	52.3	25.5	12.7	8.0	1.7	0.5	0.2	N.D.	N.D.
	4	N.D.	71.3	29.0	15.8	9.9	2.0	0.5	0.2	N.D.	N.D.
	5	N.D.	68.4	23.0	11.6	7.1	1.2	0.4	N.D.	N.D.	N.D.
	6	N.D.	66.8	31.1	18.6	11.7	2.4	0.6	0.2	N.D.	N.D.
	7	N.D.	55.2	25.7	14.7	8.2	1.6	0.4	0.2	N.D.	N.D.
	mean	0	65.50	28.67	15.96	10.00	1.94	0.56	0.19	0	0
	±SD	0	8.39	4.16	3.18	2.32	0.48	0.17	0.09	0	0
Non-elderly	8	N.D.	54.7	17.5	7.8	3.5	0.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	9	N.D.	60.9	17.8	7.6	4.1	0.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	10	N.D.	56.9	19.5	9.9	5.4	0.9	0.2	N.D.	N.D.	N.D.
	11	N.D.	65.8	19.6	9.0	4.4	0.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	12	N.D.	64.6	22.1	12.2	7.3	1.5	0.3	N.D.	N.D.	N.D.
	13	N.D.	54.3	17.2	8.7	4.8	1.0	0.3	N.D.	N.D.	N.D.
	14	N.D.	64.4	15.7	6.5	2.9	0.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	mean	0	60.23	18.49	8.81	4.63	0.81	0.11	0	0	0
	±SD	0	4.91	2.09	1.85	1.43	0.38	0.15	0	0	0

N.D.: Not detected (<0.2 µg/mL)

70.3 歳，非高齢者が 21~36 歳平均 27.4 歳であった。なお，投与前検査で Ccr が基準値を下回る被験者が 2 名認められた。被験者番号 5 の高齢者では，Ccr が 2.7 mL/min であったが，尿量が少なく，検査値が不正確であったこと，事前検査では 90 mL/min と正常であったこと，および BUN (16 mg/dL)，s-クレアチニン (0.9 mg/dL) が正常であったことから採用とした。また，被験者番号 12 の非高齢者では，Ccr が 69 mL/min であったが，事前検査では 96 mL/min と正常であり，BUN (10 mg/dL)，s-クレアチニン (1.1 mg/dL) が正常であったことから採用とした。

2. 血漿中濃度推移

血漿中濃度一覧表を Table 2 (PIPC)，Table 3 (DEt-PIPC) に示した。また，血漿中濃度平均値推移グラフを Fig. 3 に示した。PIPC，DEt-PIPC ともに高齢者群で高い血漿中濃度推移を示す傾向にあった。

3. 尿中濃度推移

尿中濃度一覧表を Table 4 (PIPC)，Table 5 (DEt-PIPC) に示した。PIPC，DEt-PIPC ともに高齢者群で高い尿中濃度推移を示す傾向にあったが，ばらつきが大きく，顕著な差異は認められなかった。

4. 血漿中薬物動態解析

PIPC，DEt-PIPC それぞれについてノンコンパートメント解析を行い，薬物動態パラメータを高齢者と非高

Table 3. Plasma concentration of desethyl-piperacillin in elderly and non-elderly volunteers after single drip infusion of piperacillin

Subjects	No.	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)									
		before	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
Elderly	1	N. D.	0.4	1.1	1.4	1.7	1.1	0.5	0.3	N. D.	N. D.
	2	N. D.	0.4	1.5	1.8	1.7	0.9	0.3	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	0.3	1.0	1.4	1.3	0.6	0.2	N. D.	N. D.	N. D.
	4	N. D.	0.4	1.3	1.6	1.6	0.7	0.3	N. D.	N. D.	N. D.
	5	N. D.	0.5	1.4	1.5	1.3	0.5	0.2	N. D.	N. D.	N. D.
	6	N. D.	0.4	1.3	1.8	1.9	1.1	0.5	0.2	N. D.	N. D.
	7	N. D.	0.3	1.0	1.3	1.3	0.6	0.2	N. D.	N. D.	N. D.
	mean \pm SD	0 0	0.39 0.07	1.23 0.20	1.54 0.20	1.54 0.24	0.79 0.25	0.31 0.13	0.07 0.13	0 0	0 0
Non-elderly	8	N. D.	0.3	0.9	1.0	0.8	0.2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	9	N. D.	0.6	1.5	1.6	1.2	0.4	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	10	N. D.	0.4	1.3	1.5	1.3	0.5	0.2	N. D.	N. D.	N. D.
	11	N. D.	0.5	1.4	1.6	1.3	0.4	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	12	N. D.	0.5	1.6	2.0	2.0	0.9	0.3	N. D.	N. D.	N. D.
	13	N. D.	0.3	0.9	1.0	0.8	0.3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	14	N. D.	0.7	1.8	1.8	1.3	0.4	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	mean \pm SD	0 0	0.47 0.15	1.34 0.34	1.50 0.38	1.24 0.40	0.44 0.22	0.07 0.13	0 0	0 0	0 0

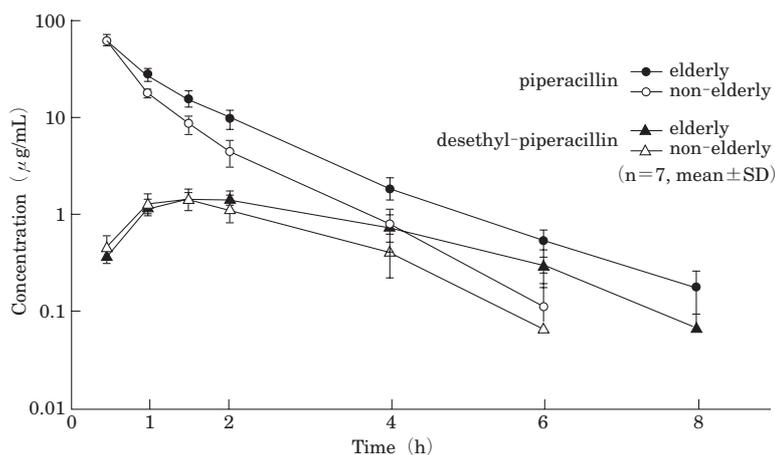
N. D.: Not detected ($<0.2 \mu\text{g/mL}$)

Fig. 3. Plasma concentrations of piperacillin and desethyl-piperacillin in elderly and non-elderly volunteers after single drip infusion of piperacillin.

齢者で比較した。なお、信頼区間は95%とした。

1) PIPC

ノンコンパートメント解析を行った薬物動態パラメータをTable 6に示した。

C_{\max} : 高齢者群 $65.5 \mu\text{g/mL}$, 非高齢者群 $60.2 \mu\text{g/mL}$ であり, 高齢者群は非高齢者群に比較して平均値で約9%高値を示す傾向にあったが, その差異は顕著ではなかった。

CL: 高齢者群 247 mL/min , 非高齢者群 352 mL/min であり, 高齢者群で低値を示した。高齢者群のCLの平均値は非高齢者群の約70%に低下していた。

AUC: 高齢者群 $68.9 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 非高齢者群 $47.9 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり, 高齢者群で高値を示した。高齢者群のAUCの平均値は非高齢者群の約140%に増加していた。

$T_{1/2}$: 高齢者群 1.10 h , 非高齢者群 0.780 h であり, 高齢者群で延長傾向を示し, 高齢者群の $T_{1/2}$ の平均値は非高齢者群に比べ約0.3 h延長していた。

MRT: 高齢者群 1.10 h , 非高齢者群 0.800 h であり, 高齢者群で延長傾向を示し, 高齢者群のMRTの平均値は非高齢者群に比べ, 約0.3 h延長していた。

CL_R : 高齢者群 142 mL/min , 非高齢者群 198 mL/min であり, 高齢者群で低値を示した。高齢者群の平均値は非高齢者群の約70%に低下していた。また, 腎外クリアランス CL_{NR} (CLから CL_R を減じた値) は平均値で高齢者群で 105 mL/min , 非高齢者群で 154 mL/min であり, 高齢者群で非高齢者群の約68%に低下していた。

Vdss: 高齢者群 16.3 L , 非高齢者群 16.7 L であり,

Table 4. Urinary concentration of piperacillin in elderly and non-elderly volunteers after single drip infusion

Subjects	No.	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)						
		-2~0 h	0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	8~12 h	12~24 h
Elderly	1	N. D.	5,160	1,490	394	151	27	N. D.
	2	N. D.	2,440	1,250	116	30	N. D.	N. D.
	3	N. D.	3,740	2,340	988	461	113	N. D.
	4	N. D.	3,570	1,620	533	271	54	N. D.
	5	N. D.	1,040	1,350	137	54	12	N. D.
	6	N. D.	5,180	1,850	397	106	11	N. D.
	7	N. D.	4,100	970	91	63	12	N. D.
	mean \pm SD	0 0	3,604.3 1,477.6	1,552.9 445.1	379.4 317.8	162.3 154.6	32.7 39.4	0 0
Non-elderly	8	N. D.	6,270	642	88	18	N. D.	N. D.
	9	N. D.	4,150	612	101	20	N. D.	N. D.
	10	N. D.	1,650	412	202	67	13	N. D.
	11	N. D.	8,280	1,660	208	46	N. D.	N. D.
	12	N. D.	2,240	543	125	N. D.	N. D.	N. D.
	13	N. D.	3,400	823	117	36	17	N. D.
	14	N. D.	1,310	406	29	N. D.	N. D.	N. D.
	mean \pm SD	0 0	3,900.0 2,570.3	728.3 435.2	124.3 63.3	26.7 24.6	4.3 7.4	0 0

N. D.: Not detected (<10 $\mu\text{g/mL}$)

Table 5. Urinary concentration of desethyl-piperacillin in elderly and non-elderly volunteers after single drip infusion of piperacillin

Subjects	No.	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)						
		-2~0 h	0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	8~12 h	12~24 h
Elderly	1	N. D.	85	154	108	63	16	N. D.
	2	N. D.	54	157	33	15	N. D.	N. D.
	3	N. D.	82	155	122	70	22	N. D.
	4	N. D.	79	133	86	62	19	N. D.
	5	N. D.	N. D.	128	41	20	N. D.	N. D.
	6	N. D.	109	228	113	59	N. D.	N. D.
	7	N. D.	81	153	30	29	N. D.	N. D.
	mean \pm SD	0 0	70.0 34.8	158.3 32.9	76.1 40.4	45.4 23.1	8.1 10.3	0 0
Non-elderly	8	N. D.	134	128	34	N. D.	N. D.	N. D.
	9	N. D.	122	139	43	10	N. D.	N. D.
	10	N. D.	40	80	68	32	N. D.	N. D.
	11	N. D.	196	322	82	24	N. D.	N. D.
	12	N. D.	66	126	50	N. D.	N. D.	N. D.
	13	N. D.	78	115	36	13	N. D.	N. D.
	14	N. D.	51	117	16	N. D.	N. D.	N. D.
	mean \pm SD	0 0	98.1 55.5	146.7 79.5	47.0 22.1	11.3 12.8	0 0	0 0

N. D.: Not detected (<10 $\mu\text{g/mL}$)

両群間に差異は認められなかった。

2) DEt-PIPC

ノンコンパートメント解析を行った薬物動態パラメータを Table 7 に示した。

C_{max} : 高齢者群 1.6 $\mu\text{g/mL}$, 非高齢者群 1.5 $\mu\text{g/mL}$ であり, 高齢者群で高値を示す傾向にあったが, 顕著な差異は認められなかった。

AUC: 高齢者群 6.04 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 非高齢者群 4.34 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり, 高齢者群で高値を示す傾向にあり, 高

齢者群の平均値は非高齢者の約 140% に増加していた。

$T_{1/2}$: 高齢者群 1.68 h, 非高齢者群 1.29 h であり, 高齢者群で延長傾向にあり, 高齢者群の平均値は非高齢者群に比べ, 約 0.4 h 延長していた。

MRT: 高齢者群 3.41 h, 非高齢者群 2.68 h であり, 高齢者群で延長傾向にあり, 高齢者群の平均値は非高齢者群に比べ, 約 0.7 h 延長していた。

T_{max} : 高齢者群 1.6 h, 非高齢者群 1.4 h であり, 高齢者群で非高齢者群に比較し遅延傾向にあったが, 顕著な

Table 6. Pharmacokinetic parameters of piperacillin in elderly and non-elderly volunteers after single drip infusion

Subjects	No.	C _{max} (μg/mL)	CL (mL/min)	AUC (μg·h/mL)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	CL _R (mL/min)	Vd _{ss} (L)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (μg·h/mL)
Elderly	1	74.1	198	84.1	1.28	1.21	133	14.4	84.1
	2	70.4	219	76.0	1.18	1.12	118	14.8	76.0
	3	52.3	292	57.1	1.30	1.15	176	20.1	57.1
	4	71.3	233	71.5	1.02	1.07	145	15.0	71.5
	5	68.4	280	59.5	0.918	0.932	147	15.7	59.5
	6	66.8	222	75.0	0.987	1.15	104	15.4	75.0
	7	55.2	282	59.2	0.982	1.09	172	18.5	59.2
	mean ±SD	65.5 8.39	247 37.3	68.9 10.4	1.10 0.155	1.10 0.0882	142 26.4	16.3 2.16	68.9 10.4
Non-elderly	8	54.7	401	41.5	0.541	0.670	237	16.1	41.5
	9	60.9	361	46.2	0.742	0.753	209	16.3	46.2
	10	56.9	342	48.7	0.841	0.866	198	17.8	48.7
	11	65.8	331	50.3	0.699	0.742	192	14.7	50.3
	12	64.6	286	58.3	0.869	0.959	147	16.5	58.3
	13	54.3	365	45.7	1.00	0.922	213	20.2	45.7
	14	64.4	376	44.4	0.765	0.687	192	15.5	44.4
	mean ±SD	60.2 4.91	352 36.8	47.9 5.41	0.780 0.145	0.800 0.115	198 27.5	16.7 1.80	47.9 5.41

Table 7. Pharmacokinetic parameters of desethyl-piperacillin in elderly and non-elderly volunteers after single drip infusion of piperacillin

Subjects	No.	C _{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	T _{max} (h)
Elderly	1	1.7	7.94	2.31	4.38	2.0
	2	1.8	6.64	1.74	3.32	1.5
	3	1.4	4.64	1.48	3.12	1.5
	4	1.6	5.89	1.66	3.33	1.5
	5	1.5	4.78	1.48	2.93	1.5
	6	1.9	7.80	1.63	3.63	2.0
	7	1.3	4.59	1.48	3.13	1.5
	mean ±SD	1.6 0.2	6.04 1.46	1.68 0.295	3.41 0.482	1.6 0.2
Non-elderly	8	1.0	2.47	1.05	2.33	1.5
	9	1.6	4.32	1.25	2.55	1.5
	10	1.5	4.68	1.48	2.98	1.5
	11	1.6	4.31	1.23	2.57	1.5
	12	2.0	7.03	1.46	3.09	1.5
	13	1.0	2.94	1.43	2.84	1.5
	14	1.8	4.66	1.16	2.39	1.0
	mean ±SD	1.5 0.4	4.34 1.47	1.29 0.165	2.68 0.294	1.4 0.2

差異は認められなかった。

5. 尿中薬物動態解析

累積尿中回収率平均値のグラフを Fig. 4 に示した。24 時間累積尿中回収率の高齢者群、非高齢者群の平均値はそれぞれ、PIPC で 57.7%、56.2%、DEt-PIPC で 4.05%、3.95% であった。24 時間累積尿中回収率は高齢者群と非高齢者群でほぼ同じ値を示した。

6. PIPC の薬物動態におよぼす年齢の影響

PIPC の薬物動態におよぼす年齢の影響を検討するために、CL_R、CL、Vd_{ss} について、年齢と、年齢以外でこれらのパラメータに影響をおよぼすと考えられる因子である体重、Ccr の寄与を検討した。CL_R、CL、Vd_{ss}

について体重、Ccr、年齢をモデルに組み込んだ重回帰分析を行った。

CL_R: すべての因子の CL_R に対する寄与は有意であり、特に年齢、Ccr の寄与が強い傾向が認められた (年齢: p<0.0001, 体重: p=0.0305, Ccr: p=0.0159)。年齢が高いほど CL_R は低下する傾向が示され、Ccr が高いほど CL_R が高くなる傾向が示された (Table 8)。

CL: 年齢、Ccr の CL に対する寄与は有意であり、特に年齢の寄与が強い傾向が認められた (年齢: p<0.0001, Ccr: p=0.0500)。体重の寄与は有意ではなかった (体重: p=0.2338)。年齢が高いほど CL は低下する傾向が示され、Ccr が高いほど CL が高くなる傾向が示された

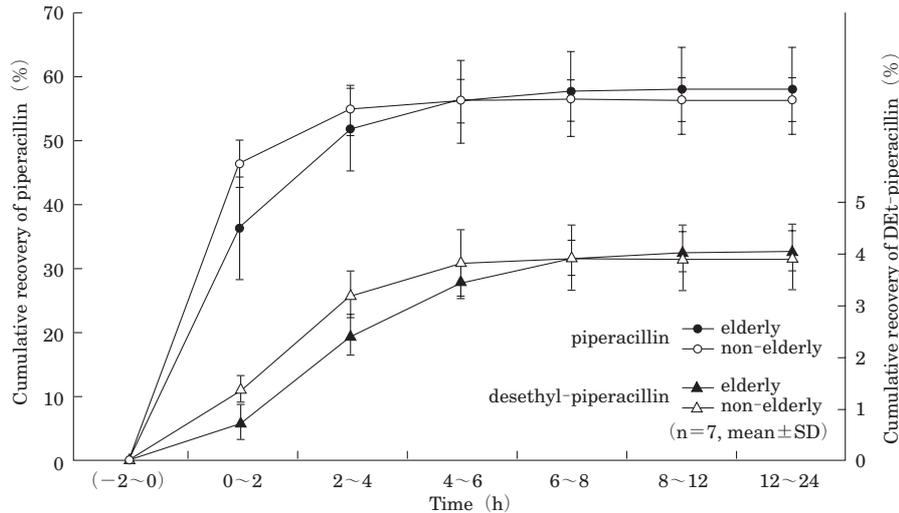


Fig. 4. Urinary excretions of piperacillin and desethyl-piperacillin in elderly and non-elderly volunteers after single drip infusion of piperacillin.

Table 8. CL_R multiple regression on weight, age and Ccr

Variance	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square	F	P
Weight	1	1,670	1,670	6.34	0.0305
Age	1	11,200	11,200	42.65	<0.0001
Ccr	1	2,210	2,210	8.40	0.0159
Error	10	2,640	264		
Total	13	19,760			

Table 10. Vd_{ss} multiple regression on weight, age and Ccr

Variance	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square	F	P
Weight	1	7.15	7.15	2.38	0.1540
Age	1	0.542	0.542	0.18	0.6802
Ccr	1	8.89	8.89	2.96	0.1164
Error	10	30.1	3.01		
Total	13	48.2			

Table 9. CL multiple regression on weight, age and Ccr

Variance	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square	F	P
Weight	1	1,240	1,240	1.61	0.2338
Age	1	37,100	37,100	47.99	<0.0001
Ccr	1	3,830	3,830	4.96	0.0500
Error	10	7,720	772		
Total	13	55,200			

(Table 9)。

Vd_{ss} : すべての因子の寄与は有意ではなかった (年齢: $p=0.6802$, 体重: $p=0.1540$, Ccr: $p=0.1164$)。すべての因子について何らかの一定の傾向は認められなかった (Table 10)。

7. 反復投与シミュレーション

各症例の PIPC 血漿中濃度実測値について 2-コンパートメントモデル解析を行い、投与パターン 1x2, 1x3, 1x4, 2x2, 2x3, 2x4, 4x2 (g×回/日) で 3 日間投与の反復投与シミュレーションを行った。反復投与時の、各投与パターンの高齢者群、非高齢者群の平均値のグラフを Fig. 5 に示した。すべての投与パターンにおいて PIPC は 2 回目投与より定常状態に達した。定常状態での最高血漿中濃度 (C_{max}^{ss}) がもっとも高くなるパターンである 4 g×2 回では、 C_{max}^{ss} 、定常状態での最低血漿中濃

度 (C_{min}^{ss}) の予測値の平均値は高齢者群で 262 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.0335 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 非高齢者群で 241 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.00452 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、 C_{min}^{ss} がもっとも高くなるパターンである 2 g×4 回では、 C_{max}^{ss} , C_{min}^{ss} の予測値の平均値は高齢者群で 131 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 非高齢者群で 121 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.305 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。高齢者群、非高齢者群ともに今回行った投与パターンにおいては反復投与による蓄積は起こらないことが予測された。しかし、すべての投与パターンにおいて、最高血漿中濃度は高齢者群で高値を示すことが予測された。

8. 安全性の検討

1) 安全性・有害事象 (臨床検査値異常)

高齢者群 7 例, 非高齢者群 7 例の全例が副作用/随伴症状解析対象集団および臨床検査値解析対象集団として採用された。全 14 例に副作用/随伴症状の発現は認められなかった。また、臨床検査値異常としては高齢者群の 1 例に軽度な潜血 NOS 陽性と尿中赤血球陽性がそれぞれ 1 件ずつ認められた。発現した異常は 1 例 (2 件) であり、発現率 (発現例数/評価例数) は高齢者群で 14.3%, 全体で 7.1% であった。

III. 考 察

1. 血漿中薬物動態

1) PIPC

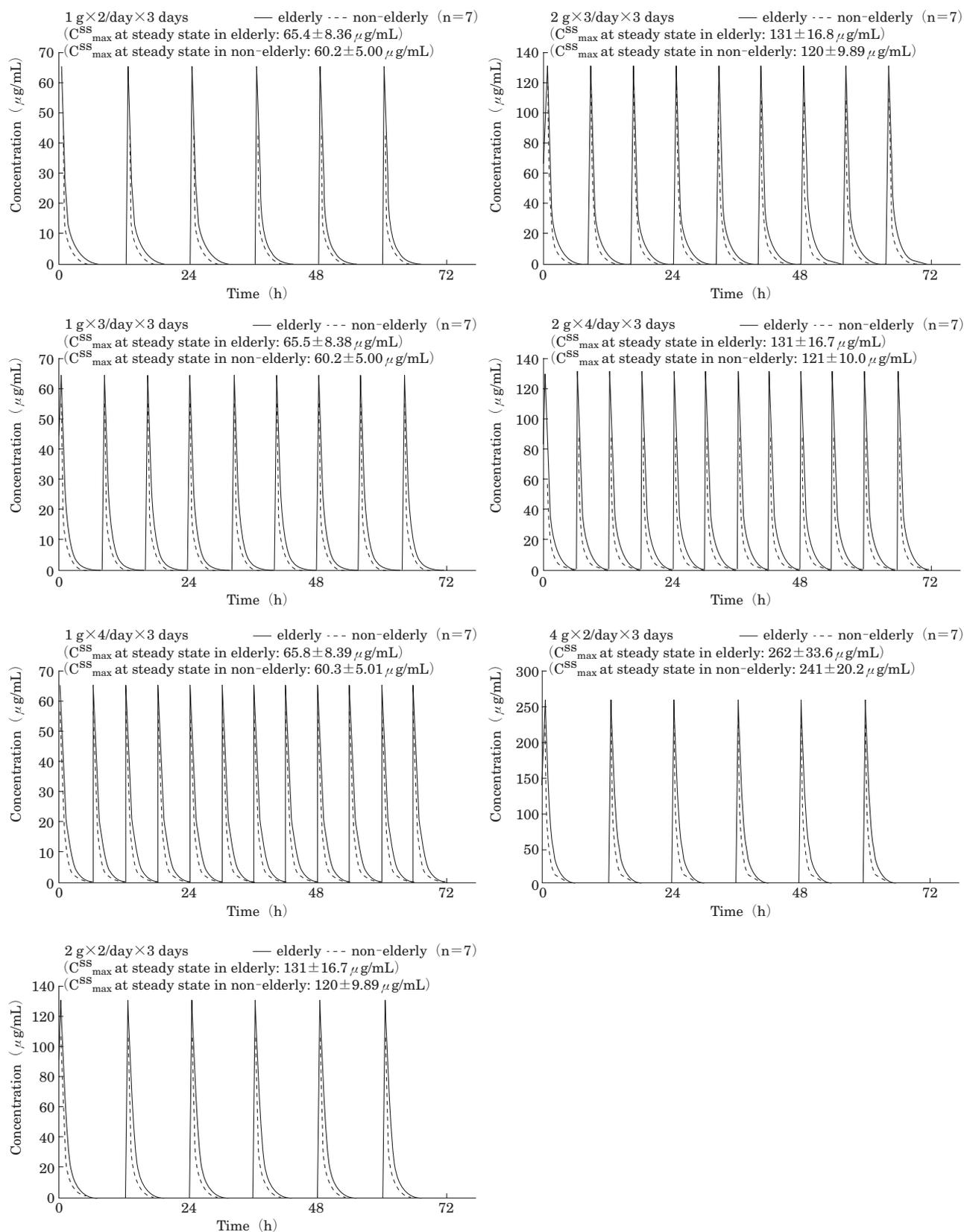


Fig. 5. Simulated plasma concentrations of piperacillin in elderly and non-elderly volunteers calculated from the parameters of single drip infusion.

C_{max} は高齢者群で非高齢者群に比較し高値を示す傾向にあったが、顕著な差異は認められなかった。しかし、CL は高齢者群で非高齢者群と比較し低値を示し、その平均値は非高齢者群の約 70% に低下していた。また、 CL_R は CL 同様、高齢者群で約 70% の低下が観察され、 CL_{NR} も約 68% の低下が観察された。 $T_{1/2}$ 、MRT は延長傾向が認められた。しかし、 Vd_{ss} には高齢者群と非高齢者群の間に差異は認められなかった。以上の知見より、PIPC の CL は加齢により低下することが示唆された。 Vd_{ss} は高齢者群で低下しておらず、 $T_{1/2}$ が延長していることから、加齢により分布容積が減少しているのではなく、除去能力自体が低下していることが予測された。また、 CL_R 、 CL_{NR} が CL 同様に高齢者群で低下していることより、腎および腎外の PIPC 除去能力がともに加齢により低下していることが示唆された。

2) DEt-PIPC

DEt-PIPC についても C_{max} 、AUC が高齢者群で高値を示し、 $T_{1/2}$ が延長する傾向が認められた。

2. PIPC の薬物動態におよぼす年齢の影響

CL_R 、CL、 Vd_{ss} について、年齢と、年齢以外でこれらのパラメータに影響をおよぼすと考えられる因子である体重、Ccr の寄与を、 CL_R 、CL、 Vd_{ss} について体重、年齢、Ccr をモデルに組み込んだ重回帰分析により検討した。その結果、年齢は CL_R 、CL に対して寄与が認められた。 CL_R については Ccr の寄与も認められた。このことから、CL に CL_R が寄与していること、また、 CL_R は Ccr 以外に年齢の影響も受けていることが示唆された。また、CL、 CL_R の年齢、Ccr に対するプロットより、CL、 CL_R は年齢が高くなると低下し、Ccr が高値を示すと高値を示す傾向を示した。 Vd_{ss} については体重、年齢ともに有意な寄与は認められなかった。以上の知見より、加齢は生体内からの PIPC 除去能力に影響を与えるが、分布容積には影響を与えていないことが示唆された。PIPC を生体内から除去する能力については CL_R と CL が同様の傾向を示すことから、腎からの排泄の低下が CL の低下に関与していることが示唆された。また、 CL_R には Ccr 以外に年齢の影響が認められることから、糸球体濾過以外の腎機能が PIPC の腎からの排泄に関与しており⁶⁾、その機能が加齢の影響を受けてい

ることが示唆された。

3. 反復投与シミュレーション

今回行った投与パターンの範囲内においては、高齢者、非高齢者ともに蓄積は起こらないと予測された。PIPC の高齢者の薬物動態パラメータ、 C_{max} 、AUC、CL、 CL_R 、 CL_{NR} には、非高齢者の薬物動態パラメータに比し加齢の影響がみられたが、蓄積性を生じるほどの変化ではないと考えられた。

高齢者では非高齢者に比べ C_{max} が高くなり、CL が低下し、 $T_{1/2}$ が延長する傾向にあったが、今回検討した高齢者（年齢：67~74 歳、事前検査の Ccr: 57~172 mL/mim、投与前の Ccr: 2.7~144 mL/mim）において、2 g×4 回/日あるいは 4 g×2 回/日反復投与時の血漿中濃度をシミュレーションした結果において、いずれも蓄積性は認められなかった。PIPC の 1 日用量が最高 8 gであることを考慮すると、高齢者においても非高齢者と同様の投与が可能であると考えられた。しかし、高齢者における PIPC の生体外除去能力の低下には、Ccr および年齢の影響が認められており、いわゆる超高齢者などにおいて加齢の影響が強い患者には投与量の減量が必要であると考えられる^{6,7)}。

文 献

- 1) 中島良文, 保田 隆, 渡辺泰雄, 他: T-1220 の薬動力学的研究。Jpn. J. Antibiotics 30: 582~586, 1977
- 2) 中川圭一, 保田 隆, 中島良文, 他: Piperacillin の 4 g 及び 8 g 投与における薬動力学的解析。Jpn. J. Antibiotics 35: 2797~2804, 1982
- 3) 柏原英彦, 蜂巣 忠, 宍戸英雄, 他: 慢性腎不全および腎移植患者における T-1220 (Piperacillin) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26: 464~467, 1978
- 4) Morrison J A, Dornbush A C, Sathe S S, et al.: Pharmacokinetics of piperacillin sodium in patients with various degrees of impaired renal function. Drugs Exptl. Clin. Res. 7: 415~419, 1981
- 5) 柴 孝也, 吉田正樹, 酒井 紀, 他: Tazobactam/Piperacillin に関する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 42 (S-1): 369~380, 1994
- 6) 青木信樹, 薄田芳丸, 甲田 豊, 他: Tazobactam/Piperacillin の体内動態および臨床成績。Chemotherapy 42 (S-1): 401~409, 1994
- 7) 青木信樹, 柴 孝也: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の高齢者における体内動態。日化療会誌 47 (S-2): 230~237, 1999

Piperacillin sodium pharmacokinetics in the elderly

Kouya Shiba

Jikei University School of Medicine, Divisions of Internal Medicine and Infectious Disease Control,
3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minatoku, Tokyo, Japan

Piperacillin sodium (PIPC) was administered by intravenous drip to elderly ($n=7$) and non-elderly ($n=7$) subjects at a dose of 1.0 g over a 30-min period, to determine the drug's pharmacokinetics. Analysis based on pharmacokinetic found the following:

(1) The mean peak plasma concentration (C_{max}) in the elderly tended to be 9% higher than in the non-elderly but not significantly.

(2) Systemic clearance (CL) in the elderly was lower than 70% in the non-elderly, was age-related, and tended to decrease with age.

(3) Renal (CL_R) and non-renal (CL_{NR}) clearance tended to decrease with age, as with CL, indicating that PIPC elimination through renal and non-renal pathways decreased with age.

(4) Accumulation is not anticipated in either group under a regimen of 2 g of PIPC 4 times daily or 4 g twice daily.

In the elderly, C_{max} tended to be higher and CL lower than in the non-elderly. Dosages in this study showed no accumulation in either group, indicating that similar dosages can be used in the elderly and non-elderly. In the elderly, however, the decreased PIPC elimination externally appears to be age-related, requiring that doses be reduced in some patients.