キノトラストナトリウムの 高齢者における体内動態

寺川 雅人¹, 藤原 誠一¹, 石橋 光治²

藤沢薬品工業株式会社 臨床薬理室¹, 開発研究所² 〒532 大阪市淀川区加島2-1-6

入野 忠芳

IR 臨床薬理研究所 入野医院 〒556 大阪市浪速区元町2-1-16

Key words : anti-allergic drug, elderly, metabolites, plasma protein binding, pharmacokinetics, quinotolast

Pharmacokinetics of Quinotolast Sodium in the Elderly

Masato TERAKAWA¹, Seiichi FUJIWARA¹, Koji ISHIBASHI²

¹Department of Clinical Pharmacology, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

²Product Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

1-6, 2-Chome, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532

Tadayoshi IRINO

Institute of Clinical Pharmacology IR Medical Center

1-16, 2-Chome, Motomachi, Naniwa-ku, Osaka 556

Summary

The pharmacokinetics of quinotolast sodium, a new anti-allergic drug, were studied in six elderly and six young healthy male volunteers after single oral dosing with 5mg of the drug. The mean maximum plasma concentration of unchanged drug increased significantly from 171ng/ml in the young to 284ng/ml in the elderly volunteers. However, the time to reach the maximum plasma concentration, area under the plasma concentration-time curve, elimination half-life and apparent oral clearance did not differ between the two groups and were as follows : 1.7 and 1.5hours ; 1399 and 1293ng•hr/ml ; 9.2 and 8.1 hours ; 57.0 and 61.5ml/min in the elderly and young, respectively. Quinotolast was hardly excreted unchanged in the urine, while 16.7 and 20.3% of the given dose were excreted in the urine as its glucuronide and hydroxy metabolite, respectively, in the elderly, and 20.6 and 26.5%, respectively, in the young. The urinary excretion of glucuronide in the elderly did not differ from that in the young, but hydroxy metabolite was significantly reduced in the elderly. The results of this study suggest that although possible reduction in the metabolism of hydroxylation or reduction in absorption might occur in the elderly, such a reduction was slight and would not affect the overall plasma concentration of unchanged drug.

はじめに

キノトラストナトリウム (コード名 FR71021 あるいは FK021) は、キノリジン骨格を有する経口用の抗アレルギー剤である。

キノトラストナトリウムの体内動態は健常人を対象に検討されているが、本剤10~80mg の単回投与では血漿中濃度は投与量に比例し、体内動態は線形であること¹⁾、さらに1回5mg および40mg の反復投与でもその線形性は保たれていること^{1,2)} が認められている。また、尿中には未変化体は排泄されず^{1,2)}、ほとんどが代謝されて体内から消失すると思われるが、肝では初回通過効果をほとんど受けないと推察されている²⁾。これらの知見はすべて20~42歳の健常人から得られたものであり、65歳以上の高齢者についての体内動態は知られていない。

今回われわれは、キノトラストナトリウムの臨床での標準用量である5mg³⁾ を高齢者および若年者に単回投与し、未変化体ならびにその代謝物であるキノトラストのグルクロン酸抱合体とハイドロキシ体 (Fig. 1) の体内動態を比較検討したので、その成績を報告する。

方 法

1. 試験薬剤

キノトラストナトリウム (脱水和物換算) を5mg 含有する錠剤を使用した。

2. 被験者

1) 被験者の選定

健常な成人男子志願者の中から、事前の健康診断、臨床検査において臨床的に問題のなかった65歳以上の高齢者6名と若年者6名の合計12名を被験者として採用した。被験者の年齢、身長、体重は、高齢者でそれぞれ平均68.8 (67~71) 歳, 166.6 (160.7~171.4) cm, 67.0 (57.2~77.0) kg で、若年者でそれぞれ平均20.5 (20~21) 歳, 173.2 (169.0~177.8) cm, 67.2 (62.0~75.5) kg であった (Table 1)。

2) 同 意

被験者は、本剤の非臨床および臨床試験成績、本試験の目的、内容、予想される副作用などについて十分な説明を受け、自らの申し出で試験参加を中止できることを確認の上、文書により試験参加に同意した。

3. 投与方法

キノトラストナトリウム5mg を単回経口投

Fig. 1 Chemical structure of quinotolast sodium and its metabolites.

Table I Demographic characteristics of elderly and young healthy male subjects

Group	Subject No.	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	BSA (m ²)
Elderly	1	68	171.4	77.0	1.90
	2	70	170.0	71.0	1.83
	3	67	165.0	66.0	1.73
	4	68	160.7	62.6	1.66
	5	69	163.4	57.2	1.61
	6	71	169.3	68.4	1.79
	Mean ±SD	68.8 1.5	166.6 4.2	67.0 6.8	1.75 0.11
Young	7	21	174.3	66.0	1.80
	8	20	173.2	68.5	1.81
	9	20	169.0	62.0	1.71
	10	21	177.8	63.0	1.79
	11	20	171.9	68.0	1.81
	12	21	173.0	75.5	1.89
	Mean ±SD	20.5 0.5	173.2 2.9	67.2 4.8	1.80 0.06

BSA=body surface area.

与した。投与の前夜は午後10時以降絶食とし、投与の当日は朝食をとらせず、空腹の状態で午前9時に本剤を投与し、引き続き4時間は絶食とした。

4. 検討項目

薬物の体内動態、安全性および被験者の生理学的背景を評価するため、以下の項目について検討を行った。

1) 血漿中薬物濃度

血漿中キノトラストおよびハイドロキシン体濃度の測定のため投与前、投与後0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48時間にヘパリン添加の採血管を用いて5 ml 採血し、冷却遠心によって血漿分離後、その2 ml 以上を分取し、-20℃で測定時まで凍結保存した。また、血漿蛋白との結合率を測定するため、投与後1, 2, 4時間に5 ml を追加採血し、同様に保存した。

2) 血漿蛋白結合率

蛋白結合率は平衡透析法で測定した。すなわち、血漿および pH7.4の等張リン酸緩衝液それぞれ1 ml を透析膜（分画分子量10000, Dianorm）で隔てた透析セルに入れ、37℃で4時間透析を

行った。その後、血漿側と緩衝液側の未変化体濃度を後述の高速液体クロマトグラフ法に準じて測定し、その非結合型濃度と総濃度（非結合型+結合型濃度）とから蛋白結合率を算出した。

3) 尿中薬物濃度

尿中キノトラストとそのグルクロン酸抱合体およびハイドロキシン体の濃度の測定のため、投与後0～4, 4～8, 8～12, 12～24, 24～30, 30～36, 36～48時間の各尿を採取し、その10 ml を-20℃で測定時まで凍結保存した。

4) クレアチニンクリアランス

投与前の血清クレアチニン濃度と投与後0～24時間の尿中クレアチニン量および投与後48時間の血清クレアチニン濃度と投与後24～48時間の尿中クレアチニン量とからそれぞれクレアチニンクリアランスを算出し、それらを標準体表面積1.48m²で補正した後、その平均値を各被験者のクレアチニンクリアランス値とした。

5) 安全性

被験者の安全性を確認するため、試験期間中は自覚症状、問診、聴打診、血圧、脈拍数、体温および心電図の諸検査を所定の時間に実施した。ま

た、臨床検査は投与前および投与後48時間の早朝空腹時に血液学的検査（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、白血球数、白血球分類、血小板数）、血液生化学的検査（GOT, GPT, ALP, LDH, γ -GTP, LAP, LDH, 総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、中性脂肪、総コレステロール、BUN、クレアチニン、CPK, Na, K, Cl, 糖）および尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン）の各項目について行った。

5. 薬物濃度の測定法

血漿中キノトラストとハイドロキシ体濃度および尿中キノトラストとハイドロキシ体濃度は高速液体クロマトグラフ法で定量した²⁾。本法での定量限界は血漿中のキノトラストおよびハイドロキシ体でそれぞれ0.5, 20ng/ml, 尿中のキノトラストおよびハイドロキシ体でそれぞれ5, 50ng/mlであった。また、尿を β -グルクロニダーゼ/アリルスルファターゼで処理した後²⁾、遊離したキノトラストをキノトラストのグルクロン酸抱合体とした。

6. 薬物体内動態の解析

血漿中キノトラストおよびハイドロキシ体濃度の測定値のうち、最高濃度を C_{max} 、また、 C_{max} に対応する最高濃度到達時間を T_{max} とした。キノトラストの消失相での速度定数 β はその相での血漿中濃度を対数変換し、線形最小二乗法で求め、消失相での半減期 $t_{1/2\beta}$ を $\ln 2/\beta$ で算出した。本剤を投与した後の無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$ は、血漿中濃度が定量できた最終時点までのAUCを台形公式で、さらにそれ以降のAUCは定量ができた最終時点までの推定血漿中濃度を β で除して求め、それらのAUCを合計して算出した。また、 $AUC_{0-\infty}$ 値を用い、経口投与後の見かけ上のクリアランス CL_o を投与量（キノトラストの脱水と物換算量）/ $AUC_{0-\infty}$ で、さらに消失相での分布容量 $Vd\beta/F$ を投与量/ $\beta/AUC_{0-\infty}$ で算出した。

キノトラストのグルクロン酸抱合体およびハイドロキシ体については尿中排泄の半減期も算出した。すなわち、投与後に得られた尿中排泄量から

排泄速度を算出し、血漿中 $t_{1/2\beta}$ の場合と同様に、それらの排泄速度を対数変換し、線形最小二乗法で排泄速度定数 β_u 、さらに尿中排泄速度の半減期 $t_{1/2\beta u}$ を求めた。

7. 統計処理

薬物速度論的パラメータおよび臨床検査項目などのパラメータについての高齢者、若年者間の差の検定は対応のないt検定で行い、有意水準は両側5%とした。また、本文中の数値はすべて平均値 $\pm$ SDで示し、血漿中、尿中のキノトラストおよび代謝物の測定値はキノトラストの脱水と物相当量に換算して取り扱った。

なお、本試験のプロトコールは、IR 臨床薬理研究所入野医院の治験審査委員会での審議の後承認され、平成4年9月に同施設で実施した。

結 果

1. 薬物体内動態

1) 血漿中濃度

キノトラストナトリウム5mgを、高齢者および若年者に経口投与したときの未変化体の平均血漿中濃度推移をFig. 2に示した。また、各被験者についての薬物速度論的パラメータをTable IIに示した。

高齢者と若年者で C_{max} に有意な差($p < 0.05$)がみられ、その平均値はそれぞれ $284(\pm 87)$, $171(\pm 35)$ ng/mlであった。その他のパラメータでは T_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2\beta}$, $Vd\beta/F$, CL_o のいずれも高齢者と若年者間に有意な差はなく、高齢者ではそれぞれ $1.7(\pm 1.3)$ hr, $1399(\pm 197)$ ng $\cdot$ hr/ml, $9.2(\pm 4.6)$ hr, $44.1(\pm 18.3)$ l, $57.0(\pm 8.1)$ ml/min, 若年者ではそれぞれ $1.5(\pm 0.5)$ hr, $1293(\pm 165)$ ng $\cdot$ hr/ml, $8.1(\pm 1.7)$ hr, $42.7(\pm 9.2)$ l, $61.5(\pm 8.5)$ ml/minであった。

代謝物であるハイドロキシ体の血漿中濃度は低く、測定したほとんどの時点で定量限界(20ng/ml)以下であった。ハイドロキシ体が定量できたのは1~4時点であり、高齢者では6名中5名、若年者では6名中3名で定量できたにすぎなかった。定量できた被験者での C_{max} , T_{max} は高齢

Fig. 2 Mean ($\pm$ SD) plasma concentration of unchanged drug in six elderly (○) and six young (●) subjects after a single 5-mg dose of quinotolast sodium.
The inserted figure represents the plasma concentration for the first 8 hours.

者でそれぞれ $30.5 (\pm 7.4)$ ng/ml, $3.2 (\pm 1.1)$ hr, 若年者でそれぞれ $28.3 (\pm 3.2)$ ng/ml, $4.0 (\pm 0.0)$ hr であった。

2) 蛋白結合率

キノトラストの血漿中での蛋白結合率を投与後1～4時間の最高濃度を示した時点について測定したが、その蛋白結合率は高く、高齢者では未変化体濃度 $264 (\pm 63, 183 \sim 351)$ ng/ml における結合率は $98.6 (\pm 0.1, 98.6 \sim 98.7)$ %, 若年者では未変化体濃度 $171 (\pm 35, 144 \sim 223)$ ng/ml で $98.6 (\pm 0.1, 98.5 \sim 98.7)$ %と両者間で差はみられなかった。

3) 尿中排泄

尿中には未変化体はほとんど排泄されず、高齢者、若年者とをわす、その排泄率は投与量の0.04 %以下であった。未変化体の尿中排泄は無視できる量であったため、尿を β -グルクロニダーゼ/アシルスルファターゼで処理した後の総キノトラスト量をそのグルクロン酸抱合体と見なしたが、キノトラストのグルクロン酸抱合体は高齢者で投与量の $16.7 (\pm 4.3)$ %, 若年者で $20.6 (\pm 3.2)$ %が投与後48時間までに排泄された (Table III)。一方、ハイドロキシン体は高齢者で $20.3 (\pm 4.5)$ %, 若年者で $26.5 (\pm 4.6)$ %が排泄された (Table III)。キノトラストのグルクロン酸抱合体の排泄率には高齢者と若年者間で有意な差はみられな

Table II Pharmacokinetic parameters of unchanged drug in elderly and young subjects after a single 5-mg dose of quinotolast sodium

	Subject No.	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/ml)	t _{1/2β} (hr)	Vd _β /F (l)	CL _o (ml/min)
Elderly	1	326	1	1258	12.5	67.2	62.3
	2	286	0.5	1132	6.1	36.5	69.2
	3	237	2	1418	6.4	30.7	55.3
	4	239	4	1493	7.3	33.0	52.5
	5	431	0.5	1386	6.0	29.3	56.6
	6	183	2	1706	17.1	67.9	45.9
	Mean	284*	1.7	1399	9.2	44.1	57.0
	±SD	87	1.3	197	4.6	18.3	8.1
Young	7	148	2	1295	9.6	50.4	60.5
	8	148	2	1019	5.8	38.8	76.9
	9	223	1	1358	8.6	42.9	57.7
	10	153	2	1280	8.8	46.7	61.2
	11	208	1	1530	6.0	26.4	51.2
	12	144	1	1276	9.6	51.0	61.4
	Mean	171	1.5	1293	8.1	42.7	61.5
	±SD	35	0.5	165	1.7	9.2	8.5

*p<0.05 compared with young; C_{max}=maximum plasma concentration; T_{max}=time to reach the maximum plasma concentration; AUC_{0-∞}=area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; t_{1/2β}=elimination half-life; Vd_β/F=volume of distribution at terminal phase; CL_o=apparent oral clearance.

Table III Pharmacokinetic parameters from urine data of metabolites in elderly and young subjects after a single 5-mg dose of quinotolast sodium

	Subject No.	Quinotolast glucuronide		Hydroxy metabolite	
		Xu ₀₋₄₈ (% of dose)	t _{1/2βu} (hr)	Xu ₀₋₄₈ (% of dose)	t _{1/2βu} (hr)
Elderly	1	10.4	12.3	17.7	9.4
	2	23.2	7.5	17.0	4.4
	3	16.3	6.3	26.9	6.6
	4	16.7	6.2	23.0	5.6
	5	14.6	4.9	14.9	6.3
	6	18.7	16.7	22.1	14.7
	Mean	16.7	9.0	20.3*	7.8
	±SD	4.3	4.6	4.5	3.7
Young	7	22.8	10.0	31.5	8.7
	8	17.4	5.9	24.3	6.7
	9	25.4	9.4	23.6	9.9
	10	21.7	10.5	23.0	9.1
	11	18.4	6.2	33.3	5.2
	12	17.7	9.2	23.5	8.4
	Mean	20.6	8.5	26.5	8.0
	±SD	3.2	2.0	4.6	1.7

*p<0.05 compared with young; Xu₀₋₄₈=% of urinary recovery up to 48 hours; t_{1/2βu}=urinary excretion half-life.

Fig. 3 Mean ($\pm$ SD) urinary excretion rate of quinotolast glucuronide(○) and hydroxy metabolite (●) in six elderly (···) and six young (—) subjects after a single 5-mg dose of quinotolast sodium.

Table IV Comparison of laboratory parameters (mean $\pm$ SD) between elderly and young subjects

Parameter		Elderly	Young
RBC	($10^4/\text{ml}$)	$464 \pm 43^*$	531 ± 16
Hb	(g/dl)	15.2 ± 1.3	16.2 ± 0.7
Ht	(%)	45.4 ± 3.4	47.4 ± 2.2
WBC	($1/\mu\text{l}$)	7850 ± 1799	5983 ± 747
GOT	(IU/l)	17 ± 3	16.2 ± 2
GPT	(IU/l)	17 ± 2	16 ± 5
Al-p	(IU/l)	164 ± 41	129 ± 48
LDH	(IU/l)	$307 \pm 25^*$	249 ± 8
γ -GTP	(U/l)	17 ± 7	11 ± 4
T. bil	(mg/dl)	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.3
T. protein	(g/dl)	7.2 ± 0.3	7.5 ± 0.4
Albumin	(g/dl)	$4.1 \pm 0.1^*$	4.5 ± 0.2
A/G		$1.3 \pm 0.1^*$	1.5 ± 0.2
T. chol	(mg/dl)	$200 \pm 11^*$	183 ± 14
BUN	(mg/dl)	$14 \pm 1^*$	12 ± 1
Creatinine	(mg/dl)	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.1
Ccr	(ml/min)	120 ± 26	139 ± 17

* $p < 0.05$ compared with young ; T. bil=total bilirubin ;
T. protein=total protein ; A/G=albumin to globulin ratio ;
T. chol=total cholesterol ; Ccr=creatinine clearance.

かったが、ハイドロキシン体の排泄率は高齢者で有意に低かった ($p < 0.05$)。キノトラストのグルクロン酸抱合体およびハイドロキシン体の尿中排泄速度の推移を Fig. 3 に示したが、キノトラストのグルクロン酸抱合体の尿中排泄速度の半減期 $t_{1/2\beta u}$ は高齢者で $9.0 (\pm 4.6)$ hr, 若年者で $8.5 (\pm 2.0)$ hr であり、両者間に有意な差はみられなかった (Table III)。同様に、ハイドロキシン体の $t_{1/2\beta u}$ についても高齢者で $7.8 (\pm 3.7)$ hr, 若年者で $8.0 (\pm 1.7)$ hr と有意な差はみられなかった (Table III)。さらに、これら $t_{1/2\beta u}$ は血漿中未変化体の $t_{1/2\beta}$ とも有意な差はみられなかった。

2. 臨床観察

キノトラストナトリウム投与前に得られた臨床検査のうち、主要な項目の値を Table IV にまとめた。高齢者と若年者の比較で、赤血球数, LDH, アルブミン, アルブミン/グロブリン比, 総コレステロール, BUN の項目に有意な差がみられたが、病的に意義のある差は認められなかった。

試験期間中いずれの被験者も自覚症状の訴えはなく、また、血圧, 脈拍数, 心電図, 体温, 臨床検査および問診, 聴打診においても異常所見あるいは異常変動は認められなかった。

考 察

高齢者における体内動態を理解する上で留意すべき点は、加齢に伴い生理的諸機能が変化することである。それらの変化はよく知られており^{4,5,6,7)}、加齢に伴い薬物の代謝、排泄をつかさどる肝、腎機能が低下することである。肝では加齢により代謝酵素の量的あるいは質的低下が、また、腎でも糸球体の減少による機能の低下に加え、それらの組織への血流量の低下が相乗的に作用し、見かけ上肝クリアランスあるいは腎クリアランスの低下となって薬物の体内動態を律することになる。さらに、血液中のアルブミン濃度も加齢とともに低下し、組織への分布ならびに肝、腎での代謝、排泄能にも複雑な影響を与えることも考えられている。

今回試験に参加した高齢者は体格的に若年者と差はなく (Table I)、臨床検査の結果について

も若年者とは病的意義のある差は認められておらず (Table IV)、いわゆる健常な高齢者であった。しかし、臨床検査の結果を若年者と詳細に比較すると、一般に知られている加齢の影響がみうけられた。すなわち、高齢者では赤血球数が低下し、それに伴い、ヘモグロビン量、ヘマトクリットも低下傾向にあった。また、総蛋白量に有意な変化はみられなかったが⁸⁾、アルブミン量は低下し^{8,9)}、グロブリン量の増加⁸⁾ がみられた。腎機能の低下もみられており、BUN は増加し、クレアチニンクリアランスに減少傾向がみられた⁸⁾。一方、肝機能の項目である GOT, GPT, Al-p, 総ビリルビンには加齢の影響はみられなかった⁸⁾。

キノトラストの体内動態はこれまで20~42歳の健常成人を対象に検討されているが^{1,2,10)}、今回の高齢者では若年者に比べて T_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2\beta}$ および $Vd\beta/F$ に差が認められなかった。しかし、 C_{max} は若年者の $171 (\pm 35)$ ng/ml に比べて高齢者では $284 (\pm 87)$ ng/ml と1.7倍高い値であった。 C_{max} の差の原因として第一に吸収速度の差が考えられることから、高齢者と若年者の合計12名の被験者について C_{max} と T_{max} (Table II) の相関を検討した。その結果、相関係数 (r) は -0.391 ($p > 0.05$) と有意な相関はみられなかった。しかし、各被験者の C_{max} と T_{max} をさらに詳細に検討すると、No. 3 と No. 4 の高齢者では吸収に大きなラグタイムが認められた。すなわち、No. 3 の被験者の血漿中濃度は投与後0.5, 1時間でそれぞれ36, 35ng/ml であり、2時間目では急に C_{max} 237ng/ml へ上昇した。また、No. 4 の被験者でも投与後0.5, 1, 2時間でそれぞれ27, 46, 59ng/ml であり、4時間目では C_{max} 239ng/ml まで上昇した。これら特異な吸収を示した2名の被験者を除いて、残り10名の被験者について、前述と同様に C_{max} と T_{max} の関係を検討すると、 $C_{max} = 370 - 112 T_{max}$, $r = -0.739$ ($p < 0.05$) と、有意な相関が認められた。したがって、高齢者にみられた高い C_{max} 値は高齢者に偏ってみられた高い吸収速度が原因と思われる。ただし、高い吸収速度が高齢者に偶然多くみられたのか、あるいは本質的に高齢者では吸収速度が高くなるのかについては明らかではなかった。

尿中にはキノトラストのグルクロン酸抱合体およびハイドロキシ体がそれぞれ投与量の約20%ずつ排泄されたが、それら尿中代謝物の排泄速度 (Fig. 3) は血漿中未変化体 (Fig. 2) と平行した推移を示し、 $t_{1/2\beta u}$ も血漿中未変化体の $t_{1/2\beta}$ と差がみられなかった。したがって、これら代謝物はその生成が律速であり、その後速やかに尿中へ排泄されると思われる。ハイドロキシ体の血漿中濃度は未変化体濃度に比べ非常に低かったことも、ハイドロキシ体が生成されると同時に、非常に速やかに尿中へと排泄されたことが原因と考えられる。

尿中へのキノトラストのグルクロン酸抱合体の排泄率には年齢の差がみられなかったが、ハイドロキシ体の排泄率は高齢者では有意に低い値であった。グルクロン酸抱合体への代謝は加齢による影響は少なく、他方、ハイドロキシ体のように酸化反応を伴う代謝は加齢の影響を受けやすいと思われるが³⁾、キノトラストの場合もハイドロキシ体への代謝に加齢の影響があったことが考えられる。一方、両代謝物の排泄率の合計は高齢者で37.0%、若年者で47.1%であり (Table III)、高齢者では約20%の低下がみられたことから、高齢者では若年者に比べて消化管からのキノトラストの吸収率が約20%低下した可能性も考えられる。しかし、別途21~25歳の若年被験者にキノトラストナトリウムを5 mg 投与した試験²⁾ では、ハイドロキシ体は22.0 (±3.3) %、グルクロン酸抱合体は19.3 (±5.0) %の合計41.3%が尿中に排泄されている。この値は、今回得られた若年者の尿中排泄率より低く、高齢者と若年者の中間の値であった。この程度の差を変動誤差と考えれば、高齢者と若年者間でみられた代謝物の尿中排泄の差は問題とする変化ではないと思われる。

次に、キノトラストの肝での初回通過効果の程度を推定した。キノトラストは尿中に未変化体としてほとんど排泄されず、体内からの消失は代謝によると思われる。ヒトにおける代謝部位は不明であるが、肝のみで代謝を受けると仮定し、また、本剤の消化管からの吸収は良好と考えられていることから¹⁰⁾、その吸収率を100%と仮定して、以下の式を用いて初回通過後のバイオアベイラビリ

ティの割合Fを算出した¹¹⁾。

$$F = \frac{Q_H}{Q_H + CL_I}$$

式において、 CL_I は肝固有クリアランスであり、前述の仮定のもとで CL_I は CL_o/BPR に等しくなる。ここで、 CL_o は Table II の値を用い、また、 BPR は全血/血漿の濃度比であり、0.59 (±0.01)¹²⁾ とした。 Q_H は肝血流量であり、加齢に伴って低下することから^{5,7)}、若年者で1500 ml/min、高齢者では1000 ml/min に設定した。その結果、Fは高齢者で0.91、若年者で0.94と、差のない値が得られた。このように、Fは加齢による Q_H の変化の影響を受けず、本剤は肝での初回通過効果をあまり受けない、いわゆる肝血流量に依存しない薬物であると推定された。

キノトラストの蛋白結合率は高齢者、若年者とも98.6%であり、両者間に差はみられなかった。ヒト血漿中の蛋白結合率は別途 *in vitro* で検討されており、キノトラストの100~10000 ng/ml の濃度範囲で結合率は約98%と、濃度に依存せず一定であり、また、その結合蛋白は主にアルブミンであることが報告されている¹²⁾。今回、高齢者のアルブミン濃度は4.1 g/dl と、若年者の4.5 g/dl に比べて10%の低下がみられたにもかかわらず (Table IV)、その結合率に変化がみられなかった。これは、キノトラストの蛋白結合率が非常に高く、かつ前述の広い濃度範囲でも蛋白結合は線形であったことから、アルブミン濃度の10%程度の低下では蛋白結合率に及ぼす影響は非常に小さく、その差を測定上検出できなかった結果と思われる。このように、蛋白結合率は高齢者と若年者とで差がなかったこと、さらに CL_o にも差がなかったことから、本剤の肝での本質的な代謝能は加齢による影響をあまり受けないものと思われた。

以上のように、臨床用量でのキノトラストの体内動態を高齢者と若年者で比較検討した結果、未変化体の血漿中濃度推移に特に差はみられず、キノトラストの体内動態は臨床での用量において、おおむね加齢による影響を受けにくいものと思われた。

文 献

- 1) 中島光好, 金丸光隆, 寺川雅人, 藤原誠一: キノトラストナトリウムの第一相試験—単回および反復経口投与試験. 薬理と治療, **21**: 451-472 (1993).
- 2) 寺川雅人, 藤原誠一, 片島正貴, 石橋光治, 中道 昇, 関野久之: キノトラストナトリウムの反復経口投与時のヒトでの体内動態. 薬物動態, **8**: 1029-1040 (1993).
- 3) 宮本昭正, 瀧島 任, 高橋昭三, 信太隆夫, 中島重徳, 開原成允: 経口アレルギー薬 FK021 (キノトラストナトリウム) の成人気管支喘息に対する臨床的検討—二重盲検群間比較法による至適臨床用量の検討. 臨床医薬, **9**: 877-902 (1993).
- 4) Greenblatt, J.D., Sellers, E.M. and Shader, R.I.: Drug disposition in old age. *N. Engl. J. Med.*, **306**: 1081-1088 (1982).
- 5) Massoud, N.: Pharmacokinetic considerations in geriatric patients. In: Benet, L.Z., Massoud, N. and Gambertoglio, J.G. ed.: Pharmacokinetic basis for drug treatment. New York: Raven Press, 283-310 (1984).
- 6) Schmucker, D.L.: Aging and drug disposition: An update. *Pharmacol. Rev.*, **37**: 133-148 (1985).
- 7) Dawling, S. and Crome, P.: Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly: An update. *Clin. Pharmacokinet.*, **17**: 236-263 (1989).
- 8) Vestal, R.E.: Drug use in the elderly: A review of problems and special considerations. *Drugs*, **16**: 358-382 (1978).
- 9) Viani, A., Rizzo, G., Carrai, M. and Pacifici, G.M.: The effect of ageing on plasma albumin and plasma protein binding of diazepam, salicylic acid and digitoxin in healthy subjects and patients with renal impairment. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **33**: 299-304 (1992).
- 10) 寺川雅人, 藤原誠一, 片島正貴, 中道 昇, 関野久之: キノトラストナトリウムのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響. 薬物動態, **8**: 1041-1045 (1993).
- 11) Gibaldi, M. and Perrier, D.: Pharmacokinetics. Ed2. New york: Marcel Dekker (1982).
- 12) 片島正貴, 藤本利香, 石橋光治, 徳間洋二, 野田耕世, 寺川雅人: Quinotolast の血清・血漿蛋白結合および血球移行性. 薬物動態, **8**: 515-520 (1993).