健康成人および老人における Tenoxicam の 薬物動態

小林 真 一^{*1} 大庭 忠 弘^{*1} 小口 勝 司^{*1}
坂本 浩 二^{*1} 安 原 一^{*1} 鈴木 孝 幸^{*2}
車 勇^{*2}

(受付: 1984 年 2 月 28 日)

Pharmacokinetics of Tenoxicam in Healthy Volunteers and Elderly Patients

Shinichi KOBAYASHI^{*1} Tadahiro OBA^{*1}

Katsuji OGUCHI^{*1} Koji SAKAMOTO^{*1}

Hajime YASUHARA^{*1} Takayuki SUZUKI^{*2}

and Isamu KURUMA^{*2}

^{*1} Department of Pharmacology, School of Medicine, Showa University

^{*2} Department of Biochemistry, Nippon Roche Research Center

The pharmacokinetics of tenoxicam (Ro 12-0068), a thienothiazine derivative with analgesic and anti-inflammatory properties, was studied with 5 healthy male volunteers, 5 elderly male patients, and 4 bedridden elderly female patients. After a single oral administration of 10 mg tenoxicam, the concentrations of tenoxicam in the venous blood and a metabolite of tenoxicam (5'-hydroxy-tenoxicam) in urine were determined at various times by HPLC.

The pharmacokinetic parameters of tenoxicam were calculated by a one-compartment model. The respective $C_{\max}$, $T_{\max}$, Cl , $T_{1/2}$, AUC , and Kel between the healthy

^{*1} 昭和大学医学部薬理学教室

〒142 東京都品川区旗ノ台 1-5-8

^{*2} 日本ロシュ研究所生化学部

volunteers and elderly patients were similar in level. The apparent Vd in the healthy volunteers and elderly male and female patients were 0.147, 0.192, and 0.273 l/kg, respectively, and the apparent Vd in elderly patients was significantly larger than that in healthy volunteers ($P < 0.005$).

Tenoxicam was not detected in urine and cumulative urinary excretion rate of 5'-hydroxy-tenoxicam in elderly patients was lower than that of the healthy volunteers. The respective serum albumin levels in the healthy volunteers and elderly male and female patients were 4.56, 3.68, and 3.60 g/dl. The correlation between serum albumin levels and age was obtained to be $y = -0.017x + 4.9$ ($r = -0.805$, $P < 0.001$) and the correlation between serum albumin levels and apparent Vd was $y = -6.437x + 5.235$ ($r = -0.669$, $P < 0.01$). The bioavailability of tenoxicam was about 100% and the protein binding of tenoxicam was 98.5%. From these results, it may be concluded that the increased apparent Vd of tenoxicam in elderly patients was caused by decreased albumin levels in these patients.

Key words : pharmacokinetics, tenoxicam, Vd, elderly patients, albumin

緒 言

最近、慢性関節リウマチ (RA) などの炎症性疾患の治療に多くの新しい非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) が使用されている。一般的にこれら NSAID は長期投与されるため、その副作用である prostaglandin 生合成阻害による胃潰瘍惹起作用が問題となっている。Tenoxicam (Ro 12-0068, 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-thieno [2,3-e] -1,2-thiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide) は新しく合成された thienothiazine 誘導体の一種である NSAID で、その化学構造および代謝産物の化学構造は Fig. 1 に示したとおりである。Tenoxicam は RA 患者に対しすぐれた抗炎症作用を示し、その $T_{1/2}$ が成人において 42~98 hr (平均 66 hr) と長く¹⁾、1 日 1 回の投与によりその効果を維持できると考えられている。また副作用が少ないと報告されている^{2,3)}。現在、老人は薬物に対してその副作用が発現しやすく、その薬用量が問題となっている。そこで今回、我々は tenoxicam の健康成人および老人における薬物動態を比較検討した。

対象および方法

対象

被験者はあらかじめ本試験について十分な説明を受け、文書にて同意した健康成人男性 5 名 (平均年齢 22.4 歳, 平均体重 63.0 kg), 血液生化学, 血液一般, 尿, 便検査において著変がみられず正常値の範囲内であると判断した入院中の老人男性 5 名 (68.6 歳, 48.7 kg), 同様の寝たきり老人女性 4 名 (83.3 歳, 33.3 kg) を対象とした。また本試験中の症状を定期的に観察した。

試験方法

それぞれの対象群に同様に tenoxicam 10 mg を水 200 ml とともに経口投与し、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 168, 336 hr に肘静脈よりヘパリン加採血 (血漿 1 ml) し血中未変化体を測定した。尿中代謝産物 (5'-hydroxy-tenoxicam) は 24 hr 蓄尿した一部尿を用い測定した。健康成人男性では 24 hr 蓄尿を 1 週間毎日繰り返し続け、老人男性では 3 日間、寝たきり老人女性では導尿による尿路感染の危険を考慮し 1 日間行った。クレアチニークリアランス (Clcr) は血中ク

Fig. 1 Structure and possible metabolic pathways of tenoxicam.

レアチニン濃度, 24 hr 蓄尿による尿中クレアチニン濃度, 尿量より算出した. 有意差検定は Student t test を施行した.

薬物濃度の測定

血中未変化体濃度は HPLC を使用し Pickup らの方法⁴⁾を一部改良し 6-chloro-tenoxicam を内部標準物質として測定した. 尿中代謝産物は血中未変化体の場合と同様に測定したが, 内部標準物質は piroxicam を使用した.

結 果

Tenoxicam 10 mg 経口投与による各対象群において特記すべき副作用は全く認められなかった.

Tenoxicam 10 mg 経口投与後, 各時間の血漿中 tenoxicam 濃度時間曲線 (Fig. 2) はいずれの対象群においても投与後 336 hr までほぼ同様の曲線を示した. 健康成人男性, 老人男性, 老人女性における濃度時間曲線は one-compartment model を適用し, 薬物動態の解析は以下の式を用いて行った. また, 計算には汎用中型計算機 IBM 4341 を用い, 非線形最小二乗法のアルゴリズムとしては, ローゼンブロッグ法により解析した.

$$C = \frac{K_a \cdot D \cdot F}{V_d(K_a - K_{el})} (e^{-K_{el}t} - e^{-K_a t})$$

C: 薬物濃度, K_a : 吸収速度定数, D: 投与量, V_d : 分布容積, K_{el} : 消失速度定数, F: 吸収率

Fig. 2 Plasma concentration of tenoxicam in healthy volunteers and elderly patients.

—●— 健康成人, ----○---- 老人男性, —△— 寝たきり老人女性. 縦軸は tenoxicam 濃度 (µg/ml), 横軸は投与後時間 (hr) を示す.

健康成人男性, 老人男性, 老人女性における tenoxicam の pharmacokinetic parameter を Tab. 1 に示した. C_{max} は健康成人男性, 老人男性, 老人女性においてそれぞれ 1.06, 1.06, 1.08 µg/ml, T_{max} は 1.82, 3.47, 3.23 hr, Cl は 1.989, 2.443, 3.283 ml/kg/hr, $T_{1/2}$ は 54.07, 58.47, 71.04 hr, AUC は 86.32, 88.92, 121.82 µg/ml·hr, K_{el} は 0.013, 0.013, 0.012/hr となり, C_{max} , T_{max} , Cl, $T_{1/2}$, AUC などの parameter は健康成人に比し老人においてそれぞれわずかな増大を示したが, K_{el} はほぼ同値を示した. またこれらの parameter に統計的有意差は認められなかった. しかし見かけの V_d 値は健康成人, 老人男性, 老人女性においてそれぞれ 0.147, 0.192, 0.273 l/kg となり健康成人の値に比し寝たきり老人女性では有意な増大 ($P < 0.001$) を示した. また健康成人と老人男女対象者との比較においても見かけの V_d 値は有意な増大 ($P < 0.005$) を示した. Cl_{cr} は健康成人では 103.2 ml/min であったが, 老人男性 76.8 ($P < 0.02$), 老人女性 26.5 ml/min ($P < 0.001$) と老人において有意の低下を示しており, 本試験の対象となった老人においても腎機能 (糸球体濾過率) は低下しており加齢とともに Cl_{cr} が低下すること

Tab. 1 Pharmacokinetic Parameters of Tenoxicam in Healthy Volunteers and Elderly Patients

	Healthy volunteers (N = 5)	Elderly patients		
		Male (N = 5)	Female (N = 4)	Male and Female (N = 9)
C max ($\mu\text{g/ml}$)	1.06 $\pm$ 0.05	1.06 $\pm$ 0.08	1.08 $\pm$ 0.10	1.07 $\pm$ 0.06
T max (hr)	1.82 $\pm$ 0.85	3.47 $\pm$ 1.20	3.23 $\pm$ 0.67	3.37 $\pm$ 0.68
T 1/2 (hr)	54.07 $\pm$ 6.49	58.47 $\pm$ 10.80	71.04 $\pm$ 18.15	64.06 $\pm$ 9.60
Kel (hr ⁻¹)	0.013 $\pm$ 0.001	0.013 $\pm$ 0.002	0.012 $\pm$ 0.003	0.013 $\pm$ 0.002
Vd (l/kg)	0.147 $\pm$ 0.009	0.192 $\pm$ 0.018	0.273 $\pm$ 0.019 ^{*3}	0.228 $\pm$ 0.019 ^{*2}
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}\cdot\text{hr}$)	86.32 $\pm$ 13.18	88.92 $\pm$ 10.73	121.82 $\pm$ 43.47	103.55 $\pm$ 19.50
Cl (ml/kg/hr)	1.989 $\pm$ 0.270	2.443 $\pm$ 0.290	3.283 $\pm$ 0.979	2.817 $\pm$ 0.425
Cl cr (ml/min)	103.2 $\pm$ 6.3	76.8 $\pm$ 4.9 ^{*1}	26.5 $\pm$ 4.4 ^{*3}	54.5 $\pm$ 9.4 ^{*2}

*1 $p < 0.02$ *2 $p < 0.005$ *3 $p < 0.001$

(Mean $\pm$ S.E.)

が示され、特に寝たきり老人女性における腎機能低下は著明であった。

このように老人において Clcr の低下を認めたため尿中代謝産物 (5'-hydroxy-tenoxicam) の排泄を健康成人、老人においてそれぞれ検討した (Fig. 3)。いずれの対象においても尿中には 5'-hydroxy-tenoxicam のみ検出された。尿中総排泄量は健康成人においても投与後第 1 日で 7.5% と少なく、7 日後においても投与量の 30.2% が排泄されたにとどまった。老人男性、老人女性におけるこれら尿中総排泄量を投与後第 1 日で比較すると、排泄量は少ないながら老人男性 4.8%、老人女性 4.2% と健康成人に比して有意な低値 ($P < 0.05$) を示した。

次に血清アルブミン量と加齢との関係を本試験対象者で検討した (Fig. 4)。血清アルブミン量は 3.0~4.8 g/dl の範囲内で変動し、血清アルブミン量と加齢との相関関係は $y = -0.017x + 4.9$ ($r = -0.805$, $P < 0.001$) と非常に良い負の相関関係を示した。つまり加齢とともに血清アルブミン量は減少することが示された。そこで老人における見かけの Vd 値の増大と血清アルブミン量の減少の関係を検討するため、血清アルブミン量と見かけの Vd 値の相関関係をすべての対象者で

Fig. 3 Cumulative urinary excretion of 5'-hydroxy-tenoxicam in healthy volunteers and elderly patients.

●健康成人, ○老人男性, △寝たきり老人女性。縦軸は 5'-hydroxy-tenoxicam 尿中総排泄量 (%), 横軸は投与後日数を示す。* $P < 0.05$

Fig. 4 Correlation between serum albumin and age in healthy volunteers and elderly patients.

●健康成人, ○老人男性, △寝たきり老人女性。相関関係は $y = -0.017x + 4.9$, 相関係数は $r = -0.805$ ($P < 0.001$)。縦軸は血清中アルブミン濃度 (g/dl), 横軸は年齢を示す。

Fig. 5 Correlation between serum albumin and V_d in healthy volunteers and elderly patients.

●健康成人, ○老人男性, △寝たきり老人女性. 相関関係は $y = -6.437x + 5.235$, 相関係数は $r = -0.669$ ($P < 0.001$). 縦軸は血清中アルブミン濃度 (g/dl), 横軸は見かけの分布容積 (l/kg) を示す.

検討してみたところ Fig. 5 のように $y = -6.473x + 5.253$ ($r = -0.669$, $P < 0.01$) と非常に良い負の相関関係が示された. すなわち tenoxicam 投与による老人における見かけの V_d 値の増大は加齢による血清アルブミン量の減少によることが示唆された.

考 察

Tenoxicam は半減期が長く, 1 日 1 回の投与で臨床効果が得られる利点があり, すでに第 1 相臨床試験を終え, いくつかの疾患について第 2 相臨床試験を実施し, その安全性, 有効性が認められた新しいタイプの NSAID である. しかし, 多くの NSAID はその薬剤の使用目的上, 長期間投与される場合が多く, 老人においてその副作用が発現する可能性が高い. そこで本試験において比較的成人に近い年齢の老人男性と高齢の寝たきり老人女性を対象者として選び, これら老人に対する tenoxicam の薬物動態を健康人男性と比較検討した. 老人男性と女性をそれぞれ対象とした理

由はラットにおける tenoxicam の血中濃度推移, 体内分布に性差を認めたためである⁵⁾が, 本試験において血中濃度推移に性差による著変は認められなかった.

これら老人における tenoxicam 10 mg 経口投与時の血中未変化体の濃度時間曲線は Fig. 2 に示したように健康成人のそれに対して著変は認められなかった. この図において縦軸の濃度は対数表示ではなく, 自然数で表示してあるため投与後 2 hr における老人女性の tenoxicam 濃度が 1.55 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示しているように思われるが, これは有意な上昇ではない. また健康成人において本剤の臨床用量である 20 mg, 40 mg を経口投与した時の血中濃度時間曲線は用量に比例して変化し, AUC, $C_{\max}$ も変化を示した⁵⁾. 体重の少ない老人に健康成人と同様の薬用量を投与した場合, その薬物の吸収が等しければ老人における血中薬物濃度は増加するはずである. しかし本試験において老人と健康成人との間で AUC, $C_{\max}$ に著明な差異を認めず, 老人の $T_{\max}$ が健康成人に比し遅れる傾向にあることから, tenoxicam の老人における吸収速度は健康成人に比しやや遅い傾向を示している可能性も考えられる. しかし tenoxicam の老人における見かけの V_d 値が健康成人に比し有意に増大しており, 結果として老人の血中未変化体濃度が健康成人と著明な差異を示さなかった可能性も考えられる. いずれにせよ本試験の結果より tenoxicam の吸収に関し健康成人と老人における差異を論ずることは困難であるように思われる.

本剤の体内消失に関しては未だ十分に解明されていない部分もあるが, ラットにおいて ^{14}C でラベルした tenoxicam を投与した場合, 総 ^{14}C 排泄率は投与後 120 hr までに雄では尿中に 42%, 糞中に 50%, 雌では尿中に 41%, 糞中に 44% 排泄された⁵⁾. 同様にイヌにおいてその排泄を検討した結果, 総 ^{14}C 排泄率は投与後 168 hr までに尿中に約 30%, 糞中に約 60% 排泄された⁶⁾. 代謝物に関してはラットで以下の 3 つが同定されている⁷⁾. 尿中代謝物としては 5'-hydroxy-tenoxicam, 3-

(methylsulfamoyl)-2-thiophencarboxylic acid, また胆汁中代謝物としては tenoxicam の thiofuran 環が O-グルクロン酸抱合された化合物である。本試験において尿中総排泄量は投与後 7 日間で 5'-hydroxy-tenoxicam が約 30% であり未変化体およびラットで認められた thiophencarboxylic acid は検出されていない。これらのことは、ヒトにおいて Fig. 1 に示したように tenoxicam の pyridine 環が水酸化され、5'-hydroxy-tenoxicam となり尿中に排泄される経路と、thiofuran 環が水酸化された後グルクロン酸抱合され胆汁中に排泄される経路が存在し、イヌと同様に糞中排泄に占める割合が高いことを示唆していると思われる。しかし詳細については現在検討中である。

Tenoxicam の pharmacokinetic parameter について検討してみると T_{max} は健康成人の値より老人において遅れているが、この値には有意差はなく、本剤 20, 40 mg 単回投与時 (対象は健康成人) の T_{max} 2~4 hr⁵⁾ とほぼ同値を示した。また健康成人における T_{max} , 見かけの V_d , $T_{1/2}$, Cl などの値は同様に長時間の半減期を有する NSAID, piroxicam の各 parameter⁸⁾ とほぼ同様の値を示した。

本試験において老人における見かけの V_d 値が健康成人に比して増大した理由を検討するために老人における血清アルブミン量の減少に注目した。老人における血清アルブミン量の減少はよく知られたことである⁹⁾¹⁰⁾。本試験においても Fig. 4 に示したように血清アルブミン量と加齢との間には有意な相関関係があり、加齢とともに血清アルブミン量が減少することが示された。Woelfら¹¹⁾によると piroxicam の $T_{1/2}$, Cl は加齢による Cl_{cr} , 血清アルブミン量の変化により影響を受けないが、しかし見かけの V_d 値は増大すると報告している。老人における見かけの V_d 値の増大は diazepam¹²⁾ においても知られており、脂溶性の高い diazepam は Cl を変えることなく血管より組織へ分布するためであると考えられている。Tenoxicam は piroxicam⁸⁾ などと同様に血漿中の蛋白結合率は 98%¹⁾ 以上である。Gibaldi ら¹³⁾に

よれば蛋白結合率の高い薬物は血漿蛋白の減少により蛋白結合率が低下した場合、見かけの V_d 値が増大すると報告している。また, phenytoin, phenylbutazone, meperidine, warfarin, tolbutamide などは血清アルブミン濃度の減少によりその蛋白結合率が低下する¹⁴⁾。今回の我々の結果においても Fig. 5 に示したように血清アルブミン量の減少と見かけの V_d 値の増大との間には有意な相関関係が認められた。

先にも述べたように tenoxicam 投与により健康成人に比し老人において Kel , $T_{1/2}$ に著変を認めず、また Cl がやや増大傾向を示したことは、見かけの V_d 値の著明な増大によると考えられる。この老人における V_d 値の増大は加齢による血清アルブミン量の減少の結果、tenoxicam の蛋白結合率が減少し、遊離型 tenoxicam が増大するためと推測される。このことは老人において tenoxicam の組織内濃度が上昇し、その薬理作用が増強する可能性を示唆している。

以上のように本剤を老人に投与する場合、また肝疾患など血清アルブミン量が減少している可能性のある患者に投与する場合には、その薬用量を考慮する必要があると思われる。

結 論

新しい NSAID である tenoxicam の薬物動態を健康成人男性、生理的に腎機能の低下している老人男性、寝たきり老人女性において比較検討した。Tenoxicam 10 mg を単回経口投与し、投与後各時間の静脈血を採取し、血中未変化体および尿中代謝産物 (5'-hydroxy-tenoxicam) を HPLC にて測定した。薬物動態の解析は one-compartment model で行った。Tenoxicam 投与後の血中濃度時間曲線は各対象間で著変を認めなかった。尿中排泄では、7 日目までの総排泄量は健康成人において 30.2% を示した。また、健康成人に比して老人では Cl_{cr} が有意に低下していたが、pharmacokinetic parameter は見かけの V_d 値以外に差異は認められず、見かけの V_d 値は老人において健康成人に比し増大が認められた。5'-

Hydroxy-tenoxicam の尿中排泄はいずれの対象群においても低値を示したが、尿中には未変化体は検出されなかった。本試験の対象者における加齢と血清アルブミン量との関係は有意な負の相関関係が認められ、加齢とともに血清アルブミン量が減少することが示された。また見かけの V_d 値と血清アルブミン量との間にも有意な負の相関関係が認められ、血清アルブミン量の減少に伴って見かけの V_d 値が増大することが示された。Tenoxicam の吸収は非常に良く、また血漿蛋白結合率も非常に高いことから、本試験において、老人の見かけの V_d 値の増大は加齢による血清アルブミン量の減少による可能性があることが示唆された。以上の結果より、本剤の老人への投与、および血清アルブミン量が減少する疾患を有する患者への投与にはその薬用量に十分な考慮が必要であると思われる。

文 献

- 1) Valdés, E. F., Barclay, C. A. and Traballi, C. A. : Clinical evaluation of the thienothiazine derivative, Ro 12-0068, in rheumatoid arthritis. *Curr. Ther. Res.*, **31** : 402-407 (1982).
- 2) Kirchheiner, B., Holm, P., Jensen, E. M. et al. : A new long acting anti-inflammatory agent, tenoxicam (Tilcotil®) : in osteoarthritis of the knee and the hip : a randomized comparison with indomethacin. *Curr. Ther. Res.*, **32** : 627-632 (1982).
- 3) Bird, H. A., Bamford, L., Pickup, M. E. et al. : A comparison between gastrointestinal blood loss caused by tilcotil (Ro 12-0068) and aspirin in normal volunteers. *Curr. Med. Res. Opin.*, **8** : 9-13 (1982).
- 4) Pickup, M. E., Lowe, J. R. and Galloway, D. B. : Determination of Ro 12-0068, a new anti-inflammatory and analgesic compound, in plasma by means of high-performance liquid chromatography. *J. Chromatography*, **222** : 493-497 (1981).
- 5) 日本ロシュ株式会社, 社内資料 (1982).
- 6) 日本ロシュ株式会社, 社内資料 (1980).
- 7) 日本ロシュ株式会社, 社内資料 (1983).
- 8) Verbeek, R. K., Blackburn, J. L. and Loewen, G. R. : Clinical pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Pharmacokinetics*, **8** : 297-331 (1983).
- 9) Greenblatt, D. J. : Reduced serum albumin concentration in the elderly : a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *J. Amer. Geriatr. Soc.*, **27** : 20-22 (1979).
- 10) 勝沼英字 : 老人の薬動力学. *日本臨床*, **41** : 2238-2247 (1983).
- 11) Woolf, A. D., Rogers, H. J., Bradbrook, I. D. et al. : Pharmacokinetic observations on piroxicam in young adult, middle-aged and elderly patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **16** : 433-437 (1983).
- 12) Klotz, U., Avant, G. R., Hoyumpa, A. et al. : The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J. Clin. Invest.*, **55** : 347-359 (1975).
- 13) Gibaldi, M. and McNamara, P. J. : Apparent volumes of distribution and drug binding to plasma proteins and tissues. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, **13** : 373-378 (1978).
- 14) 中野重行 : 臨床薬理学, 薬物療法の考え方・17, 老年者における薬物投与法. *Medicina*, **20** : 1411-1418 (1983).