KW-4679 の高齢者における体内動態試験

—単回および反復投与時の体内動態—

立石 智 則*¹ 小林 真 一*^{1, ☆} 重山 千 夏*¹中村 幹*² 小林 弘 幸*³

(受付: 1996 年 4 月 26 日)

Pharmacokinetics of KW-4679 in the Elderly

Tomonori TATEISHI*¹ Shinichi KOBAYASHI*¹ Chika SHIGEYAMA*¹
Tsuyoshi NAKAMURA*² and Hiroyuki KOBAYASHI*³*¹ Department of Pharmacology, St. Marianna University School of Medicine
2-16-1 Sugao Miyamae-ku, Kawasaki, Kanagawa 216, Japan*² Tokokai Daiichi Hospital Clinical Pharmacology Center*³ Pharmaceutical Research Laboratories, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

We evaluated the pharmacokinetics of KW-4679, a new antiallergic agent, in the elderly in single dosing and repeated dosing trials. In the single dosing trial, the pharmacokinetics of a single dose of 10 mg KW-4679 in elderly male subjects (74 ± 2 yrs (mean $\pm$ SD), $n=6$) were compared with these in young male subjects (21 ± 1 yrs, $n=6$). In the repeated dosing trial for 6 consecutive days, the pharmacokinetics of the last administration of 10 mg KW-4679 were compared with those of the first administration in elderly male subjects (74 ± 3 yrs, $n=6$) to determine the accumulation of KW-4679 and/or its metabolites. In the single dosing trial, $C_{\max}$ and AUC in the elderly subjects were significantly larger than in the young subjects, while Cl/F was significantly smaller in the elderly subjects. There was no significant difference in the fraction of KW-4679 excreted in the urine between the elderly and the young subjects ($69.3 \pm 6.3\%$ and $62.5 \pm 5.4\%$ in the young and the elderly subjects, respectively). Cl_R in the elderly subjects (7.52 ± 2.18 L/hr) was significantly smaller than that in the young subjects (14.4 ± 2.20 L/hr). Although Cl_R was correlated with C_{cr} , Cl_R was significantly larger than C_{cr} , implying that this agent undergoes renal tubular secretion. In the repeated dosing trial, all pharmacokinetic parameters examined, except for $C_{\max}$, showed no difference between the first and the last administration.

The accumulation of KW-4679 and/or its metabolites could not be detected in the elderly subjects examined in the repeated dosing trial for 6 days, though these results suggested that the dose should be reduced in the elderly subjects who have lower C_{cr} .

*¹ 聖マリアンナ医科大学薬理学 〒216 川崎市宮前区菅生 2-16-1*² 医療法人社団東光会第一病院臨床薬理センター*³ 協和発酵工業株式会社医薬研究所

☆ 治験総括医師

Key words : pharmacokinetics, elderly male subjects

緒 言

KW-4679 (olpatadine hydrochloride) はラットあるいはモルモットにおける受身皮膚アナフィラキシーやアナフィラキシー性気道収縮反応を強力に抑制し、鼻粘膜血管透過性抑制作用や鼻閉モデルにおいて効果を示すなど、各種実験モデルにおいて強い抗アレルギー作用を示す新規抗アレルギー薬（化学構造は Fig.1）であり、これらの作用発現にはヒスタミン遊離抑制作用、ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用や、ロイコトリエン、トロンボキサン、血小板活性化因子 (PAF)、神経ペプチドの産生あるいは遊離抑制作用などが関与していると考えられている¹⁻⁷⁾。

若年者を対象とした臨床第1相試験において、5~80 mg の単回投与試験および1回投与量 10 mg で1日2回合計13回の反復投与試験が実施され、安全性および体内動態の検討結果が報告されている⁸⁾。単回投与においては20 mg まで忍容性が認められ、1回投与量 10 mg 1日2回投与の反復投

与試験において副作用は認められなかった。KW-4679 を 10 mg 経口投与した場合（空腹時）、投与後 48 時間までに投与量の 71.8% が未変化体として尿中へ排出されることから、KW-4679 はヒトにおいて腎排泄型の薬物であると考えられる。現在、本試験薬は気管支喘息、通年性アレルギー性鼻炎および慢性蕁麻疹等に対して有用性の検討が行われている。

厚生省大臣官房統計情報部編の「患者調査」によると気管支喘息の場合 70 歳以上の高齢者が患者数の約 10% であり、高齢者に使用する場合も多いと考えられる。

そこで高齢者での体内動態を検討することを目的に、単回投与試験では KW-4679 の体内動態を若年者と高齢者と比較し、反復投与試験では高齢者を対象とした反復投与に伴う体内動態の変化を検討した。

方 法

1. 試験施設および試験期間

本試験は医療法人社団東光会第一病院において同施設における治験審査委員会の承認を得た後、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」を遵守して実施した。単回投与試験は平成 6 年 2 月より平成 6 年 3 月にかけて実施し、反復投与試験は平成 6 年 8 月より平成 6 年 9 月にかけて実施した。

2. 対 象

被験者は自発的に志願し、事前に医師の健康診断を受け、試験参加に問題がないと診断され、かつ本試験への参加について自由意志による同意を文書により得られた 70 歳以上の男性（以下高齢者）（年齢：74±2 歳、身長：160.0±5.2 cm、体重：54.7±7.0 kg、クレアチニンクリアランス (C_{cr})：5.3±1.2 L/hr 平均±標準偏差）および 20~22 歳の健常成人男子（以下若年者）（年齢：21±1 歳、身長：168.6±4.7 cm、体重：60.9±4.3 kg、 C_{cr} ：6.6±0.5 L/hr 平均±標準偏差）を選択した。その内訳は、単回投与試験では高齢者 6 名、若年者 6

(Z)-11-[3-(dimethylamino) propylidene]-6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxepin-2-acetic acid hydrochloride

	R
KW-4679	$N(CH_3)_2$
M1	$NHCH_3$
M2	NH_2
M3	$N(CH_3)_2$ ↓ O

Fig. 1 KW-4679 および代謝物の化学構造

名、反復投与試験では高齢者 6 名（年齢：74±3 歳，身長：157.6±3.8 cm，体重：53.9±6.8 kg， C_{cr} ：6.6±1.8 L/hr 平均±標準偏差）（うち 5 名は単回投与試験にも参加）であった。

3. 試験薬

試験薬は協和発酵工業株式会社より供された 1 錠中に KW-4679 10 mg を含むフィルムコート錠を使用した。

4. 試験方法

1) 単回投与試験

高齢者 6 名および若年者 6 名ともに KW-4679 10 mg 錠 1 錠を朝食後 30 分に水 100 ml とともにかまずに服用した。

試験薬投与直前，投与後 0.5，1，2，4，8，12，24，48，72 時間の 10 時点で採血（1 回 5 ml）し，直ちに血漿を遠心分離により分取し測定まで凍結保存（-20℃以下）した。投与直前，投与後 0～24 時間，24～48 時間，48～72 時間に採尿し尿量を測定後その一部を分取し，測定まで凍結保存（-20℃以下）した。

2) 反復投与試験

高齢者 6 名は以下のスケジュールで 1 回当たり 10 mg 錠 1 錠を水 100 ml とともにかまずに以下のように服用した。

第 1，6 日目：朝食後 30 分（9:00）

第 2～5 日目：朝食後 30 分（9:00）および就寝前（21:00）

採血（1 回 5 ml）は以下のスケジュールで行った。

第 1 日目：試験薬投与直前，投与後 0.5，1，2，4，8，12 時間の 7 時点

第 2～5 日目：試験薬投与直前（朝食後，就寝前）の 2 時点

第 6 日目：試験薬投与直前，投与後 0.5，1，2，4，8，12，24，48 時間の 9 時点

採血後直ちに血漿を遠心分離により分取し，測定まで凍結保存（-20℃以下）した。

採尿は以下のスケジュールで行い尿量を測定後その一部を分取し，測定まで凍結保存（-20℃以下）した。

下）した。

第 1 日目：投与直前，投与後 0～2，2～4，4～6，6～8，8～12，12～24 時間

第 2～5 日目：投与後 0～12 時間

第 6 日目：投与直前（前日の投与後 12～24 時間），投与後 0～2，2～4，4～6，6～8，8～12，12～24，24～48 時間

クレアチニンクリアランスの測定は単回投与試験においては事前検診時および投与後 48～72 時間に，反復投与試験においては事前検診時，初回投与から 24 時間および最終投与後 24 時間の 3 回行った。

3) 随伴症状および臨床検査所見

試験期間中の随伴症状の観察および一般血液学的検査，血液生化学検査，尿検査を試験薬投与前後に（反復試験では第 4 日目にも）実施した。心電図検査は試験薬投与前後に実施した。

4) 測定方法

未変化体の血漿中濃度測定はラジオイムノアッセイ（RIA）法（定量下限：0.1 ng/ml）により行い，未変化体および代謝物 M1（N-モノ脱メチル体），M2（N-ジ脱メチル体），M3（N-オキシド体）（Fig. 1）の尿中濃度測定は HPLC-UV 法（定量下限：未変化体 0.2 μg/ml，M1，M3 0.4 μg/ml，M2 1.0 μg/ml）により行った⁹⁾。血漿中蛋白結合率の測定は，アミコン MPS-3 を用いた限外ろ過法により行った。

5) データの解析

データの解析は以下の方法により行った。

血漿中 KW-4679 の薬物動態学的パラメータは，モデルによらない解析により算出した。濃度が定量下限未満の場合は数値 0 を代入した。

a) 消失半減期 ($t_{1/2}$)

$$t_{1/2} = 0.693 / \text{kel}$$

kel：血漿中 KW-4679 濃度の最終消失相（投与後 12 時間以降）の濃度推移から logarithmic linear least squares regression analysis により求めた。

b) 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC)

KW-4679 投与後最終実測可能時点 (t) までは KW-4679 濃度-時間推移より台形法で求め，それ

以降は k_{el} を用いて外挿した。

c) 平均滞留時間 (MRT)

$$MRT = AUMC / AUC$$

1 次モーメントの AUC (AUMC) : 最終実測可能時点までは台形法で求め、それ以降は k_{el} を用いて外挿した。

d) 最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max})

各被験者の血漿中濃度-時間推移より実測値として求めた。

e) 経口投与後のみかけの総クリアランス (Cl/F)

$$Cl/F = \text{投与量} / AUC$$

f) 経口投与後の消失相におけるみかけの分布容積 ($Vd \beta/F$)

$$Vd \beta/F = Cl/F / k_{el}$$

g) 腎クリアランス (Cl_R)

$$Cl_R = \text{経口投与後の尿中排泄量} / AUC$$

h) 腎外クリアランス (Cl_{NR})

$$Cl_{NR} = Cl/F - Cl_R$$

i) シミュレーションの作成

反復投与時の血漿中濃度シミュレーションの作成は、最終回投与後の k_{el} が単回投与後の場合と同じであると仮定して、最終回投与後の k_{el} および初回投与後の 24 時間までの実測値から重ね合わせ法により行った。

6) 検定方法

結果は平均±標準偏差で示した。高齢者と若年者との各時点の血漿中濃度、尿中排泄率、薬物動態学的パラメータおよび単回投与後の $AUC_{0-\infty}$ と反復投与後の投与間隔の AUC (AUC_{0-12}) の平均値の差の検定は対応のない t 検定にて行った。

反復投与試験における初回投与後および最終回投与後の薬物動態学的パラメータおよび各時点の実測値とシミュレーション値の平均値の差の検定は対応のある t 検定で行った。単回投与試験と反復投与試験の初回および最終回投与後の薬物動態学的パラメータおよび尿中排泄率の平均値の差の検定は、F 検定において分散に一様性が認められた場合には t 検定で行い、分散に一様性が認められない場合は Aspin-Welch 法で行った。有意水

Fig. 2 摂食下の高齢者および若年者に KW-4679 10 mg を単回経口投与後の未変化体血漿中濃度推移

準はすべて両側 5 % とした。

結 果

1. 単回投与試験

高齢者および若年者における KW-4679 10 mg 単回投与後の未変化体の平均血漿中濃度推移を Fig. 2 に示した。

高齢者と若年者の血漿中未変化濃度を比較すると、投与後 4, 8 および 24 時間において高齢者で高かった ($p < 0.05$)。

KW-4679 経口投与後 72 時間までの未変化体の尿中排泄率は高齢者では $62.5 \pm 5.4\%$ 、若年者では $69.6 \pm 6.3\%$ であり、代謝物 M3 の尿中排泄率は高齢者で $1.6 \pm 2.6\%$ 、若年者で $1.5 \pm 2.3\%$ とそれぞれ有意差は認められなかった。

これらの結果から求めた未変化体の薬物動態学的パラメータを Tab. 1 に示した。なお、若年者群 1 名において血漿中未変化体が投与後 24 時間までしか検出されなかったため、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 、 Cl/F 、 MRT および $Vd \beta/F$ は $n=5$ で算出した。 T_{max} は高齢者と若年者の間に有意差は認められなかった。 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ は高齢者が若年者に比し有意に高かった ($p < 0.01$)。また、 Cl/F は高齢者で有意に低かった ($p < 0.001$)。 $t_{1/2}$ 、 MRT と Vd

Tab. 1 摂食下の高齢者(70~77歳)および若年者(20~22歳)における KW-4679 10 mg 単回経口投与後の薬物動態学的パラメータ

パラメータ	高齢者	若年者
$T_{\max}$ (hr)	1.8 ± 1.2	1.8 ± 0.4
$C_{\max}$ (ng/ml)	$159.3 \pm 27.1^{**}$	118.7 ± 13.9
AUC_{0-t} (ng·hr/ml)	$871 \pm 186^{**}$	499 ± 60
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/ml)	$875 \pm 189^{**}$	$499 \pm 64^a)$
$t_{1/2}$ (hr)	10.7 ± 3.5	$10.2 \pm 2.4^a)$
Cl/F (L/hr)	$11.9 \pm 2.6^{***}$	$20.4 \pm 3.0^a)$
MRT (hr)	7.2 ± 2.1	$5.8 \pm 1.1^a)$
$Vd \beta/F$ (L)	189 ± 85	$305 \pm 109^a)$
$Vd \beta/F$ (L/kg)	3.6 ± 1.8	$5.1 \pm 1.6^a)$

平均±標準偏差 n = 6 a) n = 5

** : 若年者に対して有意差あり ($p < 0.01$)

*** : 若年者に対して有意差あり ($p < 0.001$)

Fig. 3 摂食下の高齢者および若年者に KW-4679 10 mg を単回経口投与後の腎クリアランス (Cl_R) とクレアチニンクリアランス (C_{cr}) との相関

β/F には有意差は認められなかった。腎クリアランス (Cl_R) は高齢者で若年者の約 1/2 であった ($p < 0.001$)。腎外クリアランス (Cl_{NR}) は高齢者において 4.4 ± 0.6 L/hr であり、若年者の 5.9 ± 1.5 L/hr より有意に低かった ($p < 0.05$) が、体重当りにするとそれぞれ 0.081 ± 0.017 , 0.098 ± 0.019 L/hr/kg であり有意な差は認められなかった。

なお、今回の高齢者および若年者の両群ともに尿中に代謝物 M1 および M2 は検出されなかった。

Cl_R と C_{cr} との相関関係を Fig. 3 に示した。両

Tab. 2 摂食下の高齢者および若年者における KW-4679 10 mg 単回経口投与後 2 および 12 時間における血漿蛋白非結合率

時間 (hr)	非結合率 (%)	
	高齢者	若年者
2	34.5 ± 4.7	32.1 ± 5.2
12	33.6 ± 2.2	34.4 ± 4.4

平均±標準偏差 n = 6

者に有意な相関関係 ($r = 0.662$, $p < 0.05$) が認められ C_{cr} の低下に伴い Cl_R が減少することが示された。また、いずれの被験者においても C_{cr} より Cl_R が大であった ($p < 0.001$)。

血漿蛋白非結合率を投与後 2 時間および 12 時間において検討したが、両群に差は認められなかった (Tab. 2)。

また、本試験において試験薬に起因すると考えられる自覚症状、他覚所見は認められず、身体所見、心電図検査においても異常は認められなかった。また臨床検査においても、本試験薬によると思われる異常値および異常変動は認められなかった。

2. 反復投与試験

KW-4679 10 mg を 10 回反復経口投与した際

実線：初回単回投与後の血漿中濃度と最終投与後の消失速度定数から得られた推定濃度の推移
矢印：投与時点
平均値±標準偏差 (n = 6) * : p < 0.05

Fig. 4 高齢者に KW-4679 を反復経口投与したときの未変化体血漿中濃度推移 (投与スケジュール：10 mg 初回単回投与後，1 回 10 mg 1 日 2 回 4 日間さらに最終 10 mg 1 回投与)

の血漿中濃度推移を Fig. 4 に示した。KW-4679 は初回投与後速やかに吸収され，投与後 1～2 時間に T_{max} を示した後，2 相性に消失した。最終投与後においても KW-4679 は速やかに吸収され，投与後 0.5～2 時間に T_{max} に達し，以後 2 相性に消失した。血漿中未変化体濃度は反復投与開始 3 日目ではほぼ定常状態に達した。

第 3～6 日目の朝 (9 時) 投与前の血漿中未変化体濃度は，それぞれ 23.0 ± 7.0 ， 26.7 ± 21.2 ， 26.2 ± 11.1 および 26.2 ± 12.1 ng/ml と各試験日ではほぼ一定の値を示した。最終投与後の 12 時間値は初回投与の 12 時間値の 1.27 ± 0.24 倍であった。

尿中への未変化体，代謝物 M1 および M3 の初回投与量に対する累積排泄率を Fig. 5 に示した。初回投与後 24 時間までの尿中累積排泄率は，未変化体が $64.4 \pm 6.6\%$ ，M1 が $0.06 \pm 0.15\%$ および M3 が $3.52 \pm 2.17\%$ であった。

初回投与後 8 時間までの未変化体の尿中累積排泄率は $56.3 \pm 5.3\%$ であり，投与後 24 時間までの

Fig. 5 高齢者に KW-4679 10 mg を単回経口投与後の尿中累積排泄率

排泄率の 87% が投与後 8 時間以内に排泄された。KW-4679 初回投与後から最終投与後 48 時間までの総投与量に対する累積排泄率は，未変化体が $66.6 \pm 6.3\%$ ，M1 が $0.01 \pm 0.02\%$ および M3 が $3.65 \pm 1.56\%$ であった。代謝物は未変化体に比べわずかであり，尿中に排泄されたほとんどは未変化体であった。初回投与後 24 時間までの未変化体排泄率と最終投与後 48 時間までの累積排泄率はほぼ同値であり，KW-4679 経口投与後 24 時間以内に KW-4679 の尿中排泄はほぼ終了していた。また，M1，M3 の排泄も同様であった。なお M2 はすべての検体において検出されなかった。

これらの結果より求めた薬物動態学的パラメータを Tab. 3 に示した。それぞれの薬物動態値は C_{max} を除き，初回投与後および最終投与後の間で有意差は認められなかった。初回投与後および最終投与後の C_{max} はそれぞれ 164.9 および 201.6 ng/ml であり反復投与により 1.22 倍となった ($p < 0.05$)。

投与間隔 (12 時間) の AUC (AUC_{0-12}) は初回投与後および最終投与後でそれぞれ 785 および 898 ng·hr/ml であり，両者には有意差は認められなかった。消失相が 12 時間以降であるため初回投与後については，消失相の $t_{1/2}$ および Cl/F は算出できなかった。最終投与後の $t_{1/2}$ は 11.1 時間， Cl/F は 11.8 L/hr であった。

Tab. 3 高齢者における KW-4679 反復経口投与試験時の初回および最終回投与後の薬物動態学的パラメータ (投与スケジュール: 10 mg 単回投与 24 時間後より, 1 日 2 回 4 日間投与し, 最終日に 1 回投薬)

		$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/ml)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-12} (ng·hr/ml)	C_{12hr} (ng/ml)	Cl/F (L/hr)	蓄積率		
								$C_{\max}$ 比	AUC_{0-12} 比	C_{12hr} 比
初回投与後	平均	1.7	164.9	—	785	12.1	—			
	標準偏差	0.5	22.3		168	4.5				
最終回投与後	平均	1.8	201.6*	11.1	898	15.2	11.8	1.2	1.1	1.3
	標準偏差	0.6	45.0	3.1	231	6.7	3.1	0.2	0.1	0.2

n = 6 *: 初回投与後に対して有意差あり ($p < 0.05$)

反復投与による KW-4679 の血漿中濃度の時間的变化について検討するために, 反復投与時の血漿中濃度推移のシミュレーション値を実測値とともに Fig. 4 に示した。実測値とシミュレーション値はよく一致した。

反復投与試験時の投与後 24 時間までの尿中排泄量と AUC_{0-24} から求めた Cl_R は, 初回投与後 7.8 ± 2.6 L/hr, 最終投与後で 8.1 ± 2.6 L/hr であり, 有意差は認められなかった。血漿中濃度推移から求めたみかけの Cl/F は 11.8 ± 3.0 L/hr であり, Cl_R との差より求めた最終投与後の Cl_{NR} は 3.7 ± 1.2 L/hr であった。

また, 本試験薬と因果関係が否定できない自覚症状, 他覚所見として 1 例に便秘が認められた。経過は本試験薬投与期間中に中等度の便秘が 2 度発現し, いずれも処置薬 (炭酸水素ナトリウム/リン酸二水素ナトリウム配合剤) 投与により消失した。その他身体所見, 心電図検査に本試験薬に起因する異常は認められなかった。臨床検査において, 本試験薬によると思われる異常値および異常変動は認められなかった。

考 察

若年者を対象とした臨床第 1 相試験において 5 ~ 80 mg の単回投与試験および 1 回投与量 10 mg で 1 日 2 回合計 13 回の反復投与試験で安全性および体内動態の検討結果が報告され, 単回投与では 20 mg まで, 反復投与試験では 1 回 10 mg 1 日 2 回投与において忍容性が認められた⁸⁾。

臨床用量として各後期第 2 相試験結果より気管支喘息¹⁰⁾では 1 日量 20 mg を 2 回に分服, 通年性アレルギー性鼻炎¹¹⁾, 慢性蕁麻疹¹²⁾には 1 日量 10 mg を 2 回に分服と推定されている。これらの結果を考慮して本試験の投与量を 1 回 10 mg に設定した。

70 歳以上の高齢者における KW-4679 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移を若年者の場合と比較すると $C_{\max}$ は 1.3 倍, $AUC_{0-\infty}$ は 1.8 倍と高齢者で有意に高かった。 $T_{\max}$, $t_{1/2}$ および血漿中蛋白結合率には有意な差が認められなかった。投与後 72 時間までの尿中未変化体排泄率も高齢者において 62.5%, 若年者において 69.6% と有意差はなかった。したがって高齢者, 若年者間で本薬の吸収率に差はないと考えられた。

高齢者において $T_{\max}$ に変化はなかったことから, 本薬の吸収速度に加齢に伴う変化はなかったと考えられる。 $C_{\max}$ が高齢者で有意に高かったことはクリアランスの低下によるものと考えられた。高齢者では分布容積が若年者に比べ低下している可能性が考えられ, 分布容積を高齢者と若年者で比較した。若年者の分布容積平均値 (305 L) に比べ高齢者の分布容積平均値は 189 L であったが有意差は認められず, 高齢者において分布容積が若年者に比べ低下しているか明かではなかった。

$t_{1/2}$ は高齢者および若年者でおおむね同様であった。MRT にも高齢者 (7.2 時間) と若年者 (5.8 時間) で有意差は認められなかった。しかし,

高齢者では腎疾患が存在せず血清クレアチニン値が正常であっても、腎糸球体濾過率 (GFR) の低下および腎血流量の低下が起こっていることが知られている¹³⁾。単回投与試験時の高齢者の平均 C_{cr} は若年者の 0.8 倍であり、また各個人の Cl_R と C_{cr} には有意な相関が認められた (Fig. 3)。このことから加齢に伴う腎機能の低下は KW-4679 の消失に影響を与えていると考えられた。また、総クリアランス (Cl/F) に有意な差が認められたものの、KW-4679 のように 2 相性に消失する薬剤においては、 $t_{1/2}$ は体内からの消失のみならず組織に分布した薬剤が血漿に再分布する過程をも含む複合関数であるため、 $t_{1/2}$ には差が認められなかったと考えられた。また、健康成人 (若年者)⁸⁾ に本試験とほぼ同一プロトコールで反復経口投与したときの C_{min} の蓄積率は 1.72、本試験で得られた高齢者での蓄積率は 1.27 とむしろ高齢者での蓄積率は低く、このことも高齢者と若年者で消失半減期に差がないことを示唆していると思われる。総クリアランスの低下の原因については、分布容積の個体差が大きく有意な差は認められなかったが、高齢者と若年者の分布容積および腎外クリアランスの違いおよび分布相における半減期の相違 (高齢者で遅い) が関与しているのではないかと考えられる。

なお、血漿中濃度が 48 時間値で測定されなかった若年者が 1 例あったが、本被験者の 24 時間値は 1.1 ng/ml であり、48 時間値が定量下限値の 0.1 ng/ml であると仮定するとこの間の消失半減期は約 7 時間と算出され、この被験者については他の被験者に比べ消失半減期が短かったと思われる。

肝代謝型薬物では加齢による肝血流量の減少や肝臓重量の低下に伴い、肝臓での代謝が低下し血漿中濃度、尿中排泄率の増加や尿中代謝物排泄率の低下することが報告されている¹³⁾。本薬投与後では未変化体および代謝物の尿中排泄には高齢者と若年者で差が認められなかった。これは本薬およびその代謝物が主として腎より除去されるためと考えられる。

さらにいずれの被験者においても本薬の Cl_R は

C_{cr} よりも大であった。これは本薬が尿細管分泌を受けるためと考えられる。ラットにおいても本薬は尿細管分泌を受けることが認められており、プロベネシド、シメチジン併用により本薬の Cl_R 低下が生じた (データ未発表)。

高齢者と若年者で比較すると、 C_{cr} の低下に比し本薬の Cl_R の低下がより大である。これは加齢に伴う尿細管分泌機能低下¹⁴⁾と関連する可能性が示唆される。尿細管分泌を受ける薬物を併用する場合、一方の血漿中濃度が上昇する例¹⁵⁾もあり、とくに高齢者では本薬の Cl_R 低下による血漿中濃度上昇に留意する必要があると考える。

反復投与において、単回投与後の $AUC_{0-\infty}$ (875 ng·hr/ml) と反復投与時の投与間隔の AUC (AUC_{0-12} , 898 ng·hr/ml) に有意差はなく本薬の体内動態に反復投与による有意な変化は認められなかった。また、反復投与期間中の血漿中濃度推移は単回投与後の血漿中濃度推移からシミュレートした値とよく一致し、単回投与後の血漿中濃度推移から本薬を反復投与したときの血漿中濃度推移を予測することは可能であると考えられた。なお、最終投与後 8, 12 および 24 時間の血漿中濃度は、シミュレートして得られた値に比べ実測値のほうが低かったが 2 倍以内の相違であった。なお、高齢者の単回および反復投与試験時の初回投与後の血漿中濃度推移はほぼ等しいことから、本薬の体内動態の再現性は良好であると考えられた。

試験期間を通じて朝の投与前 (9 時) の血漿中濃度は就寝前投与前 (21 時) の血漿中濃度に比べわずかに高く推移する傾向を示した。この原因は明確ではないが睡眠による腎血流量の低下、体位の相違、食事の条件の違い (夜は食後 2 時間 30 分に投与) などが関与している可能性が考えられた。

反復投与時に 1 例に便秘が認められたが、本症例は被験者本人の訴えおよび発現の状況からみて入院拘束下の状況での運動不足などの要因による可能性が高いと思われたが、本薬との関連を明確に否定はできず、関連不明と判断された。

若年者に本試験と同様なスケジュールで本薬を反復投与したとき (臨床第 1 相試験) の C_{max} は 146.8 ng/ml、 Cl/F は 21.4 l/hr であった⁸⁾。本試験

での反復投与後の $C_{\max}$ は 201.6 ng/ml, Cl/F は 11.8 L/hr であったことから, 本薬を高齢者に投与するときは, たとえばクレアチニンクリアランスの低下に合わせるなど慎重に投与することが望ましいと考えられた。

結 語

KW-4679 を高齢者および若年者を対象に単回投与試験, 高齢者においては反復投与試験を実施し, 以下の結論を得た。

1) 単回投与試験において, 若年者に比較し高齢者では $C_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$ は有意に高く Cl/F は高齢者が有意に低かった。 $T_{\max}$, $t_{1/2}$, MRT と $Vd\beta/F$ には有意差は認められなかった。

2) 反復投与試験において, 体内動態の有意な変化は認められなかった。

3) KW-4679 を高齢者など腎機能の低下した患者に投与する際は, たとえばクレアチニンクリアランスの低下に合わせるなど, 慎重に投与することが望ましいと考えられた。

文 献

- 1) Oshima, E., Otaki, H., Kumazawa, T., et al.: Synthesis and antiallergic activity of 11-(aminoalkylidene)-6, 11 dihydrodibenz [b, e] oxepin derivatives. *J. Med. Chem.*, **35**: 2074-2094 (1992).
- 2) 石井秀衛, 佐々木康夫, 池村俊秀ほか: 抗アレルギー薬 KW-4679 の薬理作用 (第 1 報): 受身アナフィラキシーおよび実験喘息に及ぼす影響。 *日薬理誌*, **106**: 289-298 (1995).
- 3) Ikemura, T., Manabe, H., Sasaki, Y., et al.: KW-4679, an antiallergic drug, inhibits the production of inflammatory lipids in human polymorphonuclear leukocytes and guinea pig eosinophils. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **110**: 57-63 (1996).
- 4) Ikemura, T., Okamura, K., Sasaki, Y., et al.: KW-4679 induced inhibition of tachykininergic con-

traction in the guinea-pig bronchi by prejunctional inhibition of peripheral sensory nerves. *Br. J. Pharmacol.*, **117**: 967-973 (1996).

- 5) 佐々木康夫, 池田よしみ, 池村俊秀ほか: ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離およびロイコトリエン遊離に及ぼす影響。 *薬理と臨床*, **5**: 1837-1849 (1995).
- 6) 貝瀬俊彦, 真部治彦, 大森健守: 新規抗アレルギー薬 KW-4679 の実験的アレルギー性鼻炎に対する効果。 *アレルギー*, **44**: 1229-1233 (1995).
- 7) Kaise, T., Ohmori, K., Sakakura, Y., et al.: The effect of KW-4679, an antiallergic drug, on experimental allergic rhinitis in guinea pigs: effects on nasal blockage. *Jpn. J. Pharmacol.*, **69**: 435-438 (1995).
- 8) 角尾道夫, 百村伸一, 舩尾正俊ほか: 抗アレルギー薬 KW-4679 の臨床第 I 相試験。 *基礎と臨床*, **29**: 4129-4147 (1995).
- 9) 桑原 隆, 小林弘幸, 小林 智ほか: 新規抗アレルギー薬 KW-4679 の薬物動態 (第 6 報): 各種実験動物における血漿中動態。 *薬物動態*, **10**: 722-735 (1995).
- 10) 宮本昭正ほか: KW-4679 (塩酸オロパタジン) 錠の気管支喘息に対する至適用量を検討する後期第 II 相試験—プラセボを対照とした多施設二重盲検試験—。 *臨床医薬*, **12** (8): 1567-1596 (1996).
- 11) 奥田 稔ほか: KW-4679 (olopatadine hydrochloride) の後期第 II 相試験—多施設二重盲検法による至適用量の検討—。 *耳鼻と臨床*, **42** (5): 608-632 (1996).
- 12) 西山茂夫ほか: KW-4679 (塩酸オロパタジン) 錠の慢性蕁麻疹に対する後期第 II 相試験—二重盲検法による至適用量の検討—。 *臨床医薬* **12** (5): 861-885 (1996).
- 13) Ritschel, A. W.: 寺田嘉男 (監訳), 岩本文一 (訳): 老年期の薬物動態学。 *薬業時報社*, 東京, pp. 8-9 (1991).
- 14) Ritschel, A. W.: Identification of populations at risk in drug testing and therapy: Application to elderly patients. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.*, **18**: 101-111 (1993).
- 15) Vree, T. M., Biggelaar-Martea, V., et al.: Probenecid inhibits the renal clearance of flosemide and its acylglucuronide. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **39**: 692-695 (1995).