

健康成人および腎機能障害患者における imipenem/cilastatin sodium の体内動態

公文 裕巳・岸 幹雄・水野 全裕・津川昌也
那須 良次・大森 弘之
岡山大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 大森弘之教授)

(昭和 62 年 3 月 19 日受付)

新しく開発された注射用 carbapenem 系抗生物質配合剤 imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を健康成人および種々の程度の腎機能障害を有する患者 16 例に 1 回もしくは 9 回連続投与して、血漿中濃度および尿中排泄を検討するとともに、薬動学的解析を加えた。

健康成人および種々の程度の腎機能障害患者における本剤 1 回投与時の血漿中濃度は imipenem (IPM), cilastatin sodium とともに Ccr の程度に応じて遷延し、同時に尿中排泄も Ccr の程度に応じて減少した。薬動学的解析では K_{el} , $T_{1/2}$ (β), AUC と Ccr との間に直線的相関が認められた。中等度腎機能障害患者における 9 回連続投与では、血漿中濃度の推移には明らかな差を認めなかったが、AUC と尿中排泄が連続投与に伴い増大する傾向を認めた。

以上の結果、本剤を腎機能低下例に使用する場合には投与量、投与間隔を十分に考慮する必要があると考えられた。

泌尿器科領域における感染症治療の対象患者としては高齢者が多く、畢竟、腎機能に障害のある症例が多くなる。これら腎機能障害患者に腎排泄型の抗生物質をより安全に投与するためには、その体内動態を充分把握し、腎機能障害の程度に応じた投与量、投与間隔を設定すべきであることはいうまでもない。新規の carbapenem 系抗生物質配合剤 imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) も、その主たる排泄経路は腎とされている。

今回我々は、健康成人および種々の程度の腎機能障害患者を対象として、本剤の単回投与時もしくは連続投与時の体内動態を検討し、薬動学的解析を行なったので、その成績を報告する。

なお、本報告中にある健康成人の成績は既に発表されたものであるが、比較のため、ここに転載したことをお断りする。

I. 対象と方法

1. 対象

Table 1 に示したように、単回投与試験では健康な成人志願者 4 例と腎機能障害を有する入院患者 9 例を対象とした。腎機能障害の程度は内因性 creatinine clearance (Ccr) を用いて示し、その程度により以下の 4 グループに分けて検討を行なった。

Group I; 健康成人, 4 例

Group II; 軽度障害患者, Ccr 50 以上
70 ml/min 未満, 3 例

Group III; 中等度障害患者, Ccr 30 以上
50 ml/min 未満, 3 例

Group IV; 重度障害患者, Ccr 30 ml/min
未満, 3 例

一方、連続投与試験では中等度の腎機能障害患者 3 例 (group V) を対象とした。

Group I の年齢、体重は分布も狭く比較的均一であったが、腎機能障害患者 (group II~V) では年齢が 56~87 歳、体重も 42~82 kg といずれも幅広い分布を示した。なお、これらの被験者には IPM/CS の皮内反応試験を実施し、全例陰性であることを確認した後に被験者の同意を得たうえで投薬を開始した。

2. 投与量と投与方法

単回投与、連続投与試験いずれも IPM/CS 500 mg/500 mg の製剤を用い、100 ml の生理食塩液に溶解し 30 分間かけて静脈内に点滴投与した。連続投与の場合は本剤を 1 日 2 回、12 時間の間隔をあけて連続 9 回投与した。

3. 検体採取

採取検体は血液および尿とした。Group I の採血は点滴開始後 30 分 (点滴終了時)、1, 2, 4, 6 時間とし、

Table 1. Clinical characteristics of subjects for pharmacokinetic studies of imipenem/cilastatin sodium

Study	Group	Subject No.	Ccr (ml/min)	Sex	Age (y/o)	Weight (kg)
Single dose	I	1	Normal	M	28	68
		2	Normal	M	27	73
		3	Normal	M	27	60
		4	Normal	M	26	64
	II	5	54.1	M	65	56
		6	51.6	M	60	64.5
		7	50.8	M	63	82
	III	8	44.6	M	75	45
		9	42.9	M	68	62
		10	42.2	F	68	53
	IV	11	17.8	M	87	57
		12	14.5	M	75	51.5
		13	8.7	M	74	42
Multiple dose	V	14	47.8	M	73	55
		15	44.1	M	56	68
		16	30.6	M	75	50

group II~IV および group V の1投目と9投目では、さらに点滴開始後 8, 12 時間を追加した。Group V では5投目の点滴開始後 30 分, 12 時間の採血も行なった。

血液は heparin 加採血管にて採取後、直ちに遠沈し、得られた血漿に等量の 1 M morpholino-ethane sulfonate buffer (pH 6.0)/ethylene glycol (1 : 1 v/v) を加え dry ice/acetone にて急速冷凍後、測定まで -80°C にて保存した。

尿検体は group I の場合、点滴開始後 0~2, 2~4, 4~6 時間の分割尿とし、group II~V の場合、および group V の 1, 5, 9 投目では、さらに点滴開始後 6~8, 8~10, 10~12 時間の分割尿を追加した。得られた尿は、その量を測定し、直ちに 1 M morpholino-propane sulfonate buffer (pH 7.0)/ethylene glycol (1 : 1 v/v) を加え、血漿と同様、急速冷凍し、 -80°C にて保存した。

4. 濃度測定方法

Imipenem (IPM) については血漿中および尿中濃度ともに *B. subtilis* ATCC 12432 を検定菌とする paper disc 法により測定した。標準曲線の作成には 0.05 M morpholino-propane sulfonate buffer (pH 7.0) を用いた。

Cilastatin sodium については血漿中および尿中濃度ともに HPLC 法で測定した²⁾。内部標準物質として、血漿では S-(p-methylbenzyl)-L-cysteine を、また、尿では S-benzyl-L-cysteine を添加した。

なお、IPM は相互生物医学研究所で、また、cilastatin sodium は萬有製薬中央研究所で測定した。

5. 薬動力学的解析

経時的に測定した点滴終了後の血漿中濃度をもとに被験者ごとに two-compartment model で解析した。点滴中の血漿中濃度 (C_1) および点滴終了後 t' 時間の濃度 (C_2) はそれぞれ次式で近似されるとした。

$$C_1 = A*(1 - e^{-\alpha t}) + B*(1 - e^{-\beta t})$$

$$t < \tau \text{ (点滴時間)}$$

$$C_2 = Ae^{-\alpha t'} + Be^{-\beta t'}$$

ただし、 $A^* = A/(1 - e^{-\alpha \tau})$

$$B^* = B/(1 - e^{-\beta \tau})$$

また、 A, B, α, β は最小二乗法で推定し、各 parameter は下記の式により算出した。

$$K_{21} = (A \cdot \beta + B \cdot \alpha) / (A + B)$$

$$K_{e1} = \alpha \cdot \beta / K_{21}$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_{e1}$$

$$V_d = V_1(1 + K_{12}/K_{21})$$

ただし、 $V_1 = \text{Dose} / (A + B)$

$$T_{1/2}(\beta) = 0.693/\beta$$

$$\text{AUC} = \text{AUC}_0^t + C(t)/\beta$$

なお、各 group の血漿中濃度の平均値より simulation curve を作成した。

6. 安全性

IPM/CS 投与中は被験者の自・他覚的症候を充分観察するとともに、連続投与試験では投与前後に末梢血液

Table 2. Plasma concentrations of imipenem and cilastatin sodium after a single dose in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

Imipenem/cilastatin sodium : 500mg/500 mg, 30 min, D.I.

($\mu\text{g/ml}$)

Group	Subject No.	Imipenem							Cilastatin sodium						
		1/2	1	2	4	6	8	12h	1/2	1	2	4	6	8	12h
I	1	33.6	17.1	4.4	1.0	0.3	—	—	36.7	17.0	6.3	<0.3	<0.3	—	—
	2	15.5	10.2	3.2	0.7	0.2	—	—	26.2	14.1	4.0	0.5	<0.3	—	—
	3	15.0	11.7	4.3	0.9	0.3	—	—	24.4	14.1	4.4	0.7	<0.3	—	—
	4	29.5	15.6	8.9	1.3	0.6	—	—	43.3	22.1	5.0	1.2	<0.3	—	—
	Mean ±S.D.	23.4 ±9.6	13.7 ±3.2	5.2 ±2.5	1.0 ±0.3	0.4 ±0.2	—	—	32.7 ±8.9	16.8 ±3.8	4.9 ±1.0	0.8 ±0.4	—	—	—
II	5	37.8	18.4	7.4	1.8	0.6	0.2	<0.2	43.7	18.4	7.0	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4
	6	48.2	27.0	9.8	2.5	—	0.3	<0.2	40.4	15.4	5.6	1.4	—	<0.8	<0.8
	7	33.8	20.6	7.6	2.3	0.9	0.3	<0.2	34.2	15.4	7.9	1.5	<0.8	<0.8	<0.8
	Mean ±S.D.	39.9 ±7.4	22.0 ±4.5	8.3 ±1.3	2.2 ±0.4	0.8 ±0.2	0.3 ±0.1	—	39.4 ±4.8	16.4 ±1.7	6.8 ±1.2	1.5 ±0.1	—	—	—
	III	8	30.2	19.4	15.2	5.1	2.8	1.4	0.3	43.4	30.4	16.5	7.0	2.5	0.9
9		39.0	21.2	10.0	2.8	—	0.4	<0.2	36.1	15.7	7.6	2.6	—	<0.8	<0.8
10		54.2	24.8	13.0	4.7	1.7	0.7	<0.2	73.7	39.2	18.0	5.6	2.1	0.8	<0.8
Mean ±S.D.		41.1 ±12.1	21.8 ±2.8	12.7 ±2.6	4.2 ±1.2	2.3 ±0.8	0.8 ±0.5	—	51.1 ±19.9	28.4 ±11.9	14.0 ±5.6	5.1 ±2.2	2.3 ±0.3	0.9 ±0.1	—
IV		11	36.2	26.4	16.2	7.9	3.5	2.6	1.1	60.3	32.3	25.5	18.0	11.2	7.4
	12	51.0	34.0	23.0	11.0	6.3	3.2	1.2	62.5	37.2	25.8	20.5	12.4	8.5	4.4
	13	53.6	32.8	24.6	15.4	11.2	7.1	2.8	85.3	56.8	47.6	37.5	27.8	23.3	14.2
	Mean ±S.D.	46.9 ±9.4	31.1 ±4.1	21.3 ±4.5	11.4 ±3.8	7.0 ±3.9	4.3 ±2.4	1.7 ±1.0	69.4 ±13.8	42.1 ±13.0	33.0 ±12.7	25.3 ±10.6	17.1 ±9.3	13.1 ±8.9	7.3 ±6.0

Table 3. Plasma concentrations of imipenem and cilastatin sodium after multiple doses in patients with moderate renal insufficiency

Imipenem/cilastatin sodium : 500mg/500 mg, 30 min, D.I.

($\mu\text{g/ml}$)

Group	Dose	Subject No.	Imipenem							Cilastatin sodium						
			1/2	1	2	4	6	8	12h	1/2	1	2	4	6	8	12h
V	1st	14	33.4	20.0	11.4	4.4	1.5	0.5	<0.2	37.9	18.8	8.7	3.7	1.5	0.9	<0.5
		15	25.0	16.8	6.2	1.8	0.4	<0.2	<0.2	26.9	13.7	5.4	1.3	0.7	<0.5	<0.5
		16	44.6	26.6	18.2	8.0	3.8	2.3	0.6	39.7	24.9	15.4	7.6	4.8	3.1	1.2
		Mean ±S.D.	34.3 ±9.8	21.1 ±5.0	11.9 ±6.0	4.7 ±3.1	1.9 ±1.7	1.4 ±1.3	—	34.8 ±6.9	19.1 ±5.6	9.8 ±5.1	4.2 ±3.2	2.3 ±2.2	2.0 ±1.6	—
		5th	14	21.4	—	—	—	—	—	<0.2	25.1	—	—	—	—	—
15	23.8		—	—	—	—	—	<0.2	30.8	—	—	—	—	—	<0.5	
16	25.6		—	—	—	—	—	0.4	32.0	—	—	—	—	—	1.2	
Mean ±S.D.	23.6 ±2.1		—	—	—	—	—	—	29.3 ±3.7	—	—	—	—	—	—	
9th	14		41.2	20.2	12.0	5.0	1.8	0.7	<0.2	51.1	26.5	13.4	5.4	1.7	0.8	<0.5
	15	34.0	20.6	7.8	3.4	0.7	0.3	<0.2	55.6	24.9	8.2	1.9	0.6	<0.5	<0.5	
	16	32.6	29.4	22.4	10.4	3.7	2.1	0.5	41.4	19.4	16.5	7.9	4.2	2.2	0.7	
	Mean ±S.D.	35.9 ±4.6	23.4 ±5.2	14.1 ±7.5	6.3 ±3.7	2.1 ±1.5	1.0 ±1.0	—	49.4 ±7.3	23.6 ±3.7	12.7 ±4.2	5.1 ±3.0	2.2 ±1.8	1.5 ±1.0	—	

像、肝機能、腎機能を検査し、異常変動の有無を検討した。なお、これらの被験者で本剤投与による安全性確認の一環として尿中 peptides の変動を検討したが、その成績については別報にて報告の予定である。

II. 成績

1. 腎機能と血漿中濃度

本剤投与後の血漿中濃度の推移を Table 2 (単回投与)、3 (連続投与) に、さらに各 group ごとの平均値をもとに two-compartment model に従い作成した simulation curve を Fig. 1 (単回投与)、2 (連続投与) に示した。Fig. 2 に示した連続投与時の simulation curve は 1 投目の血漿中濃度の平均値をもとに作成したものである。

1) 単回投与試験

単回投与時の IPM についてみると、group I では点滴開始後 30 分で最高値 $23.4 \pm 9.6 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後速やかに減少し、6 時間では $0.4 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ となった。Group II~IV でも点滴開始後 30 分で最高値を示した

が、その値はそれぞれ 39.9 ± 7.4 , 41.1 ± 12.1 , $46.9 \pm 9.4 \mu\text{g/ml}$ と、Ccr の程度に応じて $1.7 \sim 2.0$ 倍高くなる傾向がみられた。以後、各 group とも漸減したが、Ccr の程度に応じて遅延する傾向を示し、group II~IV の 6 時間値はそれぞれ 0.8 ± 0.2 , 2.3 ± 0.8 , $7.0 \pm 8.9 \mu\text{g/ml}$ であり、group IV では 12 時間でも $1.7 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ と比較的高値を維持していた。

同時に cilastatin sodium についてみると、group I では点滴開始後 30 分で最高値 $32.7 \pm 8.9 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後速やかに減少し、6 時間では測定限界値以下となった。Group II-IV でも点滴開始後 30 分に最高値を示したが、それぞれ 39.4 ± 4.8 , 51.1 ± 19.9 , $69.4 \pm 13.8 \mu\text{g/ml}$ と、IPM と同様 Ccr の程度に応じて $1.2 \sim 2.1$ 倍高くなる傾向がみられた。以後各 group とも漸減したが、時間の経過とともに Ccr の程度に応じて遅延する傾向を示し、血漿中濃度 6 時間値では、group II では測定限界値以下であったが、group III, IV ではそれぞれ 2.3 ± 0.3 , $17.1 \pm 9.3 \mu\text{g/ml}$ であった。とくに group IV では 12 時間値でも $7.3 \pm 6.0 \mu\text{g/ml}$ と高値を維持していた。

IPM と cilastatin sodium を比較してみると、group I~III ではほぼ同様の推移を示していたが、group IV では、各時点とも cilastatin sodium の方が高く、とくに 8 時間値で 3.0 倍、12 時間値で 4.3 倍と著しい差がみられた。

2) 連続投与試験

連続投与時の IPM の推移は、1, 9 投目ともに、単回投与時の group III とほぼ同様の成績を示した。最高値は点滴開始後 30 分に得られ、それぞれ 34.3 ± 9.8 , $35.9 \pm 4.6 \mu\text{g/ml}$ であり、以後は漸減し 6 時間値では、 1.9 ± 1.7 , $2.1 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$ を示した。12 時間値では、1, 5, 9 投目の値が、2 例で測定限界値以下であり、1 例では $0.6, 0.4, 0.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

Cilastatin sodium については、IPM と同様点滴開始後 30 分に最高値を示したが、その値は 1, 5, 9 投目でそれぞれ 34.8 ± 6.9 , 29.3 ± 3.7 , $49.4 \pm 7.3 \mu\text{g/ml}$ と、1, 5 投目で、低い成績であった。以後の推移をみると、1, 9 投目ともに漸減し、6 時間値では 2.3 ± 2.2 , $2.2 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ と近似した値を示した。なお、12 時間値では、1, 5, 9 投目の値が 2 例で測定限界値以下であり、残る 1 例では $1.2, 1.2, 0.7 \mu\text{g/ml}$ であった。

連続投与時の IPM と cilastatin sodium の推移の比較では、両者に明らかな差異はみられなかった。

2. 腎機能と尿中排泄

各症例ごとの尿中濃度の推移および累積尿中回収率を Table 4-1, 2 (単回投与)、5-1, 2 (連続投与) に、また

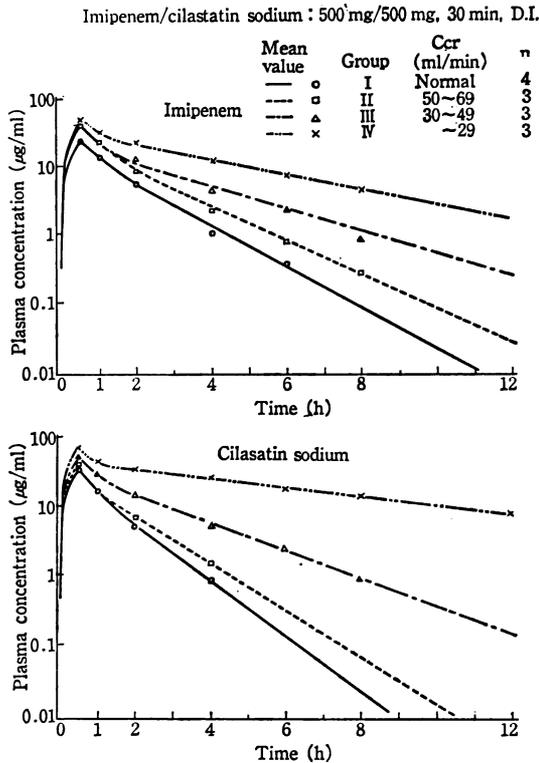


Fig. 1. Simulation curve of mean plasma concentrations of imipenem and cilastatin sodium after a single dose in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

各 group ごとの尿中濃度と累積尿中回収率の平均値を Fig. 3 (単回投与), 4 (連続投与) に示した。なお, group I では6時間まで, その他の group II~IV および group V の 1, 5, 9 投目では12時間までの成績である。

1) 単回投与試験

IPM の単回投与時の尿中排泄をみると, group I の6時間までの累積尿中回収率は $56.9 \pm 8.2\%$ で, その82% が2時間までに排泄された。Group II では6時間までに $60.3 \pm 12.8\%$ と, ほとんど差はみられなかったが, 2時間までの回収率はその68% であり, わずかに遅延する傾向がみられた。一方, 12時間までの回収率は group II, III, IV ではそれぞれ, $62.4 \pm 12.9, 46.3 \pm 6.3, 16.5 \pm 6.1\%$ と, Ccr の程度に応じて著しく低下した。ま

た, 明らかな排泄の遅延に伴い, 10~12時間の尿中濃度は, group II, III, IV ではそれぞれ $2.4 \pm 1.2, 13.0 \pm 2.3, 42.9 \pm 9.1 \mu\text{g/ml}$ と Ccr の程度に応じて高値を示した。

Cilastatin sodium の尿中排泄を6時間までの累積尿中回収率でみると, group I~III ではそれぞれ $59.0 \pm 4.0, 60.3 \pm 1.5, 56.9 \pm 11.2\%$ と, ほとんど変化はみられなかったが, 2時間までの排泄では Ccr の程度に応じた低下, すなわち排泄の遅延が認められた。Group IV では, その傾向が顕著であり, 6時間までの回収率は $25.3 \pm 6.8\%$ と著明に低下し, 2時間までの回収率は6時間までの量の38% に過ぎず, 以後も高濃度を維持するが, 12時間までの回収率は $39.8 \pm 2.9\%$ と, group

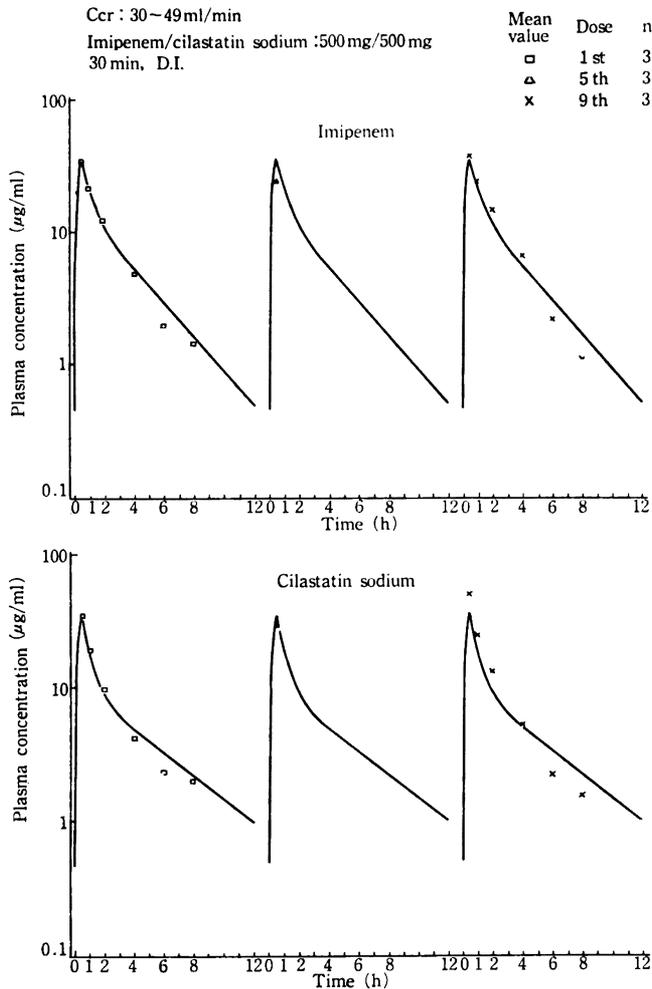


Fig. 2. Simulation curve of mean plasma concentrations of imipenem and cilastatin sodium after multiple doses in patients with moderate renal insufficiency

Table 4 1. Urinary excretion of imipenem after a single dose in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

Imipenem/cilastatin sodium : 500 mg/500 mg, 30 min, D.I.

Group	Subject No.	Concentration* & recovery**	Imipenem					
			0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 10	10 ~ 12h
I	1	Concentration	2,541.1	592.2	109.4	—	—	—
		Recovery	43.9	54.1	56.0	—	—	—
	2	Concentration	1,423.4	245.4	43.5	—	—	—
		Recovery	56.2	65.9	67.6	—	—	—
	3	Concentration	2,201.7	363.5	97.1	—	—	—
Recovery		39.5	46.0	47.7	—	—	—	
4	Concentration	3,422.4	682.9	35.3	—	—	—	
	Recovery	46.5	55.8	56.3	—	—	—	
Mean ±S.D.	Concentration	2,397.2 ±828.3	471.0 ±201.7	71.3 ±37.4	—	—	—	
	Recovery	46.5 ±7.1	55.5 ±8.2	56.9 ±8.2	—	—	—	
II	5	Concentration	604.8	240.6	67.0	17.9	5.7	1.3
		Recovery	31.9	44.6	48.1	49.1	49.4	49.5
	6	Concentration	947.5	236.8	65.3	17.6	6.2	2.1
		Recovery	55.8	69.8	73.6	74.7	75.0	75.2
	7	Concentration	607.6	301.3	88.3	38.5	14.7	3.7
Recovery		36.0	53.9	59.1	61.4	62.3	62.5	
Mean ±S.D.	Concentration	720.0 ±197.1	259.6 ±36.2	73.5 ±12.8	24.7 ±11.9	8.9 ±5.1	2.4 ±1.2	
	Recovery	41.2 ±12.8	56.1 ±12.7	60.3 ±12.8	61.7 ±12.8	62.2 ±12.8	62.4 ±12.9	
III	8	Concentration	445.5	333.4	115.7	111.4	45.2	15.6
		Recovery	17.0	29.7	34.1	38.3	40.0	40.6
	9	Concentration	1,668.1	616.4	283.7	56.1	25.4	12.0
		Recovery	33.3	45.5	51.2	52.3	52.8	53.1
	10	Concentration	982.8	474.6	253.0	84.2	23.7	11.3
Recovery		24.3	36.0	42.3	44.4	45.0	45.3	
Mean ±S.D.	Concentration	1,032.1 ±612.8	474.8 ±141.5	217.5 ±89.5	83.9 ±27.6	31.4 ±12.0	13.0 ±2.3	
	Recovery	24.9 ±8.2	37.1 ±8.0	42.5 ±8.6	45.0 ±7.0	45.9 ±6.5	46.3 ±6.3	
IV	11	Concentration	361.7	492.3	266.3	207.1	54.4	50.3
		Recovery	5.6	13.2	17.4	20.6	21.4	22.2
	12	Concentration	551.3	208.8	180.7	172.3	66.3	32.8
		Recovery	7.9	10.9	13.5	16.0	16.9	17.4
	13	Concentration	144.7	122.7	97.1	108.6	48.2	45.6
Recovery		2.6	4.7	6.4	8.4	9.2	10.0	
Mean ±S.D.	Concentration	352.6 ±203.4	274.6 ±193.4	181.4 ±84.6	162.7 ±49.9	56.3 ±9.2	42.9 ±9.1	
	Recovery	5.4 ±2.7	9.6 ±4.4	12.4 ±5.6	15.0 ±6.2	15.8 ±6.2	16.5 ±6.1	

* $\mu\text{g/ml}$ ** cumulative %

Table 4-2. Urinary excretion of cilastatin sodium after a single dose in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

Imipenem/cilastatin sodium : 500 mg/500 mg, 30 min, D.I.

Group	Subject No.	Concentration* & recovery**	Cilastatin sodium					
			0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 10	10 ~ 12h
I	1	Concentration	3,152.9	480.5	102.2	—	—	—
		Recovery	54.4	62.7	64.5	—	—	—
	2	Concentration	1,313.9	135.6	21.7	—	—	—
		Recovery	51.9	57.2	58.1	—	—	—
	3	Concentration	2,756.8	228.0	69.3	—	—	—
Recovery		49.4	53.5	54.8	—	—	—	
4	Concentration	3,746.4	546.0	16.5	—	—	—	
	Recovery	51.0	58.4	58.6	—	—	—	
Mean ±S.D.	Concentration	2,742.5 ±1,035.6	347.5 ±196.9	52.4 ±40.8	—	—	—	
	Recovery	51.7 ±2.1	58.0 ±3.8	59.0 ±4.0	—	—	—	
II	5	Concentration	861.2	209.3	47.8	10.4	2.6	<0.8
		Recovery	45.4	56.5	59.0	59.6	59.7	59.7
	6	Concentration	824.8	174.3	52.2	12.5	2.4	<0.8
		Recovery	48.6	58.9	62.0	62.7	62.8	62.8
	7	Concentration	670.7	281.3	58.0	20.2	6.9	<0.8
Recovery		39.7	56.4	59.9	61.1	61.5	61.5	
Mean ±S.D.	Concentration	785.6 ±101.2	221.6 ±54.6	52.7 ±5.1	14.4 ±5.2	4.0 ±2.5	—	
	Recovery	44.6 ±4.5	57.3 ±1.4	60.3 ±1.5	61.1 ±1.6	61.3 ±1.6	61.3 ±1.6	
III	8	Concentration	629.3	395.4	139.5	125.4	60.2	16.5
		Recovery	24.0	39.0	44.4	49.1	51.4	52.1
	9	Concentration	2,160.3	927.8	232.3	38.7	21.6	7.8
		Recovery	43.1	61.6	66.2	67.0	67.4	67.5
	10	Concentration	1,502.3	715.7	210.7	74.9	30.4	13.5
Recovery		37.2	54.9	60.1	61.9	62.7	63.0	
Mean ±S.D.	Concentration	1,430.6 ±768.0	679.7 ±268.0	194.2 ±48.5	79.6 ±43.5	37.4 ±20.3	12.6 ±4.4	
	Recovery	34.8 ±9.8	51.8 ±11.6	56.9 ±11.2	59.3 ±9.2	60.5 ±8.2	60.9 ±7.9	
IV	11	Concentration	531.4	843.5	524.4	440.0	153.8	231.2
		Recovery	8.2	21.3	29.4	36.3	38.6	42.2
	12	Concentration	943.1	613.7	458.3	434.4	216.2	162.5
		Recovery	13.5	22.4	29.0	35.2	38.3	40.6
	13	Concentration	381.3	269.3	341.3	504.6	255.6	313.2
Recovery		6.7	11.5	17.5	26.4	31.0	36.5	
Mean ±S.D.	Concentration	618.6 ±290.9	575.5 ±289.0	441.4 ±92.7	459.7 ±39.0	208.5 ±51.4	235.6 ±75.4	
	Recovery	9.5 ±3.6	18.4 ±6.0	25.3 ±6.8	32.6 ±5.4	36.0 ±4.3	39.8 ±2.9	

* $\mu\text{g/ml}$ ** cumulative %

II, III に比若しく低下した。

IPM と cilastatin sodium の累積尿中回収率を各 group で比較してみると, group I, II ではほぼ同等の成績であったが, group III, IV ではいずれも cilastatin sodium の回収率がそれぞれ 1.3, 2.4 倍上回る結果であった。

2) 連続投与試験

Group V, すなわち中等度腎機能障害患者での連続投与試験における IPM の尿中排泄をみると, 12 時間までの累積尿中回収率は 1 投目の $31.9 \pm 1.3\%$ に比べ, 5, 9 投目ではそれぞれ $40.3 \pm 4.6, 54.9 \pm 12.1\%$ と, 投与を重ねるに従い上昇する傾向がうかがわれた。

Cilastatin sodium の尿中排泄についても, IPM と同様, 1, 5, 9 投目の 12 時間までの累積尿中回収率はそれ

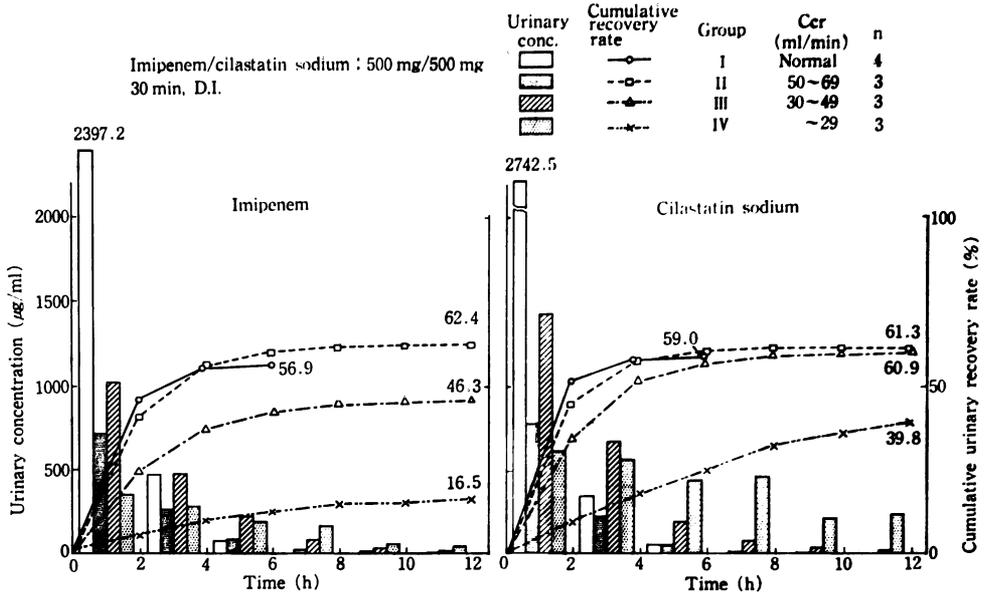


Fig. 3. Mean urinary excretion of imipenem and cilastatin sodium after a single dose in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

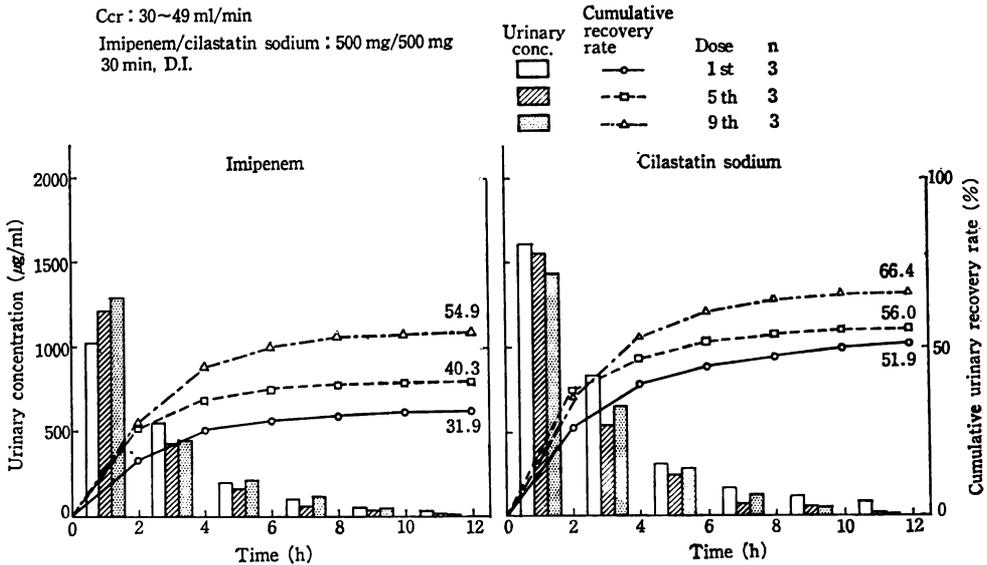


Fig. 4. Mean urinary excretion of imipenem and cilastatin sodium after multiple doses in patients with moderate renal insufficiency

ぞれ 51.9 ± 14.2 , 56.0 ± 8.5 , $66.4 \pm 14.8\%$ と投与を重ねるに従い上昇する傾向がうかがわれた。

IPM と cilastatin sodium の累積尿中回収率を 1, 5, 9 投目ごとに比較してみると、いずれの投与後も cilastatin sodium が上回る成績であり、この結果は、単回投与の group III でみられた結果と同一であった。

3. 薬動学的解析

薬動学的 parameter を Table 6 (単回投与) と Table 7 (連続投与) に示した。また、group II~IV において、 K_{el} , $T_{1/2}(\beta)$, AUC と Ccr との相関をみた

結果を Fig. 5 に示した。

1) 腎機能と K_{el}

単回投与時における IPM の K_{el} は group I, II ではそれぞれ 1.0 ± 0.3 , 0.9 ± 0.1 /時間と差はみられず、group III では 0.7 ± 0.3 /時間とわずかに低下し、group IV では 0.4 ± 0.1 /時間と低下が著明となった。一方、cilastatin sodium の単回投与時の K_{el} は、group I では 1.1 ± 0.1 /時間、group II では 1 例でのみ算出されているが、 1.4 /時間とむしろ上昇したが、group III, IV ではそれぞれ 0.8 ± 0.2 , 0.3 ± 0.1 /時間と Ccr の低下に伴い

Table 5-1. Urinary excretion of imipenem after multiple doses in patients with moderate renal insufficiency

Imipenem/cilastatin sodium : 500mg/500mg, 30min, D.I.

Group	Dose	Subject No.	Concentration* & recovery**	Imipenem					
				0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12h
V	1st	14	Concentration Recovery	1,284.8 13.9	897.2 23.6	311.5 27.0	203.7 29.2	81.0 30.1	35.1 30.5
		15	Concentration Recovery	1,257.1 22.9	374.1 29.7	91.9 31.4	51.1 32.3	6.5 32.4	4.6 32.5
		16	Concentration Recovery	539.1 13.7	377.0 23.3	183.7 28.0	58.0 29.5	73.7 31.4	56.6 32.8
		Mean ±S.D.	Concentration Recovery	1,027.0 ±422.8 16.8 ±5.3	549.4 ±301.2 25.5 ±3.6	195.7 ±110.3 28.8 ±2.3	104.3 ±86.2 30.3 ±1.7	53.7 ±41.1 31.3 ±1.2	32.1 ±26.1 31.9 ±1.3
	5th	14	Concentration Recovery	1,959.2 28.0	802.8 39.5	277.8 43.5	77.0 44.6	50.7 45.3	14.6 45.5
		15	Concentration Recovery	852.4 27.4	216.0 34.4	50.3 36.0	23.1 36.8	6.2 37.0	2.0 37.0
		16	Concentration Recovery	828.9 22.8	246.0 29.6	153.8 33.9	76.1 36.0	56.6 37.5	30.5 38.4
		Mean ±S.D.	Concentration Recovery	1,213.5 ±645.9 26.1 ±2.8	421.6 ±330.5 34.5 ±5.0	160.7 ±113.9 37.8 ±5.0	58.7 ±30.9 39.1 ±4.8	37.8 ±27.6 39.9 ±4.7	15.7 ±14.3 40.3 ±4.6
	9th	14	Concentration Recovery	1,759.5 25.9	566.0 34.2	276.2 38.2	129.4 40.1	52.2 40.9	17.6 41.2
		15	Concentration Recovery	1,545.8 48.8	365.7 60.4	53.0 62.1	49.2 63.6	12.3 64.0	3.1 64.1
		16	Concentration Recovery	572.1 22.2	417.1 38.3	302.9 50.0	168.3 56.6	62.5 59.0	7.1 59.3
		Mean ±S.D.	Concentration Recovery	1,292.5 ±632.9 32.3 ±14.4	449.6 ±104.0 44.3 ±14.1	210.7 ±137.2 50.1 ±12.0	115.6 ±60.7 53.4 ±12.1	42.3 ±26.5 54.6 ±12.2	9.3 ±7.5 54.9 ±12.1

* μg/ml ** cumulative %

著しく低下した。

Group II~IV の各被験者ごとにみた IPM, cilastatin sodium の K_{01} と Ccr との間には、ともに直線的な相関が認められた。

IPM と cilastatin sodium の K_{01} を比較してみると、group I~III では IPM の方が低く、group IV では cilastatin sodium の方が低い結果であった。

連続投与時の IPM については、1, 9 投目がそれぞれ 0.6 ± 0.1 , 0.6 ± 0.3 /時間と差はなく、cilastatin sodium では 1 投目の 0.7 ± 0.3 /時間に対し、9 投目では $0.9 \pm$

0.3 /時間とわずかに上昇した。

連続投与時の IPM と cilastatin sodium の K_{01} を比較すると、1, 9 投目ともに cilastatin sodium の方が高い値を示した。

2) 腎機能と血漿中濃度半減期

単回投与時の IPM についてみると、group I は 1.3 ± 0.3 時間であり、group II でも 1.2 ± 0.1 時間と差はみられなかった。しかし、group III では 1.6 ± 0.3 時間とやや延長し、group IV では 2.7 ± 0.4 時間と延長が著明となった。また、cilastatin sodium の単回投与

Table 5-2. Urinary excretion of cilastatin sodium after multiple doses in patients with moderate renal insufficiency

Imipenem/cilastatin sodium : 500 mg/500 mg, 30 min, D.I.

Group	Dose	Subject No.	Concentration* & recovery**	Cilastatin sodium					
				0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12h
V	1st	14	Concentration	1,444.6	1,457.1	500.5	257.7	126.2	77.8
			Recovery	15.7	31.4	36.9	39.7	41.0	41.9
		15	Concentration	2,903.5	636.8	139.1	52.9	5.3	4.8
			Recovery	52.8	64.4	67.0	67.9	68.0	68.1
		16	Concentration	481.0	421.0	309.2	180.4	228.9	174.3
			Recovery	12.2	23.0	30.8	35.4	41.3	45.7
	Mean \pm S.D.	Concentration	1,609.7 $\pm 1,219.7$	838.3 ± 546.7	316.3 ± 180.8	163.7 ± 103.4	120.1 ± 111.9	85.6 ± 85.1	
		Recovery	26.9 ± 22.5	39.6 ± 21.9	44.9 ± 19.4	47.7 ± 17.7	50.1 ± 15.5	51.9 ± 14.2	
	5th	14	Concentration	1,818.0	1,172.6	430.1	62.4	71.4	13.2
			Recovery	26.0	42.8	48.9	49.8	50.8	51.0
		15	Concentration	1,330.1	161.9	61.7	25.8	6.7	2.0
			Recovery	42.8	48.0	50.0	50.9	51.1	51.1
16		Concentration	1,526.9	302.4	260.3	144.0	104.6	47.9	
		Recovery	42.1	50.4	57.6	61.6	64.5	65.8	
Mean \pm S.D.	Concentration	1,558.3 ± 245.5	545.6 ± 547.4	250.7 ± 184.4	77.4 ± 60.5	60.9 ± 49.8	21.0 ± 23.9		
	Recovery	37.0 ± 9.5	47.1 ± 3.9	52.2 ± 4.7	54.1 ± 6.5	55.5 ± 7.8	56.0 ± 8.5		
9th	14	Concentration	1,970.9	857.8	433.3	170.5	74.2	17.4	
		Recovery	29.0	41.6	48.0	50.5	51.5	51.8	
	15	Concentration	1,667.5	335.3	38.1	41.5	8.4	3.0	
		Recovery	52.7	63.3	64.5	65.8	66.1	66.2	
	16	Concentration	670.5	785.9	386.1	163.0	85.2	8.4	
		Recovery	26.0	56.4	71.4	77.7	81.0	81.3	
Mean \pm S.D.	Concentration	1,436.3 ± 680.3	659.7 ± 283.2	285.8 ± 215.8	125.0 ± 72.4	55.9 ± 41.6	9.6 ± 7.3		
	Recovery	35.9 ± 14.6	53.8 ± 11.1	61.3 ± 12.0	64.7 ± 13.6	66.2 ± 14.8	66.4 ± 14.8		

* $\mu\text{g/ml}$ ** cumulative %

Imipenem/cilastatin sodium : 500 mg/500 mg. 30 min, D.I.

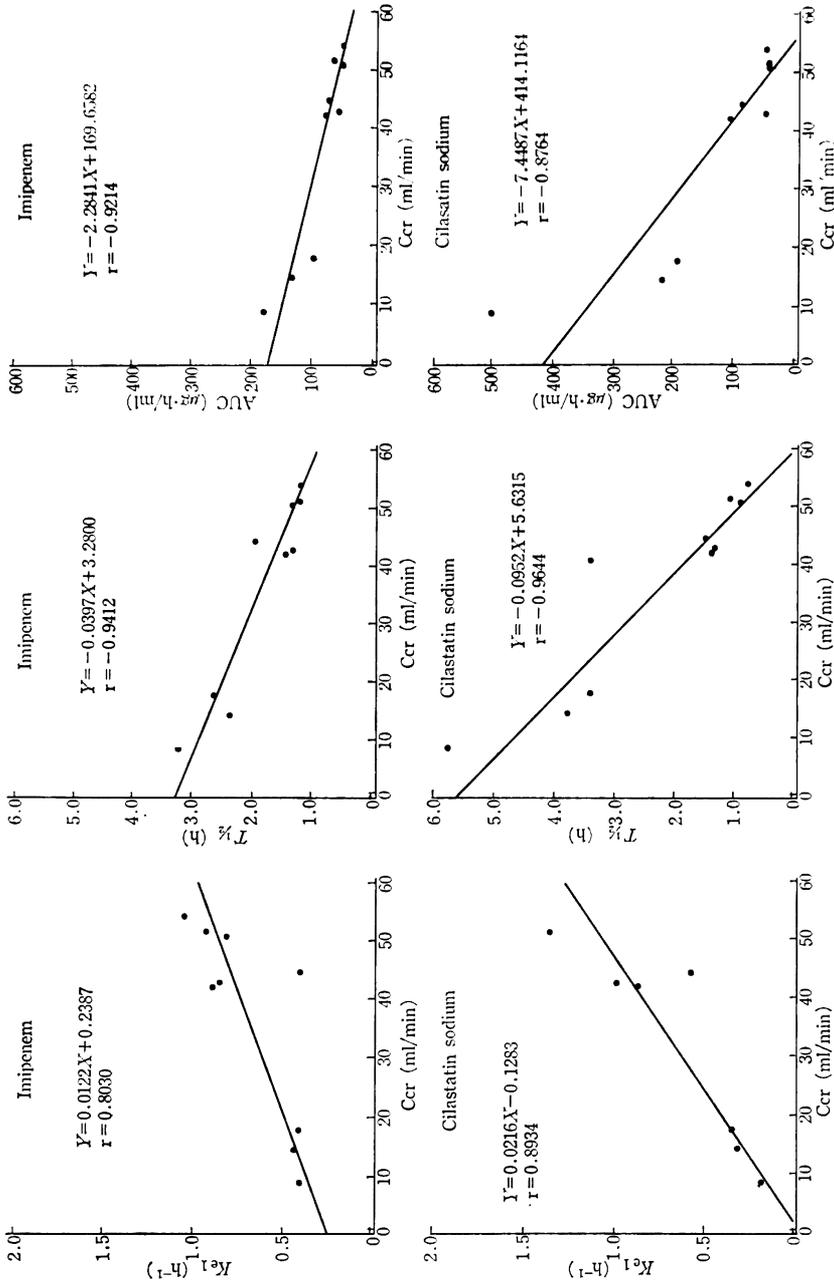


Fig. 5. Relationship between pharmacokinetic parameters of imipenem/cilastatin sodium and degrees of renal insufficiency in a single dose study

Table 6. Pharmacokinetic parameters of imipenem and cilastatin sodium after a single dose in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

Imipenem/cilastatin sodium : 500 mg/500 mg, 30 min, D.I.

Group	Subject No.	Imipenem						Cilastatin sodium					
		K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})	K_{e1} (h^{-1})	$T_{1/2\beta}$ (h)	V_d (L)	AUC ($\mu g \cdot h/ml$)	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})	K_{e1} (h^{-1})	$T_{1/2\beta}$ (h)	V_d (L)	AUC ($\mu g \cdot h/ml$)
I	1	0.433	0.908	1.344	1.196	20.49	39.01	—	—	—	0.603	—	38.24
	2	0.016	0.913	0.825	0.921	32.81	21.88	0.087	1.658	1.186	0.667	20.08	29.52
	3	0.124	0.716	0.780	1.392	39.10	25.49	0.072	1.428	1.049	0.754	21.52	29.76
	4	0.314	0.625	1.015	1.685	25.46	44.33	0.231	1.067	1.179	0.971	14.04	47.73
	Mean ±S.D.	0.222 ±0.187	0.791 ±0.143	0.991 ±0.256	1.299 ±0.322	29.47 ±8.18	32.68 ±10.71	0.130 ±0.088	1.384 ±0.298	1.138 ±0.077	0.749 ±0.161	18.55 ±3.97	36.31 ±8.62
II	5	0.615	1.417	1.044	1.162	18.97	47.57	—	—	—	0.717	—	45.49
	6	0.325	1.106	0.924	1.208	13.42	64.61	1.064	1.806	1.355	1.000	19.66	42.63
	7	0.245	1.007	0.807	1.303	18.40	49.66	—	—	—	0.834	—	42.11
	Mean ±S.D.	0.395 ±0.195	1.177 ±0.214	0.925 ±0.119	1.224 ±0.072	16.93 ±3.05	53.95 ±9.29	— —	— —	— —	0.850 ±0.142	— —	43.41 ±1.82
	III	8	0.016	0.499	0.399	1.941	19.23	72.96	0.257	2.126	0.564	1.421	12.91
9		0.583	1.506	0.845	1.309	17.78	57.40	1.335	2.124	0.987	1.292	22.55	47.80
10		1.308	2.104	0.885	1.417	14.96	78.10	0.637	1.488	0.854	1.343	9.69	107.87
Mean ±S.D.		0.636 ±0.648	1.370 ±0.811	0.710 ±0.270	1.556 ±0.338	17.32 ±2.17	69.49 ±10.78	0.743 ±0.547	1.913 ±0.368	0.802 ±0.216	1.352 ±0.065	15.05 ±6.69	81.43 ±30.68
IV		11	0.277	0.777	0.407	2.621	18.73	97.12	2.948	4.521	0.344	3.391	13.70
	12	0.578	1.540	0.430	2.357	13.48	133.29	1.263	1.982	0.312	3.786	13.10	219.97
	13	1.453	3.003	0.327	3.226	13.84	178.87	1.299	2.776	0.179	5.755	8.60	500.95
	Mean ±S.D.	0.769 ±0.611	1.773 ±1.131	0.388 ±0.054	2.735 ±0.446	15.35 ±2.93	136.43 ±40.97	1.837 ±0.963	3.093 ±1.299	0.278 ±0.088	4.311 ±1.266	11.80 ±2.79	305.11 ±170.09

Table 7. Pharmacokinetic parameters of imipenem and cilastatin sodium after multiple doses in patients with moderate renal insufficiency

Imipenem/cilastatin sodium : 500 mg/500 mg, 30 min, D.I.

Group	Dose	Subject No.	Imipenem						Cilastatin sodium					
			K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})	K_{e1} (h^{-1})	$T_{1/2\beta}$ (h)	V_d (L)	AUC ($\mu g \cdot h/ml$)	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})	K_{e1} (h^{-1})	$T_{1/2\beta}$ (h)	V_d (L)	AUC ($\mu g \cdot h/ml$)
V	1st	14	1.009	3.903	0.658	1.367	18.84	60.30	0.893	1.198	0.809	1.798	22.89	58.65
		15	0.033	0.950	0.770	1.011	20.69	37.76	0.539	1.115	0.967	1.357	27.58	35.49
		16	0.920	2.052	0.514	2.070	16.24	100.28	0.678	1.127	0.440	2.792	20.17	101.12
		Mean ±S.D.	0.654 ±0.540	2.302 ±1.492	0.647 ±0.128	1.483 ±0.539	18.59 ±2.24	66.11 ±31.66	0.703 ±0.178	1.147 ±0.045	0.739 ±0.270	1.982 ±0.735	23.55 ±3.75	65.09 ±33.28
	9th	14	2.612	5.050	0.750	1.452	18.41	67.80	0.917	1.898	0.791	1.442	14.51	80.19
		15	0.296	1.298	0.798	1.221	18.06	51.84	0.599	1.347	1.218	1.060	12.99	62.37
		16	0.000	0.322	0.331	2.055	14.64	108.04	3.574	4.744	0.546	2.289	21.18	93.35
		Mean ±S.D.	0.969 ±1.430	2.223 ±2.496	0.626 ±0.257	1.576 ±0.431	17.04 ±2.08	75.89 ±28.96	1.697 ±1.634	2.663 ±1.823	0.852 ±0.340	1.597 ±0.629	16.23 ±4.36	78.63 ±15.55

Table 8. Laboratory findings before and after multiple doses in patients with moderate renal insufficiency

Imipenem/cilastatin sodium : 500 mg/500 mg, 30 min, D.I.

Group	Subject No.	Sampling time	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
V	14	Before	366	10.8	32.2	3,600	19.5	30	23	56	13.9	1.15
		After	389	11.2	34.0	3,600	21.4	30	19	46	20.9	1.16
	15	Before	382	11.4	34.6	8,000	32.3	13	19	47	16.6	0.98
		After	367	10.9	33.3	6,600	31.1	22	21	41	15.3	0.97
	16	Before	331	10.9	32.9	3,200	21.4	37	14	186*	22.5	1.31*
		After	328	10.7	32.7	3,500	22.1	29	17	200*	20.0	1.21

* abnormal value

時の $T_{1/2}(\beta)$ も IPM と同様の傾向を示した。すなわち, group I, II ではそれぞれ $0.7 \pm 0.2, 0.9 \pm 0.1$ 時間と変化なく, group III, IV では $1.4 \pm 0.1, 4.3 \pm 1.3$ 時間と明らかに延長した。

Group II~IV の各被験者ごとにみた IPM, cilastatin sodium の $T_{1/2}(\beta)$ と Ccr との間には, 直線的な相関が認められた。

IPM と cilastatin sodium の $T_{1/2}(\beta)$ を比較してみると, group I~III では IPM の方が長く, group IV では cilastatin sodium の方が長い成績であった。

連続投与時の IPM については, 1, 9 投目で $1.5 \pm 0.5, 1.6 \pm 0.4$ 時間と差はなく, また, この値は単回投与時の group III とほぼ同じ成績であった。しかし, cilastatin sodium の $T_{1/2}(\beta)$ の各被験者とも 9 投目の方が早く, 平均でも 1 投目 2.0 ± 0.7 時間, 9 投目 1.6 ± 0.6 時間という成績であった。

連続投与時の IPM と cilastatin sodium の $T_{1/2}(\beta)$ を比較すると, cilastatin sodium の 1 投目の $T_{1/2}(\beta)$ が長く, IPM の 1, 9 投目および cilastatin sodium の 9 投目はほぼ同じ成績であった。

3) 腎機能と AUC

単回投与時の IPM の AUC は, group I では $32.7 \pm 10.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり, group II~IV ではそれぞれ $54.0 \pm 9.3, 69.5 \pm 10.8, 136.4 \pm 41.0 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と, Ccr の低下とともに急激に増大した。Cilastatin sodium も同様の傾向を示した。すなわち group I では最も小さく $36.3 \pm 8.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であったが, group II~IV ではそれぞれ $43.4 \pm 1.8, 81.4 \pm 30.7, 305.1 \pm 170.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と, Ccr の低下とともに増大した。

Group II~IV の各被験者ごとにみた IPM と cilastatin sodium の AUC と Ccr との間には, ともに直線的な相関が認められた。

IPM と cilastatin sodium の AUC を比較すると, group I, III, IV では cilastatin sodium が上回り,

group II では IPM が上回っていた。

連続投与時の AUC は, IPM については被験者ごとのバラツキが大きかったが, 1, 9 投目が $66.1 \pm 31.7, 75.9 \pm 29.0 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と 9 投目でわずかに増大し, この傾向は cilastatin sodium でもみられ, 1, 9 投目がそれぞれ $65.1 \pm 33.3, 78.6 \pm 15.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と, 同様に増大した。

連続投与時の IPM と cilastatin sodium の AUC は, 1, 9 投目ごとにみると両者に差は認められなかった。

4. 安全性

単回投与および連続投与試験の被験者 16 例において本剤を投与中, 副作用と思われる自・他覚的症状は何ら認められなかった。また, 連続投与試験で実施した投与前後の臨床検査成績では Table 8 に示したように, 末梢血液像, 腎機能, 肝機能において, 投与前後で異常変動は認められなかった。

III. 考 察

Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) は米国 Merck 社で開発された注射用 carbapenem 系抗生物質配合剤である²⁾。Imipenem (IPM) の抗菌力は, 好気性, 嫌気性を問わず, グラム陽性菌から陰性菌まで広範囲に及び, かつ強力であり, 特に *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* に対して卓越した抗菌力を示すことが特徴とされている²⁻⁴⁾。各種細菌が産生する β -lactamase に安定であるとともに, その阻害活性をも有している⁵⁾が, 生体内酵素のひとつである腎の dehydropeptidase-I により水解不活化されるため尿中回収率が低い²⁾。その弱点を補う目的で配合されているのが cilastatin sodium であり, 近年の開発品にみられる β -lactamase 阻害剤 sulbactam との配合と大きく異なる。

本剤の健康成人における体内動態は, 500 mg/500 mg 投与で, $T_{1/2}(\beta)$ は IPM が 0.97 時間, cilastatin sodium が 1.10 時間であり, 尿中排泄は 24 時間までの回収率でみると, IPM が 72.8%, cilastatin sodium

が 60.6% であり、ともに腎排泄型と考えられている⁹⁾。

一方、我々が対象とする、泌尿器科領域の患者は比較的高齢者が多い。高齢者では加齢とともに腎の血行力学的変化ならびに尿細管数量の減少がみられ、一般的には腎機能は低下の傾向をとる。化学療法剤の中では、腎を排泄経路とするものが多く、このような腎排泄型薬剤を腎機能障害患者に投与する場合、体内蓄積により思わぬ副作用を惹起する可能性がある。

本剤も cephem 系抗生剤と同様毒性は低く、有効濃度と中毒濃度との差が大きい安全性の高い薬剤と考えられているが、国内で腎機能障害患者を対象とした検討はわずか 3 例にすぎない^{7,9)}。そこで、我々は今回健康成人および種々の程度の腎機能障害患者で本剤の単回投与時もしくは連続投与時の体内動態を検討し、薬動学的解析を行なった。

本剤 500 mg/500 mg を点滴静注により単回投与した結果、血漿中濃度は IPM, cilastatin sodium とともに各 group 間で差が認められた。すなわち、両剤とも腎機能の低下に伴い、血漿中最高濃度が高くなる傾向がみられ、かつ中等度以上の腎機能低下例において著しく血漿中濃度が遷延する傾向を認めた。

K_{e1} と Ccr の関係についてみると、IPM, cilastatin sodium とともに有意の相関が認められ、腎機能障害患者においても本剤の血中からの消失は腎機能に大きく依存し、両剤はともに主に腎より排泄されるものと考えられた。 $T_{1/2}(\beta)$ は両剤とも Ccr 50 ml/min 未満の group で著しく延長する傾向が認められたが、cilastatin sodium の方が IPM よりもその傾向は強く現われた。腎機能の低下とともに血漿中最高濃度の上昇と $T_{1/2}(\beta)$ の延長から当然のことながら AUC も腎機能の低下に伴い両剤とも増加傾向が明らかであったが、その影響の程度は cilastatin sodium の方が著しかった。

このような腎機能の低下に伴う両剤の体内動態の差については、主に排泄が競合した結果と考えられるが、本剤の尿中排泄をみると IPM, cilastatin sodium とともに腎機能の低下に伴い低下したが、その影響は IPM で強く現われた。すなわち、cilastatin sodium では健康成人に比べ軽度および中等度障害者では、わずかに排泄の遅延がみられたもののほぼ同 level の回収率が得られたのに対し、IPM では中等度障害者ですでに回収率の低下がみられ、高度障害者に至ってはその差は明らかであった。同様の結果を GIBSON ら⁹⁾も報告している。彼らは cilastatin sodium 単剤ならびに cilastatin sodium と IPM との配合剤を種々の程度の腎機能が低下した同一患者に投与した結果、cilastatin sodium の排泄は IPM

の影響を受けず、かつ、腎機能低下が回収率にそれ程影響を及ぼさなかったことを報告している。したがって、高度障害例において cilastatin sodium の尿中回収率が IPM より高いにもかかわらず $T_{1/2}(\beta)$ や AUC は IPM の方が小さいのは、両薬剤の腎外排泄の程度によるものと思われる。すなわち、IPM は腎のみでなく体内で systemic に代謝されることが知られており¹⁰⁾、このような腎外排泄を含めた total body clearance による血漿中濃度の経時的低下の差が、高度障害例における両薬剤の体内動態の差として強調されたものと考えられる。

いずれにしても、本剤は腎機能障害患者では、 K_{e1} , $T_{1/2}(\beta)$, AUC と Ccr との間に相関関係が認められ、その投与に際しては投与量、投与間隔を慎重に決定する必要があろう。GIBSON ら⁹⁾および ROGERS ら¹¹⁾は本剤の腎機能障害患者での検討の結果より、Ccr 30 ml/min 以下では通常投与量の半分、Ccr 10 ml/min では 500 mg/500 mg 1 日 2 回を超えないことを提唱しているが、今回我々が Ccr 30 以上 50 ml/min 未満の中等度障害患者で本剤 500 mg/500 mg の連続投与試験を行なったところ、血漿中濃度の推移からは明らかな差は認められなかったものの、両剤とも AUC が増大し、尿中回収率も投与を重ねるに伴い増加する傾向がうかがわれた。したがって、Ccr 30 ml/min 未満の患者はもとより、Ccr 30 以上 50 ml/min 未満の中等度障害患者においても長期使用の際には本剤の蓄積が予想され、注意を要するものと考えられた。なお、この点については今後も症例を重ねて検討すべきであろう。

文 献

- 1) 公文裕己, 大森弘之, 児玉裕敏, 西村明子, 小西裕子: Imipenem (MK-0787), Cilastatin sodium (MK-0791) の同時投与による尿中 Peptide の排泄に対する影響ならびに体内動態。Chemotherapy 33(S-4): 264~274, 1985
- 2) 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム II. MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984
- 3) 今朝洞忠孝, 朝日良成, 布施愛素, 橋爪照隆, 小柏美恵子, 小松哲郎, 奥本泰裕: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の細菌学的評価。Chemotherapy 33(S-4): 98~118, 1985
- 4) 朝日良成, 渡辺邦友, 今朝洞忠孝, 上野一恵: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の嫌気性菌に対する抗菌力。Chemotherapy 33(S-4): 54~73, 1985
- 5) 横田 健, 丸山映子, 鈴木映子, 新井京子, 加藤尚代: Imipenem (MK-0787) の試験管内抗菌力, β -lactamase 不活化作用, ペニシリン結合蛋白親和性及びマウス脳と腎ホモジネートに対する安定性。Chemotherapy 33(S-4): 43~53, 1985

- 6) 中川圭一, 小山 優, 早瀬 清, 今朝洞忠孝: Imipenem (MK-0787), Cilastatin sodium (MK-0791), MK-0787/MK-0791 臨床第一相試験。Chemotherapy 33(S-4): 357~378, 1985
- 7) 青木信樹, 関根 理, 薄田芳丸, 湯浅保子, 若林伸人, 林 静一, 新田 功, 田中富美子, 渡辺京子: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する臨床的研究。Chemotherapy 33(S-4): 433~440, 1985
- 8) 伊藤康久, 武田明久, 兼松 稔, 坂 義人, 西浦常雄, 松田聖士, 酒井俊助, 藤広 茂, 土井達朗, 斎藤 功: カルバペネム系抗菌剤 Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) のヒト腎・前立腺移行および複雑性尿路感染症に対する有用性について。Chemotherapy 33(S-4): 825~833, 1985
- 9) GIBSON, T. P., DEMETRIADES, J. L. and BLAND, J. A.: Imipenem/Cilastatin: Pharmacokinetic profile in renal insufficiency. Am. J. Med. 78 (S-6 A): 54~61, 1985
- 10) NORRBY, S. R., ROGERS, J. D., FERBER, F., JONES, K. H., ZACCHEI, A. G., WEIDNER, L. L., DEMETRIADES, J. L., GRAVALLESE, D. A. and HSIEH, J. Y. K.: Disposition of radiolabeled Imipenem and Cilastatin in normal human volunteers. Antimicrob. Agents & Chemoth. 26: 707~714, 1984
- 11) ROGERS, J. D., MEISINGER, M. A. P., FERBER, F., CALANDRA, G. B., DEMETRIADES, J. L. and BLAND, J. A.: Pharmacokinetics of Imipenem and Cilastatin in volunteers. Rev. Infect. Dis. 7 (S-3): 435~446, 1985

PHARMACOKINETICS OF IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM IN HEALTHY VOLUNTEERS AND PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY

HIROMI KUMON, MIKIO KISHI, AKIHIRO MIZUNO, MASAYA TSUGAWA,
YOSHITSUGU NASU and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University, Medical School, Okayama
(Director: Prof. H. OHMORI)

The pharmacokinetics of imipenem/cilastatin sodium, a new parenteral carbapenem combination antibiotic, were investigated in 4 healthy volunteers and 12 patients with varying degrees of impairment of renal function, after a single or multiple doses (9 doses) of 500 mg/500 mg of the combination drug administered by a 30-minute drip infusion.

Plasma levels of imipenem and cilastatin sodium after a single administration persisted longer in parallel with the degree of impairment of renal function as measured by creatinine clearance (Ccr). Similarly, the urinary recovery of imipenem and cilastatin sodium decreased as the renal function declined. There were significant linear correlations between Ccr and K_{el} , β -phase $T_{1/2}$ and AUC, respectively. In the multiple-dose study, employing 3 patients with moderately impaired renal function, AUCs and urinary recovery of imipenem and cilastatin sodium increased in accordance with the cumulation of dose.

Consequently, it is considered that the dose and interval between doses should be determined according to the Ccr in patients with impaired renal function.