

## 腎機能がMeropenemの体内動態に及ぼす影響について

大川光央・徳永周二・久住治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室\*

新カルバペネム系抗生物質であるmeropenemを、種々の腎機能を有する6患者に投与し、その体内動態について検討した。

血漿中半減期( $t_{1/2\beta}$ )は腎機能障害が高度なほど延長した。本剤投与後の $t_{1/2\beta}$ は、クレアチニン・クリアランス(Ccr)が123.4ml/minの例では1.14時間であり、腎機能の低下に伴い延長し、最も腎機能障害が高度なCcrが11.4ml/minの例では5.0時間であった。本剤投与後8時間までの尿中回収率は、Ccrが123.4ml/minの例で63.9%であり、腎機能の低下に伴い減少し、Ccrが11.4ml/minの例では16.3%であった。

以上の結果より、本剤を腎機能障害患者に投与する際、腎機能の重症度に応じた投与方法の調節が必要と考えられた。

なお、本剤投与によると考えられる副作用および臨床検査値への影響は認められなかった。

**Key words** : Meropenem, カルバペネム, 血漿中濃度, 尿中回収率, 腎機能障害

Meropenem (MEPM)は、住友製薬株式会社において開発された新しいカルバペネム系注射用抗生物質である。

本剤はカルバペネム骨格の1 $\beta$ 位にmethyl基が導入された新しい構造を有し、既存のカルバペネム系抗生物質とは異なり、ヒト腎デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I)に安定なため、DHP-I阻害剤、あるいは腎毒性低減剤を必要とせず、単剤にて使用可能となっている<sup>1)</sup>。カルバペネム系薬剤は、腎毒性と中枢神経系に対する副作用が報告されているが<sup>2)</sup>、MEPMの動物実験(マウス、ラット、ウサギ、サル)において腎毒性は、imipenem (IPM)、cephaloridineより弱く、cefotaxime、ceftazidimeと同程度であり<sup>3)</sup>、さらに、中枢神経系に対する副作用はIPM、cefazolinに比べ格段に低い事が確認されている<sup>4)</sup>。また、上記の動物実験より、MEPMは主として腎排泄型であり、胆汁および腸管への移行は極めて低いことも確認されている。

本剤はグラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的で、特に緑膿菌等のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌を含むグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を示す。さらに、本剤は各種細菌由来の $\beta$ -ラクタマーゼに対しても極めて安定である<sup>5)</sup>。

今回著者らは、腎機能障害患者に本剤を点滴静注した際の血漿中濃度と尿中回収率について検討したので

報告する。

対象は種々の程度の腎機能(クレアチニン・クリアランス:Ccr, 123.4~11.4ml/min)を有する6例(男子4例, 女子2例; 平均年齢57.7歳)(Table 1)で、これら被験者には試験に先立ち試験薬剤、試験の目的および内容、またいつでも自由に試験への参加を取り消す権利を有することなどの説明を行い承諾を得た。投与方法は、本剤250mgを生理食塩液100mlに溶解し、30分かけて点滴静注した。いずれの被験者も、投与前にMEPMの皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認した。

静注開始後、30分、1、2、3、4、8時間に静脈血を採取し、同じく0~1、1~2、2~4、4~8時間までの採尿を行った。血液試料は採血後速やかに遠心分離して血漿を、尿は尿量を計測後の一部をドライアイス中で凍結させた後、-80℃に保存し測定に供した。

MEPMの血漿中および尿中濃度は、富尾ら<sup>6)</sup>の方法に従い、*Escherichia coli* NIHJを検定菌とし、測定培地としてNutrient agar (Difco<sup>®</sup>)を用いてペーパーディスク法(bioassay法)および高速液体クロマトグラフィー法(HPLC)により測定した<sup>6)</sup>。Bioassay法における検量線は、血漿中濃度および尿中濃度とも0.05M 3-(N-morpholino)propanesulfonic acid (MOPS)緩衝液を用いて作成し、希釈には同緩衝液を用いた。血漿および尿中濃度測定可能下限は、bioassay法でともに0.06

\*〒920 金沢市宝町13-1

$\mu\text{g/ml}$ , HPLC法でそれぞれ $0.05\mu\text{g/ml}$ および $1\mu\text{g/ml}$ であった。両法で得られたMEPMの測定値は良好な相関々係を示したので、血漿中および尿中濃度はbioassay法での測定結果のみを示した。

血漿中の濃度推移は、山崎ら<sup>7)</sup>による薬動学的解析プログラムに一部修正を加え、two-compartment open modelにて解析を行い、薬動学的パラメーターを求めた。

血漿中濃度の推移をFig. 1に示した。また、本剤静注後の薬動学的パラメーターはTable 1に示した。

血漿中濃度は、腎機能の障害の程度が高度な症例ほど、高値を示し、かつ遷延化した。本剤投与後の最高血漿中濃度( $C_{\text{max}}$ )は、腎機能障害が高度な例で上昇する傾向が認められた。また、消失速度定数( $K_{\text{el}}$ )は腎機能の低下に伴い小さくなり、一方、消失相( $\beta$ 相)の半減期( $t_{1/2\beta}$ )はCcrが $123.4\text{ml/min}$ の腎機能正常例で、 $1.14$ 時間であり、腎機能障害が最も高度なCcrが $11.4\text{ml/min}$ の例では $5.00$ 時間まで延長した。血漿中濃度曲線下面積(AUC)は腎機能の低下に伴い増加した。

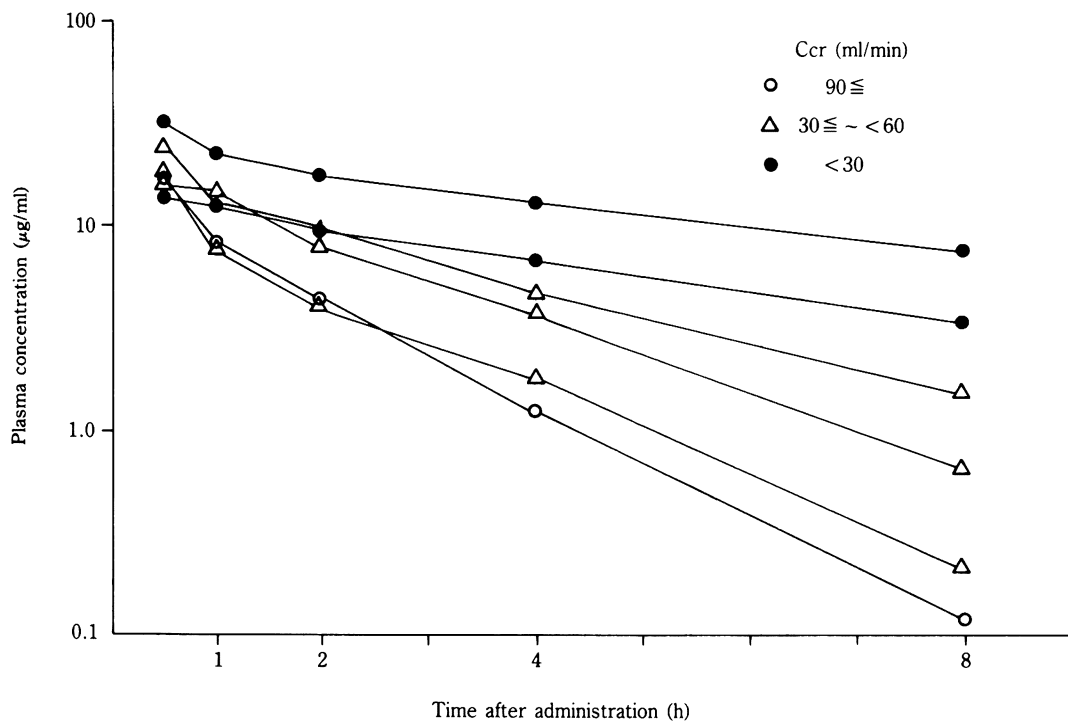


Fig. 1. Plasma concentration of meropenem after 250 mg intravenous injection.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of meropenem after 250 mg intravenous injection

No.	Age (y)	Sex	Ccr (ml/min)	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$K_{\text{el}}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC ( $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$ )	Clr (ml/min)
1	59	M	123.4	17.4	1.32	1.14	24.3	109.1
2	76	M	56.1	18.6	1.28	1.51	26.3	99.7
3	61	M	48.5	16.6	0.434	1.67	44.0	62.0
4	62	M	37.5	24.1	0.933	2.23	57.5	23.9
5	31	F	19.3	13.9	0.191	4.23	78.8	12.1
6	57	F	11.4	32.2	0.253	5.00	160.9	4.2

本剤投与後8時間までの尿中回収率は、腎機能正常例で63.9%であり、腎機能の低下に伴い減少し、Ccrが11.4ml/minの例では16.3%であった(Fig. 2, Table 2)。この結果と関連して、本剤の腎クリアランス(Clr)は腎機能の低下に伴い減少した(Table 1)。

今回検討したMEPMの薬動学的パラメーターを健

常者の同投与量(250mg)の成績<sup>8)</sup>と比較すると、腎機能正常例のCmax, Kel,  $t_{1/2\beta}$ , AUCなどは健常者のそれとほぼ一致した。また、Cmax,  $t_{1/2\beta}$ およびAUCは腎機能障害の程度が高度になるほど増大し、Kelは減少した。また、腎機能正常例の8時間までの尿中回収率63.9%は、健常者の $59.4 \pm 8.2\%$ <sup>8)</sup>とほぼ同様の成

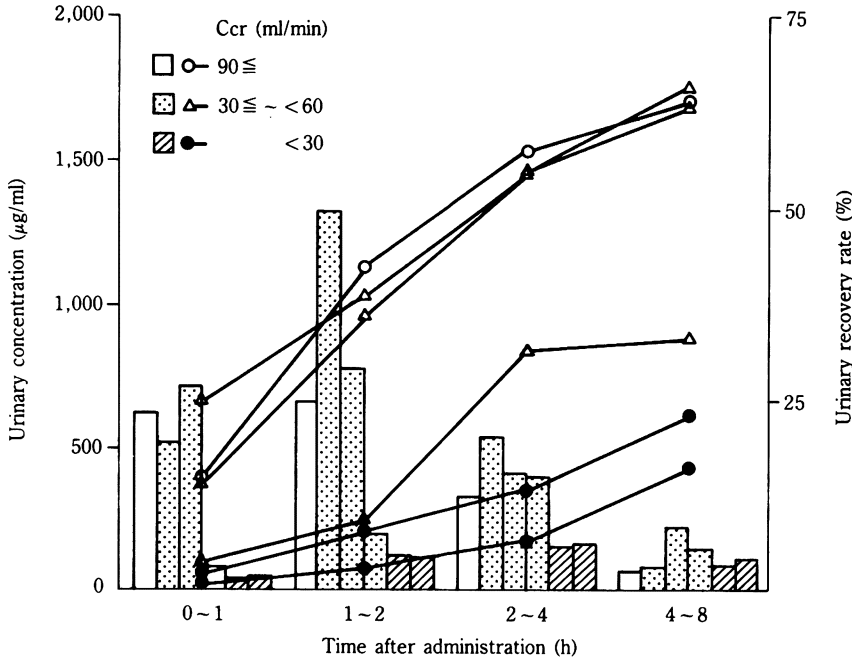


Fig. 2. Urinary concentration and recovery rate of meropenem after 250 mg intravenous injection.

Table 2. Urinary concentrations and recovery of meropenem after 250 mg intravenous injection

No.	Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Urinary recovery rate) (%)				0~8 h
	0~1 h	1~2 h	2~4 h	4~8 h	
1	628.3 (15.1)	660.6 (27.5)	331.0 (15.0)	68.1 ( 6.4)	(63.9)
2	520.0 (25.0)	1330.0 (13.8)	538.0 (15.9)	83.2 ( 8.5)	(63.2)
3	720.0 (14.4)	775.0 (21.7)	414.0 (18.8)	223.0 (10.7)	(65.7)
4	85.2 ( 3.9)	202.0 ( 5.2)	403.0 (22.6)	154.0 ( 1.5)	(33.1)
5	44.0 ( 1.8)	125.0 ( 6.0)	156.0 ( 5.6)	89.6 ( 9.7)	(23.0)
6	49.5 ( 0.6)	117.0 ( 2.4)	166.0 ( 3.7)	114.0 ( 9.6)	(16.3)

績であり、腎機能の低下に伴い回収率は低下し、Cl<sub>r</sub>もほぼ同様に低下した。

以上の結果は、本剤の主排泄経路が腎であることを示しており、本剤を腎機能障害患者に投与する際には、腎機能障害の重症度に応じた投与方法の調節<sup>9)</sup>が必要であると考えられた。なお、本剤投与によると考えられる副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

#### 文 献

- 1) 住田能弘, 能田浩司, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫, 深澤万左友: Meropenemの各種実験動物における体内動態。Chemotherapy 40 (S-1): 123~131, 1992
- 2) 真下啓明: 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) 井上 薫, Murgatroyd L B, Jones D V, Topham J C: Meropenemのラットおよびサルにおける腎毒性試験。Chemotherapy 40 (S-1): 222~237, 1992
- 4) 大野行弘, 広瀬 彰, 辻 良三, 加藤照文, 中村三孝, Edwards J R, Patel J B: 新規カル

バペネム系抗生物質Meropenemの中枢作用に関する行動薬理学的および脳波学的検索。

Chemotherapy 40 (S-1): 175~181, 1992

- 5) 住田能弘, 多田央子, 能田浩司, 奥田隆夫, 深澤万左友: Meropenemの抗菌作用機作。Chemotherapy 40 (S-1): 90~102, 1992
- 6) 富尾貞治, 能田浩司, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫, 深澤万左友: Meropenemのヒト体液および組織内濃度測定法。Chemotherapy 40 (S-1): 114~122, 1992
- 7) Yamaoka K, Tanigawa Y, Nakagawa T, Uno T: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. J Pharm Dyn 4: 879~885, 1981
- 8) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 上野一恵: Meropenemの第Ⅰ相臨床試験。Chemotherapy 40 (S-1): 258~275, 1992
- 9) 大川光央: IV. 特殊条件下の宿主と化学療法。1. 腎障害。臨床薬物治療学大系(島田 馨, 岸本 進編), 第10巻, p239~243, 情報開発研究所, 東京, 1987

## EFFECT OF RENAL FUNCTION ON THE PHARMACOKINETICS OF MEROPENEM

Mitsuo Ohkawa, Shuji Tokunaga and Haruo Hisazumi

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

13-1 Takaramachi, Kanazawa 920, Japan

The effect of renal function on the pharmacokinetics on meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic, was studied in a patient with normal renal function and 5 patients with renal dysfunction after a single 250 mg intravenous injection given over 30 minutes. MEPM concentrations in plasma and urine were determined by both bioassay and high pressure liquid chromatography, with a good correlation found between the two methods. The pharmacokinetic parameters for MEPM were calculated based on a two-compartment open model. Plasma concentrations during the  $\beta$ -phase increased in parallel with the degree of renal dysfunction, and the plasma half-life during the  $\beta$ -phase was 1.14 hours in the patient with normal renal function, as compared with 5.00 hours in a patient with creatinine clearance of 11.4 ml/min. The cumulative urinary recovery in 8-hour urine was 63.9% of the administered dose in the patient with normal renal function and decreased in parallel with reduced renal function.