

【臨床試験】

腎機能障害患者における doripenem の体内動態

上原 慎也¹⁾・村尾 航¹⁾・瀬野 祐子¹⁾・安東 栄一¹⁾・門田 晃一¹⁾
狩山 玲子¹⁾・津川 昌也²⁾・中島 光好³⁾・公文 裕巳¹⁾

¹⁾岡山大学大学院医歯学総合研究科泌尿器病態学*

²⁾岡山市立市民病院泌尿器科

³⁾株式会社浜松シーピーティー研究所

(平成 17 年 1 月 11 日受付・平成 17 年 3 月 28 日受理)

腎機能障害患者における doripenem (DRPM) の体内動態を健康成人男性の成績と比較検討した。Ccr を指標として腎機能障害の程度により軽度障害患者: 50 Ccr < 70 mL/min (I 群, n = 4), 中等度障害患者: 30 Ccr < 50 mL/min (II 群, n = 6), 高度障害患者: Ccr < 30 mL/min (III 群, n = 2) の 3 群に分け, 健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験の成績と比較した。

DRPM 250 mg 単回投与後の AUC は健康成人群 20.26 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, I 群 40.55 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, II 群 48.21 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, III 群 64.31 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり, Ccr の低下に応じて増加した。血中消失半減期はそれぞれ 0.90, 1.98, 2.16, 3.56 時間で, Ccr の低下に応じて延長した。

投与開始後 24 時間までの尿中排泄率は健康成人群 74.5%, I 群 63.9%, II 群 67.3%, III 群 58.2% であり, Ccr の低下により減少する傾向が認められた。

副作用は認められなかった。

以上の成績より, 本薬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。

Key words: doripenem, renal dysfunction, pharmacokinetic

泌尿器科の患者では原疾患に伴う腎機能障害に加え, 加齢に伴う生理的腎機能の低下を認める¹⁾。したがって, 腎機能障害患者に腎排泄型の抗菌薬を投与する場合, その体内動態を充分把握し, 腎機能に応じた適切な投与設計が必要になってくる。塩野義製薬株式会社で創製された新規注射用カルバペネム系抗菌薬 doripenem (DRPM) も, その主たる排泄経路は腎とされている²⁾。

今回われわれは, 種々の程度の腎機能障害患者を対象として, DRPM 単回投与時の体内動態の検討を行ったので, その成績を報告する。

本試験は, 平成 9 年 4 月 1 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準」を遵守するとともに, 岡山大学医学部附属病院(現: 岡山大学医学部・歯学部附属病院)の試験審査委員会の承認を得た後に実施した。

I. 対象と方法

1. 被験者

被験者は 24 時間内因性 Ccr が 70 mL/min 未満の腎機能障害を有し, 20 歳以上 79 歳以下の入院患者とし, 性別は問わないこととした。

また, 下記のいずれかの条件に該当する患者は試験対象から除外した。

- ①活動性感染症の患者
- ②透析の必要な患者
- ③重篤な肝機能障害を有する患者
- ④てんかんの既往のある患者, あるいは痙攣を伴う中枢神経系の疾患を試験開始時に有している患者
- ⑤ β ラクタム系薬に起因すると考えられる薬剤アレルギーまたは重篤な副作用の既往のある患者
- ⑥妊婦および妊娠している可能性のある患者, 授乳中の患者
- ⑦DRPM の試験に一度組み入れられたことのある患者
- ⑧過去 6 カ月以内に他の試験薬が投与された患者
- ⑨その他, 試験責任医師/試験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

2. 投与方法および検体採取・分析

DRPM は, 250 mg (力価) パイアルを用いた。試験実施前に皮内反応検査が陰性であることを確認したうえ

Table 1. Pretrial participant profiles

Group	Ccr (mL/min)	Gender	Age (yr)	Body weight (kg)
(n = 4) 50 Ccr < 70	52.5-59.4	M: 3, F: 1	43-74	47.7-65.9
(n = 6) 30 Ccr < 50	35.1-48.6	M: 5, F: 1	67-79	46.7-65.0
(n = 2) Ccr < 30	17.8 24.2	M: 2	56 75	60.0 68.2
Healthy volunteers (n = 6)	86-120	M: 6	27-43	58.5-78.0

Table 2. Plasma concentration of doripenem after intravenous infusion in patients with renal dysfunction and in healthy volunteers

Group		Concentration ($\mu\text{g/mL}$)									
		0.5h	0.75h	1 h	1.5 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
(n = 4)	Mean	21.9		11.9		6.28	2.53	1.35	0.72	0.17	
	SD	1.3		1.3		1.03	0.55	0.49	0.30	0.12	
(n = 6)	Mean	21.2		12.8		7.48	3.59	1.94	1.03	0.33	
	SD	4.6		2.4		1.93	1.28	0.87	0.53	0.21	
(n = 2)	Mean	17.9		11.8		8.58	5.12	3.51	2.25	1.13	0.12
	SD										
Healthy volunteers (n = 6)	Mean	18.1	10.6	7.89	4.69	3.06	0.63	0.19	0.02		
	SD	1.9	1.5	1.38	0.91	0.79	0.20	0.06	0.05		

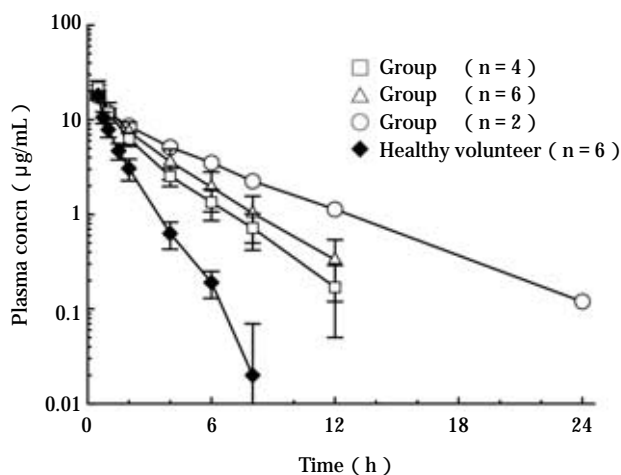


Fig. 1. Plasma concentration profiles of doripenem after intravenous infusion in patients with renal dysfunction and in healthy volunteers.

で, 1 バイアルを 100 mL の日局生理食塩液に溶解し, 0.5 時間かけて点滴静注した。

採取検体は血液および尿とし, 血液は投与前ならびに投与開始後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間目にヘパリン添加採血管を用いて採血し, 遠心分離 (4, 3,000 rpm, 15 分間) 後, 血漿を -80 にて凍結保存した。尿検体は, 投与前ならびに投与開始後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間までの区間尿を採取し, 尿量

を測定後 2 mL 採取し, -80 にて凍結保存した。

濃度測定は, 塩野義製薬株式会社新薬研究所にて主として Bioassay 法により実施した。なお, 投与前検体に抗菌活性を認めた 1 症例 (Ccr 17.8 mL/min) については, HPLC 法により実施した。

3. 体内動態の解析

被験者ごとの血漿中の DRPM 濃度に対し, 台形法により DRPM 投与開始後 24 時間までの AUC を算出し, 投与量と AUC から全身クリアランス (CL_T) を算出した。また, 点滴終了時の実測値を C_{max} とした。さらに 2 コンパートメントモデルを用いた解析を行い, β 相の消失速度定数 (β) および血中消失半減期 [$T_{1/2}(\beta)$] を算出した。各被験者ごとに尿中濃度データと尿量をもとに, DRPM 投与開始から 24 時間後までの累積尿中排泄率 (F_e) を算出し, AUC との値から尿中排泄クリアランス (腎クリアランス, CL_R) を算出した。

腎機能障害患者と健康成人の体内動態を比較検討するため, 得られた腎機能障害患者における薬物動態パラメータについて健康成人男性における値²⁾に対して平均値の差の検定を t 検定により行った。検定の際, 有意水準は両側 5% とした。さらに, Ccr の大きさによって被験者を, 軽度障害患者 (I 群, 50 Ccr < 70 mL/min), 中等度障害患者 (II 群, 30 Ccr < 50 mL/min), 高度障害患者 (III 群, Ccr < 30 mL/min) の 3 群に分け, 投与開始からの平均血漿中濃度推移および平均累積尿中排泄率推移を

Table 3. Cumulative urinary excretion of doripenem after intravenous infusion in patients with renal dysfunction and in healthy volunteers

Group		Cumulative urinary excretion (% of dose)						
		2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h
(n = 4)	Mean	35.8	50.3	57.6	61.1		63.5	63.9
	SD	11.8	14.4	15.9	16.5		17.3	17.6
(n = 6)	Mean	23.7	43.6	54.4	59.9		65.1	67.3
	SD	9.8	8.4	6.1	5.4		7.2	8.2
(n = 2)	Mean	17.5	30.2	40.4	46.8		52.5	58.2
	SD							
Healthy volunteers (n = 6)	Mean	59.8	70.0	73.2	73.9	74.3	74.4	74.5
	SD	2.1	3.4	4.0	4.2	4.2	4.3	4.3

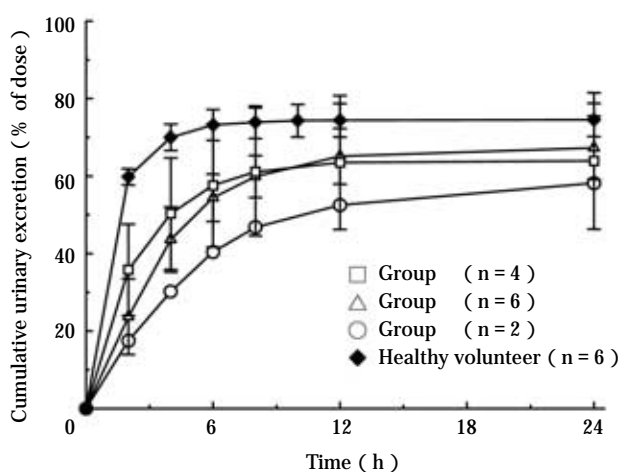


Fig. 2. Cumulative urinary excretion of doripenem after intravenous infusion in patients with renal dysfunction and in healthy volunteers.

Table 4. Pharmacokinetic parameters of doripenem after intravenous infusion in patients with renal dysfunction and in healthy volunteers

		C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	CL _T (L/h)	T _{1/2} (h)	Fe (%)	CL _R (L/h)
Patients with renal dysfunction (n = 12)	Mean	20.9	48.34	5.53	2.33	64.6	3.57
	SD	3.9	12.67	1.52	0.65	11.5	1.18
Group (n = 4)	Mean	21.9	40.55	6.26	1.98	63.9	4.11
	SD	1.3	5.89	0.91	0.38	17.6	1.61
Group (n = 6)	Mean	21.2	48.21	5.58	2.16	67.3	3.65
	SD	4.6	13.41	1.75	0.32	8.2	0.74
Group (n = 2)	Mean	17.9	64.31	3.90	3.56	58.2	2.28
	SD						
Healthy volunteers (n = 6)	Mean	18.1	20.26	12.59	0.90	74.5	9.35
	SD	1.9	3.48	1.77	0.08	4.3	1.27
	p ^a	0.1234	0.0000	0.0000	0.0000	0.0191	0.0000
	t-test	N.S.	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.05

N.S.: not significant

^ap-values were calculated between patients with renal dysfunction and healthy volunteers.

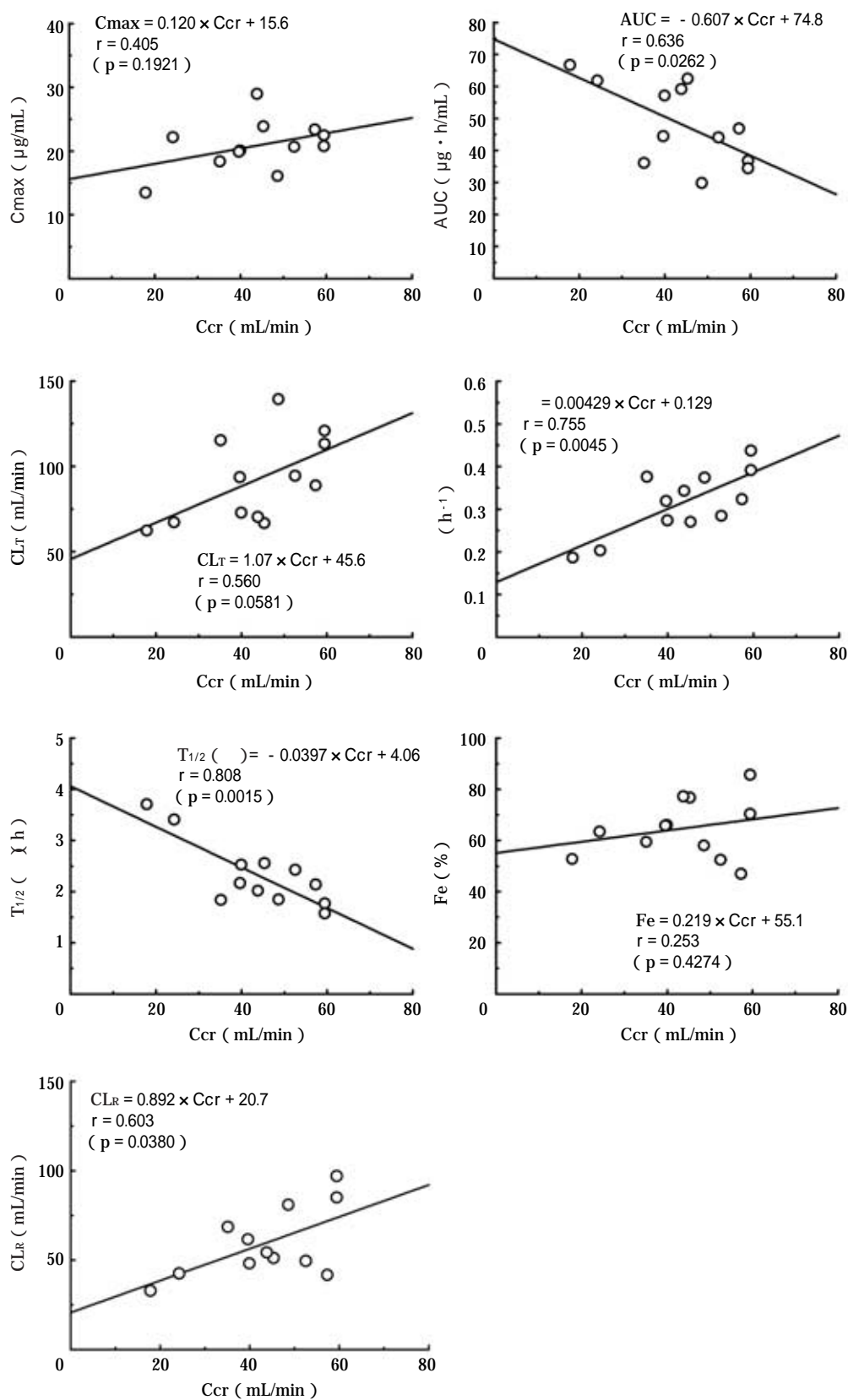


Fig. 3. Dependence of pharmacokinetic parameters on Ccr with linear regression.

標準偏差とともに図示した。

また、各被験者から得られた薬物動態パラメータを Ccr 値に対応させてプロットし、その関係を線形回帰分析により評価した。回帰直線の傾きの 0 に対する有意性により薬物動態パラメータの Ccr に対する依存性を判定した。この時の有意水準は 5% とした。

4. 安全性の検討

DRPM 投与中ならびに投与終了時に自覚症状・他覚所見を調査し、有害事象の有無を確認した。有害事象の程度については、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について³⁾に準じて判定した。

臨床検査値は、投与 3 日前までおよび投与 3 日後までに血液一般、肝機能、腎機能、血清電解質、尿所見を検査し、異常変動の有無を判定した。異常変動の判定は、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」⁴⁾に準じて判定した。

さらに有害事象および臨床検査値異常について、治験薬との因果関係を「関係がある」、「多分関係がある」、「関係があるかもしれない」、「多分関係がない」、「関係がない」の 5 段階で判定し「関係がある」、「多分関係がある」、「関係があるかもしれない」と判定されたものを副作用として扱った。

II. 結 果

1. 被験者

本治験の実施に先立ち、患者に治験の目的および方法、予期される効果および危険性などについて説明文書を手渡して十分説明したうえで、治験参加について自由意思による同意を文書で得た。

DRPM が投与された被験者は 12 例で、腎機能障害の程度により I 群は 4 例、II 群は 6 例、III 群は 2 例であり、Ccr 値は、I 群で 52.5 ~ 59.4 mL/min、II 群で 35.1 ~ 48.6 mL/min、III 群で 17.8、24.2 mL/min であった (Table 1)。なお、Table 1 には別途実施された健康成人群における結果²⁾も示した。

2. 薬物動態

1) 血漿中 DRPM 濃度の経時的推移

DRPM の Cmax は、I 群で 21.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、II 群で 21.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、III 群で 17.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、健康成人群では 18.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Table 2, Fig. 1)。以後、各群とも漸減したが、時間の経過とともに Ccr の低下に従って遷延する傾向を示し、投与開始 12 時間後の血漿中濃度は健康成人群で定量下限値以下であったのに対し、I ~ III 群ではそれぞれ 0.17、0.33、1.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

2) 尿中 DRPM 濃度

投与開始から 6 時間までの累積尿中排泄率は I ~ III 群でそれぞれ 57.6、54.4、40.4%、健康成人群で 73.2% であり、Ccr の低下に応じて減少し、排泄の遅延が認められた (Table 3, Fig. 2)。一方、I ~ III 群の 24 時間までの累

積尿中排泄率はそれぞれ 63.9、67.3、58.2% であり、I 群と II 群は近い値であった。また、健康成人群では 74.5% であり、6 時間後に比べて腎機能障害群との差は減少するものの、累積排泄率は Ccr の程度に応じて低く推移した。

3) 薬物動態パラメータ

各薬物動態パラメータについて腎機能障害患者と健康成人男性で比較した結果、Cmax については有意差が認められなかったものの、その他の薬物動態パラメータには有意差が認められ、AUC、 $T_{1/2}(\beta)$ については腎機能障害患者において有意に大きくなり、腎機能障害患者で血中からの消失が遅延することが示された (Table 4)。CL_T、CL_R、Fe については腎機能障害患者において有意に小さくなった。Ccr の程度によって群分けした場合 (I ~ III 群)、AUC は I 群で 40.55 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、II 群で 48.21 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、III 群で 64.31 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、Ccr の低下に応じて増加した。血中消失半減期はそれぞれ 1.98、2.16、3.56 時間で、Ccr の低下に応じて延長する傾向が認められた。

薬物動態パラメータと Ccr との関係を線形回帰分析により評価した結果、AUC は Ccr に対して有意に負の傾きを示し ($p = 0.0262$)、Ccr の低下に伴い AUC が大きくなる傾向が認められた (Fig. 3)。 $T_{1/2}(\beta)$ は Ccr に対して有意に負の傾きを示し ($p = 0.0015$)、また、 β は Ccr に対して有意に正の傾きを示し ($p = 0.0045$)、Ccr の低下に伴い $T_{1/2}(\beta)$ が長くなる傾向が示された。CL_T は Ccr が増大するに従って、大きくなる傾向が認められたものの、回帰分析における傾きは有意ではなかった ($p = 0.0581$)。CL_R は Ccr が増大するに従って、有意に大きくなる傾向が認められた ($p = 0.0380$)。Cmax および Fe は Ccr に対して有意な相関を示さなかった (p 値はそれぞれ 0.1921、0.4274)。

3. 安全性

副作用と考えられる自覚症状・他覚所見は認められなかった。また、臨床検査値についても、すべての項目において臨床的に問題となる変動は認められなかった。

III. 考 察

DRPM は、塩野義製薬株式会社研究所で創製された新しい注射用カルバペネム系抗菌薬である。DRPM は、好気性および嫌気性のグラム陽性、陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) に対しては、既存のカルバペネム系抗菌薬の中で最も強い抗菌活性を有している⁵⁻⁷⁾。また、腎デヒドロペプチダーゼ I に対しても安定であり⁸⁾、単剤として使用できる薬剤である。

DRPM は腎排泄型の薬剤²⁾で、高齢者および腎機能の低下した感染症患者への投与も予想される。このことから、腎機能障害を有する感染症患者に対し、より安全で有効な用法・用量を設定するための判断材料を得る目的

で、腎機能障害患者を対象として薬物動態の確認を行った。

腎機能障害患者に DRPM を 250 mg 単回投与したところ、 C_{max} は群間で大きな差は認められなかったが、投与開始 12 時間後の血漿中濃度は C_{cr} の低下に応じて高値を示し、 AUC および $T_{1/2}(\beta)$ は C_{cr} の低下に従って増大および遅延し、 CL_R は C_{cr} の低下に従って減少した。また、健康成人男性と比較して AUC および $T_{1/2}(\beta)$ は有意に増大および延長し、腎機能障害患者においては健康成人男性と比較して消失が遅延することが示された。

以上の結果から、腎機能障害の程度が重くなるに従って、DRPM の血漿中からの消失が遅延し、尿中排泄率が低下する傾向が認められた。安全性については、DRPM 250 mg 単回投与による忍容性が確認されたが、腎機能障害患者に投与する際には排泄遅延を考慮した投与量・投与回数を検討することが望ましいと考えられた。

文 献

- 1) 那須良次, 津川昌也, 公文裕巳, 他: 泌尿器科領域における $\alpha 1$ -microglobulin (AMG) の臨床的意義。日泌尿会誌 79: 1078 ~ 1084, 1988
- 2) 中島光好, 尾熊隆嘉: Doripenem の健康成人における第 I 相臨床試験。日化療会誌 53 (Suppl 1) 104 ~ 123, 2005
- 3) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について。日化療会誌 43: 巻頭, 1995
- 4) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687 ~ 689, 1991
- 5) 吉田 勇, 木村美司, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス 2000 年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌に対する抗菌力。日化療会誌 51: 179 ~ 208, 2003
- 6) 吉田 勇, 杉森義一, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス 2000 年分離グラム陰性菌に対する抗菌力。日化療会誌 51: 209 ~ 232, 2003
- 7) Tsuji M, Ishii Y, Yamaguchi K, et al: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. Antimicrob Agents Chemother 42: 94 ~ 99, 1998
- 8) Mori M, Hikida M, Nishihara T, et al: Comparative stability of carbapenem and penem antibiotics to human recombinant dehydropeptidase-I. J Antimicrob Chemother 37: 1034 ~ 1036, 1996

Pharmacokinetics of doripenem in patients with renal dysfunction

Shinya Uehara¹⁾, Wataru Murao¹⁾, Yuko Seno¹⁾,
Eiichi Andoh¹⁾, Kouichi Monden¹⁾, Reiko Kariyama¹⁾,
Masaya Tsugawa²⁾, Mitsuyoshi Nakashima³⁾ and Hiromi Kumon¹⁾

¹⁾Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry,
2 5 1 Shikata-cho, Okayama, Japan

²⁾Department of Urology, Okayama Citizens Hospital

³⁾Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology & Therapeutics
(Professor Emeritus, Hamamatsu University School of Medicine)

We compared pharmacokinetic profiles of doripenem (DRPM) in patients with renal dysfunction to those in healthy volunteers in a Phase I study.

Patients with renal dysfunction were divided into 3 groups based on creatinine clearance (C_{cr}): mild dysfunction with $50 < C_{cr} < 70$ mL/min (Group I, $n = 4$), moderate dysfunction with $30 \leq C_{cr} < 50$ mL/min (Group II, $n = 6$), and severe dysfunction with $C_{cr} < 30$ mL/min (Group III, $n = 2$). Area under the blood concentration curve (AUC) in healthy volunteers after DRPM administration (250 mg) was $20.26 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, while AUCs in Groups I, II and III were $40.55 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $48.21 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ and $64.31 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$. These results indicated that AUC increased with the severity of renal dysfunction. Half-lives were 0.90, 1.98, 2.16, and 3.56 h in healthy volunteers, Group I, Group II, and Group III, and prolonged based on renal dysfunction severity.

Urinary excretion (0-24 h) was 74.5%, 63.9%, 67.3%, and 58.2% in healthy volunteers, Group I, Group II, and Group III, decreasing based on renal dysfunction severity.

No adverse reactions were observed.

Our results suggest that the DRPM dosage and dosing interval should be determined carefully when in administration to patients with renal dysfunction.