

【臨床試験】

産婦人科領域からの分離菌に対する doripenem の抗菌力と体内動態

三 鴨 廣 繁^{1,2)}・玉 舎 輝 彦^{2,3)}¹⁾岐阜大学生命科学総合実験センター嫌気性菌実験分野*²⁾岐阜大学医学部附属病院成育医療科・女性科(産科婦人科)³⁾岐阜大学大学院医学研究科・医学部医科学専攻腫瘍制御学講座女性生殖科学分野

(平成17年1月11日受付・平成17年2月9日受理)

カルバペネム系抗菌薬である doripenem (DRPM) について, 産婦人科領域感染症に対する臨床応用の基礎資料とするために, 産婦人科領域臨床分離菌株に対する抗菌力および薬物体内動態試験を施行した。産婦人科領域細菌感染症から分離・同定された5菌種, 135株 (*Streptococcus agalactiae* 33株, *Escherichia coli* 31株, *Finnegoldia magna* 21株, *Bacteroides fragilis* 22株, *Prevotella bivia* 28株) を用いて, 日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法に従って, DRPM の薬剤感受性試験を行った。体内動態試験としては, DRPM 250 mg を30分間で点滴静注した場合における女性生殖器(子宮, 卵管, 卵巣)への組織移行試験, 骨盤死腔液移行試験を施行した。検討した菌株に対する DRPM の MIC₅₀ および MIC₉₀ は, それぞれ 0.25 μg/mL, 1 μg/mL 以下であった。産婦人科領域感染症の主要な原因菌である好気性菌 *S. agalactiae*, *E. coli*, 嫌気性菌 *F. magna*, *B. fragilis*, *P. bivia* に対して, DRPM 1 μg/mL の濃度では, 90% 以上の菌株の発育が阻止された。DRPM は, 250 mg を30分で点滴静注した場合, 肘静脈中血漿では 0.11 ~ 18.4 μg/mL, 子宮内膜では 0.20 未満 ~ 2.89 μg/g, 子宮体部筋層では 0.20 未満 ~ 3.58 μg/g, 卵管では 0.20 未満 ~ 2.86 μg/g, 卵巣では 0.20 未満 ~ 4.52 μg/g の濃度で検出された。骨盤死腔液中濃度は, 投薬終了1時間後に 21.9 μg/mL と最高濃度を示し, それ以降は, 時間の経過とともに減少したが, 投薬終了から6時間しても 0.69 μg/mL の DRPM 濃度が検出された。

DRPM は, 産婦人科領域感染症の主要な原因菌に対して優れた抗菌力を示すとともに, 体内動態も他のカルバペネム系薬と同等であることが証明された。

Key words: doripenem, antibacterial activity, gynecology, pharmacokinetics

Doripenem (DRPM) は, 塩野義製薬株式会社で創製された注射用カルバペネム系抗菌薬である^{1,2)}。本薬は, 化学構造上, 4メチル基と3位にスルファモイルアミノメチル基の置換したピロリジリチオ基を有することを特徴とし, 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する³⁻⁷⁾。また, DRPM は, *Stenotrophomonas maltophilia* 以外の各種細菌由来のβラクタマーゼには, 他のカルバペネム系薬と同様に安定である⁸⁾。さらに, 各種動物の腎ヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) に対しても imipenem (IPM), meropenem (MEPM) より安定であり, 各種動物の体内動態において, 良好な血中濃度および各組織への移行が認められている(34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: Kimura Y, Murakami K, Onoue H, et al 報告)。

近年, 抗菌薬に関しては, 被験薬による薬理反応の強度を生体内における薬物の濃度と関連づけて解析するために, Pharmacokinetics/Pharmacodynamics 試験 (PK/PD 試験) が重要な位置を占めるようになってきた⁹⁾。Pharmacokinetics

(PK: 薬物動態学, 薬物速度論, ファーマコキネティクス) とは, 薬物が体内でどのように時間的に変化するかを説明するもので, 生体内の薬物の量的, 質的な変位, 変換の速度過程を追求し, 薬物濃度および量の時間推移の測定, 記述, 予測および法則性の検討を行うことと定義されている。PK は投与量, 吸収, 分布, 代謝, 排泄のすべてがかかわった血中濃度の時間推移を速度論的に説明するものである。一方, Pharmacodynamics (PD: 薬力学, ファーマコダイナミクス) とは, 作用部位の薬物による直接的な効果を扱い, 作用部位での薬物量(濃度)と薬物の薬理効果の関係, すなわち作用部位薬物濃度による生体反応を説明するものである。したがって, PK/PD パラメータとは, 薬物投与後の血中濃度と時間の関係, 作用部位濃度と効果の関係を統合して解析し応用する分野で, この手法が確立されて, 科学的根拠に基づいた抗菌薬の薬効や必要用量をより正確に推定することが可能になってきた。したがって, 最近では, 抗菌薬の開発段階から, 従来の一般的な薬効評価方法に加えて, PK/PD 解析や PD モデルを活用した総合的な評価が重要と考えられるようになってきた¹⁰⁾。

*岐阜県岐阜市柳戸11

今回、カルバペネム系抗菌薬である DRPM について、産婦人科領域臨床分離菌株に対する抗菌力および抗菌薬 PK/PD 試験の一環として施行した薬物動態試験の成績を報告する。

I. 対象と方法

1. 産婦人科領域臨床分離菌株に対する DRPM の抗菌力

1997 年 1 月から 1998 年 12 月までの間に、岐阜大学医学部附属病院産科婦人科において、産婦人科領域細菌感染症から分離・同定された 5 菌種、135 株 (*Streptococcus agalactiae* 33 株, *Escherichia coli* 31 株, *Finexgoldia magna* 21 株, *Bacteroides fragilis* 22 株, *Prevotella bivia* 28 株) を用いた。

薬剤感受性試験は、原則として、日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法に従って行った。接種菌量を 10^6 cfu/mL とし、マイクロプランター(佐久間製作所)を用いて菌液を接種した。対照薬剤として imipenem (IPM), meropenem (MEPM), panipenem (PAPM), ceftazidime (CAZ) を用いた。

薬剤感受性測定用培地として、*E. coli* には、ミューラー・ヒントン寒天培地 (Difco Laboratories), *S. agalactiae* には、5% 羊血液 (Irvine Scientific) 加ミューラー・ヒントン寒天培地 (Difco Laboratories), *F. magna* と *B. fragilis* には、GAM (Gifu Anaerobic Medium) 寒天培地 (日水製薬), *P. bivia* には、5% 羊血液加ブルセラ HK 寒天培地 (極東製薬) を用いた。好気培養は、37 で 24 時間、炭酸ガス培養は、5% 炭酸ガス下、37 で 24 時間、嫌気培養は、アネロ・バック (三菱ガス化学) を用いて 37 で 48 時間の条件で行った。

2. DRPM の薬物動態試験

本試験は、1998 年 10 月 12 日開催の岐阜大学治験審査委員会 (IRB) において、治験実施の承認を得て、薬事法第 14 条第 3 項および第 80 条の 2 の規定により定められた「医薬品の臨床試験の実施に関する省令 (GCP) を遵守して実施した。

1) 女性生殖器 (子宮, 卵管, 卵巣) への移行に関する検討

対象は 20 歳以上 70 歳未満で、抗菌薬の投与が必要と考えられる患者の中で、子宮癌、卵巣癌、子宮筋腫などの産婦人科領域疾患のため、子宮全摘術予定の患者 10 名とした。

DRPM の皮内反応が陰性であることを確認した後、DRPM 250 mg (力価) を 30 分間で 1 回点滴静注した。検体 (組織) の子宮および子宮付属器組織を、投与終了 1 時間後、投与終了 2 時間後、投与終了 3 時間後に採取するために、手術のスケジュールによって投与開始のタイミングを調整した。

本試験は、単回投与で実施し、以後は他の適切な抗菌薬に切り替えることとした。なお、DRPM 投与直前および投与期間中は、他の抗菌薬の投与は行わず、利尿薬な

ど体内動態成績に影響を与える薬剤の併用も避けた。

血液は、ヘパリン添加採血管を用いて約 2 mL を採取後、速やかに遠心分離 (3,000 rpm, 15 min) し、血漿 1 mL を所定の容器に採取してただちに -80 で凍結保存した。組織は、約 1 g を採取し、表面に付着している血液をガーゼで拭き取り、生理食塩液で洗浄後、液体窒素を用いるかドライアイス板に置き、速やかに -80 で凍結保存した。DRPM の濃度測定は、Bioassay 法または高速液体クロマトグラフィ (HPLC: High Performance Liquid Chromatography) 法を用いて、塩野義製薬株式会社新薬研究所にて行った。

なお、本試験における DRPM の組織内濃度の定量下限未満値は、 $0.20 \mu\text{g/g}$ 未満であった。

2) 骨盤死腔液移行に関する検討

対象は 20 歳以上 70 歳未満で、抗菌薬の投与が必要と考えられる患者の中で、子宮癌、卵巣癌などの産婦人科領域疾患のため、子宮全摘術を施行し、骨盤死腔液の採取が可能な患者 3 名とした。

DRPM の皮内反応が陰性であることを確認した後、DRPM 250 mg (力価) を 30 分間で 1 回点滴静注した。検体 (体液) の骨盤死腔液を、投与終了 15 分前および投与終了 0~6 時間後に採取するために、手術のスケジュールによって投与開始のタイミングを調整した。本試験は、単回投与で実施し、以後は他の適切な抗菌薬に切り替えることとした。なお、DRPM 投与直前および投与期間中は、他の抗菌薬の投与は行わず、利尿薬など体内動態成績に影響を与える薬剤の併用も避けた。

血液は、ヘパリン添加採血管を用いて約 2 mL を採取後、速やかに遠心分離 (3,000 rpm, 15 min) し、血漿 1 mL を所定の容器に採取してただちに -80 で凍結保存した。骨盤死腔液は、ドレーンより採取した検体 1~2 mL を -80 で凍結保存した。DRPM の濃度測定は、Bioassay 法または HPLC 法を用いて、塩野義製薬株式会社新薬研究所にて行った。

なお、本試験における DRPM の体液中濃度の定量下限未満値は、 $0.06 \mu\text{g/mL}$ 未満であった。

血漿中濃度データに対して、モデルを用いない解析方法により、以下のパラメータを算出した。 $C_{\text{max,plasma}}$ ($\mu\text{g/mL}$): 点滴終了時の血漿中濃度実測値 (最高血漿中濃度), $C_{\text{max,fluid}}$ ($\mu\text{g/mL}$): 最高骨盤死腔液中濃度実測値 (必ずしも点滴終了時ではない), $C_{\text{max ratio}}$ (%): 最高濃度比 ($C_{\text{max,fluid}}/C_{\text{max,plasma}} \times 100$ より算出), $AUC_{0-6.5h}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$): 台形法により算出した投与開始から 6.5 時間までの血漿中 (肘静脈血) 濃度時間曲線下面積, CL (L/hr): (全身) クリアランス, $AUC_{0-6.5h}$ を無限時間までの AUC とみなし, $CL = \text{Dose}/AUC_{0-6.5h}$ とした。

さらに、各症例ごとに、血漿中濃度について、速度論的解析ソフト NONLIN を用い、最小 2 乗法にて 2-compartment model への fitting を行い、速度論パラメー

Table 1. *In vitro* antimicrobial activity of doripenem, imipenem, meropenem, panipenem and ceftazidime against clinical isolates studied

Organism (no. of strains)	Compound	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		range	50%	90%
<i>Streptococcus agalactiae</i> (33)	doripenem	0.0039-0.25	0.0078	0.0625
	imipenem	0.0039-0.5	0.0156	0.25
	meropenem	0.0039-0.25	0.0078	0.125
	panipenem	0.0039-0.25	0.0078	0.0625
	ceftazidime	0.00156-2	0.125	0.25
<i>Escherichia coli</i> (31)	doripenem	0.0078-1	0.0625	0.25
	imipenem	0.0156-1	0.0625	0.25
	meropenem	0.0156-1	0.0625	0.25
	panipenem	0.0156-1	0.0625	0.25
	ceftazidime	0.0313-4	0.5	4
<i>Fingoldia magna</i> (21)	doripenem	0.0156-0.5	0.0625	0.125
	imipenem	0.0313-1	0.125	1
	meropenem	0.0156-0.25	0.0313	0.125
	panipenem	0.0156-0.25	0.0313	0.125
	ceftazidime	0.25-8	1	2
<i>Bacteroides fragilis</i> (22)	doripenem	0.0625-2	0.125	0.5
	imipenem	0.0625-2	0.125	0.5
	meropenem	0.0625-2	0.125	0.5
	panipenem	0.0625-2	0.125	0.5
	ceftazidime	2- > 128	16	> 128
<i>Prevotella bivia</i> (28)	doripenem	0.125-4	0.25	1
	imipenem	0.125-8	0.25	2
	meropenem	0.125-4	0.25	1
	panipenem	0.125-8	0.25	1
	ceftazidime	2- > 128	16	> 128

タを推定した。 K_{12} (/hr): 2-compartment model における central compartment から peripheral compartment への移行速度定数, K_{21} (/hr): 2-compartment model における peripheral compartment から central compartment の移行速度定数, Ke (/hr): 2-compartment model における消失速度定数, Vc (Liter): 2-compartment model における central compartment の分布容積, $t_{1/2}$ (β \times hr): モデル解析の結果から求めた消失相半減期, AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{mL}$): 血漿中(肘静脈血)濃度曲線下面積, $AUC = \text{Dose} / (Vc \times Ke)$ により算出した。 $AUC_{0-6.5h}$ を算出する際には, 定量下限未満値 (Not Determined: N. D. , $< 0.06 \text{ g/mL}$) は, 0 とした。 2-compartment model 解析を行う際には, 定量下限未満値 (N. D.) は用いなかった。 モデル解析の際には, 測定値の逆数 ($1/y$) を重みとして用いた [y は血漿中 (肘静脈血) 濃度実測値]

II. 結 果

1. 産婦人科領域臨床分離菌株に対する DRPM の抗菌力

検討した菌株に対する DRPM の MIC_{50} および MIC_{90} は, それぞれ 0.25, 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。 産婦人科領域感染症の主要な原因菌である好気性菌 *S. agalactiae*, *E. coli*, 嫌気性菌 *F. magna*, *B. fragilis*, *P. bivia* に対して, DRPM 1 $\mu\text{g/mL}$ の濃度では, 90% 以上の菌株の発

育が阻止された (Table 1)

2. DRPM の薬物動態試験

DRPM を投与した 13 症例の年齢は, 37 ~ 69 歳に分布し平均は 52.0 歳, 体重は, 40 ~ 65 kg に分布し平均は 54.7 kg であった。 DRPM を投与した症例は, 全例入院症例で, 基礎疾患は全例「無」, 合併症は 7 例が「無」, 6 例が「有」であった。 薬剤アレルギー歴は全例「無」, DRPM 投与直前の抗菌化学療法は, 全例「無」であった。 なお, DRPM が投与された 13 症例で, 有害事象(有害症状, 臨床検査値異常変動) および副作用は認められなかった。

1) 女性生殖器 (子宮, 卵管, 卵巣) への移行に関する検討

女性生殖器組織における DRPM 投与後の組織採取時間は, 投与終了後 20 分から 1 時間以内が 5 例, 1 時間を越え 2 時間以内が 2 例, 2 時間を越える症例が 3 例であったが, 合計 10 例のすべての症例で薬物動態の解析が可能であった。 DRPM は, 250 mg を 30 分で点滴静注した場合, 肘静脈中血漿では 0.11 ~ 18.4 $\mu\text{g/mL}$, 子宮動脈中血漿では 0.10 ~ 21.3 $\mu\text{g/mL}$, 子宮腔部では 0.20 未満 ~ 5.12 $\mu\text{g/g}$, 子宮頸部では 0.20 未満 ~ 2.98 $\mu\text{g/g}$, 子宮内膜では 0.20 未満 ~ 2.89 $\mu\text{g/g}$, 子宮体部筋層では 0.20 未満 ~ 3.58 $\mu\text{g/g}$, 卵管では 0.20 未満 ~ 2.86 $\mu\text{g/g}$, 卵巣では 0.20 未満 ~ 4.52 $\mu\text{g/g}$ の濃度で検出された (Table 2)

Table 2. Doripenem concentrations in plasma and tissues after the administration

Subject No.	Plasma sampling time (minutes)	Plasma in uterine artery sampling time (minutes)	Tissue sampling time (minutes)	Plasma ($\mu\text{g/mL}$)	Plasma in uterine artery ($\mu\text{g/mL}$)	Portio vaginalis ($\mu\text{g/g}$)	Cervix uteri ($\mu\text{g/g}$)	Endometrium ($\mu\text{g/g}$)	Myometrium ($\mu\text{g/g}$)	Oviduct ($\mu\text{g/g}$)	Ovary ($\mu\text{g/g}$)
1	50	50	50	9.81	15.20	1.42	1.43	2.30	2.49	2.59	1.26
2	50	50	50	18.40	21.30	2.35	1.13	2.89	2.91	2.86	2.59
3	75	75	75	3.98	3.98	0.60	0.60	0.92	1.12	1.00	0.99
4	90	90	90	4.17	5.69	5.12	2.98	2.58	3.58	2.58	4.52
5	90	85	85	0.11	0.10	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	No sample
6	110	110	110	3.51	2.53	0.34	0.27	0.36	0.42	0.50	0.75
7	120	120	120	1.81	1.76	0.61	0.64	0.50	0.45	0.61	No sample
8	195	195	195	0.69	0.73	N.D.	N.D.	0.29	N.D.	N.D.	0.20
9	210	210	210	0.82	1.00	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
10	230	230	230	2.64	2.69	1.13	0.72	0.97	0.93	0.54	0.57

(N.D.: Not Determined, < 0.20 $\mu\text{g/g}$)

Table 3. The ratio on tissue/plasma concentration of doripenem after the administration

Subject No.	Plasma sampling time (minutes)	Plasma in uterine artery sampling time (minutes)	Tissue sampling time (minutes)	Plasma in uterine artery (%)	Portio vaginalis (%)	Cervix uteri (%)	Endometrium (%)	Myometrium (%)	Oviduct (%)	Ovary (%)
1	50	50	50	154.9	14.5	14.6	23.4	25.4	26.4	12.8
2	50	50	50	115.8	12.8	6.1	15.7	15.8	15.5	14.1
3	75	75	75	100.0	15.1	15.1	23.1	28.1	25.1	24.9
4	90	90	90	136.5	122.8	71.5	61.9	85.9	61.9	108.4
5	90	85	85	90.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	Not calculated
6	110	110	110	72.1	9.7	7.7	10.3	12.0	14.2	21.4
7	120	120	120	97.2	33.7	35.4	27.6	24.9	33.7	Not calculated
8	195	195	195	105.8	0.0	0.0	42.0	0.0	0.0	29.0
9	210	210	210	122.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
10	230	230	230	101.9	42.8	27.3	36.7	35.2	20.5	21.6
Mean				109.7	25.1	17.8	24.1	22.7	19.7	29.0
S.D.				23.7	37.2	22.3	19.3	25.6	19.0	33.3
Minimum				72.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum				154.9	122.8	71.5	61.9	85.9	61.9	108.4

組織内濃度が測定できた症例における DRPM の組織内濃度/血漿中(肘静脈血)濃度比は、組織採取時間が投与開始後 50~230 分では、子宮腔部が 9.7~122.8%、子宮頸部が 6.1~71.5%、子宮内膜が 10.3~61.9%、子宮体部筋層が 12.0~85.9%、卵管が 14.2~61.9%、卵巣が 12.8~108.4%であった(Table 3)。組織内濃度が、定量下限未満値(0.20 $\mu\text{g/g}$ 未満)であった症例の血漿中(肘静脈血)濃度は、組織内濃度が測定できた他の被験者と比較して低かった。

2) 骨盤死腔液移行に関する検討

DRPM 250 mg を 30 分で点滴静注した場合の 3 例の血漿中(肘静脈血)濃度の平均をみると、投薬終了時に 13.0 $\mu\text{g/mL}$ の濃度を示し、それ以降は、時間の経過とともに減少したが、投薬終了から 6 時間しても 0.18 $\mu\text{g/mL}$

の DRPM 濃度が検出された(Table 4)。3 例の骨盤死腔液中濃度の平均をみると、投薬終了 1 時間後に 21.9 $\mu\text{g/mL}$ と最高濃度を示し、それ以降は、時間の経過とともに減少したが、投薬終了から 6 時間しても 0.69 $\mu\text{g/mL}$ の DRPM 濃度が検出された(Table 5)。

骨盤死腔液中濃度は、被験者間で大きなばらつきが認められたものの、投与開始後 1 時間以降の骨盤死腔液中濃度/血漿中(肘静脈血)濃度比は、ほぼすべての被験者、測定時刻において 100% 以上であった(Table 6)。各被験者における最高濃度比[最高骨盤死腔液中濃度/最高血漿中(肘静脈血)濃度]は、それぞれ 409.4%、61.2%、65.8%であった(Table 7)。

DRPM 静脈内投与後の薬物動態パラメータを算出した結果を示した(Table 7)。

Table 4. Plasma concentrations ($\mu\text{g/mL}$) after intravenous administration of doripenem 250 mg for 30 minutes using a drip infusion pump

Subject No.	Time after the start of administration (hour)						
	0.25	0.5	1	1.5	2.5	4.5	6.5
1	12.70	12.80	5.59	3.23	1.51	0.40	N.D.
2	14.30	14.10	9.59	6.07	3.27	0.96	0.39
3	15.60	12.00	5.63	3.09	1.59	0.38	0.14
Mean	14.20	13.00	6.94	4.13	2.12	0.58	0.18
S.D.	1.50	1.10	2.30	1.68	0.99	0.33	0.20

(N.D.: Not Determined, $< 0.06 \mu\text{g/mL}$)Table 5. Retroperitoneal exudate concentrations ($\mu\text{g/mL}$) after intravenous administration of doripenem 250 mg for 30 minutes using a drip infusion pump

Subject No.	Time after the start of administration (hour)						
	0.25	0.5	1	1.5	2.5	4.5	6.5
1	0.35	3.03	33.00	52.40	39.40	8.06	0.94
2	0.69	7.43	8.63	7.66	5.66	1.63	0.74
3	1.38	7.64	7.90	5.50	3.00	1.23	0.39
Mean	0.81	6.03	16.50	21.90	16.00	3.64	0.69
S.D.	0.52	2.60	14.30	26.50	20.30	3.83	0.28

Table 6. The ratio on tissue/plasma concentration of doripenem after intravenous administration of doripenem 250 mg for 30 minutes using a drip infusion pump

Subject No.	Time after the start of administration (hour)						
	0.25	0.5	1	1.5	2.5	4.5	6.5
1	2.8	23.7	590.3	1622.3	2609.3	2015.0	Not calculated
2	4.8	52.7	90.0	126.2	173.1	169.8	189.7
3	8.8	63.7	140.3	178.0	188.7	323.7	278.6
Mean	5.5	46.7	273.5	642.2	990.4	836.2	234.2
S.D.	3.1	20.7	275.5	849.2	1402.1	1023.8	Not calculated

Table 7. Pharmacokinetic parameters of doripenem after a drip infusion

Subject No.	K_{12} (/hr)	K_{21} (/hr)	Ke (/hr)	Vc (L)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	AUC _{0-6.5hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	CL (L/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	Cmax _{plasma} ($\mu\text{g/mL}$)	Cmax _{fluid} ($\mu\text{g/mL}$)	Cmax ratio (%)
1	8.95	4.52	2.87	4.87	17.90	16.26	15.38	0.83	12.80	52.40	409.40
2	4.26	4.49	1.44	7.01	24.79	25.43	9.83	1.02	14.10	8.63	61.20
3	3.00	3.18	2.14	7.09	16.49	16.82	14.86	0.75	12.00	7.90	65.80
Mean	5.40	4.06	2.15	6.32	19.73	19.50	13.36	0.87	13.00	22.98	178.80
S.D.	3.14	0.77	0.72	1.26	4.44	5.14	3.07	0.14	1.10	25.48	199.70
Minimum	3.00	3.18	1.44	4.87	16.49	16.26	9.83	0.75	12.00	7.90	61.20
Maximum	8.95	4.52	2.87	7.09	24.79	25.43	15.38	1.02	14.10	52.40	409.40

 K_{12} , K_{21} , Ke, Vc: estimated by curve fittingAUC, $t_{1/2}$ () calculated by model parametersAUC_{0-6.5hr}: calculated by trapezoidal methodCL: calculated by Dose/AUC_{0-6.5hr}Cmax_{plasma}: observed values at 0.5hrCmax_{fluid}: obtained from observed valuesCmax ratio (%) (Cmax_{fluid}/Cmax_{plasma}) $\times 100$

III. 考 察

カルバペネム系薬は、強い抗菌活性を示す広域抗菌薬であり、グラム陰性桿菌が、抗菌薬に暴露した際に遊離されるエンドトキシンの産生量が、セファロスポリン系薬と比較して少ないことなどから、臨床では重症感染症を中心に使用されている¹¹⁾。

好気性菌 *S. agalactiae*, *E. coli*, 嫌気性菌 *F. magna*, *B. fragilis*, *P. bivia* は、産婦人科領域感染症の主要な原因菌である¹²⁾。これらの菌種の臨床分離株に対して、DRPM は、他のカルバペネム系薬である IPM, PAMP, MEPM と同様に優れた抗菌力を示した。

また、今回の試験で得られた女性性器組織内濃度の結果は、DRPM 投与終了 60 分後までに採取された検体が 10 例中 5 例あり、それらの症例の組織内濃度は、1 例を除いて 投与終了 60 分後以降に検体が採取された症例に比べて、他のカルバペネム系薬と比較しても、比較的高い組織内濃度を示した¹³⁾。今回の試験では、症例によるばらつきがやや大きかったが、各組織内濃度移行、血漿中濃度推移、骨盤死腔液濃度推移で大きな違いが認められなかった。なお、DRPM 投与終了 55~60 分後に各検体が採取された例で、肘静脈および子宮動脈血漿中濃度を含めてすべての検体できわめて低い移行性しか示さなかった 1 症例が存在していたが、その原因は不明であった。

また、DRPM 投与後の血漿中および骨盤死腔液中濃度に関する検討の結果では、血漿中濃度推移は、DRPM 投与終了時(投与開始 30 分後)の血漿中濃度が最高値を示さず、若干低かったが、それ以外の濃度推移は他の静注用カルバペネム系薬と同様の結果であった^{14,15)}。また、骨盤死腔液中濃度が測定できた 3 症例中の 1 例では、骨盤死腔液中の DRPM 濃度が、他の 2 例の約 4~9 倍にあたる、きわめて高い濃度推移を示し、大きくばらついた結果が得られた。産婦人科手術後の骨盤死腔には、血液、浸出液、リンパ液などが貯留することから、骨盤死腔液中の抗菌薬濃度は、手術侵襲の違い、術後出血の程度など、個体差による変動幅が大きいことが報告されている¹⁶⁾が、今回、高い骨盤死腔液濃度を示した症例の原因は特定することはできなかった。

DRPM の女性生殖器組織および骨盤死腔液への移行性について、カルバペネム系薬である imipenem/cilastatin(IPM/CS)および MEPM の成績と比較した。IPM/CS 500 mg を 14 例に 30 分で点滴静注した場合、肘静脈および子宮動脈中血清中濃度は、一部にばらつきが認められるものの、最高値は、投与終了 20 分後の 45.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、以後、経時的に減少し、その消長は、おおむね血漿中濃度と同じ経過をたどったと報告されている¹⁴⁾。また、MEPM 500 mg を 5 例に 30 分で点滴静注した場合の肘静脈および子宮動脈中血清中濃度は、投与終了 40 分後にピーク値 32.4, 34.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した後、漸減し、組織

内濃度は、各組織間でほとんど差は認められず、血清中濃度と同様に、投与終了 40 分後でピーク値 7.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に達し、血清中濃度の約 23% を示したと報告されている¹⁵⁾。今回検討した DRPM の投与量が IPM/CS および MEPM の半量であることを考慮に入れると、DRPM の女性性器組織および骨盤死腔液への移行は、他のカルバペネム系薬と同程度であると考えられた。

今回の検討により、DRPM は、産婦人科領域感染症分離菌株に対して優れた抗菌力を示し、組織移行性も他のカルバペネム系薬と同等であるという事実が明らかになったが、臨床における DRPM の投与量については、PK/PD の概念に基づいて、宿主の状態などの要因も、勘案しながら設定することも重要であると考えられる。

文 献

- 1) Iso Y, Irie T, Nishino Y, et al: A novel 1 β -methylcarbapenem antibiotic, S-4661. Synthesis and structure-activity relationships of 2(5-substituted pyrrolidin-3-ylthio)-1 β -methylcarbapenems. J Antibiot 49: 199~209, 1996
- 2) Iso Y, Irie T, Iwaki T, et al: Synthesis and modification of a novel 1 β -methylcarbapenem antibiotic S-4661. J Antibiot 49: 478~484, 1996
- 3) Tsuji M, Ishii Y, Ohno A, et al: In vitro and in vivo antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. Antimicrob Agents Chemother 42: 94~99, 1998
- 4) Watanabe A, Takahashi H, Kikuchi T, et al: Comparative in vitro activity of S-4661, a new parenteral carbapenem, and other antimicrobial agents against respiratory pathogens. Chemother 46: 184~187, 2000
- 5) Mikamo H, Izumi K, Yin X H, et al: In vitro and in vivo antibacterial activities of a new injectable carbapenem, S-4661, against gynaecological pathogens. J Antimicrob Chemother 46: 471~474, 2000
- 6) Nomura S, Nagayama A: In vitro antibacterial activity of S-4661, a new parenteral carbapenem, against urological pathogens isolated from patients with complicated urinary tract infections. J Chemother 14: 155~160, 2002
- 7) Ge Y, Wikler M A, Sahn D F, et al: In vitro antimicrobial activity of doripenem, a new carbapenem. Antimicrob Agents Chemother 48: 1384~1396, 2004
- 8) 藤村享滋, 木村美司, 吉田 勇, 他: Doripenem の *in vitro* 抗菌力. 日化療会誌 53(Suppl 1): 57~70, 2005
- 9) Andes D, Anon J, Jacobs M R, et al: Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. Clin Lab Med 24: 477~502, 2004
- 10) 戸塚恭一, 音藤 篤, 佐藤淳子, 他: 日本化学療法学会 PK/PD 検討委員会 前臨床 PK/PD ガイダンス(案). 日化療会誌 52: 595~597, 2004
- 11) Tsuji M, Matsuda H, Miwa H, et al: Antimicrobial-induced release of endotoxin from *Pseudomonas aeruginosa*: a comparison of in vitro and animal models. J Antimicrob Chemother 51: 353~359, 2003
- 12) Mikamo H, Kawazoe K, Sato Y, et al: Studies on the clinical implications of anaerobes, especially *Prevotella bivia*, in obstetrics and gynecology. J In-

- fect Chemother 4: 177 ~ 187, 1998
- 13) 松田静治, 平山博章, 王 欣暉: 産婦人科領域における Meropenem の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40 (Suppl 1) 652 ~ 656, 1992
- 14) 張南 薫, 福永完吾, 国井勝昭: 産婦人科領域における Imipenem / Cilastatin sodium (MK-0787 / MK-0791) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 40 (Suppl 1) 646 ~ 650, 1992
- 15) 佐々木公則, 千石一雄, 石川睦男, 他: 産婦人科領域における Meropenem の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40 (Suppl 1) 646 ~ 650, 1992
- 16) 吉田幸洋, 久保田武美, 高田道夫: 子宮全摘手術後における Cefmetazole と Tobramycin の血中濃度および骨盤死腔液中濃度 併用投与と単独投与との比較。Chemotherapy 35: 184 ~ 187, 1987

Antimicrobial susceptibility and pharmacokinetics of doripenem in the field of obstetrics and gynecology

Hiroshige Mikamo^{1,2)} and Teruhiko Tamaya^{2,3)}

¹⁾Division of Anaerobe Research, Life Science Research Center, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, Japan

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University Hospital

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Tumor Control, Gifu University Graduate School of Medicine

This study investigated antimicrobial susceptibility of doripenem (DRPM) against clinical isolates from obstetric and gynecologic infections, and the pharmacokinetics of DRPM in plasma, genital tissues, and exudate of the retroperitoneal space. We investigated the *in vitro* antibacterial activities of DRPM against 33 isolates of *Streptococcus agalactiae*, 31 of *Escherichia coli*, 21 of *Fingoldia magna*, 22 of *Bacteroides fragilis*, 28 of *Prevotella bivia*, using an agar dilution method. The MIC₅₀ and MIC₉₀ of DRPM for these strains were 0.25 and 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. DRPM inhibited more than 90% of clinical isolates tested at the concentration of 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Also, 250 milligram of DRPM was administered to 13 patients for exactly 30 minutes using an automatic drip infusion pump. The concentrations of DRPM in plasma, uterine endometrium, uterine myometrium, oviduct, and ovary were 0.11-18.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, below 0.20-2.89, below 0.20-3.58, below 0.20-2.86, and below 0.20-4.52 $\mu\text{g}/\text{g}$, respectively. The concentration in exudates of retroperitoneal space was 21.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ at 1 hour after the end of drip infusion. We could detect DRPM at the concentration of 0.69 $\mu\text{g}/\text{mL}$ even at 6 hours after drip infusion. DRPM therefore appears to show considerable potential with excellent antimicrobial activities and satisfactory tissue concentrations against the treatment of obstetric and gynecologic infections.