

〈抄録〉 第 23 回 日本臨床薬理学会年会 2002 年 12 月 10~11 日 大阪

## Panipenem/Betamipron (カルベニン®) の 血液透析患者における体内動態の検討

大 橋 温\*<sup>1</sup> 戸 川 証\*<sup>1</sup> 菱 田 明\*<sup>1</sup> 植 松 俊 彦\*<sup>2</sup>  
長 嶋 悟\*<sup>2</sup> 金 丸 光 隆\*<sup>2</sup> 田 嶋 尚 之\*<sup>3</sup>

〈目的〉 High performance membrane 使用による血液透析(以下 HD)の一般化は、抗生物質の薬物動態の再検討の必要性を生じてきた。そこで我々は、カルベニム系抗生物質である Panipenem(以下 PAMP) と有機アニオン輸送抑制剤 Betamipron(以下 BP)との配合剤であるカルベニン®の HD 患者における体内動態を検討した。更に HD による影響を *in vitro* の実験結果と比較し、*in vitro* 実験から HD 時の clearance(CL)予測の可能性について検討した。

〈方法〉 1.体内動態試験 平均年齢 57.5 歳(27 歳-69 歳)、平均透析歴 3.4 年(1 年 11 ヶ月-5 年)の HD 患者 8 名(男性 6 名、女性 2 名)につき、カルベニン®500mg を 1 時間、1 回点滴静注し、投与終了後直ちに HD を実施した場合 (I 期) と、HD を実施しない場合 (II 期) で、PAMP と BP の血漿中濃度を HPLC 法にて測定し、2-コンパートメントモデルにて解析した。採血は、投与前、投与後 0.5、1、1.5、3、5、9、12、24 時間目及び 7 日以降の最初の透析日とした。I 期では、HD はカルベニン®投与終了直後に開始し、除水量を最小限とするため、4 時間で 400ml の除水とし、投与終了 24 時間以降は、被験者の通常の HD を施行した。その後 1 ヶ月の間隔をあけ、II 期ではカルベニン®投与直後に HD を施行せず、1 日後に通常の HD を施行した。

2. *in vitro* 実験 5%ヒトアルブミン溶液に、カルベニン®を 50 または 100  $\mu\text{g/mL}$  に溶解し、それぞれ透析

装置に灌流し、5 分、10 分、15 分後の除去率を算出した。

〈結果〉 1.体内動態試験 (A)PAMP の薬物動態:CL は非 HD 時 2.92L/hr、HD 時 9.53L/hr であった。C max は HD の有無に関わらず、HD 時 45.7  $\mu\text{g/mL}$ 、非 HD 時 46.4  $\mu\text{g/mL}$ 、AUC は、HD 時 78.2  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、非 HD 時 172  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、t 1/2 は、HD 時 1.04h、非 HD 時 2.84h と、HD の有無による影響を受けた (Table 1)。(B)BP の薬物動態:CL は非 HD 時 0.615L/hr、HD 時 4.18L/hr であった。C max は HD の有無に関わらず、HD 時 53.0  $\mu\text{g/mL}$ 、非 HD 時 54.3  $\mu\text{g/mL}$ 、AUC は、HD 時 630  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、非 HD 時 1898  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、t 1/2 は、HD 時 2.24h、非 HD 時 30.8h と、HD の有無により大きく影響を受けた (Table 2)。

临床上、安全性に問題を認めなかった。

(2) *in vitro* 実験 PAMP と BP の透析装置による除去率は、溶液濃度や採取時間によらずそれぞれ約 75%、63%であった。この結果から *in vitro* CL(CL M1)は PAMP:5.85L/hr、BP: 4.90L/hr であった。(1)の結果から算出した *in vivo* CL(CL M2)は、PAMP:6.61L/hr、BP: 3.57L/hr であり、(CLM1/CLM2) は、PAMP:0.906、BP: 1.42 であった (Table 3)。

〈考察〉 PAMP の CL は、非 HD 時に健常人 (3.28-5.17L/hr)<sup>1)</sup>に比較し減少したが、HD により速やかに除去された。C max は HD の有無に関わらず、健常人比で約 1.9 倍と上昇、AUC、t 1/2 は HD の有無により影響を受けた。

BP の CL は、健常人 (20.02-33.53L/hr)<sup>1)</sup>に比較し減少したが、HD により比較的速やかに除去された。

\*1 浜松医科大学第一内科  
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

\*2 志都呂クリニック

\*3 三共株式会社薬物動態研究所

Table 1  
Panipenem の薬物動態

Pharmaco-kinetic parameters	Cmax (μg/mL)		AUC(0-∞) (μg · hr/mL)		MRT(0-∞) (hr)		t <sub>1/2</sub> (hr)		CL (L/h r)	
	I	II	I	II	I	II	I D	II	D	N
Mean	45.7	46.4	78.2	172	1.89	3.82	1.04	2.84	9.53	2.92
SD	8.84	5.29	9.16	13.9	0.290	0.420	0.129	0.248	1.26	0.238

D: HD, N: 非HD

Table 2  
Betamipron の薬物動態

Pharmaco-kinetic parameters	Cmax (μg/mL)		AUC(0-∞) (μg · hr/mL)		MRT(0-∞) (hr)		t <sub>1/2</sub> (hr)		CL (L/h r)	
	I	II	I	II	I	II	I D	II	D	N
Mean	53.0	54.3	630	1898	40.7	44.0	2.24	30.8	4.18	0.615
SD	9.18	5.50	439	1628	36.3	37.6	0.282	26.0	0.643	0.511

D: HD, N: 非HD

Table 3 Panipenem/Betamipron の透析性における *in vitro* と *in vivo* の比較

Subject	Ht (%)	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>			Ratio (CL <sub>M1</sub> /CL <sub>M2</sub> )
		CL <sub>M1</sub> * (L/hr)	CL <sub>HD</sub> (L/hr)	CL <sub>nonHD</sub> (L/hr)	CL <sub>M2</sub> (L/hr)	
N=8	31.9 ~ 42.4	5.23 ~ 6.18	7.87 ~ 11.8	2.66 ~ 3.15	5.03 ~ 8.95	0.674 ~ 1.16
Mean	35.6	5.85	9.53	2.92	6.61	0.906
SD	3.55	0.320	1.26	0.238	1.20	0.142
N=8	31.9 ~ 42.4	4.38 ~ 5.18	3.16 ~ 5.34	0.237 ~ 1.29	2.38 ~ 4.19	1.23 ~ 2.07
Mean	35.6	4.90	4.18	0.615	3.57	1.42
SD	3.55	0.270	0.643	0.511	0.627	0.296

\*: (dialysis flow rate) × (extraction rate/100) × ((1-Ht)/100)

CLM1; *in vitro* clearance, CLM2; *in vivo* clearance, CL HD; HD 時 clearance

CL non HD; 非透析時 clearance

C max は HD の有無に関わらず健常人<sup>1)</sup> 比で約 3.8 倍と上昇、AUC、t 1/2 は HD の有無により大きく影響を受けた。

I 期、II 期ともに臨床、安全性に問題はなかった。*in vitro* 実験から透析時の CL 予測の検討では、PAPM では、CLM1/CLM2 が PAPM:0.906、BP: 1.42 であり *in vitro* データから HD 患者の CL が予測可能であったが、BP では過剰評価してしまう傾向があった。原因として、透析性は血漿中での蛋白結合に依存するため、蛋白結合率の差 (PAPM:5.6%、BP:73.1%)<sup>1)</sup> による影響や、透析患者での蛋白結合の状況が健常人と異なっている可能性が考えられた<sup>1)</sup>。尿毒症状態では、薬剤のアルブミンへの結合を妨げることが知られており<sup>2)</sup>、free fraction が増加し、CL を上昇させる要因となる。

一方、尿毒症状態では基質結合蛋白である α1 酸性

糖蛋白(AAG)が増加することも報告されている<sup>3)</sup>。BP の蛋白結合は非特異的であることが知られているが、HD 患者では血中の種々の蓄積物の影響を受けている可能性があり、今後色々な系統の薬剤について検討を進める中で、明らかにしていきたい。

#### <参考文献>

- (1) 中島光好、植松俊彦、金丸光隆ほか：Panipenem/betamipron の臨床第 I 相試験 — 第 1 報 単回投与試験 — Chemotherapy 39(S-3): 242-264 (1991)(Abstract in English)
- (2) Vanholder R, Argiles A, Baumeister U. et al.: Uremic toxicity: present state of the art. Int J Artif Organs., 24: 695-725 (2001)
- (3) Vasson MP, Baguet JC, Arveiller MR. et al.: Serum and urinary alpha-1 acid glycoprotein in chronic renal failure. Nephron, 65: 299-303 (1993)