

腎機能障害時における AC-1370の動態に関する研究

難波 克一

岡山市立市民病院泌尿器科

赤沢 信幸・沖宗 正明・宮田 和豊・公文 裕巳・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)

加藤 伸朗・村田 定三・弓狩 康三

味の素株式会社中央研究所

要 旨

新しく開発された注射用セファロスポリン系抗生剤 AC-1370を種々の腎機能低下を示す4例に投与し、血清中濃度および尿中排泄を検討し、薬動学的解析を加えた。さらに、実験的腎機能低下ラットを作成し、血中濃度・尿中排泄および胆汁中排泄を検討した。

濃度測定は、ヒトでは *P. mirabilis* 4 を検定菌とする bioassay で、ラットでは ^{14}C でラベルした本剤の放射線活性をシンチレーション・カウンターで測定した。

腎機能の指標は24時間内因性クレアチニン・クリアランス (Ccr) を用い、薬動学的解析は two-compartment open model に従った。

ヒトにおける本剤投与後の血中濃度は、Ccr の程度に応じて遷延した。しかし、尿中排泄は減少したものの Ccr の程度とは一致しなかった。Ccr と $T_{1/2\beta}$, Kel, Acl_c の関係は各々相関関係がうかがわれた。実験的腎機能低下ラットにおける本剤の動態は、ヒトと同様に血中濃度の遷延と尿中排泄の減少を認めたと、逆に胆汁中排泄は明らかな増加を認めた。

本剤を腎機能低下例に使用する場合、投与量等を十分に考慮する必要があると考えられた。

結 言

泌尿器科領域において、腎障害患者や高齢者の尿路感染症は日常遭遇する機会の多い疾患である。一方、現在繁用されている cephem 系抗生剤は、cefoperazone を除いて、大部分が腎を主排泄経路としている。したがって、それらの治療には、抗菌力の及ぶ薬剤の使用は当然であるが、より安全に臨床効果を得るために腎機能障害の程度に応じた投与量・投与間隔を考慮すべきことは周知のことである。

今回、我々は新規 cephem 系抗生剤である AC-1370 を腎機能障害例に用い、その体内動態を検討し、薬動学的解析を行った。さらに、実験的に腎機能障害ラットを作成し、尿および肝汁への排泄を正常ラットと比較検討したので報告する。

I. 研究対象および方法

1. AC-1370の腎機能障害例における体内動態および薬動学的解析

1) 対象および投与方法

岡山市立市民病院泌尿器科に入院した腎機能障害患者4例 (Table 1) に対し、本剤1.0gを20%ブドウ糖液に溶解し約3分間かけて one shot 静注した後、経時的に採血および採尿を行った。

腎機能障害の程度は、内因性クレアチニン・クリアランス (Ccr) を用いて示した。

健康成人でのデータは、AC-1370概要文献¹⁾より借用した。

2) 体液内濃度測定法

Proteus mirabilis 4 を検定菌とする薄層カップ法を用いた。検定用培地は HIA agar (ニッスイ) pH7.4 を用い、標準曲線は血清用はコンセーラを、尿は0.01M リン酸緩衝液を用いて作成し、通常の標準曲線法により定量した。

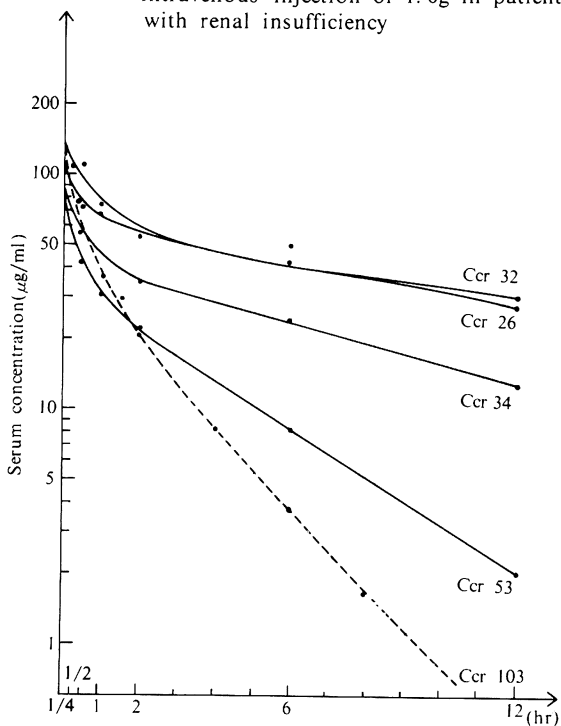
Table 1 Characteristics of patients

Case No.	Sex	Age	Underlying condition	Ccr (ml/min)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	M	73	B.P.H.	53	21	1.1
2	M	76	Urethral stenosis	34	24	1.6
3	M	75	Bladder tumor	32	22	1.6
4	M	65	B.P.H.	26	32	2.5

Table 2 Serum concentration of AC-1370 after intravenous injection of 1.0 g in patients with renal insufficiency

Case No.	Ccr (ml/min)	1/4 (hr)	1/2 (hr)	1 (hr)	2 (hr)	6 (hr)	12 (hr)	24 (hr)	T _{1/2β} (hr)
1	53		42.3	31.3	22.6	8.26	2.1	—	2.94
2	34		54.4	47.4	35.5	24.4	12.7	2.8	5.93
3	32	104	107	72	53.1	48.0	30	10.8	9.30
4	26	96	75.5	65.5		41.5	27.3	10.0	8.62
Nor*	103	66.8	45.1	34.0	19.9	3.59	0.87	—	1.64

Fig. 1 Serum concentrations of AC-1370 after intravenous injection of 1.0g in patients with renal insufficiency



3) 薬動学的解析

コンピュータによる非線形最小二乗法プログラム (MULTI プログラム)²⁾を用い、two-compartment open model³⁾に従って行った。

2. 実験的腎機能障害ラットにおける尿および胆汁排泄の検討

大森の指導下に加藤、村田 (味の素(株)中央研究所) が実験を行った。

1) 腎機能障害ラットの作製 (Ormrod の方法⁴⁾)

雌性ウイスター系ラット (体重160±10g) 4匹をネンブタール筋注麻酔下に左腎部分切除術を施行し腎実質を約1/2とした。さらに、手術後7日目に再び同様の麻酔下に右腎摘除術を加え、総腎体積を手術前の約1/4とした。以上の処置を終了した2日後にCcrを測定し、腎機能低下を確認した。ラットのクレアチニン・クリアランスは、次式より算出した。

$$Ccr = \frac{U \cdot Cr \times UV}{S \cdot Cr \times 24 \times 60}$$

U・Cr: 尿中クレアチニン

UV: 尿量

S・Cr: 血中クレアチニン

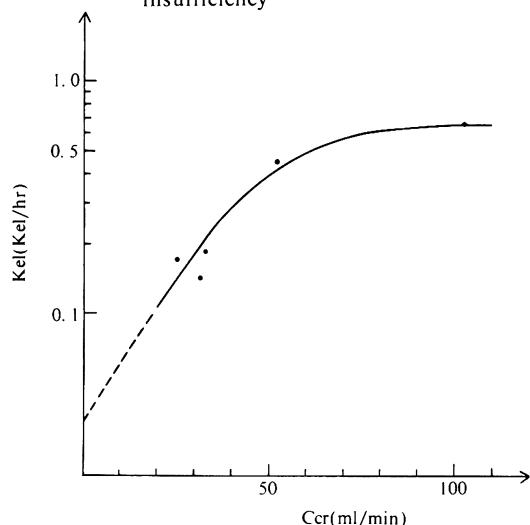
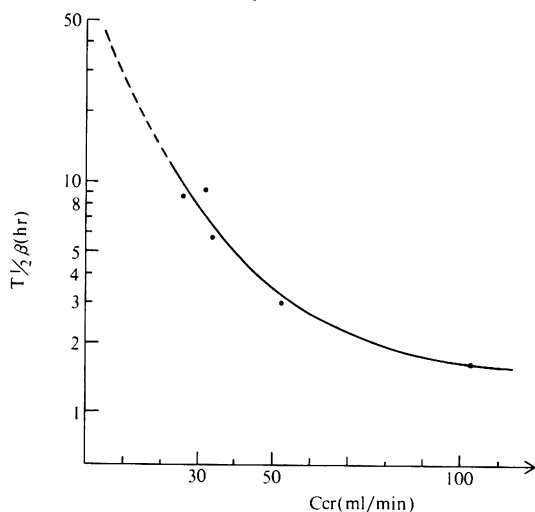
2) 投与方法

実験的腎機能障害ラット (処理群) 4匹および正常ラット

Table 3 Pharmacokinetic parameters of AC-1370 after intravenous injection of 1.0 g in patients with renal insufficiency

Case No.	Ccr (ml/min)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	Parameters				
			Kel (hr^{-1})	K_{12} (hr^{-1})	K_{21} (hr^{-1})	$T_{1/2\beta}$ (hr)	Vcl (L)
1	53	198.9	0.474	1.072	1.299	2.94	23.25
2	34	423.8	0.192	0.870	1.467	5.93	19.54
3	32	944.0	0.147	0.871	0.966	9.30	13.67
4	26	882.3	0.177	2.360	2.062	8.62	13.50
Nor*	103	126.5	0.650	1.41	1.59	1.64	14.43

Fig. 2 Correlation between Ccr and Kel of AC-1370 in patients with renal insufficiency

Fig. 3 Correlation between Ccr and $T_{1/2\beta}$ of AC-1370 in patients with renal insufficiency

ト(対照群) 3匹をエーテル麻酔下を開腹し、総胆管にカテーテルを挿入、膀胱に留置カテーテルを設置した後、 ^{14}C -AC-1370 100mg/kgを尾静脈より投与した。経時的に血液・尿・胆汁を採取し、液体シンチレーションカウンターにより放射線活性を測定し、AC-1370の濃度を算出した。なお、尿中及び胆汁中濃度を実際に測定し得たラットは処置群、正常群ともに2匹ずつであったが、Ccrはあらかじめ測定した数値を使用した。

II. 結 果

1. AC-1370の腎機能障害症例における薬動学的解析

1) 腎機能と血清中濃度

Table 2およびFig. 1にその成績を示した。健常人で

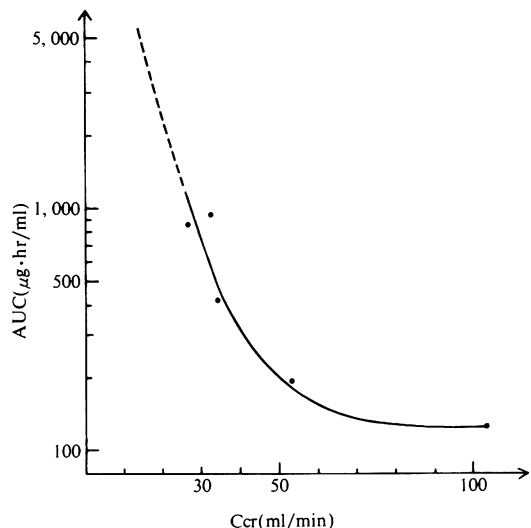
の血清中濃度は、静注後速やかに減少したのに対し、腎障害例ではCcrの程度に応じ遷延を認めた。特にCcr32および26の症例では、投与後12時間でも $30\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $27.3\mu\text{g}/\text{ml}$ と高濃度を保っていた。

2) 薬動学的定数

腎機能障害例での、本剤投与後の薬動学的定数をTable 3に示した。

腎機能と消失速度定数 (Kel)、血中半減期 ($T_{1/2\beta}$)、血中濃度曲線下面積 (AUC) の関係をFig. 2~4に示した。各定数は、 $26 \leq \text{Ccr} \leq 53$ では、ほぼ直線的にCcrと相関を認めた。しかし、Ccr53と健康人のそれとは大きな差は認められなかった。

Fig. 4 Correlation between Ccr and AUC of AC-1370 in patients with renal insufficiency



2. 実験的腎機能障内ラットにおける尿中および胆汁中排泄

実験的腎機能障害ラット(処置群)および対照群のCcr, 血中濃度および血中半減期をTable 4に示した。処置群のCcrは対照群の約1/5に低下を示した。血中濃度は, 処置群においていずれの時間も高値を認めた。血中半減期は, 対照群の平均0.92時間に対し処置群のそれは平均1.33時間であり, 約1.5倍の延長を認めた。

本剤の尿中排泄量および回収率をTable 5に示した。対照群では, 投与後3時間までで, 4,980 μ g (51.08%), 24時間までで5,537 μ g (56.79%)であるのに対し, 処置群では, 投与後3時間までで1,321 μ g (16.52%), 24時間までで1,938 μ g (24.24%)と排泄量の減少を認めた。

本剤の胆汁中排泄量をTable 6に示した。

対照群では, 投与後3時間までで218 μ g (2.22%), 24時間までで, 228 μ g (2.32%)であるのに対し, 処置群では投与後3時間までで409 μ g (5.12%), 24時間までで, 475 μ g (5.94%)と明らかな増加を認めた。

Table 4 Serum concentrations and half-life of AC-1370 after intravenous injection of 100 mg/kg in normal rats and experimental renal insufficiency rats

	Doses (mg)	Ccr (ml/min)	Serum concentration (μ g/ml)					Half-life (hr)
			1/2 (hr)	1 (hr)	2 (hr)	3 (hr)	24 (hr)	
Normal rats (n = 3)	19.5	0.890 \pm 0.135	367.0 \pm 90.5	200.4 \pm 50.9	87.4 \pm 53.8	44.1 \pm 10.7	0.64 \pm 0.06	0.92 \pm 0.03
Renal insufficiency rats (n = 4)	16.0	0.185 \pm 0.035	373.3 \pm 30.0	187.1 \pm 54.8	109.8 \pm 45.2	60.2 \pm 12.3	6.2 \pm 0.7	1.33 \pm 0.23

Table 5 Urinary excretions and recovery rate of AC-1370 after intravenous injection of 100 mg/kg in normal rats and experimental renal insufficiency rats

	Doses (mg)	Ccr (ml/min)	Urinary excretion (μ g)			Recovery rate (%)		
			0 ~ 3 (hr)	3 ~ 24 (hr)	Total 0 ~ 24 (hr)	0 ~ 3 (hr)	3 ~ 24 (hr)	Total 0 ~ 24 (hr)
Normal rats (n = 2)	19.5	0.890 \pm 0.135	4,980	557	5,537	51.08	5.71	56.79
Renal insufficiency rats (n = 2)	16.0	0.185 \pm 0.035	1,321	617	1,938	16.52	7.72	24.24

Table 6 Biliary excretions and recovery rate of AC-1370 after intravenous injection of 100 mg/kg in normal rats and experimental renal insufficiency rats

	Doses (mg)	Ccr (ml/min)	Biliary excretion (μ g)			Recovery rate (%)		
			0 ~ 3 (hr)	3 ~ 24 (hr)	Total 0 ~ 24 (hr)	0 ~ 3 (hr)	3 ~ 24 (hr)	Total 0 ~ 24 (hr)
Normal rats (n = 2)	19.5	0.890 ± 0.135	218	10	228	2.22	0.10	2.32
Renal insufficiency rats (n = 2)	16.0	0.185 ± 0.035	409	66	475	5.12	0.82	5.94

III. 考 察

AC-1370は、味の素中央研究所で開発された注射用セファロsporin系抗生剤である。本剤の抗菌力は、従来のセフェム系抗生剤に比べ、グラム陽性菌に対しては多少劣るが、グラム陰性菌に対しては比較的優れた抗菌力を有し、特に *Pseudomonas aeruginosa* に対しては cefoperazone と同程度の抗菌力を示す broad spectrum の抗生剤である。また、 β -lactamase に安定であり、新鮮血清の添加により抗菌力の増強を認め、さらに好中球の食菌能を高めることにより *in vitro* よりむしろ *in vivo* でより感染防御効果を期待できるとされている⁵⁾。

本剤の健康成人における体内動態¹⁾は、静注後10分で $113.5 \pm 17.3 \mu\text{g/ml}$ を示し以後漸減し、12時間後では $0.94 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、 $T_{1/2\beta}$ は 1.66 ± 0.11 時間とされている。尿中排泄は、投与後6時間までに72.8%が回収され、24時間までに79.1%が排泄される。したがって、本剤は腎排泄型と考えられている。

今回、腎障害時における本剤の体内動態を検討した。血中半減期は、Ccr53では2.94時間、中等度腎機能障害3例(Ccr26~34)では平均7.9時間と健康成人の約4.8倍の延長を認めた。同系の他の薬剤では、ceftizoximeで大川らは健康成人の半減期が1.45時間であるのに対しCcr26で8.56時間と延長を認めたと報告⁶⁾し、比較的半減期の長いcefotetanで、石戸らは健康成人の半減期が3時間であるのに対し中等度腎機能障害(Ccr34~35)では9.1時間と延長を認めたと報告し、さらに、いずれの腎排泄型のセフェム系抗生剤も、腎機能障害時での血中半減期は、Ccrの程度に応じて延長すると述べている⁷⁾が、本剤も同様の成績であった。尿中排泄は、いずれの腎機能障害例においても回収率の低下を認めたが、Ccrとは一定の関係認め得なかった。しかし、薬動学的解析でCcrとKelに一定の相関を認めたことにより、腎機能障害例に

においても、本剤は主に腎より排泄されるものと考えられた。

清水らは、類似の排泄パターンを示すceftazidimeについて、腎機能障害時に血中濃度の遷延および尿中排泄の減少を認めたが、胆汁排泄は逆に増加した⁸⁾ことを報告した。本剤についても同様のことが考えられ、我々は実験的に腎機能障害ラットを作成し、本剤の尿中排泄および胆汁中排泄を検討した。Ccrが約1/5に減じた処置群において、尿中回収率は約1/2に減少を認めたが、胆汁中の回収率は約2.5倍に増加した。しかし胆汁排泄量ではわずかの増加でしかなく、能動的な排泄よりむしろ血中濃度の遷延による受動的な胆排泄増加と考えられた。

本剤の腎機能障害患者に対する投与方法については、症例が少ないため具体的な投与量の呈示はできないが、KelとCcrが一定の相関を持つことより、Dettliの提唱する初回投与量および維持量を調整する方法⁹⁾を参考に、慎重に投与計画を立てるべきであると考えられた。

文 献

- 1) 中川圭一、山本 敬：AC-1370臨床第一相試験。AC-1370の概要：48, 49, 1982
- 2) 田中善正、山岡 清：化学者のためのマイコンガイド：114~119, 1981
- 3) GIBALDI, M. & D. PERRIER : Pharmacokinetics, Drug and Pharmaceutical Sciences, ed. by J. Swarbrick, Vol. 1, Marcel Dekker, New York, 1975, pp. 45~96
- 4) ORMROD, D. & T. MILLER : Experimental Uremia. Nephron 26 : 249, 1980
- 5) 第31回日本化学療法学会：新薬シンポジウムII。AC-1370, 大阪, 1983
- 6) 大川光央、菅田敏明、岡所 明、黒田恭一、宮城徹三郎、佐藤 隆：腎機能障害時におけるCZXの血清中および尿中排泄動態に関する研究。Chemotherapy 28 : 703~713, 1980
- 7) 石戸則孝、公文裕巳、赤沢信幸、宮田和豊、沖宗正明、大森弘之、難波克一：腎障害時における化学療

- 法剤の体内動態。Chemotherapy 31 : 815~822, 1983
- 8) 清水武昭, 他 : SN401の胆汁内移行に関する検討(特に腎障害症例について), 第29回日本化学療法学会東日本総会プログラム : 70, 1982
- 9) DETTLI, L. ; P. SPRING & S. PYTER : Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. Acta. Pharmacol. Toxicol. 29 (S-3) : 211~214, 1971

PHARMACOKINETICS OF AC-1370 IN PATIENTS AND EXPERIMENTAL ANIMALS WITH RENAL INSUFFICIENCY

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital

NOBUYUKI AKAZAWA, MASAOKI OKIMUNE, KAZUTOYO MIYATA,

HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University, Medical School

(Director: Prof. H. OHMORI)

NOBUO KATO, TEIZO MURATA and YASUMI YUGARI

Life Science Laboratories, Ajinomoto Co., Inc.

The pharmacokinetics of AC-1370, a new cephalosporin derivative, were investigated in 4 patients and experimental animals with renal insufficiency. In patients, serum and urinary concentrations of AC-1370 were determined by bioassay. In experimental animals, serum, urinary and biliary concentrations of AC-1370 were determined by radioassay.

The following results were obtained.

1) In patients with various degree of renal impairment, serum levels and half-lives (β) were higher in proportion to highering of serum creatinine, and urinary recovery rates were decreased. There were linear correlations between the creatinine clearance and the elimination rate constant.

2) In experimental renal insufficiency rats, urinary recovery rate and Ccr were 20% and 0.2 ml/min, and these values were lower than those in normal rats (60% and 0.9 ml/min), whereas biliary recovery rate was higher than normal rats (6% vs 2%).