

## 健康成人志願者と腎機能障害患者における Aspoxicillin 静注時の薬動力学的研究

岩田 次郎・高橋 好夫・藤岡 博文・高瀬幸次郎

竹沢 正気・中野 魁・竹沢 英郎

三重大学第一内科

山崎 義久・多田 茂

三重大学泌尿器科

(昭和 60 年 2 月 15 日受付)

健康成人志願者 6 名と腎機能障害患者 24 名の計 30 名に Aspoxicillin 1 g を急速静注した際の体内動態と種々の腎機能患者への最適投与方法について検討を行なった。クレアチニクリアランス (Ccr) が 10 ml/min 以下の高度腎機能障害患者と Ccr が 75 ml/min 以上の腎機能正常者を比較すると、高度腎機能障害患者では血清中濃度は本剤投与 1 時間後より有意に高値となり、6 時間値は 22.0  $\mu\text{g/ml}$  と腎機能正常者 (1.7  $\mu\text{g/ml}$ ) の約 13 倍の高値を示し、24 時間累積尿中回収率は 6.1% で、腎機能正常者 (67.3%) の 9.1% に低下していた。血清中濃度半減期は  $7.2 \pm 4.0$  時間で、腎機能正常者 ( $1.5 \pm 0.2$  時間) の約 5 倍に延長していた。

次に Ccr, 腎クリアランス ( $C_R$ ), 体クリアランス ( $C_B$ ) の平均値を比較すると、腎機能正常者ではそれぞれ 98.8 ml/min, 112.9 ml/min, 167.5 ml/min であるのに対し、高度腎機能障害患者ではそれぞれ 3.8 ml/min, 2.8 ml/min, 43.2 ml/min と Ccr や  $C_R$  の著しい低下に比べ、 $C_B$  の低下は約 1/4 と程度であった。また  $\beta$  相における血清中濃度半減期、 $C_B$ ,  $C_R$  は Ccr との相関関係がみられた。血液透析患者 3 例に非透析時と透析時に本剤 1 g を静注した際の血清中濃度を比較すると、透析 4 時間後の血清中濃度は非透析時よりも平均 12.3  $\mu\text{g/ml}$  低下していた。以上の結果より本剤の主な排泄経路は腎であり、腎機能低下が高度になると腎からの本剤排泄が低下し、腎外排泄が増加すると考えられた。腎機能正常者での本剤投与方法は 1 g を 8 時間間隔でよいが腎機能低下に伴い投与間隔を延長するか、投与量を減少させる必要があり、血液透析患者では透析後 1 g を 1 日 1 回投与するのがよいと思われた。

細菌感染症の治療は薬剤の吸収、排泄、血中濃度、臓器移行性、作用時間、抗菌力などをよく理解して使用することが必要である<sup>1)</sup>。また  $\beta$ -lactam 剤は抗菌力、抗菌範囲、副作用を総合すると現在臨床的に最も優れた抗生物質<sup>2)</sup>と考えられ、通常の感染症に対しては  $\beta$ -lactam 剤が第一選択として使用されている。Aspoxicillin (ASPC) はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に有効な新規半合成広域ペニシリン剤であるので通常の感染症に対して第一選択剤として使用されると考えられるが、腎機能障害患者における体内動態と投与方法に関する報告がないため、我々は種々の腎機能を有する患者に対し、ASPC 1 g を急速静注した際の体内動態について検討を行なった。

### I. 対 象

対象は健康成人志願者 6 名と種々の腎機能障害がある

24 名の計 30 名で、年齢は 19~73 歳、平均 41.7 歳、男性 21 名、女性 9 名であった。対象を内因性 24 時間クレアチニクリアランス (Ccr) を用い 5 群に分けた。すなわち、1 群は  $Ccr \leq 10$  ml/min (5 例)、2 群は  $10 < Ccr \leq 30$  ml/min (5 例)、3 群は  $30 < Ccr \leq 50$  ml/min (9 例)、4 群は  $50 < Ccr \leq 75$  ml/min (5 例)、5 群は  $Ccr > 75$  ml/min (6 例) であった。なお 1 群の 5 例中 4 例は血液透析患者である。各群の年齢、体重、身長、腎機能の平均値を Table 1 に示した。腎機能障害のある 24 例の基礎疾患はメサンギウム増殖性腎炎 7 例、膜性腎炎 6 例、糖尿病性腎症 3 例、腎動脈硬化症 3 例、アミロイド腎、慢性腎炎、慢性腎盂腎炎、慢性膀胱炎、管外増殖性腎炎各々 1 例であった。

### II. 方 法

#### 1. 投与方法

Table 1 Characteristics of subjects

Group	No. of cases	Age (yrs)	Weight (kg)	Height (cm)	Ccr (ml/min)
1	5	48.2±14.8	47.8± 6.7	155.5±9.9	3.8± 1.7
2	5	52.6±14.6	59.6± 5.7	164.6±5.9	22.5± 8.2
3	9	42.3±13.5	58.6±12.7	163.2±9.5	44.1± 4.3
4	5	49.4±18.6	53.2± 6.6	159.1±8.2	63.3± 4.1
5	6	19.7± 0.7	65.7± 6.8	172.0±6.1	98.8±18.9

Mean±S.D.

上気道感染症、尿路感染症および内シャント作製時に、ASPC 1g を蒸留水 20 ml に溶解し 2～3 分かけて肘静脈より静注した。

#### 2. 採血および採尿方法

本剤静注 5 分, 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時間, 12 時間, 24 時間後に静注側と反対側の肘静脈から採血した。採尿は本剤静注後 12 時間までは 2 時間ごとに採尿し, 12 時間から 24 時間までは随時採尿した。採尿後分離した血清と尿検体は測定時まで -20℃ で保存した。

#### 3. 濃度測定

ASPC の濃度測定は *E. coli* ATCC 27166 を検定菌として薄層ディスク法にて行なった。なお測定時には標準液の調製と試料の希釈に 1/15 M のリン酸緩衝液 (pH 7.0) を使用し, 血清および尿の希釈は 5 倍以上に行なった<sup>9)</sup>。

#### 4. 薬動力学的解析

本剤 1g 静注後の血清中濃度推移を two-compartment open model に従って解析した。パラメーターは非

線形最小二乗法プログラム (nonlinear regression program, NONLIN) を用いて curve fitting を行ない算出した。

#### 5. 血液透析による影響

本剤がダイアライザーで透析されるか否かを調べる目的で, 透析患者 3 例に透析日, 透析 2 時間前に本剤 1g を静注し, 透析前, 血液透析 4 時間中 1 時間ごとに採血した血清中濃度と, 非透析日に本剤を投与した 2 時間から 6 時間の血清中濃度を比較検討した。次に血液透析 4 時間後, ダイアライザーの動脈側と静脈側で同時に採血し血清中濃度を測定した。なお血液透析患者は週 12 時間 (4 時間×3 回) の血液透析を受けており, ダイアライザーは 1 m<sup>2</sup> の膜面積である Hollow fiber を使用し, 血液流量は 120~150 ml/min, 透析液流量は 500 ml/min で血液透析を行なった。

### III. 成績

#### 1. 腎機能と血清中濃度

ASPC の血清中濃度の平均値を各群別, 経時的にまとめると Table 2, Fig. 1 となった。本剤投与 1 時間後よ

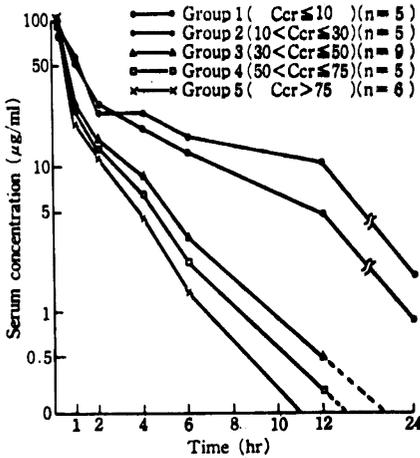
Table 2 Serum levels of ASPC after a single 1g intravenous injection to subjects with normal and impaired renal function

Group	Ccr (ml/min)	n	Serum concentration (μg/ml)								
			1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	12	24(hr)
1	Ccr≤10	5	92.2 ±22.2	71.8 ±22.7	62.8 ±17.8	54.0 ±16.6	31.2 ± 2.5	30.7 ±10.4	22.0 ± 9.3	10.3 ± 5.7	2.6 ± 3.4
2	10<Ccr≤30	5	101.8 ±28.8	76.8 ±13.7	60.0 ± 6.7	51.6 ± 5.1	34.8 ± 8.9	25.9 ± 9.0	17.1 ± 6.9	4.9 ± 6.4	0.9 ± 1.9
3	30<Ccr≤50	9	96.3 ±10.7	68.9 ± 8.9	51.4 ± 5.5	36.7 ± 8.1	21.8 ± 5.9	9.5 ± 3.3	4.7 ± 2.6	0.5 ± 0.9	0.04 ±0.09
4	50<Ccr≤75	5	84.4 ± 5.8	58.4 ± 6.4	48.4 ± 8.7	33.0 ± 9.9	18.3 ± 8.8	7.3 ± 4.1	3.7 ± 3.0	0.2 ± 0.3	N.D.
5	Ccr>75	6	95.2 ± 6.5	67.8 ± 4.1	47.0 ± 4.8	28.0 ± 3.5	14.1 ± 2.5	4.8 ± 1.1	1.7 ± 0.5	0.1 ± 0.1	N.D.

N.D.: Not detected

Mean±S.D.

Fig.1 Serum concentrations of ASPC after a single 1g intravenous injection to subjects with normal and impaired renal function

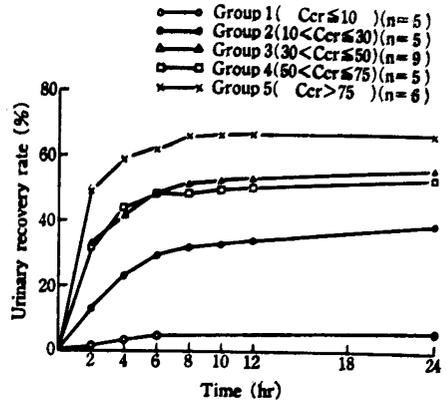


り各群間に差がみられ、6時間後の各群の血清中濃度は1群は  $22.0 \pm 9.3$ 、2群は  $17.1 \pm 6.9$ 、3群は  $4.7 \pm 2.6$ 、4群は  $3.7 \pm 3.0$ 、5群は  $1.7 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$  であった。血清中濃度の経時的推移は腎機能の低下に応じて遅延化がみられるが、Crが  $30 \text{ ml/min}$  以下ではより遅延化の傾向が強かった。

2. 腎機能と尿中排泄

各群の累積尿中回収率を平均値で示すと、Fig.2となり、Crが  $30 \text{ ml/min}$  以上の症例では同様の尿中排泄パターンを呈し、24時間尿中排泄量の約90%は投与後6時間以内に排泄されていた。各群の24時間累積尿中回収率は1群は6.1%、2群は39.6%、3群は56.5%、4群は54.3%、5群は67.3%であった。3群と4群の24時間累積尿中回収率はほぼ等しく、1群と5群では約11倍の差がみられた。

Fig.2 Cumulative urinary recovery rate of ASPC after a single 1g intravenous injection to subjects with normal and impaired renal function



3. 薬動学的パラメーター

薬動学的パラメーターをTable3に示す。

a) 各群間の $\alpha$ 相

各群間の $\alpha$ 相には有意差がみられなかった。

b) 各群間の $\beta$ 相における消失速度定数と血清中濃度半減期

各群の $\beta$ 相における消失速度定数は1群が  $0.13 \pm 0.07$ 、2群が  $0.20 \pm 0.07$ 、3群が  $0.37 \pm 0.13$ 、4群が  $0.34 \pm 0.13$ 、5群が  $0.46 \pm 0.07/\text{hr}$  と腎機能の低下に応じて減少し、血清中濃度半減期はそれぞれ  $7.2 \pm 4.0$ 、 $4.0 \pm 1.6$ 、 $2.2 \pm 1.0$ 、 $2.3 \pm 1.0$ 、 $1.5 \pm 0.2$  時間と腎機能の低下に応じて増加した。また腎機能と $\beta$ 相の消失速度定数は正の相関 ( $\beta = 0.170 + 0.003 \text{ Cr}$ ,  $P < 0.001$ ) (Fig.3)が、血清中濃度半減期とは双曲線的相関 (Fig.4)が得られた。

c) 腎機能と各群の分布容積

Table 3 Pharmacokinetic parameters of ASPC after a single 1g intravenous injection

Group	No. of cases	Cr (ml/min)	A ( $\mu\text{g/ml}$ )	B ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\alpha$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$\beta$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$t_{1/2\beta}$ (hr)	AUC ( $\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ )	$C_B$ (ml/min)	$C_R$ (ml/min)	$V_c$ (L)	$V_{dss}$ (L)
1	5	3.8 $\pm 1.7$	50.9 $\pm 20.0$	42.9 $\pm 16.2$	2.2 $\pm 1.2$	0.13 $\pm 0.07$	7.2 $\pm 4.0$	446.0 $\pm 154.4$	43.2 $\pm 17.4$	2.8 $\pm 2.7$	11.1 $\pm 2.9$	19.2 $\pm 7.6$
2	5	22.5 $\pm 8.2$	67.9 $\pm 24.7$	44.8 $\pm 15.7$	2.9 $\pm 1.6$	0.20 $\pm 0.07$	4.0 $\pm 1.6$	326.5 $\pm 94.8$	56.1 $\pm 18.0$	22.9 $\pm 24.5$	9.4 $\pm 2.7$	16.1 $\pm 3.3$
3	9	44.1 $\pm 4.3$	67.8 $\pm 13.3$	39.8 $\pm 16.7$	3.0 $\pm 1.9$	0.37 $\pm 0.13$	2.2 $\pm 1.0$	145.6 $\pm 35.3$	121.9 $\pm 31.4$	65.8 $\pm 25.7$	9.6 $\pm 2.0$	16.9 $\pm 3.1$
4	5	63.3 $\pm 4.1$	59.6 $\pm 7.4$	23.9 $\pm 8.1$	1.5 $\pm 0.8$	0.34 $\pm 0.13$	2.3 $\pm 1.0$	124.5 $\pm 45.5$	149.2 $\pm 45.5$	77.6 $\pm 33.9$	12.1 $\pm 1.4$	18.9 $\pm 3.0$
5	6	98.8 $\pm 18.9$	73.4 $\pm 8.1$	29.2 $\pm 5.1$	2.1 $\pm 0.7$	0.46 $\pm 0.07$	1.5 $\pm 0.2$	99.5 $\pm 9.5$	167.5 $\pm 16.2$	112.9 $\pm 11.7$	9.9 $\pm 1.3$	15.7 $\pm 0.8$

Mean  $\pm$  S.D.

Fig. 3 Correlation between Ccr and elimination rate constant

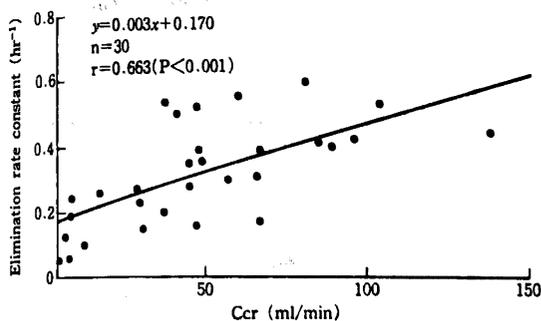
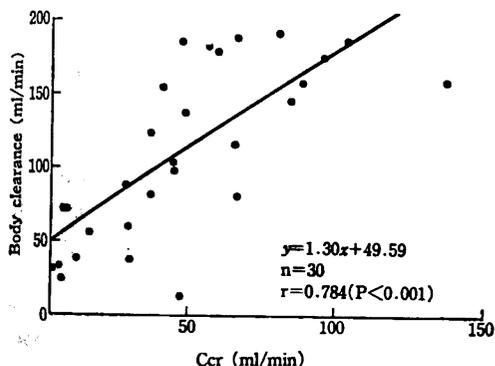


Fig. 5 Correlation between Ccr and body clearance



steady state における分布容積 ( $V_{dss}$ ) および体循環コンパートメント ( $V_c$ ) は各群間で差はみられず、 $V_c$  は体重から求めた細胞外液量とほぼ等しかった。

d) 腎機能と体クリアランス ( $C_B$ ) および腎クリアランス ( $C_R$ )

$C_B$  および  $C_R$  は  $C_{cr}$  と有意の正の相関がみられ、 $C_B=49.6+1.3C_{cr}$ , ( $P<0.001$ ) (Fig. 5),  $C_R=8.2+1.1C_{cr}$ , ( $P<0.001$ ) (Fig. 6) であった。Table 3 に示したように、 $C_R$  値と  $C_{cr}$  値の平均値には大差ないが、 $C_R/C_{cr}$  比は1群から5群にかけて 0.74, 1.02, 1.49, 1.23, 1.14 となり  $C_{cr}$  が 10 ml/min 以下の症例では  $C_{cr}$  より  $C_R$  が低値を呈した。しかし、 $C_B$  は明らかに  $C_{cr}$  より高値を呈し、 $C_B/C_{cr}$  比は1群よりそれぞれ 11.4, 2.5, 2.8, 2.4, 1.7 で腎機能低下例程高値を呈する傾向がみられた。

#### 4. 血液透析による血清中濃度の影響

血液透析患者3例に本剤 1g を静注した際、非透析時と透析時の血清中濃度を Table 4, Fig. 7 に示す。本剤 1g 投与4時間後である透析2時間後の血清中濃度は非透析時の4時間後の血清中濃度と比べ平均 6.2  $\mu\text{g/ml}$  低く、血液透析4時間後は平均 12.3  $\mu\text{g/ml}$  低下していた。

Fig. 4 Correlation between Ccr and half-life

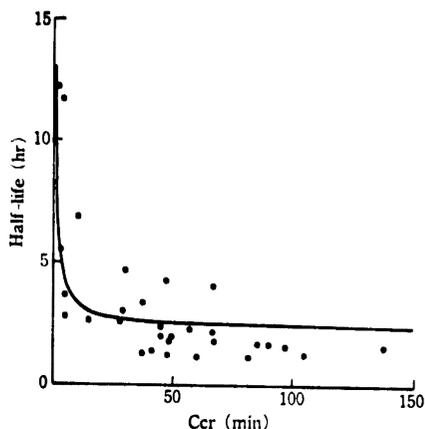
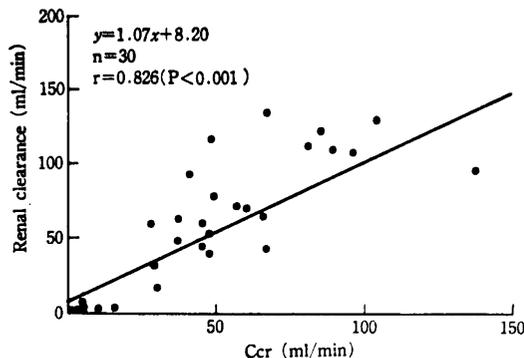


Fig. 6 Correlation between Ccr and renal clearance



また血液透析4時間後にダイアライザーの動脈側と静脈側で同時に採血した血清中濃度は平均で  $4.1 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$  静脈側で低かった。

#### IV. 考 案

抗生物質の血液中から組織への分布を規定している要因は血中濃度、分子の大きさ、脂溶性の程度、イオン化の程度などであるが、血漿蛋白との結合が最も重要である。それは血漿蛋白と結合していない遊離型薬物が血液中より組織へ移行しうるし、抗菌作用との強い関連性を示すためである<sup>4)</sup>。ASPC はその目的にあった半合成広域ペニシリン剤で、その分子量は 547.6 であり、ヒト標準血清を用い遠心限外濾過法にて測定した血清蛋白結合率は 8.4% と低い<sup>5)</sup>。また未変化のまま尿中へ排泄される割合が大きい抗生物質は腎障害により著明に影響を受ける<sup>4)</sup>ため、種々の腎機能患者へ ASPC 1g を急速静注した際の体内動態について検討した。

ASPC 投与5分後の血清中濃度は平均 94.0  $\mu\text{g/ml}$  と各群間で差はみられなかったが、6時間後では  $C_{cr}$  が 75 ml/min 以上の腎機能正常者は  $1.7 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$  で、

Table 4 Serum levels of ASPC in the on-and off-hemodialysis (HD) state after a single 1g intravenous injection (n=3)

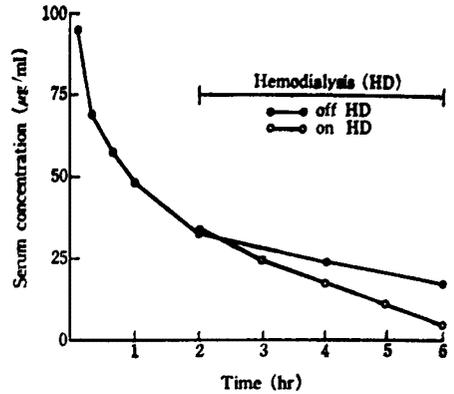
Time (hr)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		(1)-(2)
	(1) off HD	(2) on HD	
2	33.1 $\pm$ 1.1	34.2 $\pm$ 8.4	-1.1
4	24.3 $\pm$ 4.3	18.1 $\pm$ 0.81	6.2
6	17.5 $\pm$ 5.5	5.2 $\pm$ 1.2	12.3

Mean  $\pm$  S.D.

Ccr が 10 ml/min 以下の高度腎機能障害患者では 22.0  $\pm$  9.3  $\mu\text{g/ml}$  と高値を示しており、24 時間累積尿中回収率も高度腎機能障害患者は腎機能正常者の約 1/11 であった。Ccr は  $\beta$  相の消失速度定数、血清中濃度半減期、体および腎クリアランスと各々有意な相関関係がみられ、腎クリアランスと Ccr の相関関係は  $C_R=8.2+1.1\text{Ccr}$  で、体クリアランスと Ccr の相関関係は  $C_B=49.6+1.3\text{Ccr}$  であった。この結果から本剤の体内動態を考えてみると、体内で代謝されず、腎外排泄が非常に少ないアミノ配糖体抗生物質の体クリアランスと Ccr との回帰直線は原点を通過するが、腎機能の低下に応じて腎外排泄が増加する抗生物質では、Ccr=0 のときの  $C_B$  値は高くなる<sup>6,7)</sup>。また清水らは SN-401 の胆汁内移行と腎機能障害との関連について検討している。腎機能正常者の最高胆汁内濃度は 17.2~27.3  $\mu\text{g/ml}$  で、Ccr が 8.3 ml/min の症例では 88.4  $\mu\text{g/ml}$ 、Ccr が 0 ml/min の症例は 133.2  $\mu\text{g/ml}$  と腎機能低下につれ胆汁内濃度は増加する<sup>8)</sup> ことを、高橋らは、<sup>14</sup>C-ASPC (20 mg/kg) をラットに静注または筋注したとき、投与後 72 時間までの尿および糞中放射能排泄率はそれぞれ投与量の約 70%、約 28% で、呼気中の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 排泄率は僅か 0.05% に過ぎなかった<sup>9)</sup> と報告していることより、ASPC はほとんど代謝されずに腎から尿中へ排泄されており、腎不全が進行すると肝から胆汁への排泄が増加すると考えられた。更に腎排泄機序に関してはプロベネドによる ASPC の尿中排泄への影響で検討がなされている。斎藤らは健康成人 6 名にプロベネド 1g を経口投与し、30 分後 ASPC 1g を静注した際の血中濃度推移を検討している。血中濃度は本剤投与 4 時間以降、非併用者に比べ有意に高値を示したが、薬動学的パラメーターではプロベネド併用者と非併用者間に差がみられなかったことより本剤の腎排泄機序は糸球体濾過と報告している<sup>10)</sup>。以上の報告と ASPC の分子量は 547.6 で、蛋白結合率は 8.4% であることから、その尿中排泄は糸球体からの濾過が主であると考えられた。

次に本剤の投与方法について検討を行なった。一般に

Fig. 7 Serum regression curve of ASPC in the on- and off-hemodialysis state after a single 1g intravenous injection (n=3)



反復投与され、定常状態に達した際の薬物の平均血清中濃度は下記の式で表わされる。

$$\text{血清中濃度} = \frac{\text{吸収率} \times \text{投与量}}{\text{消失速度定数} \times \text{分布容積} \times \text{投与間隔}}$$

本剤の場合、吸収率は静注のため 1 であり、分布容積は高度腎機能障害患者では水過剰状態のため増大する<sup>11)</sup> との報告もあるが、今回の検討では各群間で差がみられなかったため一定であるとする、腎機能の低下に伴い消失速度定数は低下するので、投与量の減少か投与間隔の延長が必要となる。Guisri らは腎機能障害患者への薬物投与方法の修正式を作成している<sup>11)</sup>。

$$\text{補正係数 } G = 1 - f \left( 1 - \frac{\overline{\text{Ccr}}}{\text{Ccr}} \right)$$

$f$  : 尿中未変化体排泄率

$\overline{\text{Ccr}}$  : 腎機能障害者のクレアチニンクリアランス

$\text{Ccr}$  : 腎機能正常者のクレアチニンクリアランス

まず上記の式にて補正係数を求め、この補正係数を利用して投与量と投与間隔の補正を行なった。なお ASPC の 24 時間尿中回収率は約 70% であるので、 $f=0.7$  とし、 $\text{Ccr}$  は 5 群の腎機能正常者の平均値である 98.8 ml/min を用いた。

投与間隔を一定にして投与量を変更するときは

$$\bar{D} = D \times G$$

投与量を一定にして投与間隔を変更するときは

$$\bar{T} = T/G$$

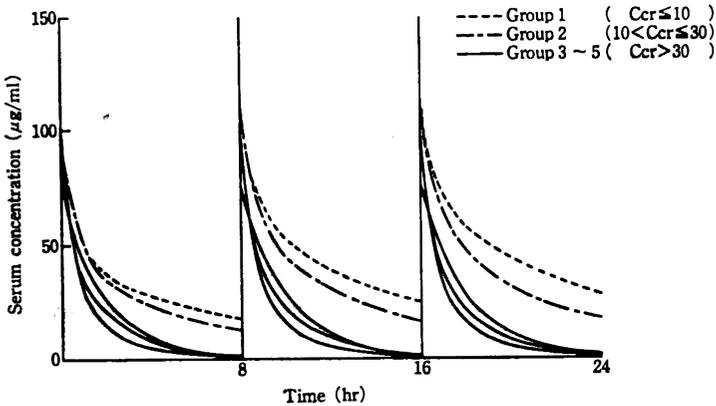
$D$ ,  $\bar{D}$  は各々腎機能正常者および障害者の投与量 ( $D=1\text{g}$ ) で、 $T$ ,  $\bar{T}$  は各々腎機能正常者および障害者の投与間隔 ( $T=8$  時間) である。その結果は Table 5 となり、本剤を 1g 投与する際の投与間隔は 1 群では 24 時間ごとに、2 群では 18 時間ごとに、3 群では 13 時間ごとに、4 群では 10 時間ごとに、5 群では 8 時間ごととの

Table 5 Dosage adjustment of ASPC in subjects with various degrees of renal function

Group	Ccr (ml/min)	Method 1		Method 2	
		Dose (g)	Time interval* (hr)	Dose* (g)	Time interval (hr)
1	Ccr ≤ 10	1.0	24.5 ± 0.9	0.33 ± 0.01	8.0
2	10 < Ccr ≤ 30	1.0	17.7 ± 2.7	0.46 ± 0.07	8.0
3	30 < Ccr ≤ 50	1.0	13.1 ± 0.8	0.61 ± 0.03	8.0
4	50 < Ccr ≤ 75	1.0	10.7 ± 0.5	0.75 ± 0.04	8.0
5	Ccr > 75	1.0	8.2 ± 1.0	1.00 ± 0.15	8.0

\* Mean ± S.D.

Fig. 8 Computer-predicted serum ASPC concentrations in subjects with normal and impaired renal function, when 1g dose was given at every 8 hours



結果が得られた。嶋田は抗生物質の使用法として、感染防御能が正常であると思われる宿主に対しては最小発育阻止濃度 (MIC) を下回る時間が6時間以内に、感染防御能が低下していると思われる宿主では MIC を下回る時間が3時間以内になるように反復投与する<sup>12)</sup>。また投与量に関しては投与された抗生物質の最高血中濃度が MIC の8倍以上になれば、感染症の80%以上は治癒する。尿路感染症では血清中または尿中の抗生物質濃度が MIC の4倍以上になれば、90%以上は治癒する<sup>13)</sup>と報告されている。ASPC の MIC はグラム陽性菌では *Staphylococcus aureus* で 0.78, グラム陰性菌の *Escherichia coli* は 3.13, *Klebsiella pneumoniae* は 50, *Proteus vulgaris* で 6.25, *Pseudomonas aeruginosa* は 12.5 µg/ml である<sup>14)</sup>。本剤 1g 投与5分後の血清中濃度は平均 94.0 µg/ml であるので *K. pneumoniae* 以外は充分な投与量と考えられた。投与間隔に関しては, ASPC 1g 投与後の血清中濃度が *E. coli* の MIC である 3.13 µg/ml になるまでの作用時間を見てみると, 1群は 22.5 時間, 2群は 16.0 時間, 3群は 6.5 時間, 4群は 6.1 時間, 5群では 4.9 時間であった。GUISTI の補

正式から求めた投与間隔と *E. coli* の MIC までの作用時間を比較すると, 1群と2群の投与間隔はそれぞれ 24 時間ごと, 18 時間ごとでよいが, 3群の投与間隔は 13 時間ごとで, 作用時間は 6.5 時間であるのでもっと短くした方がよいと思われた。また実際に使用する場合, 腎機能に応じた投与間隔を憶えていることは難しいので, 1群から5群までの種々の腎機能患者に ASPC 1g を 8 時間ごとに投与した際の血清中濃度推移をコンピュータでシミュレートさせた結果は Fig. 8 となり, Ccr が 30 ml/min 以上つまり血清クレアチニン値が正常な症例では本剤 1g を 8 時間間隔で投与しても体内への薬物蓄積はおこらず, 作用時間からも問題はないと考えられた。なお血液透析患者ではダイアライザーでの本剤の透析性が認められたので, 本剤の投与は透析後に行なわれるのが最適と思われた。

以上腎機能障害時における ASPC の体内動態と投与方法について検討を行なった。

#### 文 献

- 1) 上田 泰, 松本文夫: 臨床からみた抗菌薬の変遷。日本臨牀 42: 2~6, 1984

- 2) 澤井哲夫:  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬. 日本臨牀 39: 41~48, 1981
- 3) 谷 佳都, 他: TA-058 の体内濃度測定法. *Chemotherapy* 32 (S-2): 99~111, 1984
- 4) 中野重行: 薬物動態. *Medicina* 17: 1484~1488 1980
- 5) 山口東太郎, 他: 実験動物における体内動態. *Chemotherapy* 32 (S-2): 119~132, 1984
- 6) 高田寛治: 臨床薬物動力学の意義. 月刊薬事 22: 469~473, 1980
- 7) 梅村甲子郎: 腎不全と { Pharmacokinetics. 腎と透析 13: 523~530, 1982
- 8) 清水武昭, 他: 123. SN 401 の胆汁内移行に関する検討. 第 29 回化学療法学会東日本支部総会
- 9) 高橋忠男, 仲村 道, 本田正一, 針谷祥一, 吉田弘嗣, 佐久間由光: 標識 TA-058 のマウス, ラットにおける体内動態. *Chemotherapy* 32 (S-2): 133~151, 1984
- 10) 斎藤 篤, 他: TA-058 に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 32 (S-2): 239~251, 1984
- 11) GUISTI, D. L. & W. L. HAYTON: Dosage regimen adjustments in renal impairment. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 7: 382~387, 1973
- 12) 嶋田甚五郎, 山路武久, 加地正伸, 三枝幹文: 体内動態からみた選択. 内科 48: 383~389, 1981
- 13) KLASTERSKY, J.; D. DANEAU, G. SWINGS & D. WEERTS: Antibacterial Activity in Serum and Urine as a Therapeutic Guide in Bacterial Infections. *The Journal of Infectious Diseases* 129: 187~193, 1974
- 14) 西野武志, 石井信男, 谷野輝雄: 半合成ペニシリン系抗生物質 TA-058 に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 32 (S-2): 47~66, 1984

## PHARMACOKINETICS OF ASPOXICILLIN IN NORMAL SUBJECTS AND PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

JIRO IWATA, YOSHIO TAKAHASHI, HIROFUMI FUJIOKA,  
KOUJIRO TAKASE, MASAKI TAKEZAWA, TAKESHI NAKANO  
and HIDEO TAKEZAWA

First Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Mie University, Tsu, Japan  
(Director: Prof. H. TAKEZAWA)

YOSHIHISA YAMAZAKI, SHIGERU TADA

Department of Urology, School of Medicine, Mie University, Tsu, Japan

The pharmacokinetics of aspoxicillin (ASPC), a new semi-synthesized penicillin, was studied in 6 healthy volunteers and 24 patients with impaired renal function after a single 1g intravenous injection. Concentrations of ASPC in serum and urine were assayed by the thin-layer paper disc method using *E. coli* ATCC 27166 as a test organism.

The pharmacokinetic parameters of ASPC were obtained by analyzing the serum concentrations of ASPC based on a two-compartment open model.

The following results were obtained.

1. Serum concentrations of ASPC after a single 1g intravenous injection were higher in proportion to lowering of Ccr.
2. Cumulative urinary recovery rate within 24 hours after administration of 1g dose was 67.3% in normal volunteers and 6.1% in patients with severe impairment of renal function (Ccr  $\leq$  10 ml/min).
3. Mean serum half-life was  $1.5 \pm 0.2$  hr in normal volunteers and  $7.2 \pm 4.0$  hr in patients with severe impairment of renal function.
4. There were significant correlations of Ccr to  $\beta$ ,  $t_{1/2\beta}$ , renal and total body clearance.
5. Ratio of body clearance/Ccr was 1.7 in normal volunteers and 11.4 in patients with severe impairment of renal function.
6. There was removal of ASPC from dialyzer membrane.

These results showed that extrarenal excretion increased in patients with severe impairment of renal function, because unchanged ASPC was mainly excreted by the kidney.

Lower dose or longer intervals of administration should be employed according to Ccr in patients with renal failure. (Ccr  $\leq$  30 ml/min).