

Azthreonam (SQ 26, 776) の健康成人ならびに腎機能障害者 における薬動学的研究

水野全裕・古川正隆・沖宗正明・宮田和豊
赤澤信幸・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)

難波克一

岡山市立市民病院泌尿器科

(主任：難波克一部長)

新しく開発された注射用 monobactam 系抗生物質 Azthreonam (SQ 26, 776) を健康成人および種々の程度の腎機能障害を有する患者、計 14 例に投与、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。

濃度測定は HPLC 法を用いて行ない、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。

本剤投与後の血中濃度は、Ccr の程度に応じて遷延し、同様に尿中排泄も Ccr の程度に応じて減少した。薬動学的解析では、消失速度定数 (k_{e1}) と Ccr の間に有意の直線関係が認められ、 $t_{1/2\beta}$ 、AUC と Ccr の間には、ゆるやかな双曲線の相関関係がうかがわれた。なお、血液透析患者の透析時 3 例と非透析時 2 例の比較では、 $t_{1/2\beta}$ は非透析時の平均 9.15 時間に対し、4 時間の血液透析で平均 4.2 時間と約 5 時間の短縮が認められた。

以上の結果より、本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。

Azthreonam (SQ 26, 776) は新しく開発された monobactam (単環 β -lactam) 系抗生物質である。現在常用されている β -lactam 系抗生剤は、Cefoperazone を除いて大部分が腎を主排泄経路としており、本剤も体内ではほとんど代謝を受けず未変化のまま尿中へ排泄され、腎排泄型の薬剤であるとされている。一方、泌尿器科領域においては、腎機能障害患者や高齢者が多く、腎排泄型薬剤を投与する場合には、その体内動態を充分考慮して投与量・投与間隔を決定すべきである。

今回、我々は健康成人および腎機能障害例における本剤の体内動態を検討し、薬動学的解析を行なったので、その成績を報告する。

I. 研究対象および方法

1. 対象および投与方法

健康成人 3 例および腎機能障害患者 8 例 (血液透析患者非透析時 2 例を含む)、血液透析患者透析時 3 例の計 14 例に対し、本剤 1.0g を生理食塩液 20 ml に溶解し、one shot 静注した後、経時的に採血および採尿を行なった。

腎機能障害の程度は 24 時間内因性クレアチニン・ク

リアランス (Ccr) を用いて示し、また Ccr の程度により以下の 5 group に分けて検討を行なった。

Group I ; 健康成人, Ccr 100 ml/min, 3 例

Group II ; Ccr 50 以上 60 ml/min 未満, 2 例

Group III ; Ccr 30 以上 50 ml/min 未満, 2 例

Group IV ; Ccr 10 以上 30 ml/min 未満, 2 例

Group V ; Ccr 10 ml/min 未満, 2 例

なお Group V の 2 例は血液透析患者であるが、本剤の投与および採血は非透析時に施行した。

2. 採血および採尿方法

Group I~V の症例では静注開始後 15, 30 分, 1, 6, 12, 24 時間目に静脈血を採取し、同じく 0~2, 2~4, 4~6, 6~12, 12~24 時間までの採尿を行なった。一方、血液透析時の患者では、血液透析開始後、シャントの反対側の肘静脈より、静注開始後 15, 30 分, 1, 4 時間目に静脈血を採取し濃度測定に供した。なお、

Creatinine dialysance

$$\left[\frac{\text{回路内動脈血中 Cr.} - \text{回路内静脈血中 Cr.}}{\text{回路中動脈血中 Cr.}} \right]$$

×血液流量 (ml/min)]

も同時に測定した。

3. 濃度測定

血清中および尿中 Azthreonom 濃度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法¹⁾を用いて測定した。

4. 薬動力学的解析

コンピューター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⁾ に従って行なった。

II. 結 果

1. 腎機能と血清中濃度

本剤投与後の血清中濃度の推移を Table 1 に示した。各 group ごとの平均値を片対数グラフ上に図示したものが Fig. 1 である。健康成人 (Group I) 3 例では本剤投与後 15 分で平均 111.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後速やかに減少し 12 時間で 2 例は検出不能となった。各 Group 間で比較してみると、各 Group ともに投与後 15 分で最高値を示し、以後漸減したが、時間の経過とともに Ccr の程度に応じて遷延する傾向を示し、Group II~V までの血清中濃度 12 時間値はそれぞれ、6.8 \pm 1.2,

10.1 \pm 6.0, 12.8 \pm 2.0, 25.7 \pm 3.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、Group V では 24 時間値でも 10.9 \pm 0.4 $\mu\text{g/ml}$ と高値を維持していた。

2 腎機能と尿中排泄

Fig. 1 Mean serum concentration of Azthreonom after intravenous injection of 1.0g in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

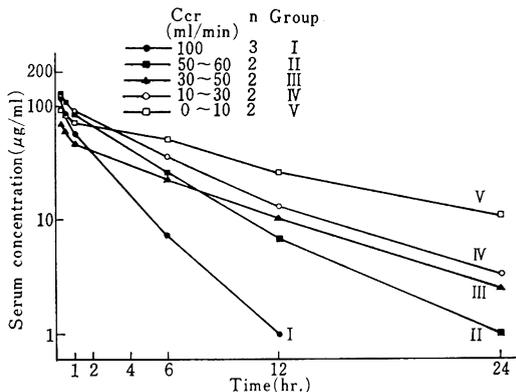


Table 1 Serum concentration of Azthreonom after intravenous injection of 1.0g in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

Group	No.	Ccr (ml/min)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			1/4	1/2	1	6	12	24 hr.
I	1	100	124.7	90.2	60.2	8.0	1.1	N.D.*
	2		116.5	87.0	55.7	6.6	N.D.	N.D.
	3		94.4	74.3	52.8	7.2	N.D.	N.D.
		Mean ±S.D.	111.9 ±17.5	83.8 ±9.5	56.2 ±4.0	7.3 ±0.7	0.4~1.0 —	N.D.
II	4	53.9	129.4	103.3	79.2	22.4	5.6	N.D.
	5	51.0	121.5	111.9	87.7	29.0	8.0	1.0
		Mean ±S.D.	125.5 ±4.0	107.6 ±4.3	83.5 ±4.3	25.7 ±3.3	6.8 ±1.2	0.5~1.0 —
III	6	42.3	67.2	55.7	44.4	15.9	4.13	N.D.
	7	30.0	69.9	61.1	48.1	28.6	16.1	3.9
		Mean ±S.D.	68.6 ±1.4	58.4 ±2.7	46.3 ±1.9	22.3 ±6.4	10.1 ±6.0	2.0~2.5 —
IV	8	23.0	135.3	123.4	101.1	35.9	10.8	1.6
	9	18.4	102.0	86.3	72.5	35.4	14.7	5.0
		Mean ±S.D.	118.7 ±16.7	104.8 ±18.6	86.8 ±14.3	35.7 ±0.3	12.8 ±2.0	3.3 ±1.7
V	10	1.5	89.5	85.3	66.8	55.1	22.7	10.5
	11	0	93.7	74.6	73.0	45.5	28.6	11.2
		Mean ±S.D.	91.6 ±2.1	80.8 ±5.3	69.9 ±3.1	50.3 ±4.8	25.7 ±3.0	10.9 ±0.4

N.D.* : Not detectable (<1.0 $\mu\text{g/ml}$)

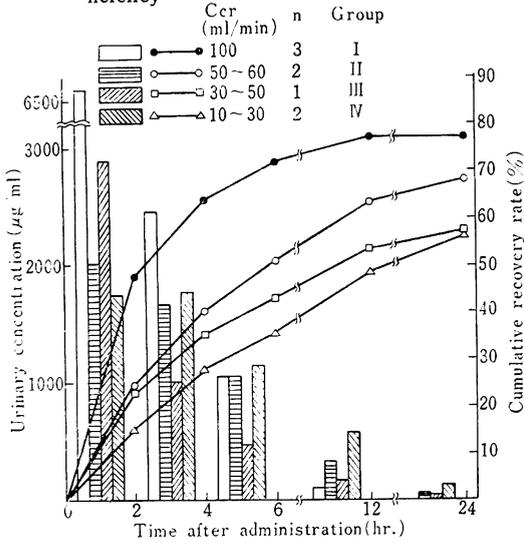
Table 2 Urinary excretion of Azthreonom after intravenous injection of 1.0g in healthy volunteers and patients with renal insufficiency (Mean \pm S.D.)

Group	n		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 12	12 ~ 24hr.	Total
I	3	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	6,595 $\pm 2,556$	2,454 ± 716	1,045 ± 315	97.3 ± 37.3	N.D.	
		Recovery (mg)	475.6 ± 56.4	162.9 ± 4.4	79.4 ± 4.4	54.1 ± 4.7	N.D.	772.1 ± 46.7
II	2	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,010 ± 440	1,647 ± 491.5	1,050 ± 245	324.8 ± 28.8	48.4 ± 13.4	
		Recovery (mg)	242.5 ± 46.5	159.3 ± 16.1	103.4 ± 2.8	127.6 ± 3.3	49.9 ± 10.7	682.7 ± 58.6
III	1	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,890	1,008	477.8	165	40.8	
		Recovery (mg)	231.2	120.9	75.8	105.6	36.7	569.9
IV	2	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,773 ± 423	1,775 ± 420	1,139 ± 99	575.1 ± 42.6	121.8 ± 3.8	
		Recovery (mg)	150.4 ± 20.8	127.2 ± 13.4	78.8 ± 16.9	127.7 ± 5.2	78.9 ± 11.6	562.9 ± 0.6

Table 3 Pharmacokinetic parameters of Azthreonom after intravenous injection of 1.0g in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

Group	No.	Ccr (ml/min)	k_{12} (hr ⁻¹)	k_{21} (hr ⁻¹)	k_{e1} (hr ⁻¹)	$t_{1/2\beta}$ (hr.)	V_d (L)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
I	1	} 100	1.210	1.560	0.783	1.80	9.2	246.9
	2		0.716	1.114	0.759	1.81	10.0	216.3
	3		0.754	1.616	0.615	1.82	11.5	209.4
		Mean \pm S.D.	0.893 ± 0.224	1.430 ± 0.225	0.719 ± 0.074	1.81 ± 0.01	10.2 ± 0.95	224.2 ± 16.3
II	4	53.9	1.095	1.694	0.421	2.89	9.2	424.6
	5	51.0	0.268	0.793	0.275	3.64	9.6	508.0
		Mean \pm S.D.	0.682 ± 0.414	1.245 ± 0.450	0.348 ± 0.073	3.27 ± 0.38	9.4 ± 0.2	466.3 ± 41.7
III	6	42.3	1.006	1.803	0.328	3.44	17.5	274.2
	7	30.0	0.798	1.190	0.162	7.40	19.2	537.0
		Mean \pm S.D.	0.902 ± 0.104	1.497 ± 0.307	0.245 ± 0.083	5.42 ± 1.98	18.4 ± 0.85	405.6 ± 131.4
IV	8	23.0	0.269	0.975	0.250	3.72	8.3	614.5
	9	18.4	1.064	1.883	0.219	5.09	11.8	604.4
		Mean \pm S.D.	0.665 ± 0.398	1.429 ± 0.454	0.235 ± 0.016	4.41 ± 0.69	10.1 ± 1.8	609.5 ± 5.05
V	10	1.5	0.001	0.083	0.095	9.04	11.8	910.9
	11	0	0.289	0.958	0.099	9.26	13.6	965.8
		Mean \pm S.D.	0.145 ± 0.144	0.958 ± 0.438	0.097 ± 0.002	9.15 ± 0.11	12.7 ± 0.9	938.4 ± 27.4

Fig. 2 Urinary excretion of Aztreonam after intravenous injection of 1.0g in healthy volunteers and patients with renal insufficiency



尿採取を行ない得た9例について各 Group ごとの尿中濃度、尿中回収量および尿中回収率を Table 2、および Fig. 2 に示した。Group I、すなわち健康成人の24時間までの尿中回収率は $77.2 \pm 4.7\%$ で、その約60%が投与後2時間以内に排泄された。尿中回収率は腎機能の低下に伴って減少し、24時間までの回収率は Group II~IV でそれぞれ 68.3 ± 5.9 , 57.0 , $56.3 \pm 0.1\%$ であった。尿中濃度は尿量による影響を受けるが、各 Group ごとにもみると血清中濃度に比例する傾向がうかがわれた。

3. 薬動学的パラメーター

薬動学的パラメーターの一覧表を Table 3 に示した。

1) 腎機能 (Ccr) と消失速度定数 (k_{e1})

Ccr と k_{e1} の関係を図示すると Fig. 3 のように、両者間には有意の相関関係 ($r=0.964$, $p<0.001$) が認められ、回帰直線方程式

$$k_{e1} = 0.06 + 0.0063 \cdot \text{Ccr}$$

が得られた。

2) 腎機能と血清中濃度半減期 ($t_{1/2\beta}$)

Ccr と $t_{1/2\beta}$ の関係を Fig. 4 に示した。健康成人 (Group I) の $t_{1/2\beta}$ は、 1.81 ± 0.01 時間であり、Ccr の低下に伴い徐々に延長し、Group II~V の $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ、 3.27 ± 0.38 , 5.42 ± 1.98 , 4.41 ± 0.69 , 9.15 ± 0.11 時間となり、特に Ccr 30 ml/min 付近以下では延長が著明となる傾向がうかがわれた。

Fig. 3 Correlation between Ccr and k_{e1} of Aztreonam in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

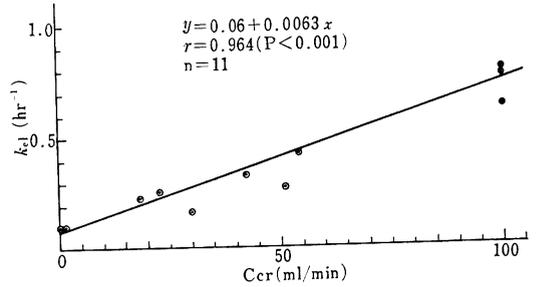


Fig. 4 Correlation between Ccr and $t_{1/2\beta}$ of Aztreonam in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

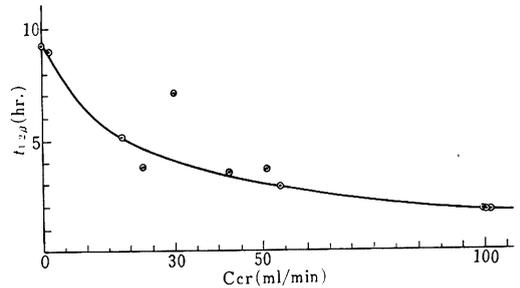
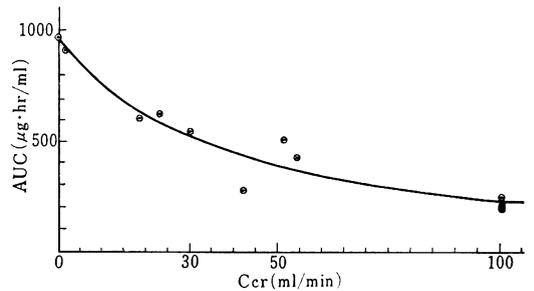


Fig. 5 Correlation between Ccr and AUC of Aztreonam in healthy volunteers and patients with renal insufficiency



3) 腎機能と血清中濃度曲線下面積 (AUC)

Ccr と AUC の関係を Fig. 5 に示した。健康成人 (Group I) の AUC は $224.2 \pm 16.3 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であり Ccr の低下に伴って徐々に増大し、 $t_{1/2\beta}$ と同様に Ccr 30 ml/min 付近以下では、増大が著明となる傾向がうかがわれた。

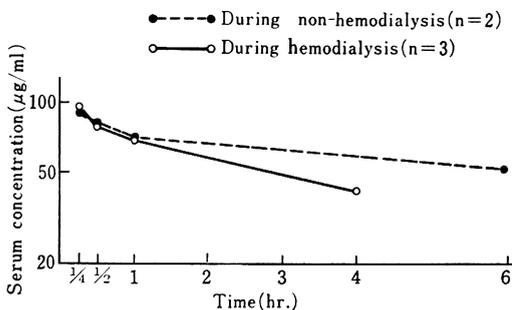
4. 血液透析時の血清中濃度

血液透析時3例の血清中濃度を Table 4 に示し、Fig. 6 に透析時3例と非透析時2例 (Group V) の平均値を

Table 4 Serum concentration of Azthreonam after intravenous injection of 1.0g in patients during hemodialysis

No.	Creatinine dialysance (ml/min)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)			
		1/4	1/2	1	4 hr.
12	107.4	82.2	79.6	73.9	44.7
13	100.0	109.9	77.3	60.8	35.2
14	92.6	90.6	77.4	71.3	44.9
Mean		94.2	78.1	68.7	41.6
\pm S.D.		± 15.7	± 1.5	± 7.9	± 6.4

Fig. 6 Serum concentrations of Azthreonam after intravenous injection of 1.0g in hemodialysis patients



片対数グラフ上に示した。本剤投与後1時間までは両群の間に明らかな差はみられなかったが、それ以後は非透析時の方が遷延する傾向を認めた。これらの2群は同一症例ではないので厳密な意味での比較はできないが、 $t_{1/2\beta}$ をみてみると非透析時の平均値9.15時間に対し、透析時のそれは、4.2時間となり、4時間の透析で約5時間の短縮を認めた。

III. 考 察

Azthreonam (SQ 26,776) は米国スクイブ社で開発された monobactam 系抗生剤である。本剤は特に、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示すとともに、グラム陰性菌が産生する各種 β -lactamase および dehydropeptidase に対して極めて安定である。

本剤の健康成人における体内動態は、半減期1.6~2.0時間で、尿中排泄率は24時間までに60~70%であり、腎排泄型と考えられている⁴⁾。

今回、健康成人および種々の程度の腎機能障害時における本剤1.0gの静注時の体内動態を検討した。本剤投与後の血清中濃度は時間の経過とともに各group間に差を生じ、腎機能の低下に伴い遷延化する傾向がみられた。Ccr と k_{e1} の関係については、Cefotetan で大川

ら⁵⁾は、 $k_{e1}=0.208+0.0038 \cdot \text{Ccr}$ の、また Ceftrizoxime では山作ら⁶⁾が $k_{e1}=0.0285+0.00478 \cdot \text{Ccr}$ の有意の相関関係を示しており、本剤においても $k_{e1}=0.06+0.0063 \cdot \text{Ccr}$ の有意の相関関係が認められた。このことから腎機能障害例においても、本剤の血中からの消失は腎機能に大きく依存し、本剤は主に腎より排泄されるものと考えられた。 $t_{1/2\beta}$ は Ccr の低下に伴って延長する傾向が認められ、この傾向は Ccr が30 ml/min 付近以下で著明となった。石戸ら⁷⁾は種々の β -lactam 系抗生剤の体内動態を検討し、腎排泄型の抗生剤では、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が、本剤も同様の成績であった。なお、健康成人例の本剤の $t_{1/2\beta}$ は平均1.81時間であり、他の β -lactam 系抗生剤と比較すると、Cefmenoxime の0.94時間⁸⁾と、Cefotetan の3.0時間⁹⁾の間であり、AC-1370 の1.64時間⁹⁾よりやや長い値であった。Ccr と AUC の関係は $t_{1/2\beta}$ と同様に Ccr 30 ml/min 付近以下では増加が著明となった。

本剤の尿中排泄は良好で、健康成人での24時間までの尿中回収率は $77.2 \pm 4.7\%$ であり、腎機能の低下に伴い減少したが、Ccr 10以上30 ml/min 未満でも $56.3 \pm 0.1\%$ と比較的高い尿中回収率が保たれていた。尿中濃度をみると Group I~IV では12時間まで90 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が保たれており、尿路感染症の治療には充分有効性を発揮し得る高い濃度であった。

血液透析患者での検討では、非透析時の $t_{1/2\beta}$ が平均9.15時間であったのに比べて、透析時には平均4.2時間と約5時間の短縮を認め、血液透析による除去効果が認められた。この半減期の短縮は Ceftrizoxime¹⁰⁾ に比べると軽度であったが、Cefotetan⁹⁾ とほぼ同程度であった。

以上、健康成人および種々の程度の腎機能障害時の本剤の体内動態について検討した。その結果、本剤の腎機能障害患者に対する投与方法については、症例数が少ないため具体的な投与量の提示は困難であるが、 k_{e1} 、 $t_{1/2\beta}$ 、AUC と Ccr の間に相関関係がみられ、Ccr 30 ml/min 以下では $t_{1/2\beta}$ の延長が著明になったことより、特に Ccr 30 ml/min 以下の症例では、DETTLI¹¹⁾ の提唱する投与方法を参考に、慎重な投与計画を立てるべきであると考えられた。

文 献

- 1) 第30回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウム，Azthreonam (SQ 26,776)，63~64頁，1983
- 2) 田中善正，山岡 清：化学者のためのマイコンガイド，114~119頁，1981

- 3) GIBALDI, M. & D. PERRIER : Pharmacokinetics, Drug and Pharmaceutical Sciences, ed. by J. SWARBRICK, Vol. 1, pp. 45~96, Marcel Dekker, New York, 1975
- 4) 第 30 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, Azthreonam (SQ 26,776), 1 頁, 1983
- 5) 大川光央, 他 : 腎不全時における Cefotetan (YM 09330) の血清中濃度および尿中排泄動態に関する研究。Chemotherapy 30 (S-1) : 196~207, 1982
- 6) 山作房之輔, 他 : Cefizoxime (CZX) の薬動力学的研究, 健康者ならびに腎機能障害者について。Chemotherapy 28 (S-5) : 338~344, 1980
- 7) 石戸則孝, 他 : 腎障害時における化学療法剤の体内動態。Chemotherapy 31 : 815~822, 1983
- 8) 齊藤 玲, 他 : Cefmenoxime (SCE-1365) に関する研究。Chemotherapy 29 (S-1) : 269~284, 1981
- 9) 中川圭一, 山本 敬 : AC-1370 臨床第一相試験。AC-1370 の概要, 48~49頁, 1982
- 10) 滝井昌英, 他 : 血液透析患者における Ceftizoxime (FK 749) の薬動力学的研究。Chemotherapy 28 (S-5) : 420~424, 1980
- 11) DETTLI, L. & P. SPRING PYTER : Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. Acta. Pharmacol. 29 (suppl. 3) : 211~214, 1971

PHARMACOKINETICS OF AZTHREONAM (SQ 26,776) IN HEALTHY VOLUNTEERS AND PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY

AKIHIRO MIZUNO, MASATAKA FURUKAWA, MASAOKI OKIMUNE, KAZUTOYO MIYATA,
NOBUYUKI AKAZAWA, HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI
Department of Urology, Okayama University, Medical School
(Director : Prof. H. OHMORI)

KATSUICHI NANBA
Department of Urology, Okayama City Hospital
(Director : Dr. K. NANBA)

The pharmacokinetics of Azthreonam (SQ 26,776), a new parenteral monobactam antibiotics, were investigated in 3 healthy volunteers and 11 patients with renal insufficiency after a single 1.0 g intravenous administration. Serum and urinary concentrations of Azthreonam were determined by high pressure liquid chromatography. In patients with various degree of renal insufficiency, the mean serum half-life(β), which was 1.8 hours in healthy volunteers, became longer in parallel with the degree of renal dysfunction measured by creatinine clearance. Similarly, the urinary recovery rate was decreased as renal function declined. There was a significant linear correlation between the creatinine clearance and the elimination rate constant ($r=0.964$, $P<0.001$). Finally, it is considered that administration dose and interval should be determined according to the creatinine clearance in patients with renal insufficiency.