

血液透析患者における BRL 28500
(Clavulanic acid-Ticarcillin) の薬動学的研究

茨木 一夫・滝井昌英・重岡秀信・桑原健介
福岡大学医学部第2内科

Ticarcillin (TIPC) と clavulanic acid (CVA) の 15:1 の配合剤である BRL 28500 3.2g を 5名の血液透析患者に非透析時、透析時にそれぞれ one shot 静注で投与後経時的に血中濃度を測定し薬動学的解析を行なった。

非透析時の TIPC・CVA の平均血中濃度はそれぞれ 5分 331.1±115.6・14.4±5.9, 30分 256.5±55.6・10.2±3.6, 1時間 204.2±35.3・8.4±3.3, 3時間 166.0±34.8・4.4±2.2, 5時間 128.7±26.9・2.9±2.1, 12時間 80.5±37.1・1.1±0.8, 24時間 47.2±23.0 µg/ml・0.3±0.2 µg/ml と漸減した。一方、5時間の血液透析時には、投与後5分で 328.0±68.2・14.3±3.5, 15分 281.5±61.2・11.0±3.4, 30分 236.9±43.4・8.4±1.9, 1時間 193.7±58.3・6.0±1.6, 3時間 116.5±25.8・2.1±0.9, 5時間 74.3±8.7 µg/ml・0.9±0.5 µg/ml であった。

平均血中濃度より算定した TIPC と CVA の薬動学的パラメーターは、非透析時においては $T_{1/2}(\beta)=12.4 \cdot 5.0$ 時間, $Kel=0.11 \cdot 0.29 \text{ hr}^{-1}$, $Vd=16.7 \cdot 28.3 \text{ L}$, $AUC=3213 \cdot 51.2 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ で、透析時には $T_{1/2}(\beta)=3.0 \cdot 1.5$ 時間, $Kel=0.34 \cdot 0.77 \text{ hr}^{-1}$, $Vd=12.4 \cdot 20.3 \text{ L}$, $AUC=1061 \cdot 21.0 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ であった。

このように TIPC・CVA 共に著明な排泄遅延が認められるので、BRL 28500 を末期腎不全患者に投与する際は、その投与法を調節する必要があると考えられる。

Ticarcillin (TIPC) はグラム陽性・陰性菌に対して強い殺菌力を有するペニシリン系抗生物質でその有用性と安全性はすでに確立されているが、 β -lactamase を産生する耐性菌の出現が問題となっている。

一方、clavulanic acid (CVA) は β -lactamase 阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱く単独で臨床応用することはできないが、耐性菌の産生する β -lactamase と不可逆的に結合し、その酵素活性を阻害する。TIPC と CVA の合剤である BRL 28500 は β -lactamase による TIPC 耐性菌に対しても効果が期待できる¹⁾。

今回、我々は、末期腎不全のため血液透析をうけている患者5名について、BRL 28500 3.2g を one shot 静注し、経時的に血中濃度を非透析時、透析時にわけて測定し、併せて薬動学的解析を行ったので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

対象は昭和 59 年 9 月より昭和 60 年 2 月までの期間に末期腎不全のため福岡大学病院に入院し、腎センターにて血液透析をうけた 5 名の患者で、その内訳を Table 1 に示す。

男性 1 例、女性 4 例で、年齢は 35 より 68 歳、平均 46.2 歳、体重は 39.0 より 62.0 kg、平均 49.9 kg で

あった。

また、残腎機能は 5 例中 3 例は測定不能で、残りの 2 例はそれぞれクレアチニン・クリアランス (Ccr) で 3.1 と 4.5 ml/min であった。

2. 血液透析の方法

Dialyzer コーディス・ダウ社製 C-DAK 3500 (膜面積 0.9 m²) を使用し、全例で血液流量 200 ml/min、透析液流量 500 ml/min の条件下で 5 時間透析を行った。

3. BRL 28500 の投与方法と血中濃度測定方法

BRL 28500 3.2g を生食水 10 ml に溶解し、5 分で one shot 静注したのち、非透析時には、静注終了 5 分、30 分、1 時間、3 時間、5 時間、12 時間、24 時間後に静

Table 1 Backgrounds of patients studied

Patient No.	Age	Sex	Body Weight (Kg)	Ccr, (ml/min)	Dialyzer
1. T.S.	68	F	52.5	N.D.	C-DAK3500
2. A.U.	41	F	55.0	N.D.	C-DAK3500
3. K.M.	35	F	39.0	4.5	C-DAK3500
4. C.O.	35	F	41.0	N.D.	C-DAK3500
5. I.H.	52	M	62.0	3.1	C-DAK3500
Mean±SD	46.2±14.0		49.9±9.7	3.8±1.0	

N.D.: Not detected

脈血を採取、透析時には透析開始直後に BRL 28500 3.2 g を 5 分で静注し、静注終了 5 分、15 分、30 分、1 時間、3 時間、5 時間後に血液透析回路の動脈側より採血し、血清分離後濃度測定まで -70°C で保存した。なお、非血液透析時の血中濃度測定後、少なくとも 2 週間の期間において全例で血液透析時の血中濃度を測定した。

TIPC の血中濃度の測定は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10701 を検定菌とし、CVA の血中濃度測定は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌として、それぞれ薄層カップ法で行った。

なお、標準曲線の作成および一部血清の希釈にはヒト血清を使用した。

4. 尿中濃度測定方法

非透析時には BRL 28500 投与後 12 時間までの全尿を採取、透析時には透析開始時から終了時までの 5 時間の全尿を採取し尿量を測定した後、一部を濃度測定まで -70°C で保存した。

検定菌と濃度測定方法は血中濃度測定方法と同様であるが、標準曲線の作成および尿の希釈には 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) を用いた。

5. 薬動学的解析

得られた測定値を Two-compartment open model (NONLIN プログラム) に従ってコンピューター解析し、各種のパラメーターを求めた。

II. 成績

5 例における非血液透析時の TIPC と CVA の血中濃

度は Table 2 に示すとおりである。

BRL 28500 3.2 g one shot 静注後、TIPC と CVA はそれぞれ 5 分で $331.1 \pm 115.6 \cdot 14.4 \pm 5.9$ 、以後 30 分 $256.5 \pm 55.6 \cdot 10.2 \pm 3.6$ 、1 時間 $204.2 \pm 35.3 \cdot 8.4 \pm 3.3$ 、3 時間 $166.0 \pm 34.8 \cdot 4.4 \pm 2.2$ 、5 時間 $128.7 \pm 26.9 \cdot 2.9 \pm 2.1$ 、12 時間 $80.5 \pm 37.1 \cdot 1.1 \pm 0.8$ 、24 時間 $47.2 \pm 23.0 \mu\text{g/ml} \cdot 0.3 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ と漸減した。

また、3 例で BRL 28500 投与後 12 時間までの TIPC と CVA の尿中濃度および排泄率を測定した。

TIPC は 470.8 から $2141.4 \mu\text{g/ml}$ の濃度で排泄され、尿中排泄率は 1.4 から 4.7% であった。

CVA は 7.8 から $75.0 \mu\text{g/ml}$ の濃度で排泄され、尿中排泄率は 0.7 から 1.7% であった。

血液透析時の TIPC と CVA の血中濃度を Table 3 に示す。

BRL 28500 を非透析時と同量 one shot 静注後の TIPC と CVA の血中濃度は、5 分で $328.0 \pm 68.2 \cdot 14.3 \pm 3.5$ 、15 分 $281.5 \pm 61.2 \cdot 11.0 \pm 3.4$ 、30 分 $236.9 \pm 43.4 \cdot 8.4 \pm 1.9$ 、1 時間 $193.7 \pm 58.3 \cdot 6.0 \pm 1.6$ 、3 時間 $116.5 \pm 25.8 \cdot 2.1 \pm 0.9$ 、5 時間 $74.3 \pm 8.7 \mu\text{g/ml} \cdot 0.9 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

なお、症例 1 で 5 分後の血中濃度が TIPC、CVA とともに異常高値を示したが、これは BRL 28500 を静注した同部位より採血を行ったためと考えられ、このデータは不採用とした。

4 例で血液透析施行中の 5 時間での TIPC と CVA

Table 2 Serum concentration and urinary excretion of TIPC and CVA off hemodialysis after intravenous administration of 3.2 g BRL28500

Patients	Drug	Serum concentration($\mu\text{g/ml}$)							Urinary excretion		
		1/12hr	1/2hr	1hr	3hr	5hr	12hr	24hr	0-6hr $\mu\text{g/ml}$	6-12hr $\mu\text{g/ml}$	0-12hr %
1. T.S.	TIPC	478.8	274.9	245.2	NT*	145.7	104.0	79.1	NT*	NT*	—
	CVA	22.0	12.4	9.4	NT*	5.1	2.3	0.5	NT*	NT*	—
2. A.U.	TIPC	287.1	243.2	208.1	179.3	124.3	77.0	34.9	1,800.0	1,000.0	1.4
	CVA	13.3	11.5	10.2	6.5	4.9	0.9	0.1	75.0	24.0	0.7
3. K.M.	TIPC	420.0	340.0	215.0	192.0	165.0	130.0	62.0	2,141.4	1,842.4	3.1
	CVA	18.0	13.4	12.0	4.3	0.7	0.6	< 0.08	64.1	19.2	1.7
4. C.O.	TIPC	275.2	233.6	204.7	178.0	110.0	40.0	38.2	NT*	NT*	—
	CVA	11.6	9.2	7.2	5.4	3.1	1.4	0.2	NT*	NT*	—
5. I.H.	TIPC	194.5	190.6	148.0	114.6	98.6	51.6	21.9	717.7	470.8	4.7
	CVA	6.8	4.3	3.5	1.4	0.8	0.2	< 0.08	30.1	7.8	1.7
Mean \pm SD	TIPC	331.1 ± 115.6	256.5 ± 55.6	204.2 ± 35.3	166.0 ± 34.8	128.7 ± 26.9	80.5 ± 37.1	47.2 ± 23.0	$1,553.0 \pm 606.9$	$1,104.4 \pm 564.8$	3.1 ± 1.7
	CVA	14.4 ± 5.9	10.2 ± 3.6	8.4 ± 3.3	4.4 ± 2.2	2.9 ± 2.1	1.1 ± 0.8	0.3 ± 0.2	56.4 ± 19.1	17.0 ± 6.8	1.4 ± 0.6

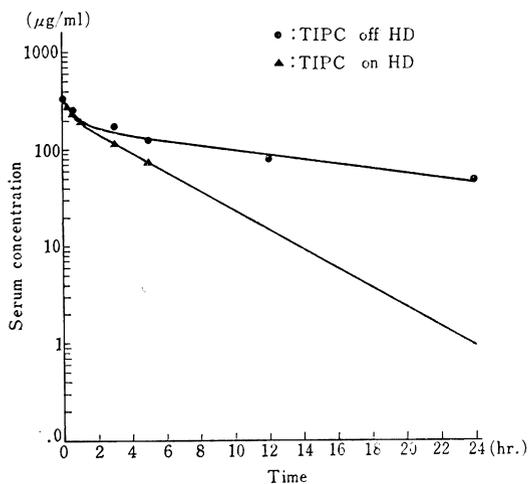
NT* : Not tested

Table 3 Serum concentration and urinary excretion of TIPC and CVA on hemodialysis after intravenous administration of 3.2g BRL28500

Patients	Drug	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Urinary excretion	
		1/12hr	1/4hr	1/2hr	1hr	3hr	5hr	0-5hr	
								$\mu\text{g/ml}$	%
1. T.S.	TIPC	—	374.7	291.8	228.6	142.0	83.9	390.1	0.23
	CVA	—	15.9	10.0	6.7	3.4	1.7	11.7	0.11
2. A. U.	TIPC	366.6	257.8	230.4	165.4	101.5	68.4	1,390.0	0.52
	CVA	18.7	10.4	10.2	6.6	2.1	0.7	56.0	0.31
3. K.M.	TIPC	385.3	310.8	261.8	273.6	142.8	77.8	1,831.0	2.17
	CVA	14.0	11.6	8.2	6.1	1.6	0.6	35.5	0.83
4. C.O.	TIPC	328.1	235.0	224.1	177.6	112.3	78.8	NT*	—
	CVA	14.1	10.8	7.8	7.1	2.4	0.9	NT*	—
5. I.H.	TIPC	232.1	229.2	176.3	123.4	83.8	62.4	685.6	1.87
	CVA	10.2	6.4	5.6	3.3	1.0	0.4	20.9	0.85
Mean \pm SD	TIPC	328.0 ± 68.2	281.5 ± 61.2	236.9 ± 43.4	193.7 ± 58.3	116.5 ± 25.8	74.3 ± 8.7	1,074.2 ± 656.1	1.20 ± 0.96
	CVA	14.3 ± 3.5	11.0 ± 3.4	8.4 ± 1.9	6.0 ± 1.6	2.1 ± 0.9	0.9 ± 0.5	31.0 ± 16.7	0.53 ± 0.37

NT* : Not tested

Fig. 1 Simulated serum concentration of TIPC after intravenous administration of 3.2 g BRL 28500



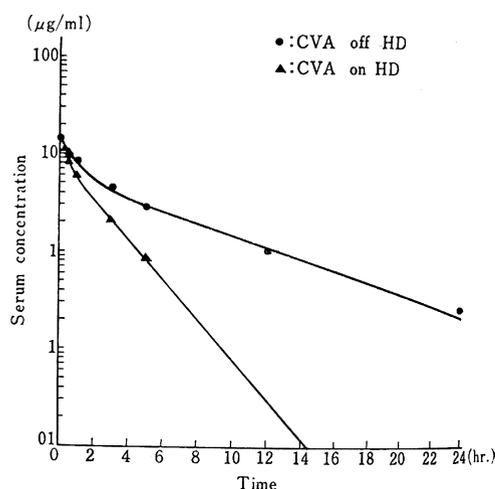
の尿中濃度および排泄率を測定した。

TIPC は 390.1 から 1831.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で排泄され、尿中排泄率は 0.23 から 2.17% であった。一方、CVA は 11.7 から 56.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で排泄され、尿中排泄率は 0.11 から 0.85% であった。

以上得られた平均血中濃度より、Two-compartment open model に従ってシミュレートすると、TIPC に関しては Fig.1, CVA に関しては Fig.2 の減衰曲線が得られた。

コンピューターによるこれらの曲線は、実測した血中

Fig. 2 Simulated serum concentration of CVA after intravenous administration of 3.2 g BRL 28500



濃度の平均とよく一致していた。

次に非血液透析時の TIPC と CVA の薬動学的パラメーターを Table 4 に示す。

各症例の血中濃度の平均より算出したパラメーターは、TIPC と CVA でそれぞれ C_{max} が 345.3 \cdot 14.9 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}(\beta)$ 12.4 \cdot 5.0 hr, K_{el} 0.11 \cdot 0.29 hr^{-1} , V_d 16.7 \cdot 28.3 L, AUC 3213.0 \cdot 51.2 $\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ であった。

血液透析時の TIPC と CVA のパラメーターを Table 5 に示す。

Table 4 Pharmacokinetic parameters of TIPC and CVA off hemodialysis after BRL28500 3.2g administration

Drug	Patient	Cmax. ($\mu\text{g/ml}$)	K_{12} (hr^{-1})	K_{21} (hr^{-1})	K_{el} (hr^{-1})	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	Vd (L)	AUC ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$)	TBCL (ml/min)
TIPC	1 T.S.	498.4	1.06	0.59	0.09	21.37	17.43	5.306	9.42
	2 A.U.	277.7	0.14	0.34	0.10	10.55	16.44	2.777	18.00
	3 K.M.	475.0	1.09	1.03	0.11	13.57	13.36	4.395	11.38
	4 C.O.	283.1	0.28	0.99	0.15	6.18	13.95	1.917	26.08
	5 I.H.	206.6	0.25	0.65	0.11	8.92	20.83	1.853	26.99
	Mean	345.2	0.58	0.68	0.11	12.40	16.71	3.213	15.56
CVA	1 T.S.	25.78	1.76	1.36	0.31	5.39	18.81	82.69	40.31
	2 A.U.	14.00	0.45	4.36	0.23	3.33	15.85	60.57	55.03
	3 K.M.	18.47	3.93×10^{-6}	0.50	0.50	1.37	10.79	36.66	90.93
	4 C.O.	12.22	0.47	0.97	0.23	4.79	25.82	53.51	62.29
	5 I.H.	7.00	0.41	0.53	0.46	3.38	63.84	15.28	218.15
	Mean	14.88	0.43	0.52	0.29	5.02	28.29	51.24	65.05

Table 5 Pharmacokinetic parameters of TIPC and CVA on hemodialysis after BRL28500 3.2g administration

Drug	Patient	Cmax. ($\mu\text{g/ml}$)	K_{12} (hr^{-1})	K_{21} (hr^{-1})	K_{el} (hr^{-1})	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	Vd (L)	AUC ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$)	TBCL (ml/min)
TIPC	1 T.S.	618.0	2.11	2.39	0.49	2.78	9.64	1,249	40.04
	2 A.U.	407.1	1.44	1.75	0.41	3.24	14.27	983	50.88
	3 K.M.	597.9	7.64	9.83	0.51	2.45	9.03	1,171	42.68
	4 C.O.	423.3	3.45	4.41	0.40	3.18	12.92	1,064	46.98
	5 I.H.	266.0	0.77	0.82	0.27	5.67	23.65	1,038	48.19
	Mean	357.2	0.79	1.92	0.34	3.03	12.36	1,061	47.14
CVA	1 T.S.	33.38	2.47	1.50	1.03	2.09	18.63	32.36	103.01
	2 A.U.	44.45	11.62	5.21	2.00	1.21	15.78	26.17	127.37
	3 K.M.	14.98	0.36	1.06	0.79	1.43	21.63	19.02	175.25
	4 C.O.	18.17	2.89	5.13	0.81	1.39	17.89	22.47	148.35
	5 I.H.	10.97	0.94	1.63	0.96	1.34	33.71	11.47	290.61
	Mean	16.11	0.94	1.94	0.77	1.48	20.31	20.99	158.81

5例の血中濃度の平均より算出した TIPC と CVA のパラメーターは、 C_{max} 357.2・16.1 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}(\beta)$ 3.0・1.5 hr, K_{el} 0.34・0.77 hr^{-1} , Vd 12.4・20.3 L, AUC 1060.7・21.0 $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ であった。

III. 考 察

TIPC と CVA の 15:1 の配合剤である BRL 28500 の健康人での薬動学に関してはすでに報告があり、3.2g one shot 静注後の TIPC と CVA の各パラメーターは、それぞれ $T_{1/2}(\beta)$ 66.0・91.0 min, AUC 475・14.6 $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$, Vd 10.8・20.33 L, 24 時間尿中排泄率 76.6・44.9% といわれている²⁾。

TIPC, CVA 共に主な排泄経路は腎であり、腎機能の廃絶した透析患者では当然その排泄障害が予想される。

今回の我々の非血液透析時における結果では、Fig. 1・2 に示したように両薬物とも排泄遅延が認められ、TIPC で特に顕著であった。

$T_{1/2}(\beta)$ は TIPC では約 11 倍、CVA では約 3 倍の延長が認められ、AUC も著しい増大を示した。

クレアチニン・クリアランスが 10 ml/min 以下の腎不全患者へ TIPC を単独投与した場合の $T_{1/2}(\beta)$ は 14.8 \pm 3.7 hr と報告されており³⁾ 今回の我々の成績とよく一致していた。

CVA の十分な β -lactamase 阻害効果を得るためには 2.0~2.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を 1~2 時間持続させる必要があるといわれている¹⁾が、今回の結果では非血液透析時には 5 時間後も CVA は $2.9 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$ と十分な血中濃度を示した。

次に血液透析の BRL 28500 の薬動力学への影響であるが、Fig. 1・2 に示すように TIPC, CVA 共に血液透析により比較的良く除去される。

TIPC・CVA の蛋白結合率はそれぞれ 45%・13% といわれており^{4,5)}、この低い蛋白結合率が透析で除去されやすい原因の一つと思われる。

血液透析時の $T_{1/2}(\beta) \cdot \text{AUC}$ は TIPC・CVA とともに非血液透析時に比し低値を示したが、健常人のそれと比較するとそれでもまだ高値であった。

血液透析時には CVA の有効血中濃度 (2 $\mu\text{g/ml}$ 以上) は 3 時間後まで持続した。

尿中排泄は腎不全患者では当然のごとく低く、非血液透析時・血液透析時とも薬動力学への影響はほとんどないものと思われた。

以上の結果より、慢性腎不全血液透析患者へ BRL 28500 を投与する際はその投与法を調節する必要があると考えられる。

具体的な投与法としては、BRL 28500 3.2 g の loading dose の後は血液透析終了時に 3.2 g の追加投与を

行なう方法が良いと思われるが、非透析時の CVA の $T_{1/2}$ が 5 時間と TIPC に比べて短いため、その他の投与法の検討が必要であろう。

今後さらに症例を追加し、また実際の投与症例について検討する予定である。

文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin), 1985
- 2) BENNET, S.; R. WISE, D. WESTON & J. DENT: Pharmacokinetics and tissue penetration of ticarcillin combined with clavulanic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23(6): 831~834, 1983
- 3) PARRY, M. F. & H. C. NEU: Pharmacokinetics of ticarcillin in patients with abnormal renal function. *J. Infect. Dis.* 133: 46~49, 1976
- 4) DAVIS, B. E.; M. J. HUMPHREY, P. F. LANGLEY, L. LEES, B. LEGG & G. A. WADDS: Pharmacokinetics of ticarcillin in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 23: 167~172, 1982
- 5) 大槻俊治, 三次孝一, 牛沢幸司, 江角凱夫, 南保俊雄, 横島徹彦, 幸嶋祥亘, 西岡佳隆, 熊倉博之: BRL 25000 の体内動態—第 3 報 ラットおよびイヌにおける BRL 25000 投与時の BRL 14151, AMPC の挙動. *Chemotherapy* 31: 321~329, 1983

PHARMACOKINETICS OF BRL 28500
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN PATIENTS
UNDERGOING HEMODIALYSIS

KAZUO IBARAKI, MASAHIDE TAKII, HIDENOBU SHIGEOKA and KENSUKE KUWAHARA

The Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University, School of Medicine

BRL 28500, a combination of 3 g of ticarcillin (TIPC) and 200 mg of clavulanic acid (CVA), was administered intravenously to five patients with end stage renal failure, both during and off hemodialysis, after which the serum concentrations of these agents were measured. Between dialysis sessions, mean serum concentrations of TIPC and CVA peaked at the end of the injection with values of $331.1 \pm 115.6 \mu\text{g/ml}$ and $14.4 \pm 5.9 \mu\text{g/ml}$ respectively being determined 5 minutes after injection. Serum levels then declined gradually so that even at 24 hours levels of $47.2 \pm 23.0 \mu\text{g/ml}$ and $0.3 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$, respectively were still detected. During dialysis, mean serum levels of TIPC and CVA, showed similar peak levels but declined more rapidly with values of $74.3 \pm 8.7 \mu\text{g/ml}$ and $0.9 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$, respectively being detected at 5 hours after injection.

Pharmacokinetic parameters of TIPC and CVA off-dialysis, calculated from the mean serum concentrations, were: $T_{1/2}(\beta) = 12.4$ and 5.0 hours, $K_{el} = 0.11$ and 0.29 hour^{-1} , $V_d = 16.7$ and 28.3 litres, $AUC = 3,213$ and $51.2 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$. Corresponding values during dialysis were $T_{1/2}(\beta) = 3.0$ and 1.5 hours, $K_{el} = 0.34$ and 0.77 hour^{-1} , $V_d = 12.4$ and 20.3 litres, $AUC = 1,061$ and $21.0 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$, respectively.

These results suggest that the rate of BRL 28500 clearance from plasma markedly decreases in patients with end stage renal failure, and that it is necessary to modify the dosage regimen in the treatment of patients with reduced renal function.