

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の母・児・羊水移行性の検討

早崎源基・伊藤俊哉・松波和寿

高田恭弘・伊藤邦彦・野田克己

岐阜大学医学部産婦人科学教室

馬場義孝

美濃病院産婦人科

山口久夫

養老中央病院産婦人科

BRL 28500 3.2 g, 30 分点滴静注時における母体血清、臍帯動・静脈血清及び羊水中の TIPC 及び CVA の濃度を測定し、本剤の母・児・羊水移行性を薬動学的に解析した。

TIPC 及び CVA の母体から胎児及び羊水への移行率は近似し、また各部位における両剤の半減期が近似しており、母体血清中、臍帯血清中及び羊水中での両剤の時間濃度推移はほぼ並行していた。

TIPC 濃度は母体血清中で 3.2 時間、臍帯血清中で 4.0 時間及び羊水中で 5.5 時間に渡って 25 µg/ml 以上を持続し、CVA 濃度は母体血清中で 2.5 時間、臍帯血清中で 2.3 時間及び羊水中で 4.5 時間に渡って 2 µg/ml 以上を持続した。

これらの成績から本剤の周産期感染症治療における有用性が期待される。

BRL 28500 は clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の比率で配合した注射用抗生物質製剤である。

CVA は耐性菌の産生する β-lactamase (特に penicillinase 型, oxyiminocephalosporinase 型) と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化する。また、TIPC はグラム陽性・陰性菌に対して強い殺菌力を有し、広く臨床に共用され、有用性、安全性が確認されているが、penicillinase 型の β-lactamase には加水分解を受け易く不安定である。BRL 28500 は TIPC に CVA を配合することにより TIPC の抗菌力が増強されるので、細菌感染症治療における本剤の有用性が期待される。

我々は周産期感染症治療における本剤の有用性を検討するため、本剤 3.2 g, 30 分点滴静注時における母体血清、臍帯動・静脈血清及び羊水中の TIPC 及び CVA の濃度を測定し、本剤の母・児・羊水移行性を薬動学的に解析した。

I. 研究方法

1. 対象

昭和 59 年 5 月から 12 月までに岐阜大学医学部産婦人科及びその関連産婦人科施設にて帝王切開を受けた妊婦 30 名を対象とした。年齢 22~41 (mean±SD 31.1±4.6) 歳, 体重 42.3~91.5 (mean±SD 63.6±10.8) kg,

帝王切開時の妊娠週数は 38~42 (mean±SD 38.9±0.9) 週であった。全例とも BRL 28500 の皮内テスト陰性で、投与前の血液検査にて肝・腎機能に異常を認めず、産科合併症以外の重篤な合併症を認めなかった。また、新生児の生下時体重は 2,460~4,020 (mean±SD 3175±432) g, APGAR score 8~10 (mean±SD 9.4±0.7) で、胎盤重量は 485~835 (mean±SD 621±91) g であった (Table 1)。

2. BRL 28500 投与方法

BRL 28500 3.2 g を生理食塩水 100 ml にて溶解し、自動点滴注入ポンプ (日本光電 TFV-1000) を用いて正確に 30 分間で、術前または術中に母体に投与した。

3. 検体採取法

点滴投与開始後 10 分から 24 時間 26 分に渡って、帝王切開分娩時に母体肘静脈血、臍帯動・静脈血及び羊水を同時に採取した。また、点滴終了時に母体肘静脈血を採取した。

血液検体は 3,000 rpm 30 分遠心分離後、血清を、羊水検体は同様に遠心分離後、上清部分を -70°C に冷凍保存し、薬剤濃度測定に供した。

4. TIPC 及び CVA 濃度測定方法

血清及び羊水中 TIPC 及び CVA の濃度を Table 2 に示す方法にて測定した。

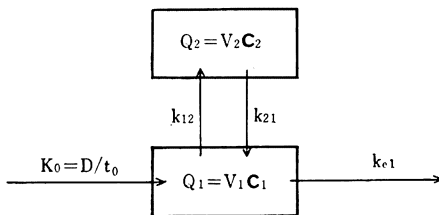
Table 1 Characteristics of subjects

Case No.	Age (yr.)	Weight (kg)	Gestational age (w.k.)	Newborn		Placental weight (g)	Laboratory examination					
				Birth weight (g)	APGAR score		GOT (IU/ml)	GPT (IU/ml)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)
1. H.K.	24	56.0	39	3,520	10	640	22	20	11.0	0.9	6.0	3.2
2. C.K.	28	54.8	38	2,520	10	490	9	7	7.6	0.7	6.5	3.4
3. K.Y.	29	55.0	38	3,988	10	720	16	6	13.0	0.6	6.2	3.6
4. S.Y.	29	71.8	38	3,060	10	575	12	5	7.7	0.8	6.6	3.6
5. C.M.	26	56.5	39	2,808	10	640	18	5	14.0	0.6	6.5	3.7
6. K.T.	33	76.8	39	3,920	9	755	13	10	7.4	0.8	6.7	3.5
7. Y.T.	29	57.0	40	2,770	8	520	22	37	9.5	0.8	6.1	3.5
8. C.K.	34	86.0	38	2,790	9	580	10	9	9.7	0.7	6.0	3.2
9. K.O.	39	57.0	38	3,310	9	500	14	8	12.1	0.6	6.1	3.2
10. M.S.	32	61.0	38	3,150	10	550	20	10	13.0	0.7	6.3	3.5
11. K.Y.	28	57.2	40	3,400	10	600	13	5	5.0	0.7	5.9	3.4
12. E.S.	25	57.0	39	3,300	9	650	15	10	8.0	0.7	6.3	3.9
13. K.T.	22	67.0	38	3,080	10	650	16	9	6.0	0.7	6.2	3.7
14. H.K.	30	78.0	42	3,860	10	835	15	6	8.8	1.0	6.2	3.2
15. E.M.	33	66.5	39	2,680	9	590	15	9	11.1	1.0	6.5	3.3
16. H.O.	38	69.0	38	3,000	10	600	18	8	6.0	0.6	6.8	3.8
17. H.K.	26	67.5	39	2,680	10	720	11	5	12.2	0.9	6.2	3.4
18. N.S.	28	51.5	39	3,190	10	720	17	6	12.0	0.9	5.7	3.0
19. R.O.	37	78.5	39	2,770	8	640	10	4	10.4	0.9	6.4	3.4
20. H.M.	33	67.0	39	3,250	9	630	9	6	7.8	0.7	5.7	3.3
21. Y.Y.	28	42.3	39	2,540	9	620	24	17	5.2	0.7	6.1	3.4
22. Y.W.	36	55.5	39	2,460	10	485	16	15	9.2	0.8	6.5	3.5
23. K.M.	29	52.0	39	3,330	10	570	14	13	9.5	0.9	6.4	3.4
24. K.M.	34	63.0	38	3,020	10	635	15	17	9.6	1.0	6.4	3.4
25. T.S.	41	62.4	38	3,520	9	485	20	9	11.7	0.8	6.5	3.7
26. R.K.	32	55.5	39	3,220	9	600	9	5	9.7	0.9	6.5	3.4
27. N.K.	31	58.0	39	3,260	9	550	14	9	7.6	0.8	6.5	3.5
28. H.H.	32	91.5	39	3,520	9	740	23	10	8.3	0.8	6.8	3.5
29. S.T.	30	66.3	40	4,020	8	790	17	9	8.0	0.9	6.3	3.2
30. H.K.	36	70.0	39	3,320	9	560	12	9	14.6	0.7	6.3	3.1
Mean ± S.D.	31.1 ± 4.6	63.6 ± 10.8	38.9 ± 0.9	3,175 ± 432	9.4 ± 0.7	621 ± 91						

Table 2 Microbiological assay of ticarcillin and clavulanic acid in specimens of body fluids

Drug	Ticarcillin	Clavulanic acid
Method	Large plate well method	
Test organism	<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10701	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 29665
Medium	Antibiotic medium No.2 (Difco)	Nutrient agar (Oxoid)
Diluent	Serum : Human serum Other body fluids : 0.1M citrate buffer (pH6.5)	
Measure border of concentration	0.78 µg/ml	0.08 µg/ml

Fig. 1 Two compartment open model



D : Dose t₀ : Infusion time K₀ : Constant infusion rate
 k₁₂ : First order rate constant for transfer of drug from compartment No.1 to compartment No.2
 k₂₁ : First order rate constant for transfer of drug from compartment No.2 to compartment No.1
 kel : First order rate constant for elimination of drug by all processes from compartment No.1
 Q₁ : Amount of drug in compartment No.1 ("central compartment")
 Q₂ : Amount of drug in compartment No.2 ("peripheral compartment")
 C₁ : Concentration of drug in compartment No.1 at time t
 C₂ : Concentration of drug in compartment No.2 at time t
 V₁ : Volume of compartment No.1
 V₂ : Volume of compartment No.2

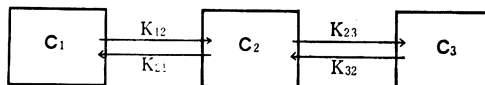
$$C_1 = A_1(1 - e^{-\alpha t}) + B_1(1 - e^{-\beta t}) \quad 0 \leq t \leq t_0$$

$$C_1 = A_1(1 - e^{-\alpha t_0})e^{-\alpha(t-t_0)} + B_1(1 - e^{-\beta t_0})e^{-\beta(t-t_0)} \quad t \geq t_0$$

$$\alpha\beta = k_{21}kel \quad \alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + kel$$

$$A_1 = \frac{(\alpha - k_{21})K_0}{(\alpha - \beta)\alpha V_1} \quad B_1 = \frac{(k_{21} - \beta)K_0}{(\alpha - \beta)\beta V_1}$$

Fig. 2 Modified three compartment model



C₁ : Concentration of drug in compartment No.1 at time t (maternal serum)
 C₂ : Concentration of drug in compartment No.2 at time t (cord serum)
 C₃ : Concentration of drug in compartment No.3 at time t (amniotic fluid)
 K₁₂, K₂₁ : Transfer rate constants between compartment No.1 and No.2
 K₂₃, K₃₂ : Transfer rate constants between compartment No.2 and No.3

$$C_2 = F_1 \{ A_2(1 - e^{-\alpha t}) + B_2(1 - e^{-\beta t}) + C_2(1 - e^{-K_{21}t}) \} \quad 0 \leq t \leq t_0$$

$$C_2 = F_1 \{ A_2(1 - e^{-\alpha t_0})e^{-\alpha(t-t_0)} + B_2(1 - e^{-\beta t_0})e^{-\beta(t-t_0)} + C_2(1 - e^{-K_{21}t_0})e^{-K_{21}(t-t_0)} \} \quad t \geq t_0$$

$$C_3 = F_2 \{ A_3(1 - e^{-\alpha t}) + B_3(1 - e^{-\beta t}) + C_3(1 - e^{-K_{32}t}) + D_3(1 - e^{-K_{32}t}) \} \quad 0 \leq t \leq t_0$$

$$C_3 = F_2 \{ A_3(1 - e^{-\alpha t_0})e^{-\alpha(t-t_0)} + B_3(1 - e^{-\beta t_0})e^{-\beta(t-t_0)} + C_3(1 - e^{-K_{32}t_0})e^{-K_{32}(t-t_0)} + D_3(1 - e^{-K_{32}t_0})e^{-K_{32}(t-t_0)} \} \quad t \geq t_0$$

F₁ : Apparent clearance ratio from compartment No.1 to compartment No.2
 F₂ : Apparent clearance ratio from compartment No.1 to compartment No.3

$$A_2 = A_1 \cdot \frac{K_{21}}{K_{21} - \alpha} \quad B_2 = B_1 \cdot \frac{K_{21}}{K_{21} - \beta} \quad C_2 = A_1 + B_1 - (A_2 + B_2)$$

$$A_3 = A_2 \cdot \frac{K_{32}}{K_{32} - \alpha} \quad B_3 = B_2 \cdot \frac{K_{32}}{K_{32} - \beta} \quad C_3 = C_2 \cdot \frac{K_{32}}{K_{32} - K_{21}} \quad D_3 = A_2 + B_2 + C_2 - (A_3 + B_3 + C_3)$$

5. 薬動力学的解析方法

母体静脈血清中薬剤濃度推移を Fig. 1 に示す Two compartment open model にて解析した。また、臍帯動・静脈血清及び羊水中薬剤濃度推移を Fig. 2 に示す Modified three compartment model にて、各々が第 2 及び第 3 コンパートメントに対応すると仮定して解析した¹⁾。

II. 成 績

Table 3 に BRL 28500 3.2 g 30 分点滴静注時における 30 症例の TIPC 及び CVA の母体血清、臍帯動・静脈血清及び羊水中濃度測定結果を示す。

30 症例の点滴終了時における母体血清中濃度は、TIPC 94.43~305.72 (mean \pm SD 229.59 \pm 46.57) μ g/ml, CVA 4.87~16.04 (mean \pm SD 10.26 \pm 3.30) μ g/ml

であった。TIPC/CVA 濃度比は 16.30~39.08 (mean \pm SD 23.87 \pm 6.49) であった。

母体血清中濃度は TIPC 及び CVA とともに点滴終了後よりすみやかに低下し、TIPC では 8.05 時間 (症例 22), CVA では 6.77 時間 (症例 19) 以後の検体において測定感度以下であった。TIPC 及び CVA とともに濃度測定が可能であった症例 1 から 18 までの各検体における TIPC/CVA 濃度比は 16.7~32.5 (mean \pm SD 23.3 \pm 4.4) であった。

臍帯動・静脈血清中濃度は TIPC 及び CVA とともに 0.93 時間 (症例 11) の検体に各々の最高値が認められ (臍帯動脈血清: TIPC 60.80 μ g/ml, CVA 3.22 μ g/ml, 臍帯静脈血清: TIPC 59.87 μ g/ml, CVA 3.56 μ g/ml), また母体血清中濃度が測定感度以下の症例の検体におい

Table 3 Concentration of TIPC and CVA in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after a 30 min. dripping intravenous administration of 3.2g BRL28500.

Case No.	Sampling time (hr)	Maternal serum		Umbilical arterial serum		Umbilical venous serum		Amniotic fluid		Maternal serum level at 30min.	
		TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA
1.K.H.	0.17	122.35	4.67	6.43	0.40	10.98	0.86	n.d.	n.d.	246.93	8.23
2.C.K.	0.23	159.47	7.30	9.84	1.04	13.71	1.56	n.d.	n.d.	240.95	13.04
3.K.Y.	0.30	114.81	3.53	11.06	0.68	15.92	0.91	n.d.	n.d.	173.17	4.87
4.S.Y.	0.33	124.98	5.71	14.08	1.06	18.72	1.46	n.d.	n.d.	94.43	4.99
5.C.M.	0.42	184.48	6.00	28.25	0.79	40.08	1.55	0.91	0.16	215.25	5.95
6.K.T.	0.48	296.20	12.45	19.41	1.30	25.43	1.88	n.d.	n.d.	296.20	12.45
7.Y.T.	0.50	282.39	9.46	39.47	1.89	51.06	3.26	0.99	0.15	282.39	9.46
8.C.K.	0.50	204.21	9.27	*	*	*	*	n.d.	n.d.	204.21	9.27
9.K.O.	0.50	305.72	12.35	38.31	1.71	45.31	2.63	0.78	0.15	305.72	12.35
10.M.S.	0.52	229.74	12.08	28.43	2.02	36.12	2.60	n.d.	n.d.	229.74	12.08
11.K.Y.	0.93	144.66	6.93	60.80	3.22	59.87	3.56	1.88	0.43	266.86	12.85
12.E.S.	1.15	114.13	6.44	44.58	3.16	44.55	3.40	*	*	254.97	15.64
13.K.T.	1.20	81.74	4.10	55.48	2.40	48.76	2.55	7.13	0.74	215.69	10.78
14.H.K.	2.63	30.52	1.18	45.39	1.52	41.55	1.50	38.80	2.67	226.13	8.76
15.E.M.	2.70	50.79	2.47	47.60	2.43	45.71	2.53	25.78	2.50	264.95	15.73
16.H.O.	2.77	28.00	1.30	31.79	1.42	31.66	1.26	10.82	2.52	187.86	8.93
17.H.K.	3.82	21.20	0.91	28.06	1.38	25.78	1.20	70.71	4.83	203.23	12.38
18.N.S.	5.30	7.20	0.43	16.00	0.62	15.41	0.66	9.98	0.86	260.90	13.72
19.R.O.	6.77	2.26	n.d.	8.38	0.15	7.02	0.15	22.94	1.44	191.05	5.31
20.H.M.	6.78	1.37	n.d.	4.88	0.12	4.06	0.10	26.46	1.52	199.51	6.90
21.Y.Y.	7.47	3.18	n.d.	9.84	0.30	9.58	0.26	*	*	292.51	12.78
22.Y.W.	8.05	n.d.	n.d.	6.34	0.27	5.05	0.18	19.59	1.17	283.54	16.04
23.K.M.	11.83	n.d.	n.d.	1.67	n.d.	1.85	n.d.	19.54	1.33	251.57	11.88
24.K.M.	12.15	n.d.	n.d.	2.01	n.d.	1.74	n.d.	22.56	1.08	214.75	11.93
25.T.S.	12.25	n.d.	n.d.	1.48	n.d.	1.56	n.d.	11.31	1.05	185.71	8.38
26.R.K.	16.20	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	11.89	0.69	241.14	11.77
27.N.K.	18.18	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	5.66	0.12	244.13	7.98
28.H.H.	21.95	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	5.42	0.28	229.99	11.30
29.S.T.	22.52	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	12.50	0.18	243.05	6.22
30.H.K.	24.43	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2.03	n.d.	141.07	5.85
mean \pm SD										229.59 \pm 46.57	10.26 \pm 3.30

ても TIPC では 12.25 時間 (症例 25), CVA では 8.05 時間 (症例 22) まで測定可能であった。

臍帯動脈血清及び臍帯静脈血清中の濃度は TIPC 及び CVA とともに同一症例の検体間で著明な差を認めなかったが、投与開始後 TIPC では約 1 時間, CVA では約 2.5 時間までの検体では臍帯静脈血清中濃度が臍帯動脈血清中濃度よりやや高い, またそれ以後の検体では臍帯静脈血清中濃度が臍帯動脈血清中濃度よりやや低い傾向が認められた。

TIPC 及び CVA とともに濃度測定が可能であった臍帯動・静脈血清 42 検体の TIPC/CVA 濃度比は 8.8~55.9 (mean±SD 22.5±10.3) であった。

羊水濃度は TIPC 及び CVA とともに投与開始後 20 分 (0.33 hr) までの検体では測定感度以下であり, 25 分 (0.42 hr) の検体より測定可能となったが, 25 分から 31 分 (0.52 hr) までの 6 検体中 3 検体において測定感度以下であった。3.82 時間 (症例 17) の検体において TIPC 及び CVA とともに最高濃度値 (TIPC 70.71 $\mu\text{g/ml}$, CVA 4.83 $\mu\text{g/ml}$) が測定され, 以後の検体では時間の経過とともに TIPC 及び CVA の濃度は母体及び臍帯血清中の濃度推移に比べ緩やかに低下し, TIPC では 24.43 時間 (症例 30) の検体で 2.03 $\mu\text{g/ml}$, CVA では 22.52 時間 (症例 29) の検体で 0.18 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が測定された。

TIPC 及び CVA とともに濃度測定が可能であった羊水 20 検体の TIPC/CVA 濃度比は 4.3~69.4 (mean±SD 16.8±15.5) であった。

母体血清, 臍帯血清及び羊水中の TIPC 濃度の実測値プロットと各部位における濃度時間シミュレーション・カーブを Fig. 3 に, CVA 濃度の実測値プロットと各部位における濃度時間シミュレーション・カーブを Fig. 4 に示す。また, 薬動学的解析にて得られた諸定数を Table 4 に示す。

TIPC は母体血清中においては点滴開始後 30 分, 即ち点滴終了時に 231 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度値 (C_{\max}) に達し, 以後半減期 ($t_{1/2}$) 1.15 時間ですみやかに消失する。臍帯血清中においては母体血清中より 59 分遅れて, 点滴開始後 1 時間 29 分に 60.9 $\mu\text{g/ml}$ の C_{\max} に達し, 1 時間 55 分以後は母体血清中濃度よりやや高濃度で母体血清中と同様に半減期 1.15 時間ですみやかに消失する。羊水中においては徐々に増加し, 点滴開始後 3 時間 10 分以後は母体血清中濃度より, また 4 時間 3 分以後は臍帯血清中濃度より高濃度となり, 5 時間 5 分に 31.1 $\mu\text{g/ml}$ の C_{\max} に達し, 以後半減期 5.16 時間で緩やかに消失する。

CVA は母体血清中においては点滴開始後 30 分, 即ち

Fig. 3 TIPC concentration data and simulated curves in maternal serum, cord serum and amniotic fluid after a 30 min. dripping administration of 3.2 g BRL 28500

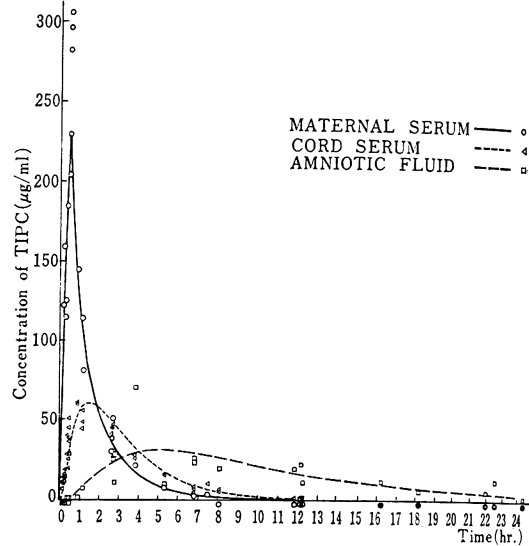
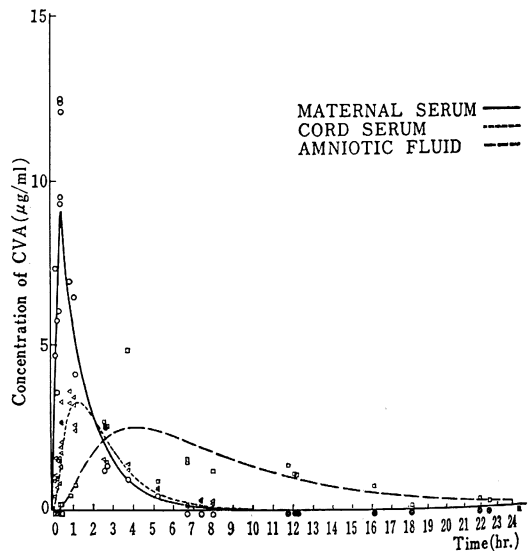


Fig. 4 CVA concentration data and simulated curves in maternal serum, cord serum and amniotic fluid after a 30 min. dripping administration of 3.2 g BRL 28500



点滴終了時に 9.02 $\mu\text{g/ml}$ の C_{\max} に達し, 以後半減期 1.05 時間ですみやかに消失する。臍帯血清中においては母体血清中より 49 分遅れて, 点滴開始後 1 時間 19 分に 3.26 $\mu\text{g/ml}$ の C_{\max} に達し, 2 時間 12 分以後は母体血清中濃度よりやや高濃度で母体血清中と同様に半

Table 4 Pharmacokinetic parameters obtained from the concentration of TIPC and CVA in maternal serum, cord serum and amniotic fluid

		TIPC	CVA
Maternal serum	A ₁ ($\mu\text{g/ml}$)	144	0.917
	B ₁ ($\mu\text{g/ml}$)	498	29.0
	α (h^{-1})	2.41	6.69
	β (h^{-1})	0.602	0.659
	V ₁ (l)	9.25	15.9
	Vd(l)	15.5	20.3
	Cr(l/h)	9.33	13.4
	t _{1/2} (h)	1.15	1.05
	T _{max} (h)	0.5	0.5
	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	231	9.02
	AUC($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	321	14.9
Cord serum	A ₂ ($\mu\text{g/ml}$)	-54.3	- 0.204
	B ₂ ($\mu\text{g/ml}$)	5,740	63.1
	C ₂ ($\mu\text{g/ml}$)	-5,050	- 33.0
	K ₂₁ (h^{-1})	0.659	1.22
	F ₁	0.749	0.684
	t _{1/2} (h)	1.15	1.05
	T _{max} (h)	1.48	1.31
	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	60.9	3.26
	AUC($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	241	10.2
	Amniotic fluid	A ₃ ($\mu\text{g/ml}$)	3.20
B ₃ ($\mu\text{g/ml}$)		-1,650	- 19.6
C ₃ ($\mu\text{g/ml}$)		1,290	4.85
D ₃ ($\mu\text{g/ml}$)		998	44.6
K ₃₂ (h^{-1})		0.134	0.156
F ₂		1.22	1.73
t _{1/2} (h)		5.16	4.43
T _{max} (h)		5.08	4.14
C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)		31.1	2.48
AUC($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)		391	26.0

減期 1.05 時間ですみやかに消失する。羊水中においては TIPC と同様に徐々に増加し、点滴開始後 2 時間 35 分以後は臍帯血清中濃度より、また 2 時間 42 分以後は臍帯血清中濃度より高濃度となり、4 時間 8 分に 2.48 $\mu\text{g/ml}$ の C_{max} に達し、以後半減期 4.43 時間で緩やかに消失する。

TIPC 及び CVA の母体血清中、臍帯血清中及び羊水中での時間濃度推移は両剤の各部位における半減期が近似するため、ほぼ並行している。また TIPC 濃度は母体血清中で 3.2 時間、臍帯血清中で 4.0 時間及び羊水中で 5.5 時間に渡って 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を持続し、CVA 濃度は母体血清中で 2.5 時間、臍帯血清中で 2.3 時間及び羊水中で 4.5 時間に渡って 2 $\mu\text{g/ml}$ 以上持続する (Fig. 5, Fig. 6, Fig. 7)。

母体から胎児及び羊水への移行率は AUC 比からみると TIPC でそれぞれ 0.75 と 1.22, CVA でそれぞれ 0.68 と 1.74 であり、また C_{max} 比からみると TIPC で

それぞれ 0.26 と 0.13, CVA でそれぞれ 0.36 と 0.27 であった。

III. 考 察

BRL 28500 は CVA と TIPC を 1 : 15 の比率で配合した注射用抗生物質製剤であるが、母体血清、臍帯血清及び羊水中での両剤の濃度比は各々 23.3, 22.5 及び 16.8 であった。これはおそらく両剤の生体内における分布容量の差によると考えられる。

TIPC 及び CVA の母体から胎児及び羊水への移行率は近似し、また各部位における両剤の半減期が近似するため、母体血清中、臍帯血清中及び羊水中での両剤の時間濃度推移はほぼ並行している。TIPC 濃度は母体血清中で 3.2 時間、臍帯血清中で 4.0 時間及び羊水中で 5.5 時間に渡って 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を持続し、CVA 濃度は母体血清中で 2.5 時間、臍帯血清中で 2.3 時間及び羊水中で 4.5 時間に渡って 2 $\mu\text{g/ml}$ 以上を持続する。これらの成績は「CVA の十分な β -lactamase 阻害効果を得た

Fig. 5 Time-concentration curve of TIPC and CVA in maternal serum

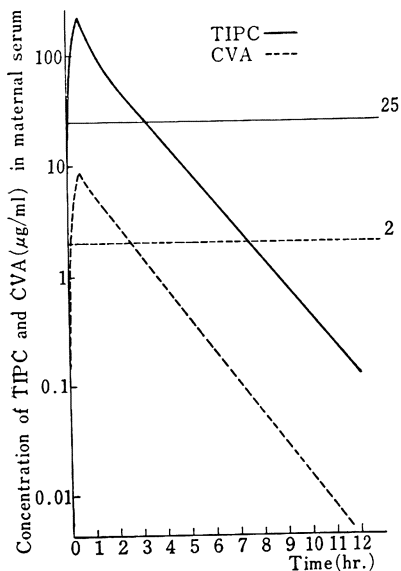


Fig. 6 Time-concentration curve of TIPC and CVA in cord serum

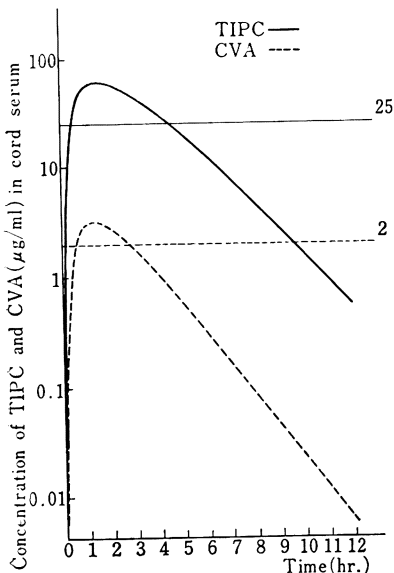
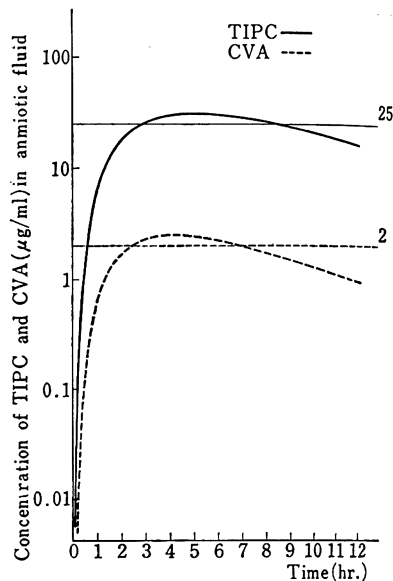


Fig. 7 Time-concentration curve of TIPC and CVA in amniotic fluid



めには 2.0~2.5 µg/ml の濃度を 1~2 時間持続させる必要がある²⁾ という条件を満たしている。

TIPC 耐性の *Enterobacteriaceae* の *in vitro* の試験では臨床効果的な相乗作用を得るために CVA は 1 ml 中に 5~10 µg 必要であることを示唆する報告³⁾もあり、また臨床分離菌株に対する感受性分布においても CVA の添加量 2 µg/ml と 10 µg/ml とで差が認められ²⁾、CVA の配合量を増加することにより臨床効果がさらに増強されると推測される。

文 献

- 1) MIZUTA, E. & A. TSUBOTANI: A pharmacokinetic model for simulating drug concentrations in tissues or fluids and its application to antibiotics. *Chem. Pharm. Bull.* 33: 2974~2982, 1985
- 2) 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
- 3) PAISLEY, J. W. & J. A. WASHINGTON II: Combined activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin-resistant, Gram-Negative bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14 (2): 224~227, 1978

PHARMACOKINETIC STUDIES ON BRL 28500
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)
IN THE OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL FIELD

MOTOKI HAYASAKI, TOSHIYA ITO, KAZUTOSHI MATSUNAMI,

YASUHIRO TAKATA, KUNIHICO ITO and KATSUMI NODA

Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University, School of Medicine

YOSHITAKA BABA

Department of Obstetrics and Gynecology, Mino General Hospital

HISAO YAMAGUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Yoro Chuo General Hospital

BRL 28500, a formulation containing 3 g ticarcillin and 200 mg clavulanic acid, was intravenously administered over 30 minutes to pregnant women and the components were determined in maternal blood, umbilical cord blood and amniotic fluid. Pharmacokinetic analysis of each component was performed in terms of drug transfer from mother to child or amniotic fluid.

The transfer ratio of each component between mother and child was almost same as that between mother and amniotic fluid. Ticarcillin and clavulanic acid had similar biological half lives in the serum concentration-time profiles and showed similar pharmacokinetic patterns in maternal blood, umbilical cord blood and amniotic fluid.

The concentrations of ticarcillin and clavulanic acid were detectable for 3.2 and 2.5 hours in maternal blood, 4.0 and 2.3 hours in cord blood and 5.5 and 4.5 hours in amniotic fluid, respectively. Concentrations exceeding $2 \mu\text{g/ml}$ of each component was detected.

The above results suggested that BRL 28500 could be expected to be useful in the treatment of infections during the perinatal period.