

腎機能障害時における Cefotiam の血中および排泄動態に関する研究

大川 光 央・岡 所 明・平 野 章 治

田 谷 正・黒 田 恭 一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

(主任：黒田恭一教授)

(昭和 54 年 2 月 8 日受付)

cefotiam (CTM) は、新しい合成セファロスポリン系抗生剤であるが、本剤 500 mg を種々の程度の腎機能を有する 11 例に筋注した際の血中および尿中濃度を測定し、薬動学的解析は one-compartment open model に従った。なお腎機能の指標としては、24 時間内因性クレアチンクリアランスを用いた。その結果、以下の結論を得た。1) 血中濃度は腎機能の低下に伴い上昇した。2) 腎機能正常者の血中濃度半減期は平均 1.0 時間と計算され、腎機能の低下に伴い延長した。3) 腎機能正常者の筋注後 6 時間までの累積尿中回収率は平均 44.8% で、腎機能の低下に伴い減少した。4) 腎機能と分布容積との間には有意の相関関係が認められた。5) 腎機能と血清クリアランスとの間には有意の相関関係が認められた。

はじめに

cefotiam (CTM) は、本邦で開発された新しい合成セファロスポリン系抗生剤で (Fig. 1), グラム陽性および陰性菌、ことにグラム陰性菌に強い抗菌力を有するとされている。また本剤は筋注、静注により高い血中濃度が得られ、生体内でほとんど代謝を受けずに活性型のまま主として腎を介して尿中へ排泄されると報告されている^{1,2)}。

本剤のような腎を主な排泄経路とする薬剤の動態は、腎機能障害を有する患者では、その障害程度により変化することはよく知られている。感染症の治療に際して、投与する薬剤の原因菌に対する抗菌力とともに、その動態を把握していることは重要であり、また副作用予防策にもつながるわけである。われわれは CTM の腎機能障害時における血中ならびに排泄動態について検討したので、その成績を報告する。

研究方法

1. 対象

対象は、種々の程度の腎機能を有する 11 例 (男子 5 例, 女子 6 例) で、年齢は 36~86 才に分布し平均 59.0 才であった。各症例の性, 年齢, 体重, 腎機能および腎機能障害を来した疾患名を一括して示すと Table 1 のとおりになる。腎機能の指標としては、24 時間内因性クレアチンクリアランス (以下 Ccr) を用いた。また 11 例を腎機能障害程度により、Ccr 90 ml/min 以上 3 例 (group I), 90 未満 30 ml/min 以上 4 例 (group II), 30 ml/min 未満 4 例 (group III) に分け、group 別検

討に供した。

2. 投与および採血, 採尿方法

CTM 500 mg 筋注後、30 分、1, 2, 4, 6 時間目に末梢静脈血を採取し、また 0~2, 2~4, 4~6 時間までの採尿を行った。残尿の認められる症例は、導尿により採尿した。採血後分離された血清および尿検体は、測定まで -20°C にて保存した。

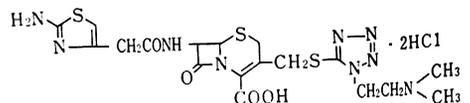
3. 濃度測定

CTM の血中 (測定は血清について行った) および尿中濃度の測定は、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層平板カッ法で行い、標準希釈液の調整には、血中濃度は Moni-trol I, 尿中濃度は 0.1M 磷酸緩衝液 (pH7.0) を用いた。

4. 薬動学的パラメータ

CTM 筋注後の血中濃度の薬動学的解析は、JEC-6 Spectrum Computer を用い、各定数の最適値を最大傾斜法により求めるプログラム³⁾にて one-compartment

Fig. 1 Chemical structure of cefotiam



7 β-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[[[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-ceph-3-em-4-carboxylic acid, dihydrochloride

Table 1 Characteristics of patients

No.	Sex	Age	Weight (kg)	Ccr (ml/min)	Diagnosis
1.	F	54	42	110.1	Ureteral stone
2.	M	46	54	103.7	Ureteral stone
3.	M	72	52	100.7	Benign prostatic hypertrophy
Mean		57.3	49.3	104.8	
S. E.		7.7	3.7	2.8	
4.	F	51	51	74.4	Chronic pyelonephritis
5.	F	65	41	72.2	Bladder tumor
6.	M	86	40	46.8	Benign prostatic hypertrophy
7.	M	74	44	45.6	Benign prostatic hypertrophy
Mean		69.0	44.0	59.8	
S. E.		7.4	2.5	7.8	
8.	M	70	47	29.9	Nephrosclerosis
9.	F	44	50	13.2	Neurogenic bladder
10.	F	51	52	8.5	Chronic pyelonephritis
11.	F	36	56	6.5	Chronic glomerulonephritis
Mean		50.3	51.3	14.5	
S. E.		7.3	1.9	5.3	

open model に従って行った。なお使用したのは次式である。

$$C = \frac{ka}{ka - kel} \cdot \frac{D}{V_d} (e^{-kel \cdot t} - e^{-ka \cdot t}) \quad (1)$$

ただし C: 血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)
 ka: 吸収速度定数 (hr^{-1})
 kel: 消失速度定数 (hr^{-1})
 D: 投与量 (mg)
 V_d : 分布容積 (L)
 t: 投与後時間 (hr)

上式から得られた薬動学的パラメータを用いて、さらに次の各式から他の薬動学的パラメータを求めた。

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{kel} \quad (2)$$

ただし, $t_{1/2}$: 血中濃度半減期 (hr)

$$t_{\max} = \frac{\ln ka - \ln kel}{ka - kel} \quad (3)$$

ただし, t_{\max} : 最高血中濃度到達時間 (hr)

$$C_{\max} = \frac{ka}{ka - kel} \cdot \frac{D}{V_d} (e^{-kel \cdot t_{\max}} - e^{-ka \cdot t_{\max}}) \quad (4)$$

ただし, C_{\max} : 最高血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

$$Scl = kel \cdot V_d \times \frac{1000}{60} \quad (5)$$

ただし, Scl: 血清クリアランス (ml/min)

$$AUC = \frac{D}{kel \cdot V_d} \quad (6)$$

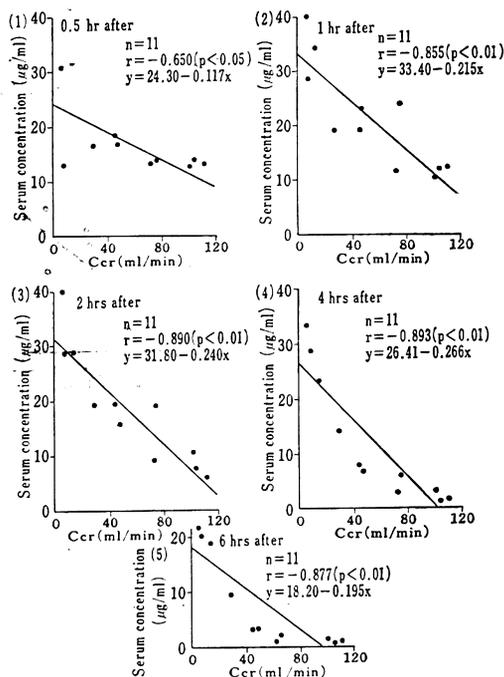
ただし, AUC: 血中濃度濃曲線下面積 ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$)

研究成績

1. 腎機能 (Ccr) と血中濃度

Ccr と血中濃度との関係について、各採血時間毎の成績をまとめると Fig. 2 のとおりになる。すなわち両者間

Fig. 2 Correlation between Ccr and serum levels of CTM after intramuscular administration of 500 mg



には、いずれの採血時間においても有意の負の相関関係が認められた (30 分値 $p < 0.05$, 1 時間値 $p < 0.01$, 2 時間値 $p < 0.01$, 4 時間値 $p < 0.01$, 6 時間値 $p < 0.01$)。

次に血中濃度の推移を group I~III の各 group 毎の平均値をまとめ、片対数グラフ上にプロットすると Fig. 3 のとおりになる。最高血中濃度は、group I では 30 分後、group II および III では 1 時間後に認められた。すなわち group I~III の各採血時間毎の血中濃度は、30 分値はそれぞれ 13.5 ± 0.3 , 15.7 ± 1.2 , $23.2 \pm 4.8 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.E., 以下同じ), 1 時間値はそれぞれ

11.8 ± 0.6 , 19.6 ± 2.8 , $30.6 \pm 4.5 \mu\text{g/ml}$, 2 時間値はそれぞれ 8.0 ± 1.4 , 15.9 ± 2.5 , $29.0 \pm 4.3 \mu\text{g/ml}$, 4 時間値はそれぞれ 1.9 ± 0.6 , 5.8 ± 1.1 , $24.8 \pm 4.2 \mu\text{g/ml}$, 6 時間値はそれぞれ 0.5 ± 0.3 , 2.3 ± 0.5 , $17.5 \pm 2.8 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. 腎機能 (Ccr) と尿中排泄

Ccr と尿中排泄量との関係について、各採尿時間毎の成績をまとめると Fig. 4 のとおりになる。なお尿中排泄量は各採尿時間までの累積尿中回収率で示してある。両者間には、いずれの採尿時間においても有意の相関関係が認められた (0~2 時間値 $p < 0.01$, 0~4 時間値 $p < 0.01$, 0~6 時間値 $p < 0.01$)。

次に尿中排泄量の推移を group I~III の各 group 毎の平均値でまとめ、図示すると Fig. 5 のとおりになる。group I の 6 時間までの累積尿中回収率は $44.8 \pm 5.3\%$ で、腎機能の低下とともに尿中排泄量は低下し、group II および III の 6 時間までの累積尿中回収率はそれぞれ 30.2 ± 9.7 , $13.5 \pm 5.3\%$ であった。

なお尿中濃度は、当然のことながら尿量による影響を受けるが、各 group 毎の 0~2, 2~4, 4~6 時間値は、group I ではそれぞれ 1013.3 ± 485.3 , 290.8 ± 85.5 , $108.5 \pm 52.6 \mu\text{g/ml}$, group II ではそれぞれ 660.2 ± 224.6 , 526.6 ± 164.1 , $461.8 \pm 247.7 \mu\text{g/ml}$, group III ではそれぞれ 376.4 ± 170.6 , 339.0 ± 133.2 , $338.7 \pm 152.9 \mu\text{g/ml}$ であった。

3. 薬動学的パラメータ

CTM 筋注後の薬動学的パラメータをまとめると Table 2 のとおりになる。

1) 腎機能 (Ccr) と消失速度定数 (kel) および血中濃度半減期 ($t_{1/2}$)

Ccr と kel との関係を図示すると Fig. 6 のとおりになり、両者間には有意の相関関係が認められ ($p < 0.01$)、回帰直線方程式

Fig. 3 Serum levels of CTM after intramuscular administration of 500 mg in patients with normal and impaired renal function

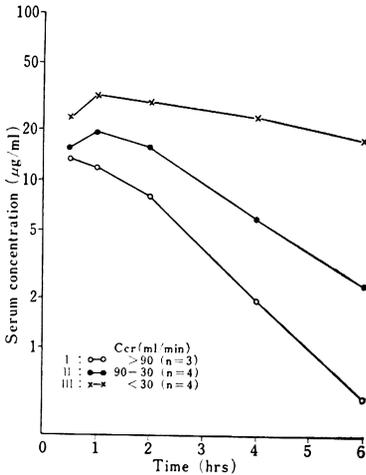


Fig. 4 Correlation between Ccr and urinary excretion of CTM after intramuscular administration of 500 mg

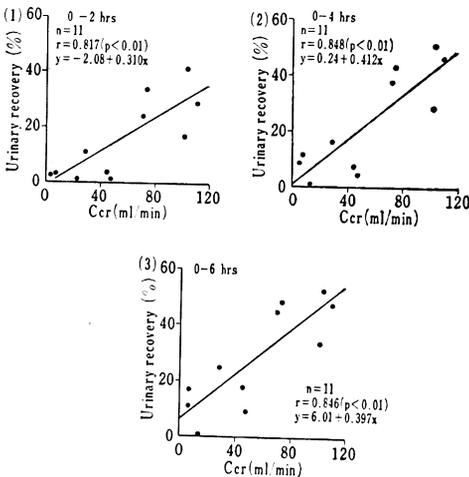


Fig. 5 Urinary excretion of CTM after intramuscular administration of 500 mg in patients with normal and impaired renal function

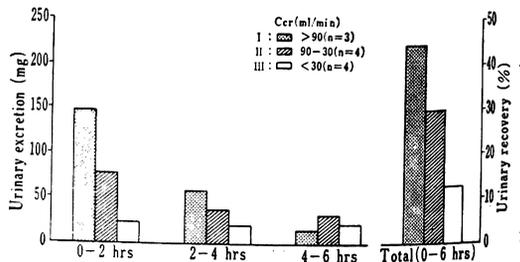


Table 2 Pharmacokinetic parameters of CTM after intramuscular administration of 500 mg

No.	Ccr (ml/min)	ka (hr ⁻¹)	kel (hr ⁻¹)	t 1/2 (hr)	C _{max} (μg/ml)	t _{max} (hr)	V _d (L)	Serum clearance (ml/min)	AUC _{0-∞} (μg/ml)· (hr)
1.	110.1	3.12	0.770	0.90	13.9	0.59	22.8	293	28.5
2.	103.7	2.14	0.928	0.75	14.1	0.68	18.7	288	28.9
3.	100.7	2.62	0.510	1.36	13.0	0.77	25.8	219	38.0
Mean	104.8	2.63	0.736	1.00	13.7	0.68	22.4	266.7	31.8
S.E.	2.8	0.28	0.122	0.18	0.3	0.02	2.1	28.9	3.1
4.	74.4	2.05	0.552	1.26	24.3	1.13	12.7	117	71.3
5.	72.2	3.11	0.533	1.30	13.5	0.68	25.8	229	36.4
6.	46.8	2.33	0.427	1.62	19.8	0.96	17.2	123	68.0
7.	45.6	1.70	0.502	1.38	23.8	1.07	12.6	106	78.9
Mean	59.8	2.30	0.504	1.39	20.4	0.96	17.1	143.8	63.7
S.E.	7.8	0.30	0.028	0.08	2.5	0.10	3.1	28.6	9.4
8.	29.9	2.25	0.179	3.86	20.3	1.22	19.7	59.0	141
9.	13.2	5.09	0.120	5.78	33.5	0.78	13.6	27.3	306
10.	8.5	1.91	0.116	5.98	31.1	1.81	13.4	25.9	321
11.	6.5	1.77	0.165	4.20	42.4	1.48	9.2	25.4	328
Mean	14.5	2.76	0.145	4.96	31.8	1.32	14.0	34.4	274.0
S.E.	5.3	0.79	0.016	0.54	4.5	0.22	2.2	8.2	44.6

Ccr : Creatinine clearance

ka : Absorption rate constant

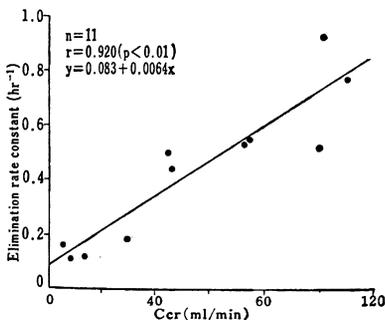
kel : Elimination rate constant

t 1/2 : Half-life

C_{max} : Maximum concentration in serumt_{max} : Time to maximum concentration in serumV_d : Distribution volume

AUC : Area under the serum concentration curve

Fig. 6 Correlation between Ccr and elimination rate constant of CTM after intramuscular administration of 500 mg

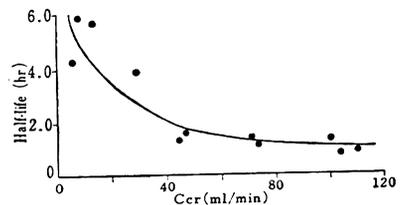


$$kel = 0.083 + 0.0064 \cdot Ccr \quad (7)$$

が得られた。

次に Ccr と t 1/2 との関係を図示すると Fig. 7 のとおりになり、両者間には双曲線の関係が認められた。す

Fig. 7 Correlation between Ccr and half-life of CTM after intramuscular administration of 500 mg



なわち group I の t 1/2 は 1.00 ± 0.18 時間で、腎機能の低下とともに双曲線的に延長し、group II および III の t 1/2 はそれぞれ 1.39 ± 0.08, 4.96 ± 0.54 時間であった。

2) 腎機能 (Ccr) と最高血中濃度 (C_{max})

Ccr と C_{max} との関係を図示すると Fig. 8 のとおりになり、両者間には有意の負の相関関係が認められた

Fig. 8 Correlation between Ccr and maximum concentration of CTM in serum after intramuscular administration of 500 mg

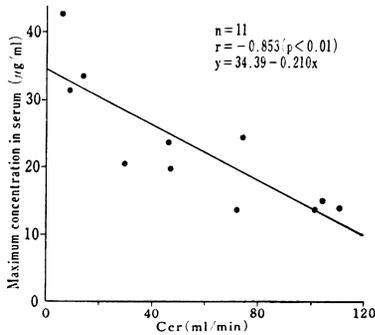


Fig. 9 Correlation between Ccr and time to maximum concentration of CTM in serum after intramuscular administration of 500 mg

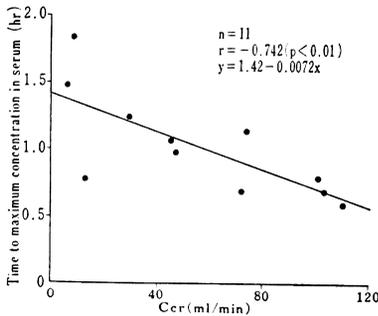
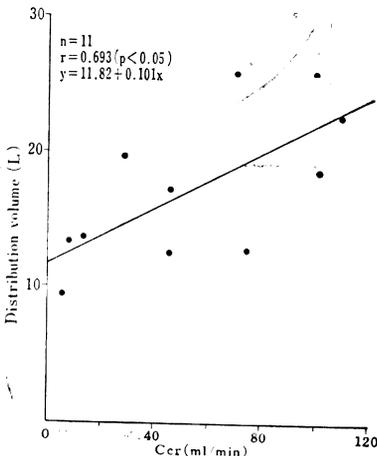


Fig. 10 Correlation between Ccr and distribution volume of CTM after intramuscular administration of 500 mg



($p<0.01$).

3) 腎機能 (Ccr) と最高血中濃度到達時間 (t_{max})

Ccr と t_{max} との関係を図示すると Fig. 9 のとおりになり、両者間には有意の負の相関関係が認められた ($p<0.01$).

4) 腎機能 (Ccr) と分布容積 (V_d)

Ccr と V_d との関係を図示すると Fig. 10 のとおりになり、両者間には有意の相関関係が認められた ($p<0.05$).

5) 腎機能 (Ccr) と血清クリアランス (Scl)

Ccr と Scl との関係を図示すると Fig. 11 のとおりになり、両者間には有意の相関関係が認められた ($p<0.01$).

6) 腎機能 (Ccr) と血中濃度曲線下面積 (AUC)

Ccr と AUC との関係を図示すると Fig. 12 のとおりになり、両者間には有意の負の相関関係が認められた ($p<0.01$).

そのほか腎機能 (Ccr) と吸収速度定数 (ka) との関係についても検討したが、両者間には有意の関係は認められなかった。

Fig. 11 Correlation between Ccr and serum clearance of CTM after intramuscular administration of 500 mg

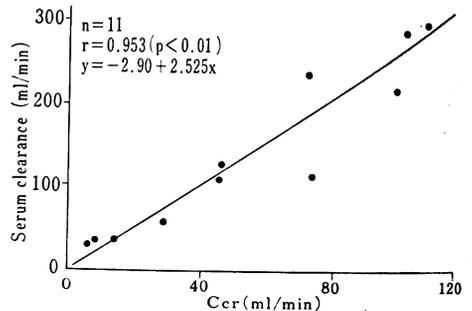
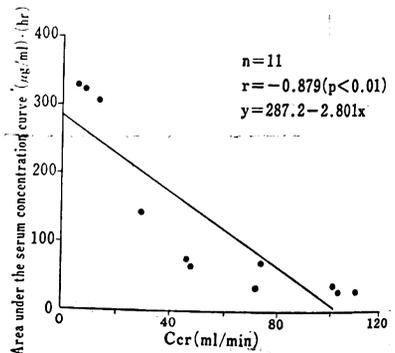


Fig. 12 Correlation between Ccr and area under the serum concentration curve (0- ∞) of CTM after intramuscular administration of 500 mg



考 察

CTM は、新しい合成セファロスポリン系抗生剤で、注射剤である。

今回われわれは、Ccr を腎機能の指標とした種々の程度の腎機能を有する 11 例を対象として、CTM 500 mg 筋注後の血中および尿中濃度を 6 時間まで経時的に測定した。また測定値を one-compartment open model に従って computer 解析し、各種薬動学的パラメータを求め、腎機能障害が本剤の動態におよぼす影響について検討した。

今回著者は、薬動学的解析を one-compartment open model に従って行った。Fig. 13 は、筋注時の one-compartment open model を示したものである。まず筋注された薬剤は筋肉内に pool される。筋肉内に pool された薬剤は吸収速度定数 (ka) に従って生体の分布容積 (V_d) 内へ移行する。薬剤の生体からの消失は、代謝による不活化をも含めたすべての排泄経路を介して消失速度定数 (kel) に従って行われる。この model では、血管内と血管外との薬剤の濃度差を無視するなど単純すぎるきらいがあり、ことに one-shot 静注時には実際の生体における薬剤の分布を正確に表わしえないとの指摘もある^{4,5)}。しかし、本剤の筋注時における血管内と血管外との濃度変化は近似しているものと考えられ、今回の解析は one-compartment open model に従った。

腎機能の指標としては、24 時間内因性クレアチニンクリアランス (Ccr) を用いた。なお腎機能障害を来した原因疾患は、対象が主として泌尿器科入院患者であることから、いわゆる obstructive nephropathy が多く、また症例 11 は血液透析施行中の患者であった。

CTM 筋注後の血中濃度は、group I すなわち腎機能正常例では 30 分後、group II および III では 1 時間後に peak が認められた。なお Ccr と C_{max} との関係について検討すると、両者間には有意の負の相関関係が認められた。最高血中濃度の時間的ずれについても、Ccr と t_{max} との関係について検討すると、腎機能の低下に伴い t_{max} は延長するという有意の相関関係が認められた。また最高血中濃度以降の血中濃度は、腎機能の低下に伴い遷延化した。これらの傾向は、 ka が腎機能障害による影響を受けず、 kel が腎機能の低下に伴い小さく

なるという関係に由来するもので、Ccr と AUC との関係からも明らかである。以上から当然のことながら腎機能の低下に伴い CTM の $t_{1/2}$ は延長した。

従来から報告されている腎機能正常者における他のセファロスポリン系抗生剤の $t_{1/2}$ は、報告者により多少異なるが、cephalothin (CET) 0.6 時間、cefazolin (CEZ) 1.8 時間、cephaloridine (CER) 0.6~1.5 時間、cephapirin (CEPR) 0.7 時間、cephacetrile (CEC) 1.3 時間程度と考えられており⁵⁻⁷⁾、また最近開発されたセファロスポリン系抗生剤についての著者らの得ている $t_{1/2}$ は、ceftezole (CTZ) 0.7 時間⁸⁾、cefsulodin (CFS) 1.3 時間⁹⁾、cefamandole (CMD) 0.5 時間¹⁰⁾、cefmetazole (CMZ) 0.9 時間¹¹⁾であり、本剤の $t_{1/2}$ 1.0 時間はほぼその中間に位置すると考えられる。

腎機能正常者の CTM の V_d は平均 22.4 L と計算され、体重あたりの割合でみると平均 45.4% となり、CEZ より大きい値を示した^{5,6,12)}。また腎機能の低下に伴い V_d が小さくなる傾向が認められた。CRAIG ら⁹⁾は、腎機能と CEZ の V_d との関係を蛋白結合率との関連で論じているが、CTM の蛋白結合率は約 40% と CEZ の 1/2 以下であり¹⁾、その影響は少ないものと考えられるが、その詳細については今後に残された問題といえよう。

腎機能と本剤の血清クリアランスとの間には、有意の相関関係が認められた。腎機能障害患者への本剤投与時の腎機能の指標として、Ccr を用いることの有用性が確認されたと考えられる。

本剤の尿中排泄量を筋注後 6 時間までの累積尿中回収率でみると、腎機能正常例では平均 44.8% と他報告に比しやや低値を示した¹⁾。また回収率は腎機能の低下に伴い低下し、group III での 6 時間までの累積尿中回収率は平均 13.5% であった。なお症例 9 (Ccr 13.2 ml/min) の尿中濃度は、いずれの採尿時間でも測定限界以下であったが、筋注後 6 時間までの尿量が 625 ml と多く、これに排泄量の低下が加わったための結果と推測され、実際には若干の尿中排泄量があったものと考えられる。

DETLI ら¹³⁾は、腎機能障害患者の kel は腎性消失速度定数 (k_r) に依存し、かつ k_r は Ccr に比例するとの考え方¹⁴⁾に立ち、腎外性消失速度定数 (k_{nr}) との間に次の関係が成立するとしている。

$$kel = k_{nr} + k_r = k_{nr} + \alpha \cdot Ccr \quad (8)$$

CTM についても (7) 式に示すような直線関係が認められた。なお (7) 式から、CTM の k_{nr} は 0.083 となる。また腎機能正常者の消失速度定数 (k_N) は Ccr 90 ml/min を正常値として計算すると 0.66 となり、

Fig. 13 One-compartment open model system after intramuscular administration



DETTLI^{15),16)}の報告による他のセファロスポリン系抗生剤の k_N と比較すると、CEZより大きく、CETより小さく、ほぼその中間に位置すると考えられる。またDETTLI^{15),16)}は、消失速度定数比(Q)を次式として表わした。

$$Q = \frac{kel}{k_N} = Q_0 + \frac{\alpha}{k_N} \cdot Ccr$$

上式から Q_0 は無機能腎患者の消失速度定数比を表わすとともに、腎機能正常者の腎外性消失率をも意味している。CTMの Q_0 は0.13となるが、DETTLI^{15),16)}の報告による他のセファロスポリン系抗生剤の Q_0 は、CET 0.04, CEZ 0.06, CER 0.08, CEC 0.04, CEX 0.04となっている。すなわち本剤は既存のセファロスポリン系抗生剤に比し、やや腎外性消失率が大きいことが考えられた。

以上述べたようにCTMは、腎機能によりその動態が大きく影響を受けるため、血中濃度の上昇に伴う副作用の発現を防止し、かつ有効血中濃度を維持するための投与方法の調節が必要となる。WELLINGら¹⁷⁾は、次の3つの投与方法をあげている。

1. 腎機能正常者と等しい投与量を用い、投与間隔を延長する方法。

2. 腎機能正常者と等しい投与間隔とし、投与量を減少させる方法。

3. 腎機能正常者の1/2の投与量を用い、投与間隔を薬剤の $t_{1/2}$ とする方法。

第3法はKUNIN¹⁸⁾により提唱されたものであるが、WELLINGら¹⁷⁾も指摘しているとおりすべての薬剤に当てはまらない欠点を有する。それぞれの投与方法の詳細は原著にゆずるとして、本剤にとってどの投与方法が適しているか、あるいは他に方法を求めるべきかについては、今後種々の面からの詳細な検討を要しよう。

稿を終るにあたり、無鶴共済病院泌尿器科医長 小坂哲志博士ならびに武田薬品工業株式会社 水田栄治研究員の御協力に感謝いたします。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムI, SCE-963, 1978, 東京
- 2) 大川光央, 岡所明, 平野章治, 田谷正, 黒田恭一: 尿路性器感染症に対するCefotiam (SCE-963)の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 27 (S-3): S 525~S 533, 1979
- 3) 大内田明, 水田栄治, 島高: 電子計算機による薬物の血中濃度曲線のシミュレーション. *J. Takeda Res. Lab.* 32: 522~531, 1973
- 4) 滝本昌俊, 吉岡一: 抗生物質のPharmacokineticsについて(第1報). *Chemotherapy* 24: 1585~1591, 1976
- 5) NIGHTINGALE, C. H.; D. S. GREENE & R. QUINTILIANI: Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. *J. Pharm. Sci.* 64: 1899~1927, 1975
- 6) CRAIG, W. A.; P. G. WELLING, T. C. JACKSON & C. M. KUNIN: Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency. *J. Infect. Dis.* 128 (Suppl.): S 347~S 353, 1973
- 7) LEVISON, M. E.; S. P. LEVISON, K. RIES & D. KAYE: Pharmacology of cefazolin in patients with normal and abnormal renal function. *J. Infect. Dis.* 128 (Suppl.): S 354~S 357, 1978
- 8) 大川光央, 竹前克朗, 島村正喜, 岡所明, 平野章治, 中下英之助, 黒田恭一: 腎機能障害時におけるCeftazoleの血中および排泄動態について. *Chemotherapy* 26: 317~323, 1978
- 9) 大川光央, 竹前克朗, 岡所明, 平野章治, 中下英之助, 内藤克輔, 黒田恭一: 緑膿菌による複雑性尿路感染症に対するCefsulodin (SCE-129)の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 27(S-2): S 317~S 324, 1979
- 10) 大川光央, 川口正一, 折戸松男, 岡所明, 平野章治, 黒田恭一: 尿路性器感染症に対するCefamandoleの基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 投稿中
- 11) 大川光央, 折戸松男, 管田敏明, 島村正喜, 沢木勝, 中下英之助, 黒田恭一: 腎機能障害時におけるCefmetazole (CS-1170)の血中および排泄動態に関する研究. *Chemotherapy* 27: 78~86, 1979
- 12) CZERWINSKI, A. W.; J. A. PEDERSON & J. P. BARRY: Cefazolin plasma concentrations and urinary excretion in patients with renal impairment. *J. Clin. Pharmacol.* 14: 560~566, 1974
- 13) DETTLI, L.; P. SPRING & S. RYTER: Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 29 (Suppl.): 211~224, 1970
- 14) BRICKER, N. S.; P. A. F. MORRIN & S. W. KIME, Jr.: The pathologic physiology of chronic BRIGHT'S disease. *Am. J. Med.* 28: 77~98, 1960
- 15) DETTLI, L.: Elimination kinetics and drug dosage in renal insufficiency patients. *Triangle* 14: 117~123, 1975
- 16) DETTLI, L.: Elimination kinetics and dosage of drugs in patients with renal disease. *EDTA* 13: 603~611, 1976
- 17) WELLING, P. G. & W. A. CRAIG: Pharmacokinetics in disease state, modifying renal function. *The Effect of Disease States on Drug Pharmacokinetics*, BENET, L. Z. (ed.) p. 155~p. 187, American Pharmaceutical Association Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D. C., 1976

- 18) KUNIN, C. M. : A guide to the use of antibiotics in patients with renal disease. A table of recommend doses and factors governing serum levels. *Ann. Intern. Med.* 67 : 151~158, 1967

PHARMACOKINETICS OF CEFOTIAM IN PATIENTS WITH NORMAL AND IMPAIRED RENAL FUNCTION

MITSUO OHKAWA, AKIRA OKASHO, SHOJI HIRANO,

TADASHI TAYA and KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director : Prof. K. KURODA)

Cefotiam is a new injectable semisynthetic cephalosporin antibiotic. Concentrations of cefotiam in serum and urine were determined after a single intramuscular dose of 500 mg to 11 patients with normal and impaired renal function. The pharmacokinetic parameters of cefotiam were calculated on the basis of a one-compartment open model.

1) In the patients with impaired renal function, the peak concentrations in serum tended to be higher and occurred slightly later than in those with normal renal function.

2) The serum half-life of cefotiam was 1.0 hour in the patients with normal renal function, and increased in the patients with impaired renal function as a degree of impairment advanced.

3) Forty-five per cent of the administered dose was excreted in the urine during the first 6 hours of administration in the patients with normal renal function, and the urinary excretion decreased in the patients with impaired renal function as a degree of impairment advanced.

4) The serum clearance of cefotiam correlated significantly to the creatinine clearance.

It is suggested that the dosage interval should be prolonged or the dosage should be lowered according to the creatinine clearance in patients with impaired renal function.