

腎機能障害時における Cefroxadine (CGP-9000) の血中 および尿中排泄動態に関する研究

大川光央・竹前克朗・島村正喜・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)

小坂哲志・田谷正

舞鶴共済病院泌尿器科

(主任：小坂哲志医長)

粟津荘司

東京薬科大学第二薬剤学教室

(主任：粟津荘司教授)

(昭和54年11月29日受付)

新しい経口用半合成セファロsporin系抗生剤 Cefroxadine (CXD, CGP-9000) の 500 mg を種々の程度の腎機能を有する 15 例に経口投与した際の血中および尿中濃度を測定した。濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法により行い、また薬力学的解析は 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ニンクリアランス (Ccr) を用い、各種薬力学的パラメータとの関連性を検討した。腎機能正常例における最高血中濃度は、投与後 2 時間に得られ平均 11.6 $\mu\text{g/ml}$ で、血中濃度半減期は平均 58 分と計算された。消失速度定数 (kel) と Ccr との間には有意の相関関係 ($p < 0.001$) が認められ、回帰直線方程式 $kel = 0.0531 + 0.0071 \cdot \text{Ccr}$ が得られた。一方、腎機能正常例における投与後 6 時間までの累積尿中回収率は、平均 71.2% であり、腎機能の低下に伴い減少した。腎機能障害、ことに高度な障害を有する患者に本剤を投与するに際して、投与量、投与間隔の調節が必要であると考えられた。

はじめに

Cefroxadine (CXD, CGP-9000) は、新しい半合成セファロsporin系抗生剤で (Fig. 1), グラム陽性および陰性菌に広い抗菌スペクトラムを有するとされている。また本剤は経口投与により速やかに高い血中濃度が得られ、生体内でほとんど代謝されることなく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⁾。

本剤のような腎排泄型の薬剤は、腎機能障害の程度に

より体内動態が変化するため、腎機能障害患者への投与には十分な配慮が必要である²⁾。

われわれは、健康成人ボランティアおよび腎機能障害患者に本剤を投与し、血中および尿中排泄動態について検討したので、その成績を報告する。

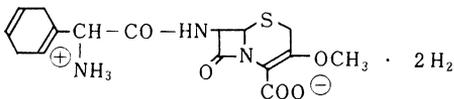
研究方法

1. 対象

対象は、健康成人 5 例を含む種々の程度の腎機能を有する 15 例 (男子 13 例, 女子 2 例, 年齢は 20~88 歳, 平均 56.0 歳) であった。対象の性, 年齢, 体重, 腎機能を一括して Table 1 に示した。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 (以下 Ccr) を用いた。また 15 例を腎機能障害程度により、Ccr 90 ml/min 以上 5 例 (group I), 90 未満 30 ml/min 以上 5 例 (group II), 30 ml/min 未満 5 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

Fig. 1 Chemical structure of CXD



7β-[D-2-Amino-2-(1,4-cyclohexadienyl)-acetamido]-3-methoxy-ceph-3-em-4-carboxylic acid

Table 1 Characteristics of subjects

No.	Sex	Age	Weight (kg)	Ccr (ml/min)
1	M	20	55	114.6
2	M	20	62	103.3
3	M	24	64	103.1
4	M	21	64	96.2
5	M	23	66	94.5
Mean		21.6	62.2	102.3
S. E.		0.8	1.9	3.5
6	M	73	48	60.7
7	M	70	45	59.1
8	F	50	53	48.5
9	M	79	56	47.0
10	M	71	45	46.1
Mean		68.6	49.4	52.3
S. E.		4.9	2.2	3.1
11	M	67	52	29.7
12	M	88	52	26.3
13	M	61	66	26.2
14	M	60	60	4.1
15	F	36	52	0
Mean		62.4	56.4	17.3
S. E.		8.3	2.9	6.3

本剤 500 mg 経口投与後 30 分, 1, 2, 4 および 6 時間後, さらに腎障害を有する例 (group II, III) は 24 時間後にも末梢静脈血を採取し, 同じく 0~2, 2~4 および 4~6 時間までの採尿を行った。投与は原則として朝食 30 分後に行った。なお採血後遠心分離された血清および尿検体は, 測定に供するまで -20°C にて凍結保存した。

3. 濃度測定

CXD の血清中および尿中濃度は, *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カッ法により測定した。標準希釈液の調製には, 血清中濃度は Moni-trol I, 尿中濃度は 0.1M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

4. 薬動学的パラメータ

CGP-9000 経口投与後の血中濃度を, 次式を用いた one-compartment open model により解析した。

$$C = \frac{Dk_a}{V_d(k_a - k_{e1})} \{e^{-k_{e1}(t-\delta)} - e^{-k_a(t-\delta)}\} \\ = Ae^{-k_{e1}t} - Be^{-k_at} \quad (1)$$

ただし, C : 血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

D : 投与量 (mg)

V_d : 分布容積 (L)

k_a : 吸収速度定数 (hr^{-1})

k_{e1} : 消失速度定数 (hr^{-1})

δ : 吸収開始までの時間のおくれ (hr)

t : 投与後時間 (hr)

A, B, k_a および k_{e1} の最適値を最大傾斜法 (東京大学大型計算機センターライブラリープログラム; MNONLZ 使用) により求めた。なお計算の方式は次のとおりである。

1) 最大の血中濃度の次のデータから, この時には吸収は完了していると仮定して,

$$\ln C = \ln A - k_{e1} \cdot t \quad (2)$$

(2) 式により, A と k_{e1} を線形最小二乗法により求めた。

2) 最大の血中濃度に至るまでのデータについて,

$$\ln (Ae^{-k_{e1}t} - C) = \ln B - k_a \cdot t \quad (3)$$

(3) 式から同様に B と k_a を求めた。

3) 以上のようにして求めた A, B, k_a, k_{e1} の初期値を用いて第 1 回採血時の血中濃度を計算し, これが正の時には, ただちに最大傾斜法の計算を行った。

4) 血中濃度の計算値が負の時には, 第 1 回と第 2 回採血時のデータを直線で結び, その直線の大軸の切片を δ とした。すなわち,

$$\delta = \frac{y(2) \cdot t(1) - y(1) \cdot t(2)}{y(2) - y(1)} \quad (4)$$

また, (4) 式から求めた δ を固定し,

$$B = Ae^{(k_a - k_{e1})\delta} \quad (5)$$

から B を求めた。すなわち, この場合には修正可能なパラメータの数を 3 個にしたことになる。これらの値を用いて最大傾斜法の計算を行った。

なお最大傾斜法はくり返し 1,000 回で計算を打ち切った。また以上の計算すべてをプログラム中で行っているため, 非線形最小二乗法で必要とされるパラメータの初期値をあらかじめ別途求めておく必要のないことが本プログラムの特徴である。

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検討すると, 30 分および 1 時間において相関関係は認められなかった。しかし 2 時間においてその傾向 ($p < 0.1$), また 4 時間 ($p < 0.001$) および 6 時間 ($p < 0.001$) において有意の相関関係が認められた (Fig. 2)。

次に血中濃度の推移を group I~III の各 group 毎の平均値でまとめ, 片対数グラフ上にプロットすると Fig. 3 のとおりである。最高血中濃度は group I では投与後 2 時間に得られ $11.6 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S. E., 以下同じ), および group II および III では 4 時間に得ら

Fig. 2 Correlation between Ccr and serum concentrations of CXD after oral administration of 500 mg

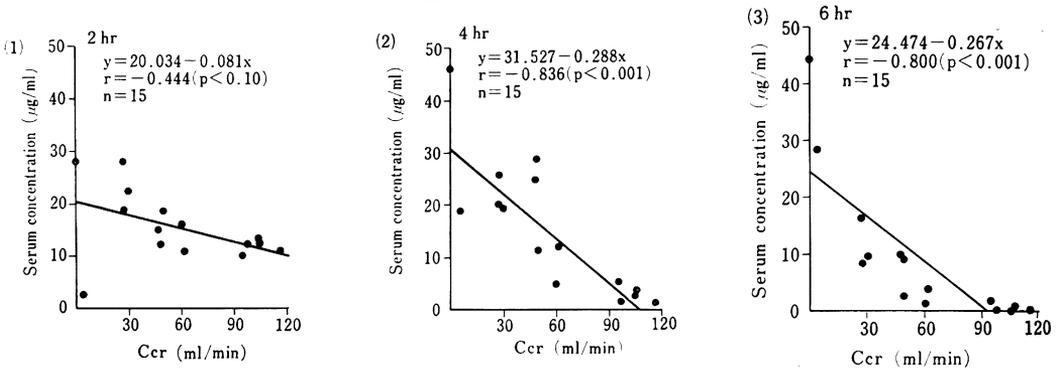
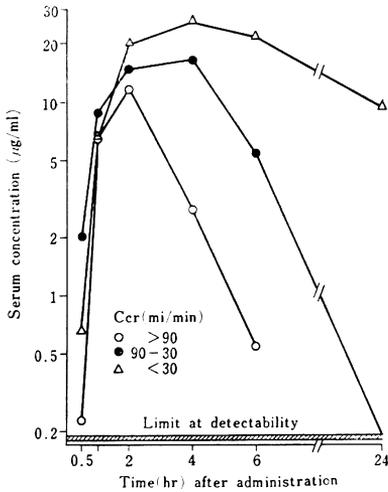


Fig. 3 Serum concentrations of CXD after oral administration of 500 mg in subjects with normal and impaired renal function



れ、それぞれ $16.3 \pm 4.6 \mu\text{g/ml}$ および $26.0 \pm 5.1 \mu\text{g/ml}$ であった。投与後6時間においては、group I では比較的速やかに減少し $0.5 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ で、腎機能の低下に

伴い血中濃度は遷延化し、group II および III ではそれぞれ $5.4 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ および $21.5 \pm 6.7 \mu\text{g/ml}$ であった。また24時間においては、group II では全例測定限界以下であったが、group III では $9.4 \pm 5.9 \mu\text{g/ml}$ 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 のとおりである。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 $p < 0.001$, 0~4時間値 $p < 0.01$, 0~6時間値 $p < 0.05$)。

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 のとおりである。投与後6時間までの累積尿中回収率は腎機能の低下に伴い徐々に低下し、group I では $71.2 \pm 6.5\%$ 、group II および III ではそれぞれ $69.2 \pm 10.2\%$ および $41.9 \pm 16.8\%$ であった。

尿中濃度は、尿量によりばらつきが認められるが、各 group 毎の 0~2, 2~4, 4~6 時間値は、group I では

Fig. 4 Correlation between Ccr and urinary excretion of CXD after oral administration of 500 mg

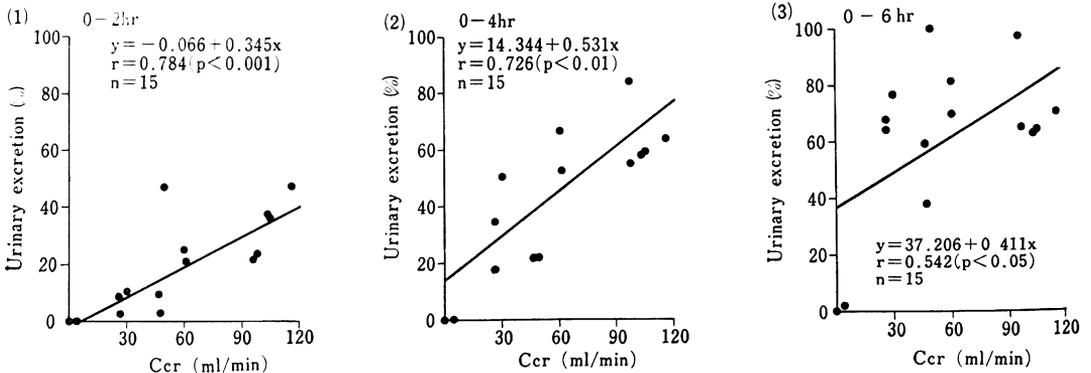
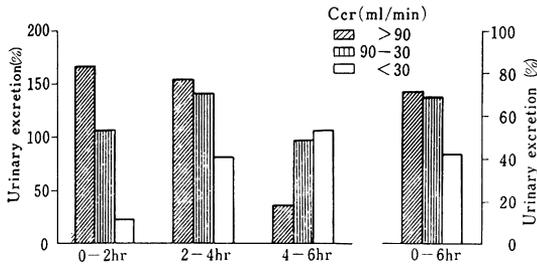


Fig.5 Urinary excretion of CXD after oral administration of 500 mg in subjects with normal and impaired renal function



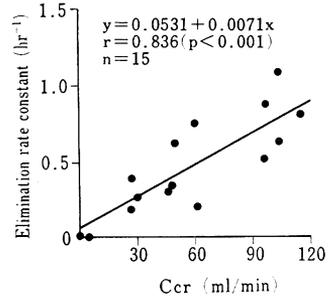
それぞれ 902.0 ± 213.0 , 928.8 ± 223.1 , $312.0 \pm 71.4 \mu\text{g/ml}$, group II ではそれぞれ $1,339.2 \pm 500.4$, $1,396.0 \pm 377.9$, $825.2 \pm 382.2 \mu\text{g/ml}$, group III ではそれぞれ 228.5 ± 91.2 , 475.8 ± 156.2 , $622.0 \pm 264.3 \mu\text{g/ml}$ であった。

3. 薬動学的パラメータ

CGP-9000 経口投与後の薬動学的パラメータと腎機能との関係について検討した (Table 2)。

1) 腎機能 (Ccr) と吸収速度定数 (k_a)

Fig.6 Correlation between Ccr and elimination rate constant of CXD after oral administration of 500 mg



group I~III の k_a はそれぞれ 1.37 ± 0.18 , 0.75 ± 0.14 , 0.70 ± 0.16 /時間であり、腎機能の低下に伴い k_a は小さくなり、両者間には有意の相関関係が認められた ($p < 0.05$)。

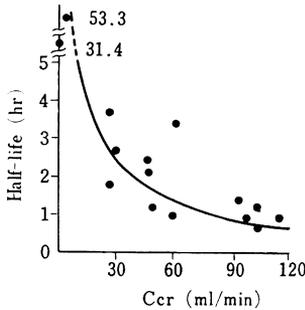
2) 腎機能 (Ccr) と消失速度定数 (k_{e1}) および血中濃度半減期 ($t_{1/2}$)

Ccr と k_{e1} 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 ($p < 0.001$),

Table 2 Pharmacokinetic parameters of CXD after oral administration of 500 mg

No.	Ccr (ml/min)	k_a (hr^{-1})	k_{e1} (hr^{-1})	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	V_d (L)	Serum clearance (ml/min)	AUC ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$)
1	114.6	1.55	0.797	0.87	1.38	9.9	25.0	332.7	25.1
2	103.3	1.10	0.604	1.15	1.68	10.3	23.5	236.4	35.3
3	103.1	1.58	1.076	0.64	1.25	11.6	19.0	340.9	24.5
4	96.2	1.80	0.858	0.81	1.28	14.2	18.0	257.0	32.4
5	94.5	0.80	0.507	1.37	2.05	7.3	31.3	264.2	31.6
Mean	102.3	1.37	0.768	0.97	1.53	10.7	23.4	286.2	29.8
S. E.	3.5	0.18	0.100	0.13	0.15	1.1	2.4	21.2	2.1
6	60.7	0.63	0.203	3.42	2.75	9.6	30.4	102.9	81.0
7	59.1	1.21	0.741	0.94	1.53	14.9	15.4	190.7	43.7
8	48.5	0.95	0.606	1.14	1.61	20.2	11.2	113.2	73.6
9	47.0	0.48	0.329	2.11	3.01	20.0	11.0	60.1	138.8
10	46.1	0.50	0.301	2.30	2.94	19.0	12.2	61.2	136.2
Mean	52.3	0.75	0.436	1.98	2.37	16.7	16.0	105.6	94.7
S. E.	3.1	0.14	0.101	0.45	0.33	2.0	3.7	23.8	18.6
11	29.7	0.71	0.262	2.65	2.72	19.3	14.4	63.0	133.2
12	26.3	0.59	0.391	1.77	2.49	19.4	11.5	74.6	111.7
13	26.2	1.26	0.188	3.69	2.23	26.6	13.5	42.3	197.1
14	4.1	0.30	0.013	53.32	11.52	23.2	18.6	4.0	2,062.6
15	0	0.64	0.023	30.14	5.81	43.3	10.2	3.9	2,131.7
Mean	17.3	0.70	0.175	18.31	4.95	26.4	13.6	37.6	927.1
S. E.	6.3	0.16	0.072	10.24	1.77	4.4	0.7	14.7	478.0

Fig. 7 Correlation between Ccr and half-life of CXD after oral administration of 500 mg



回帰直線方程式

$$k_{e1} = 0.0531 + 0.0071 \cdot \text{Ccr} \quad (6)$$

が得られた。

次に Ccr と $t_{1/2}$ の関係を図示すると Fig. 7 のとおりとなり、両者間には双曲線の関係が認められた。すなわち group I の $t_{1/2}$ は 0.97 ± 0.13 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 1.98 ± 0.13 , 18.31 ± 10.24 時間であった。

3) 腎機能 (Ccr) と最高血中濃度到達時間 (T_{max})

group I~III の T_{max} はそれぞれ 1.53 ± 0.15 , 2.37 ± 0.33 , 4.95 ± 1.76 時間であり、腎機能の低下に伴い T_{max} は延長し、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) と最高血中濃度 (C_{max})

group I~III の C_{max} はそれぞれ 10.7 ± 1.1 , 16.7 ± 2.0 , $26.4 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$ であり、腎機能の低下に伴い C_{max} は高くなり、両者間には有意の負の相関関係が認められた ($p < 0.001$)。

5) 腎機能 (Ccr) と分布容積 (V_d)

group I~III の V_d はそれぞれ 23.4 ± 2.4 , 16.0 ± 3.7 , $13.6 \pm 0.7 \text{ L}$ であり、腎機能の低下に伴い V_d は減少し、両者間には有意の相関関係が認められた ($p < 0.02$)。

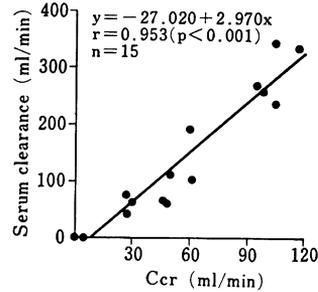
6) 腎機能 (Ccr) と血清クリアランス

Ccr と血清クリアランスとの関係を図示すると Fig. 8 のとおりとなり、両者間には有意の相関関係が認められた ($p < 0.001$)。

7) 腎機能 (Ccr) と血中濃度曲線下面積 (AUC)

group I~III の AUC はそれぞれ 29.8 ± 2.1 , 94.7 ± 18.6 , $927.1 \pm 478.2 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ であり、腎機能の低下に伴い AUC は増加し、両者間には有意の負の相関関係が認められた ($p < 0.01$)。

Fig. 8 Correlation between Ccr and serum clearance of CXD after oral administration of 500 mg



考 按

近年、化学療法剤の開発は目覚ましいものがあり、ことにセファロsporin系抗生剤の感染症治療に果たしている役割は大きい。CXD は新しいセファロsporin系抗生剤で、経口剤である。

今回われわれは、健康成人ボランティア 5 例を含む種類の程度の腎機能を有する 15 例を対象として、CXD 500 mg を経口投与し、血中および尿中濃度を経時的に bioassay 法により測定した。また測定値から Computer を用い one-compartment open model にて解析し、各種薬動学的パラメータを求めた。

また腎機能の指標として 24 時間内因性クレアチニンクリアランス (Ccr) を用い、測定値および薬動学的パラメータとの関連性を検討した。なお group II, III の腎機能障害を来した原因疾患は、前立腺肥大症、尿管狭窄などによるいわゆる obstructive nephropathy が 7 例と最も多く、次いで慢性糸球体腎炎 2 例、嚢胞腎 1 例で、症例 14 および 15 は血液透析施行中の患者であった。

本剤投与後の血中濃度は、group I、すなわち腎機能正常例では 2 時間値が最も高く、腎機能の低下に伴い最高血中濃度は高くなり、かつ遅れて出現する傾向が認められた。この傾向は、Ccr と T_{max} および C_{max} が有意の負の相関関係を示すことから確認された。なお group III の C_{max} は腎機能正常例の約 2.5 倍であり、無尿例 (症例 15) の C_{max} は腎機能正常例のほぼ 4 倍であった。peak 時以降の血中濃度の下降は、腎機能正常例では比較的速やかであったが、腎機能の低下に伴い遷延化した。この遷延化傾向は、Ccr と k_{e1} との関係を検討することにより裏付けられた。ところで $t_{1/2}$ は

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{e1}} \quad (7)$$

から求められるが、腎機能正常例では平均 0.97 時間と計算された。この $t_{1/2}$ は、cephalexin (CEX) の約

0.8 時間^{8,4)}, cefradine (CED) の約 0.6 時間^{5,6)}, cefaclor (CCL) の約 0.7 時間⁹⁾, cefadroxil の 1.3 時間⁶⁾ と比較するとほぼその中間程度と考えられた。CXD の $t_{1/2}$ は、腎機能の低下に伴い延長したが、Ccr 30 ml/min 程度までの例における延長は 4 時間以内と比較的軽度であった。

投与後各時点の血中濃度と Ccr との関係を検討すると、2 時間以降では両者間に相関性が認められたが、それより早い時点では認められなかった。これは本剤が経口剤であるための吸収速度のばらつきに由来するものと考えられた。なお k_d は腎機能の低下に伴い延長したが、腎機能の低下に伴う T_{max} の遅れは吸収の遅れに血中からの消失の遅れが重なって生ずるものと考えられた。

腎機能正常例の CXD の V_d は平均 23.4 L であり、体重あたりの割合でみると平均 37.6% となり、CEX⁹⁾, CED⁶⁾, CCL⁴⁾ の V_d とほぼ同程度と考えられた。なお腎機能の低下に伴い本剤の V_d は減少する傾向が認められた。CRAIG ら⁷⁾ は、腎機能と cefazolin (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、本剤の蛋白結合率は 10% 以下⁹⁾ で影響は小さいものと考えられ、その詳細は不明であった。

本剤の血清クリアランスと Ccr との間には有意の相関関係が認められた。このことは本剤の血中からの消失が腎機能に依存した、腎機能の指標として Ccr を用いることの有用性が示されたといえよう。ところで血清クリアランスは、 k_{e1} と V_d の積で表わされる。DETLI ら¹⁰⁾ は、腎機能障害患者の k_{e1} は腎性消失速度定数 (k_r) と腎外性消失速度定数 (k_{nr}) との和であり、かつ k_r は Ccr に比例する¹¹⁾ との考え方に立って、各種薬剤の k_{nr} を算出し報告している。CXD についても (6) 式に示した直線関係が認められ、本剤の k_{nr} は 0.05 と計算された。また腎機能正常者の本剤の消失速度定数 (k_N) は Ccr 90 ml/min を正常値として計算すると 0.69 となり、CEX¹⁰⁾ と同程度と考えられた。また無機能腎患者の消失速度定数比 (Q_0) は 0.08 となり、CEX¹⁰⁾ よりやや大きい値を示した。

腎機能正常例における本剤の尿中への排泄は速やかで、投与後 6 時間までに平均 71.2% が抗菌活性を有した状態で尿中へ回収され、本剤の主排泄経路が腎であることが確認された。尿中への排泄は、腎機能の低下に伴い低下するものの、group III においても投与後 6 時間までに平均 41.9% が尿中へ回収されており、また Ccr 5 ml/min 以下の 2 例を除けば 69.0% となり尿中濃度も平均 300 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し、本剤の臨床分離菌に対する MIC からみて十分に薬効が期待できる濃度と考えられた。

以上、CXD の種々の程度の腎機能を有する例における動態を one-compartment open model に従って解析し、血中濃度の持続を支配するパラメータである k_{e1} と腎機能の 1 つの指標である Ccr との間に有意の相関関係が認められた。このように腎機能により動態が左右される本剤を腎機能障害患者に投与するに際して、投与方法の調節が必要となる。今回の検討では、Ccr 30 ml/min 程度までの腎機能障害例においては $t_{1/2}$ の延長も軽度であり、投与 24 時間後の血中濃度も Ccr 5 ml/min 以下の 2 例を除くと大半が測定限界以下の値まで低下していた。また AUC も group III では平均 927.0 hr· $\mu\text{g/ml}$ と高値を示しているが、前記 2 例を除くと平均 147.0 hr· $\mu\text{g/ml}$ となる。さらに本剤は経口剤であり大量に投与される可能性が少なく、かつ有効濃度と中毒濃度との差が大きい薬剤であることをも考慮すると、Ccr 30 ml/min 程度までの腎機能障害者には必ずしも投与方法の調節の必要性はないものと考えられた。しかし高度の腎機能障害者には Ccr を 1 つの指標として、投与量、投与間隔の調節を考慮する必要があるものと考えられた。

文 献

- 1) 第 27 回日本化学療法学会 総会 新薬シンポジウム IV, CGP-9000(CXD), 1979, 福岡
- 2) 浜田 潤, 大淵満寿美, 福室憲治, 清水直容: 腎障害時における薬物投与量決定法。日本臨牀 36: 374~380, 1978
- 3) GREENE, D. S.; D. R. FLANAGAN, R. QUINTILIANI & C. H. NIGHTINGALE: Pharmacokinetics of cephalexin: An evaluation of one- and two-compartment model pharmacokinetics. J. Clin. Pharmacol. 16: 257~264, 1976
- 4) SPYKER, D. A.; B. L. THOMAS, M. A. SANDE & W. K. BOLTON: Pharmacokinetics of cefaclor and cephalexin: Dosage nomograms for impaired renal function. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14: 172~177, 1978
- 5) ZAKI, A.; E. C. SCHREIBER, I. WELIKY, J. A. KNILL & J. A. HUBSHER: Clinical pharmacology of oral cephadrine. J. Clin. Pharmacol. 14: 118~126, 1974
- 6) PFEFFER, M.; A. JACKSON, J. XIMENES & J. P. MENEZES: Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalexin and cephadrine. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11: 331~338, 1977
- 7) 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
- 8) ZAK, O.; W. TOSCH, W. A. VISCHER & F.

- KRADOLFER : Comparative experimental studies on 3-methoxy and 3-methyl cephems. *Drug Exptl. Clin. Res.* 3 : 11~20, 1977
- 9) 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
- 10) DETTLI, L. : Elimination kinetics and drug dosage in renal insufficiency patients. *Triangle* 14 : 117~123, 1975
- 11) 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

PHARMACOKINETICS OF CEFROXADINE (CGP-9000) IN PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

MITSUO OHKAWA, KATSURO TAKEMAE, MASAYOSHI SHIMAMURA and KYOICHI KURODA
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director : Prof. K. KURODA)

SATOSHI KOSAKA and TADASHI TAYA
Department of Urology, Maizuru Kyosai Hospital
(Director : K. KOSAKA)

SHOJI AWAZU
Department of Biopharmacy, Tokyo College of Pharmacy
(Director : Prof. S. AWAZU)

The pharmacokinetics of cefroxadine (CXD, CGP-9000), a new oral cephalosporin antibiotic, were characterized in 5 healthy volunteers and 10 patients with different endogeneous creatinine clearances (Ccr) on the basis of a one-compartment open model. Each subject received a single 500 mg oral dose of CXD, and serum and urinary concentrations of the antibiotic were measured by bioassay. The mean peak concentration of CXD (11.6 $\mu\text{g/ml}$) was achieved 2 hours after administration in normal subjects. The mean serum half-life was calculated for 58 minutes in normal subjects, and increased in patients along with increasing impairment of renal function. A significant correlation between the elimination rate constant and Ccr was demonstrated. In normal subjects, 63 to 97 per cent of administered dose was excreted in the urine within the first 6 hours while the urinary excretion rate declined gradually in patients as a degree of renal impairment advanced.