

Ceftizoxime (CZX) の薬動学的研究 健康者ならびに腎機能障害者について

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

武田 元

新潟大学第二内科

関根 理・薄田芳丸

信楽園病院内科

種々の程度の腎機能を有する 19 名に対して Ceftizoxime 0.5 g 静注時の血中、尿中濃度を測定し、薬動学的解析を行なった。腎機能正常な健康成人志願者の平均血中濃度半減期は 1.3 時間、6 時間後までの平均尿中回収率は 95.2 % であった。Ceftizoxime の消失速度定数 (K_e) とクレアチニン・クリアランス (Ccr) の間には $K_e = 0.0285 + 0.00478 \cdot Ccr$ という 1 次式を得た。この 1 次式を利用して 1 回量を腎機能正常者と等しくした際の腎機能に応じた注射間隔を求め、また腎機能正常者と等しい間隔で本剤を用いる際の腎機能に応じた 1 回量を求める計算図表を作成した。

Ceftizoxime は従来のセファロsporin 剤に比較して各種のグラム陰性桿菌に対して広範囲に非常に強い抗菌作用を示し¹⁾、優れた臨床効果が期待されているが、健康成人志願者と種々な程度の腎機能障害者に対する本剤の薬動学的研究を昭和 54 年 3 月から 7 月にかけて行ない、使用法について考察した。

I. 対象と方法

1. 対象および投与方法

22～24 才の健康成人男子志願者 5 名と内因性クレアチニン・クリアランス (Ccr) 0～116 ml/min の腎疾患の入院患者 14 名に Ceftizoxime 500 mg を生理食塩液 20 ml に溶解した後 3 分以内に one shot 静注し、腎機能の程度と解析の目的に応じて Table 2, 4 に示した時間に採血、採尿を行なった。なお、全例投与前に Ceftizoxime の皮内反応試験を行ない陰性であった。

2. 体液内濃度測定法

B. subtilis ATCC 6633 を検定菌とし、クエン酸ナトリウム培地を用いるディスク法により、コンセーラで希釈した標準液を用いて血中濃度を、pH 7.0 の M/15 磷酸緩衝液で希釈した標準液を用いて尿中濃度を測定した。

3. 薬動学的解析法

コンピューターによる“くりかえし最小二乗法”を用いてパラメーターを計算した。健康成人志願者のうち症例 1～3 は全測定値を用いて two compartment open

model による解析を行ない、また症例 1～3 を含む全症例では 1 時間値以後の測定値について one compartment open model による解析を行なった。なお、症例 17～19 は薬剤投与 3 時間から 8 時間後まで血液透析を施行したが、このうち 4～8 時間の血中濃度測定値について one compartment open model による解析を行なった。

I. 成績

1. 志願者 3 名 (症例 1～3) の血中濃度

健康成人志願者の年齢、体格について Table 1 に示した。血中濃度は Table 2 に示したが、3 名の平均濃度は 5 分後 55.1、30 分後 27.8 $\mu\text{g/ml}$ とやや急速に下

Table 1 Background of healthy volunteers

No.	Age, Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface (m ²)	Ccr (ml/min)
1	24 M	175	58	1.70	115.1
2	22 M	161.5	52	1.54	104.6
3	23 M	167	60	1.67	117.4
4	24 M	167	71	1.80	120.1
5	23 M	175	58.5	1.71	112.2

Table 2 Serum levels of Cefprozime in healthy volunteers and patients with impaired renal function after single intravenous injection of 500 mg ($\mu\text{g/ml}$)

Case	Ccr (ml/min)	5	15	30 min	1	2	3	4	6	8	9	24 hr
1	115.1	45.2	33.0	24.8	16.80	9.27	7.24	4.55	1.45			
2	104.6	65.1	44.3	35.5	24.30	14.30	9.38	6.69	2.50			
3	117.4	55.0	33.0	23.1	14.80	8.27	5.99	2.98	1.11			
4	120.1				24.83	11.35	6.63	3.79	1.21			
5	112.2				19.42	8.68	3.79	1.68	0.66			
6	116.1				26.55	15.38		4.70	0.96			
7	60.3				22.20	15.87		7.99	3.41	2.01		
8	53				24.45	17.48		8.99	4.17		1.50	
9	49				31.90	19.99		9.40	4.20		1.16	
10	46.3				34.52	21.52		12.49	7.14		2.69	
11	38.8				28.50	23.01		17.36	12.49		6.63	
12	29					26.83		22.01	17.48		12.41	1.78
13	12.4					27.76		23.01	21.52		17.48	6.39
14	0					27.98		24.07	23.38	22.35		9.55
15	0					32.24		31.65	25.46	22.35		16.98
16	0					35.43		31.90	31.65	29.80		25.66
17*	10.5					22.20		16.98	11.95	8.30		4.70
18*	3.2					26.83		19.55	11.50	7.59		5.14
19*	0					24.61		18.57	10.68	7.19		4.74

* 3~8 hr: Haemodialysis

Dialyzer

Blood flow

Dialysate flow

Case 17 NK85-Coil 0.87 m² 170 ml/min 500 ml/min single passCase 18 RF514-Kiril 1.38 m² 160 ml/min 500 ml/min single passCase 19 NK110-Coil 1.1 m² 160 ml/min 500 ml/min single pass

Table 3 Pharmacokinetic parameters of Cefprozime analysed according to two compartment model from the serum level of case 1~3

Case	β (hr ⁻¹)	T/2(β) (hr)	V _c (l)	Vd β (l)	Cl _B (ml/min)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)
1	0.473	1.47	9.2	16.9	132.8	62.8	54.2
2	0.442	1.57	6.5	12.4	91.0	91.6	76.8
3	0.517	1.34	6.9	17.1	147.2	56.6	73.0
Average	0.4672	1.484	7.40	15.20	118.38	70.40	67.58

降し、1時間後は 18.6 $\mu\text{g/ml}$ となり、それ以後は片対数グラフ上をほぼ直線的に下降し、6時間後には 1.68 $\mu\text{g/ml}$ となった。

Two compartment model によって解析したパラメーターは Table 3 に示したが、症例ごとのばらつきは少なく、平均血中濃度から解析したパラメーターによる simulation curve (Fig. 1) は実測値とほぼ一致した。

2. 腎機能の程度と血中濃度、尿中濃度
各症例の血中濃度を Table 2 に、採尿を行なった 12

例の果積尿中回収率を Table 4 に示した。クレアチニン・クリアランスの低下に伴って高い血中濃度が長時間持続し、6時間以内の尿中回収率は減少する傾向が認められた。

One compartment model で求めた各症例別、ならびに腎機能の程度によって分けられた各群の平均血中濃度から求めたパラメーターを Table 5 に示し、平均パラメーターから作図した各群の血中濃度推移を Fig 2 に示したが、腎機能低下に伴い血中濃度半減期は著明に延

Fig. 1 Simulated serum level calculated from the parameters obtained from the mean serum level and determined mean values of case 1 to 3

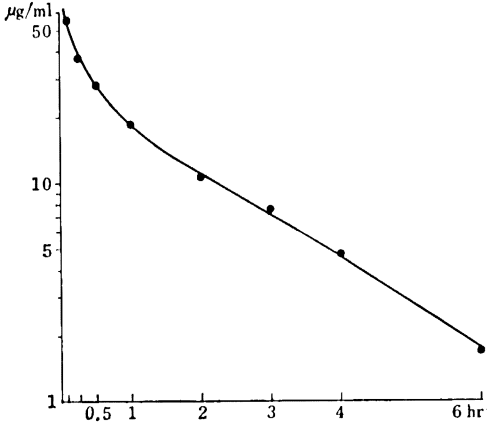


Fig. 3 Correlation between elimination constant of Cefprozime and creatinine clearance

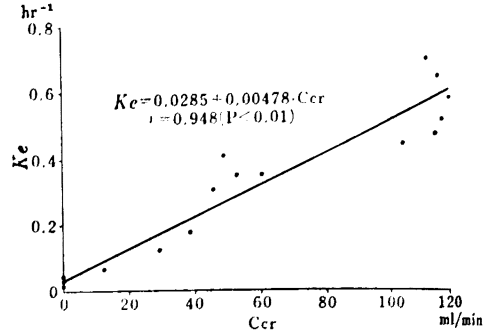


Fig. 2 Simulated serum levels in six groups classified by renal function

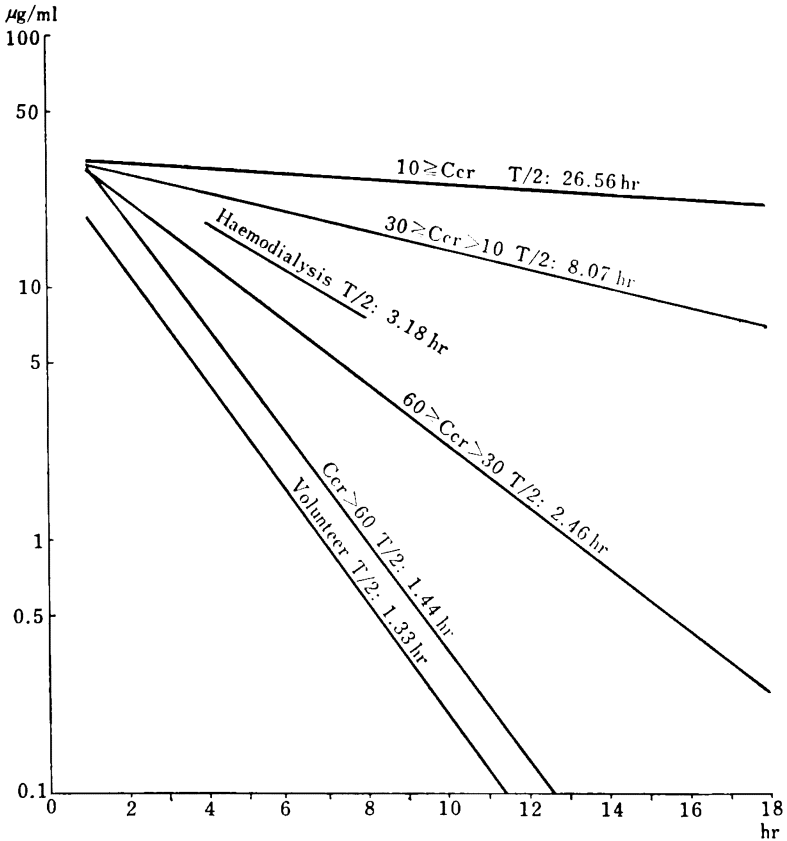


Table 4 Cumulative urinary recovery of Ceftizoxime after a single intravenous injection of 500 mg

Case	~ 2	~ 4	~ 6	~ 8	~ 9	~ 24 hr
1	67.68%	86.07%	96.72%			
2	61.18	81.16	90.88			
3	69.76	89.28	96.50			
4	71.23	88.39	95.58			
5	79.30	92.30	96.07			
7	33.44	63.20	78.19			
8	59.62	81.67	92.04		99.15%	
9	47.42	61.55	70.26		75.23	
10	46.92	61.61	71.56		73.00	
11	25.57	34.98	51.68		60.41	
12	9.59	21.41	32.25	37.74%		
13	1.39	5.34	9.43	12.19		29.38%

Table 5 Pharmacokinetic parameters of Ceftizoxime analysed according to one compartment model from the serum level

	Case	Vd (l)	Ke (hr ⁻¹)	T/2 (Ke) (hr)
Healthy volunteers	1	18.6	0.474	1.46
	2	13.7	0.444	1.56
	3	20.3	0.517	1.34
	4	12.5	0.587	1.18
	5	14.9	0.700	0.99
	Average	15.84	0.522	1.328
Ccr > 60 (Slightly impaired)	6	9.8	0.647	1.07
	7	15.8	0.353	1.96
	Average	12.35	0.480	1.44
60 ≥ Ccr > 30 (Moderately impaired)	8	14.2	0.351	1.97
	9	10.6	0.410	1.69
	10	11.6	0.308	2.25
	11	14.6	0.177	3.90
	Average	13.28	0.282	2.46
30 ≥ Ccr > 10 (Severely impaired)	12	13.8	0.124	5.56
	13	16.0	0.066	10.51
		Average	15.50	0.086
Ccr = 0 (Oliguria)	14	16.2	0.048	14.36
	15	15.8	0.028	24.95
	16	14.6	0.013	54.71
		Average	15.60	0.026
Haemodialysis	17	14.4	0.179	3.87
	18	10.1	0.237	2.93
	19	10.7	0.237	2.92
	Average	11.54	0.218	3.18

長した。

血液透析中の3例を除く全例について Ceftrizoxime の消失速度定数とクレアチニン・クリアランスの相関を求め Fig 3 に示した。両者の間には $Ke = 0.0285 + 0.00478 \cdot Ccr$ という相関がみられた。

血液透析中には本剤の平均血中濃度半減期は3.18時間に短縮し、8時間後の平均血中濃度は $7.69 \mu\text{g/ml}$ となり、非透析日に測定した ($Ccr=0$) 腎不全患者3名の $24.83 \mu\text{g/ml}$ と比べおよそ3割に低下した。

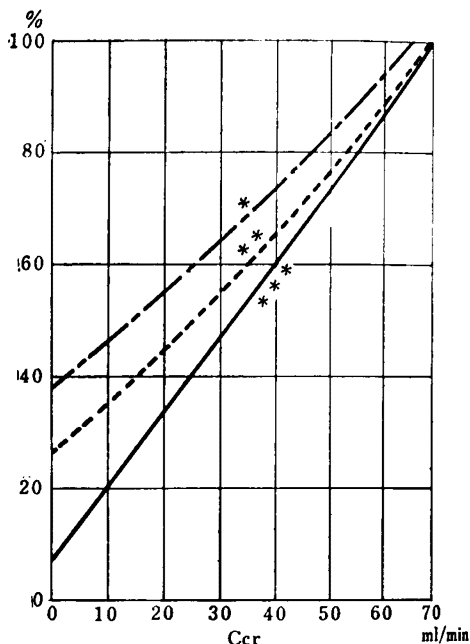
Ⅲ. 考 察

Ceftrizoxime は従来の cephalosporin, cephamycin 系抗生剤に比べてとくにグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を有し、*in vitro* で 10^8 個/ml 接種した臨床分離の *E. coli*, *Klebsiella* の約90%を、*P. mirabilis*, *P. rettgeri* の約80%を $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で、*P. inconstans* の約90%、*P. vulgaris* の約70%を $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止する¹⁾。一方、私どもが志願者に 500 mg を静注した場合 $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度は4時間以上、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度は3時間にわたって維持されたので、上記の起炎菌による感染症の大部分は1回量として 500 mg が適当と考えられた。しかし、起炎菌の種類や本剤の感受性、感染部位によっては1回量として 1 g 、あるいは 2 g を要する場合もあると思われた。

本剤は腎排泄型で、健康成人では静注後6時間以内に90%以上が尿中に回収され、クレアチニン・クリアランスの低下に伴って6時間以内の尿中回収量は減少し、腎不全患者では著明な消失速度定数の減少と血中濃度半減期の延長を認め、クレアチニン・クリアランスと消失速度定数の間には $Ke = 0.0285 + 0.00478 \cdot Ccr$ なる相関がみられた。

血液透析中には血中濃度半減期は非透析時のおよそ3割に短縮し、dialyzer の本剤透析能力は $Ccr 32 \sim 44$ 、平均 40 ml/min の腎機能に匹敵した。腎機能に応じて抗生剤の使用法を調節する場合に、Ceftrizoxime のような有効濃度と中毒濃度の差の大きい安全性の高い薬剤の場合には1回量は腎機能正常者と同量を用い、使用間隔を延長することが多い。この方法を行なう場合患者の血中濃度半減期の3倍を使用間隔とすることが標準で²⁾、上記の相関式から $Ccr 60, 30, 10, 0 \text{ ml/min}$ の場合の消失速度定数を求め、それぞれの血中濃度半減期を計算して3倍すると、それぞれ $6.6, 12, 27, 72$ 時間となったので、使用間隔として用いられる近似の時間を求め Table 6 を作成し、腎機能障害患者に対する本剤使用上の目安とした。

Fig. 4 Nomogram used for determining initial dose and maintenance dose in patients with impaired renal function when dose-intervals are same as cases with normal renal function



- * Initial dose based on Ccr for 8 hourly administration
- ** Initial dose based on Ccr for 12 hourly administration
- *** Maintenance dose based on Ccr

Table 6 Dose-intervals recommendation of Ceftrizoxime according to renal function

$Ccr > 60$	$60 \geq Ccr > 30$	$30 \geq Ccr > 10$	$10 \geq Ccr$
8 hr	8~12 hr	12~24 hr	24~48 hr

いっぽう、DETTLI³⁾ は1回量を減量して腎機能正常者と等しい間隔で使用することを提唱し、おもに有効濃度と中毒濃度の幅の狭い薬剤について用いられるが、本剤の場合にも上記の1次式から求めた Ke を用いて DETTLI の計算式による計算を行ない、腎機能に応じた1回量の計算図表を作成し Fig 4 に示した。例えば $Ccr 10 \text{ ml/min}$ の患者では正常腎機能者の20%の1回量を維持量とする。また、血中濃度半減期が著明に延長して使用間隔が延長する腎不全例では何回も反復使用しない

と血中濃度が plateau level に達しないので初回量だけを維持量より増量して初めから plateau level とする必要がある。Ccr 10 ml/min の場合には12時間間隔時には正常腎機能者の1回量の35%を、8時間間隔時には45%を初回量として用いる。

文 献

1) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウ

ム FK749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)

- 2) CUTLER, R. E. & B. M. ORNE: Correlation of serum creatinine concentration and kanamycin half life. *J. A. M. A.* 209: 539, 1969
- 3) DETTLI, L.; P. SPRING & S. RYTER: Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. *Acta Pharm. Toxicol.* 29 (Suppl. 3): 211~224, 1971

PHARMACOKINETICS OF CEFTIZOXIME IN ADULT VOLUNTEERS AND PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

HAJIMU TAKEDA

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

OSAMU SEKINE and YOSHIMARU USUDA

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Ceftizoxime concentrations in serum and urine were determined in 5 healthy adult volunteers and 14 patients with impaired renal function after 0.5 g of the drug was injected intravenously.

Average serum half life was 1.3 hours in healthy volunteers, 1.4 hours in the patients with Ccr values of more than 60 ml/min, 2.5 hours in the patients with Ccr values of 60 to 30 ml/min, 8.1 hours in the patients with Ccr values of 30 to 10 ml/min, and 26.6 hours in the patients with Ccr values of less than 10 ml/min.

In these patients undergoing haemodialysis, average serum half life was 3.2 hours. As for urinary recovery rate within the first 6 hours, average value was 95% in healthy volunteers, 78% in the patients with Ccr values of more than 60 ml/min, 71% in the patients with Ccr values 60 to 30 ml/min, 21% in the patients with Ccr values 30 to 10 ml/min.

From the above data obtained, the linear equation of $Ke = 0.0285 + 0.00478 \cdot Ccr$ was established between creatinine clearance and elimination rate constant of ceftizoxime. Using the above mentioned equation, modified dose intervals and nomogram of loading dose and maintenance dose were prepared at the same intervals both in the patients with normal renal function and those with impaired renal function.