

## 腎機能障害時における Ceftizoxime (CZX) の 血清中および尿中排泄動態に関する研究

大川光央・菅田敏明・岡所 明・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)

宮城徹三郎

石川県立中央病院泌尿器科

(主任: 宮城徹三郎院長)

佐藤 隆

石川県立中央病院腎臓内科

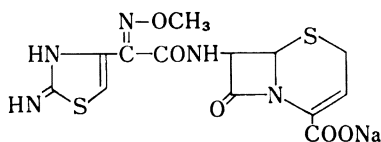
(主任: 佐藤 隆 院長)

新しく開発された注射用半合成セファロsporin系抗生剤 Ceftizoxime (CZX) の 500 mg を、種々の程度の腎機能を有する 33 例に筋注した際の血清中および尿中濃度を測定した。濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法で行い、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ニンクリアランス (Ccr) を用い、各種薬動学的パラメータとの関連性について検討した。腎機能正常例における最高血清中濃度は、筋注 30 分後に得られ平均 14.7  $\mu\text{g/ml}$  で、血清中濃度半減期は平均 1.45 時間と計算された。また消失速度定数 (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  $Kel = 0.0202 + 0.00483 Ccr$  が得られた。腎機能正常例における筋注後 6 時間後までの尿中回収率は平均 77.6% で、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際には、投与量、投与間隔の調節の必要があるものと考えられた。

Ceftizoxime (CZX) は新しく開発されたセファロsporin系抗生剤 (Fig. 1) で、従来の同系抗生剤に較べグラム陰性桿菌を中心に強い抗菌力を有する。また本剤は生体内でほとんど代謝を受けることなく、大部分は腎を介して尿中へ排泄されるといわれている<sup>1)</sup>。このような腎を主な排泄経路とする薬剤の動態は、腎機能障害者において変化することが予想される。

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筋注した際の血清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。

Fig. 1 Chemical structure of CZX



## 研究 方法

### 1. 対 象

健康成人例を含む種々の程度の腎機能を有する 33 例 (男子 29 例, 女子 4 例) を対象とした。対象の年齢、性、体重、腎機能を一括して Table 1 に示した。試験実施期間は昭和 53 年 10 月～54 年 8 月である。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。また 33 例を腎機能障害程度により Ccr: 90 ml/min 以上 8 例 (group I), 90 未満 60 ml/min 以上 9 例 (group II), 60 未満 30 ml/min 以上 8 例 (group III), 30 ml/min 未満 8 例 (group IV) に分け、group 別検討に供した。なお group I で 2 例, group II で 1 例の計 3 例に尿中濃度が測定されず、尿中排泄の検討対象となったのは 30 例である。また group IV の 3 例 (No. 31, 32, 33) は血液透析施行中の患者であった。

### 2. 投与方法

CZX は藤沢薬品工業株式会社から提供を受けた。投

Table 1 Characteristics of subjects

| No. | Age | Sex | Body weight (kg) | Ccr (ml/min) |
|-----|-----|-----|------------------|--------------|
| 1   | 20  | M   | 65               | 136.2        |
| 2   | 35  | M   | 59               | 122.4        |
| 3   | 24  | M   | 68               | 110.4        |
| 4   | 46  | M   | 64               | 106.3        |
| 5   | 24  | M   | 64               | 101.2        |
| 6   | 58  | M   | 55               | 97.2         |
| 7   | 63  | M   | 65               | 93.0         |
| 8   | 30  | M   | 71               | 91.7         |
| 9   | 33  | M   | 69               | 88.9         |
| 10  | 38  | M   | 67               | 87.5         |
| 11  | 22  | M   | 63               | 86.1         |
| 12  | 71  | M   | 53               | 80.9         |
| 13  | 31  | M   | 70               | 78.5         |
| 14  | 73  | M   | 48               | 77.0         |
| 15  | 67  | M   | 62               | 73.5         |
| 16  | 75  | M   | 44               | 66.0         |
| 17  | 23  | M   | 72               | 65.4         |
| 18  | 68  | M   | 50               | 56.6         |
| 19  | 74  | M   | 45               | 53.8         |
| 20  | 36  | F   | 56               | 53.5         |
| 21  | 65  | M   | 55               | 52.1         |
| 22  | 67  | M   | 45               | 40.6         |
| 23  | 69  | M   | 54               | 37.5         |
| 24  | 37  | M   | 49               | 35.0         |
| 25  | 33  | F   | 64               | 34.7         |
| 26  | 78  | M   | 45               | 26.0         |
| 27  | 59  | M   | 55               | 11.5         |
| 28  | 32  | M   | 59               | 9.5          |
| 29  | 71  | M   | 51               | 9.1          |
| 30  | 66  | F   | 38               | 5.8          |
| 31  | 69  | M   | 46               | 1.0          |
| 32  | 49  | F   | 32               | 0            |
| 33  | 53  | M   | 46               | 0            |

地を検定培地とする薄層ディスク法で行い、標準希釈液の調製には、血清中濃度はヒト血清、尿中濃度は1/5M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

### 5. 薬動学的パラメーター

CZX 筋注後の血清中濃度の薬動学的解析は、FACOM 230-38 電子計算機により非線形最小二乗法プログラム (NONLIN)<sup>2)</sup> を用い、one-compartment open model に従って行った。なお使用したのは次式である。

$$C = \frac{Ka}{Ka - Kel} \cdot \frac{D}{Vd} (e^{-Kel \cdot t} - e^{-Ka \cdot t}) \quad (1)$$

ただし C: 血清中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )

Ka: 吸収速度定数 ( $\text{hr}^{-1}$ )

Kel: 消失速度定数 ( $\text{hr}^{-1}$ )

D: 投与量 (mg)

Vd: 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ーを用いて、さらに次の各式から他の薬動学的パラメーターを求めた。

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

ただし  $t_{1/2}$ : 血清中濃度半減期

$$Vcl\text{-body} = Vd \cdot Kel \quad (3)$$

ただし Vcl-body: 体クリアランス

$$Vcl\text{-renal} = Vcl\text{-body} \cdot f \quad (4)$$

ただし Vcl-renal: 腎クリアランス ( $\text{ml/min}$ )

f: 時間 $\infty$ における尿中排泄率、実際には6時間までの体内消失率と尿中排泄率の比をとった。

$$AUC = \frac{D}{Kel \cdot Vd} \quad (5)$$

ただし AUC: 血清中濃度曲線下面積 ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ )

## 研究成績

### 1. 腎機能 (Ccr) と血清中濃度

各 group ごとの平均値でまとめ、正規グラフ上にプロットすると Fig. 2 のとおりになる。最高血清中濃度 (Cmax) は Ccr 30 ml/min 以上の各 group では 0.5 ~ 1 時間目に認められたが、group IV では 2 時間目に認められた。group I ~ IV の Cmax はそれぞれ 14.7 ± 1.4 (mean ± S. E., 以下同じ), 20.5 ± 2.6, 23.5 ± 1.7 および 34.4 ± 4.8  $\mu\text{g/ml}$  であった。また group I ~ IV の 6 時間値は、それぞれ 1.6 ± 0.3, 2.1 ± 0.5, 7.0 ± 1.1 および 28.5 ± 5.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。すなわち腎機能の低下に伴い Cmax は上昇し、かつ血清中濃度の低下は遅延化する傾向が認められた。

与方法は、本剤 500 mg を注射用蒸留水 2 ml に溶解の上、臀部へ筋注した。

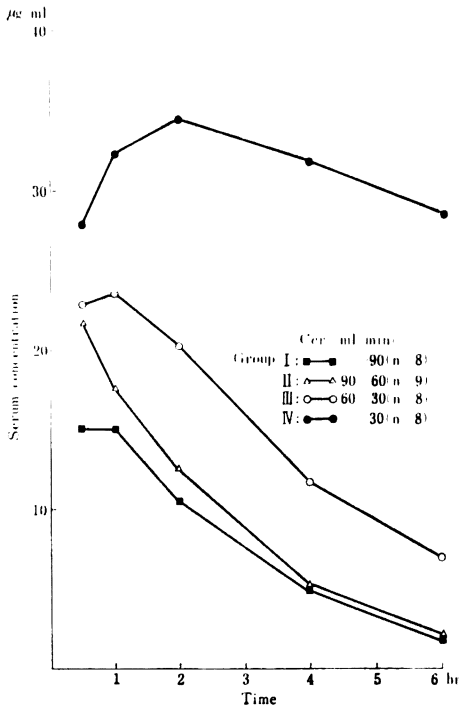
### 3. 採血、採尿方法

CZX 筋注後、0.5, 1, 2, 4, 6 時間目、さらに高度障害例では 24 時間目にも末梢静脈血を採取し、同じく 0 ~ 2, 2 ~ 4, 4 ~ 6 時間までの採尿を行った。採血後分離された血清および尿検体は、測定に供するまで -20℃にて保存した。

### 4. 濃度測定

CZX の血清中および尿中濃度の測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌、クエン酸ナトリウム培

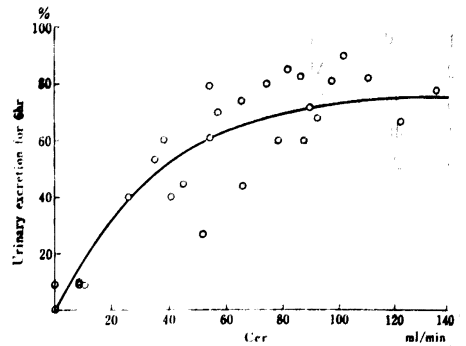
Fig. 2 Serum levels after intramuscular injection 500 mg of CZX in subjects with normal and impaired renal function



2. 腎機能 (Ccr) と尿中排泄

各 group ごとの尿中排泄の推移を平均値でまとめ、図示すると Fig. 3 のとおりとなる。Group I, すなわち腎機能正常者の6時間までの尿中回収率は77.6 ± 3.6%で、腎機能の低下に伴い減少し、group II ~ IV の6時

Fig. 4 Correlation between Ccr and urinary excretion for 6 hrs of CZX after intramuscular injection



間までの尿中回収率はそれぞれ 70.5 ± 4.6, 53.2 ± 6.3 および 12.7 ± 7.0%であった。これを CrCl と6時間までの尿中回収率との関係で図示すると Fig. 4 のとおりで、CrCl が大きくなるにつれて CrCl 軸に平行に近づく曲線的関係が認められた。

尿中濃度は当然のことながら尿量によるばらつきが認められるが、各 group ごとの0~2, 2~4, 4~6時間値は、group I ではそれぞれ 1,931 ± 397, 1,595 ± 563, 551 ± 101 µg/ml, group II では、1,296 ± 241, 931 ± 157, 452 ± 77 µg/ml, group III では、709 ± 141, 657 ± 121, 450 ± 105 µg/ml, group IV では 195 ± 83, 293 ± 103, 286 ± 94 µg/ml であった。

3. 薬動学的パラメータ

CZX 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) および血清中濃度半減期 (t<sub>1/2</sub>)

Fig. 3 Urinary excretions after intramuscular injection of 500 mg of CZX in subjects with normal and impaired renal function

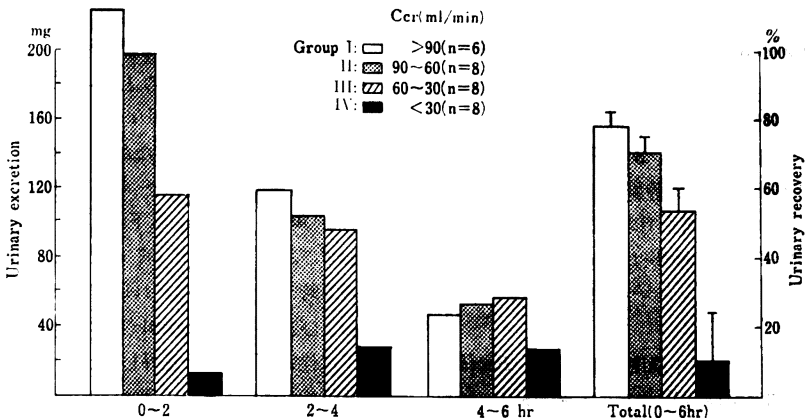
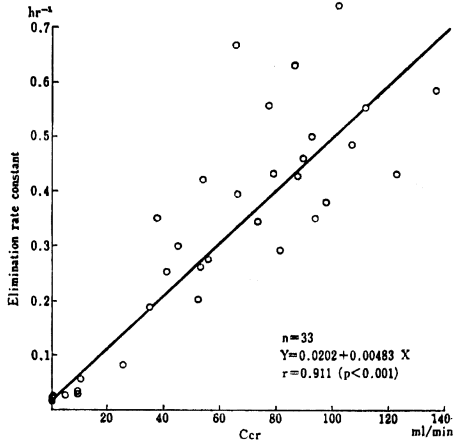


Table 2 Pharmacokinetic parameters of CZX after intramuscular administration of 500 mg

| No.            | Kel<br>(hr <sup>-1</sup> ) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | Vd<br>(L/body) | Vcl-body<br>(ml/min) | Vcl-renal<br>(ml/min) | AUC<br>(μg·hr/ml) |
|----------------|----------------------------|--------------------------|----------------|----------------------|-----------------------|-------------------|
| 1              | 0.584                      | 1.19                     | 18.9           | 183.2                | 148.5                 | 48                |
| 2              | 0.432                      | 1.60                     | 37.4           | 268.3                | 193.2                 | 31                |
| 3              | 0.552                      | 1.26                     | 18.8           | 173.3                | 147.3                 | 48                |
| 4              | 0.483                      | 1.44                     | 20.2           | 162.2                | —                     | 51                |
| 5              | 0.749                      | 0.94                     | 13.3           | 164.2                | 147.8                 | 51                |
| 6              | 0.380                      | 1.82                     | 16.6           | 105.5                | 95.0                  | 79                |
| 7              | 0.350                      | 1.98                     | 45.5           | 273.3                | —                     | 31                |
| 8              | 0.497                      | 1.40                     | 25.5           | 211.7                | 150.3                 | 40                |
| Mean<br>±S. E. | 0.50<br>±0.05              | 1.45<br>±0.1             | 24.5<br>±4.0   | 192.7<br>±20.0       | 147.0<br>±12.7        | 47.4<br>±5.4      |
| 9              | 0.461                      | 1.50                     | 21.5           | 165.2                | 127.2                 | 51                |
| 10             | 0.427                      | 1.63                     | 17.2           | 122.3                | 79.5                  | 68                |
| 11             | 0.628                      | 1.10                     | 15.6           | 162.8                | 138.4                 | 51                |
| 12             | 0.293                      | 2.36                     | 21.2           | 103.4                | 107.5                 | 80                |
| 13             | 0.433                      | 1.60                     | 27.8           | 200.0                | 130.0                 | 42                |
| 14             | 0.556                      | 1.25                     | 31.6           | 292.8                | —                     | 28                |
| 15             | 0.346                      | 2.00                     | 21.8           | 125.9                | 115.8                 | 66                |
| 16             | 0.395                      | 1.76                     | 12.3           | 80.8                 | 43.6                  | 103               |
| 17             | 0.667                      | 1.04                     | 16.6           | 185.0                | 140.6                 | 45                |
| Mean<br>±S. E. | 0.47<br>±0.04              | 1.58<br>±0.1             | 20.6<br>±2.0   | 159.8<br>±21.1       | 110.3<br>±11.8        | 59.3<br>±7.5      |
| 18             | 0.275                      | 2.52                     | 14.9           | 68.1                 | 59.2                  | 122               |
| 19             | 0.429                      | 1.62                     | 11.1           | 79.1                 | 67.2                  | 105               |
| 20             | 0.261                      | 2.66                     | 15.9           | 69.1                 | 53.2                  | 121               |
| 21             | 0.201                      | 3.44                     | 26.4           | 88.5                 | 34.5                  | 91                |
| 22             | 0.253                      | 2.74                     | 17.0           | 71.7                 | 36.6                  | 116               |
| 23             | 0.348                      | 1.99                     | 18.3           | 105.9                | 73.1                  | 78                |
| 24             | 0.297                      | 2.34                     | 16.0           | 79.2                 | 50.7                  | 105               |
| 25             | 0.190                      | 3.64                     | 12.4           | 39.4                 | 20.5                  | 212               |
| Mean<br>±S. E. | 0.28<br>±0.03              | 2.62<br>±0.2             | 16.5<br>±1.6   | 75.1<br>±6.7         | 49.4<br>±6.3          | 118.8<br>±14.3    |
| 26             | 0.081                      | 8.56                     | 17.1           | 23.1                 | 23.8                  | 361               |
| 27             | 0.053                      | 12.9                     | 15.1           | 13.5                 | 4.2                   | 617               |
| 28             | 0.027                      | 25.2                     | 25.1           | 11.5                 | 6.8                   | 724               |
| 29             | 0.036                      | 19.1                     | 15.1           | 9.2                  | 4.7                   | 910               |
| 30             | 0.027                      | 25.0                     | 15.0           | 7.0                  | 0.8                   | 1,200             |
| 31             | 0.027                      | 24.9                     | 17.7           | 8.2                  | 1.6                   | 1,013             |
| 32             | 0.018                      | 38.3                     | 7.5            | 2.3                  | 0                     | 3,655             |
| 33             | 0.025                      | 27.6                     | 12.2           | 5.1                  | 0                     | 1,630             |
| Mean<br>±S. E. | 0.04<br>±0.007             | 22.7<br>±3.3             | 15.6<br>±1.8   | 10.0<br>±2.2         | 5.2<br>±2.8           | 1,263.8<br>±367.6 |

Fig. 5 Correlation between Ccr and elimination rate constant of CZX after intramuscular injection



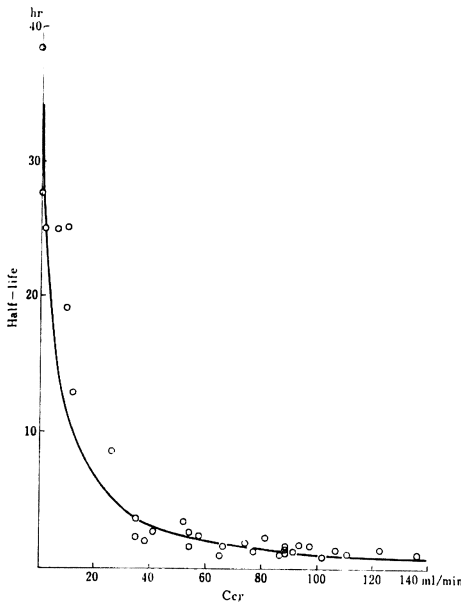
Ccr と Kel との関係を図示すると Fig. 5 のとおりになり、両者間には有意の相関関係 ( $P < 0.001$ ) が認められ、回帰直線方程式

$$Kel = 0.0202 + 0.00483 \cdot Ccr \quad (6)$$

が得られた。

次に Ccr と  $t_{1/2}$  との関係を図示すると Fig. 6 のとおりになり、両者間には双曲線の関係が認められた。Group I, すなわち腎機能正常者の  $t_{1/2}$  は  $1.45 \pm 0.1$  時間

Fig. 6 Correlation between Ccr and half-life of CZX in serum after intramuscular injection (n=33)



で、腎機能の低下とともに延長し、group II~IV の  $t_{1/2}$  はそれぞれ  $1.58 \pm 0.1$ ,  $2.62 \pm 0.2$ ,  $22.7 \pm 3.3$  時間であった。なおこの双曲線に基づくと、Ccr 90 ml/min を正常限界とした場合の  $t_{1/2}$  は 1.53 時間と計算された。

### 2) 腎機能 (Ccr) と分布容積 (Vd)

Group I~IV までの Vd は、それぞれ  $24.5 \pm 4.0$ ,  $20.6 \pm 2.0$ ,  $16.5 \pm 1.6$  および  $15.6 \pm 1.8$  L で、これを体重あたりでみるとそれぞれ  $38.6 \pm 6.3$ ,  $34.8 \pm 4.4$ ,  $31.8 \pm 3.1$  および  $33.1 \pm 2.6$  (L/kg) となり、Ccr と Vd との間には有意の関係は認められなかった。

### 3) 腎機能 (Ccr) と体クリアランス (Vcl-body) および腎クリアランス (Vcl-renal)

Ccr と Vcl-body との関係を図示すると Fig. 7 のとおりであり、両者間には有意の相関関係 ( $P < 0.001$ ) が認められた。

Fig. 7 Correlation between Ccr and CZX body clearance after intramuscular injection

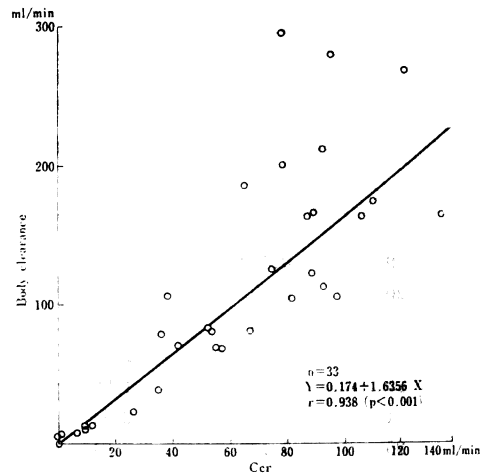
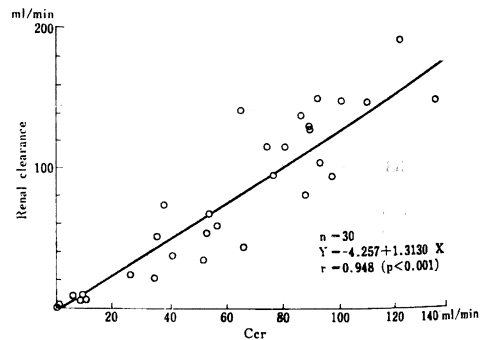


Fig. 8 Correlation between Ccr and CZX renal clearance after intramuscular injection (n=30)



Ccr と Vcl-renal との関係を図示すると Fig. 8 のとおりであり、両者間には有意の相関関係 ( $P < 0.001$ ) が認められた。

また Vcl-body と Vcl-renal との関係を図示すると Fig. 9 のとおりであり、両者間には有意の相関関係 ( $P$

Fig. 9 Correlation between CZX renal clearance and body clearance after intramuscular injection ( $n = 30$ )

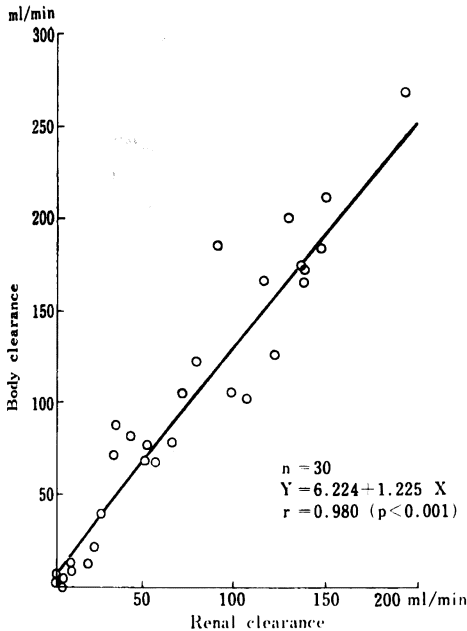
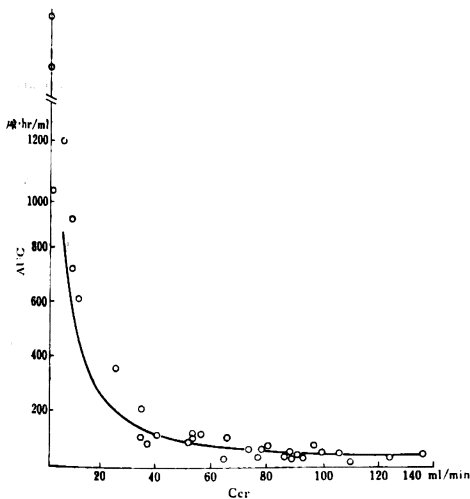


Fig. 10 Correlation between Ccr and AUC of CZX after intramuscular injection ( $n = 33$ )



$< 0.001$ ) が認められた。

#### 4) 腎機能 (Ccr) と血清中濃度曲線下面積 (AUC)

Ccr と AUC との関係を図示すると Fig. 10 のとおりとなり、両者間には双曲線の関係が認められた。

### 考 按

CZX は新しく開発されたセファロsporin系 抗生剤で、グラム陰性桿菌を中心に強い抗菌力を有し、その主排泄経路は腎であるといわれている<sup>1)</sup>。

われわれは、種々の程度の腎機能障害を有する33例を対象として、CZXの500 mgを筋注した際の血清中および尿中濃度を生物学的定量法により経時的に測定した。また測定値から one-compartment open model に従って解析し、得られた各種薬動学的パラメータと腎機能障害程度との関連性について追求した。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) を用いた。

CZX の筋注時の血清中濃度は、腎機能の低下に伴い高くなり、かつ  $C_{max}$  の出現も Ccr 30 ml/min 未満の高度障害例で遅れる傾向が認められた。なお高度障害例の  $C_{max}$  は正常例の約2.5倍であった。 $C_{max}$  以降の血清中濃度の下降は、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遅延化する傾向が認められた。この遅延化傾向は、Ccr と  $K_{el}$  との間に有意の直線関係が認められたことにより裏付けられた。また Ccr と  $t_{1/2}$  との間には双曲線関係が認められ、Ccr 30 ml/min 程度までの障害例における延長は比較的軽度であった。しかし、それ以下になると延長は著明となり、透析施行中の3例の  $t_{1/2}$  は平均30.3時間であった。なお腎機能正常例の  $t_{1/2}$  は平均1.45時間と計算された。この  $t_{1/2}$  を他のセファロsporin系抗生剤、すなわち Cephalothin (CET) の0.6時間<sup>3)</sup>、Cefazolin (CEZ) の1.8時間<sup>3)</sup>、Cephaloridine (CER) の0.6~1.5時間<sup>3)</sup>、Cephapirin (CEPR) の0.7時間<sup>3)</sup>、Cephacetril (CEC) の1.3時間<sup>3)</sup>、Cefoxitin (CFX) の0.67時間<sup>3)</sup>、Cefamandole (CMD) の0.6時間<sup>4)</sup>、Ceftazole (CTZ) の0.7時間<sup>5)</sup>、Cefmetazole (CMZ) の0.85時間<sup>6)</sup>、Cefotiam (CTM) の1.0時間<sup>7)</sup>、Cefsulodin (CFS) の1.3時間<sup>8)</sup>などと比較して、長い薬剤に属するものと考えられた。

腎機能正常例の CZX の  $V_d$  は平均24.5 L と計算され、体重あたりの割合で見ると平均38.6%となり、CEZ<sup>3, 9, 10)</sup>の約2倍の値であった。これは CEZ の蛋白結合率が92%なのに対し本剤は31%と低率<sup>1)</sup>であることにも由来しているものと考えられる。なお腎機能障害程度と  $V_d$  との間には有意の関係は認められなかった。

腎機能正常例における CZX の尿中への排泄は速やかで、筋注後 6 時間までに投与量の平均 77.6% が抗菌活性を有した状態で尿中へ回収された。また尿中濃度は尿量によるばらつきは認められるものの 0~2 時間で平均 1,931  $\mu\text{g/ml}$  と高く、時間の経過とともに徐々に低下するが、4~6 時間でも平均 551  $\mu\text{g/ml}$  を維持していた。ところで尿中への排泄は腎機能の低下に伴い減少した。理論的には、 $K_a \gg K_{el}$  の場合の尿中排泄率 ( $D_u$ ) は、腎外性消失速度定数 ( $K_{nr}$ ) および比例定数 ( $\alpha$ ) を用いると次式で表わされる。

$$D_u = \frac{100 \alpha \cdot C_{cr}}{K_{nr} + \alpha \cdot C_{cr}} \{1 - e^{-(K_{nr} + \alpha \cdot C_{cr})t}\} \quad (7)$$

上式から原点を通り、 $C_{cr}$  が大きくなると、 $C_{cr}$  軸に平行に近づく曲線が得られるが、この曲線と実測値とは Fig. 4 に示したとおり、よく一致していた。すなわち 0~6 時間で  $C_{cr}$  30 ml/min 以上の例では投与量の平均 50% 以上が尿中に回収されているが、それ以下で急激に減少し高度障害例の group IV の尿中回収率は 12.7% であった。しかし group IV においても無尿例以外の尿中濃度は 0~6 時間でいずれも約 10  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、本剤の抗菌力から考えて臨床的に薬効が期待できる濃度と考えられた。

$C_{cr}$  と Vcl-body および Vcl-renal との間、また Vcl-body と Vcl-renal との間にはいずれも有意の相関関係が認められ、本剤の血中からの消失が腎機能に依存し、かつ腎機能の指標として  $C_{cr}$  が有用であることが確認されたといえよう。さらに Vcl-renal が  $C_{cr}$  よりやや高値を示したが、probenecid 併用にて血清中濃度が上昇するとの報告<sup>11)</sup>も考え合わせると、本剤は糸球体濾過とともに尿細管レベルからも排泄されるものと推測された。

$C_{cr}$  と AUC との間には双曲線関係が認められたが、腎機能の低下に伴い血清中濃度は高くなりかつ  $K_{el}$  は減少することから当然の結果と考えられ、(5)式から計算した双曲線と実測値はよく一致していた。

DETLI<sup>11,12)</sup> は、腎機能障害患者の  $K_{el}$  は腎性消失速度定数 ( $K_r$ ) と  $K_{nr}$  との和であり、また  $K_r$  は  $C_{cr}$  に比例するとの考え方<sup>13)</sup>に立ち薬動力学的解析を行っているが、本剤についても(6)式に示した直線関係が認められた。この理論に立脚すると  $K_{nr}$  は薬剤固有の定数であり、本剤については 0.02 となり、DETLI<sup>12)</sup> の報告している CET, CER, CEC の 0.03, CEZ の 0.02 とほぼ近似した値であった。また腎機能正常者の消失速度定数 ( $K_N$ ) はやはり薬剤固有の定数であり、 $C_{cr}$  90 ml/min を正常限界として (6) 式に  $C_{cr}=90$  を代入して計算すると本剤については 0.45 となり、CET の 1.4, CER

の 0.4, CEC の 0.7, CEZ 0.36<sup>12)</sup> と比較して小さい薬剤に属するものと考えられた。さらに無機能腎患者の消失速度定数比 ( $Q_0$ ) は  $K_{nr}/K_N$  として表わされるが、本剤については 0.044 となり、CET の 0.02, CER の 0.08, CEC の 0.04, CEZ の 0.06<sup>12)</sup> とかなり近似した値であった。

以上、腎機能障害時における本剤筋注時の動態を one-compartment open model に従って解析した結果、腎機能障害程度によりその動態が大きく影響されることが確認された。このような薬剤を腎機能障害を有する患者に投与する際、有効体液中濃度を維持し、かつ副作用を防止するための投与方法の調節が必要となる。

腎機能障害時における投与方法の調節に関しては、従来より種々の方法が提唱されてきている<sup>10-12,14,15)</sup>。いずれも原則として、腎機能正常者の投与量および投与間隔から腎機能障害者の  $K_{el}$  または  $t_{1/2}$  を指標として調節する方法であり、本剤についても応用可能と考えられる。しかしながら  $C_{cr}$  30 ml/min 程度までの腎機能障害例においては、血清中濃度の上昇および  $t_{1/2}$  の延長は比較的軽度であり、かつ本剤は有効濃度と中毒濃度との差が大きい薬剤である<sup>11)</sup>と考えられることより必ずしも投与方法の調節の必要はないものと考えられた。

## 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 FK 749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) METZLER, C. M.; G. R. ELFRING & A. J. McEWEN: A package of computer programs for pharmacokinetic modeling. *Biometrics* 130: 562~563, 1974
- 3) NIGHTINGALE, C. H.; D. S. GREENE & R. QUINTILIANI: Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. *J. Pharm. Sci.* 64: 1899~1927, 1975
- 4) FONG, I. W.; E. D. RALPH, E. R. ENGELKING & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology of cefamandole as compared with cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9: 65~69, 1976
- 5) 大川光夫, 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 Ceftezole の血中および排泄動態に関する研究. *Chemotherapy* 26: 317~323, 1978
- 6) 大川光夫, 折戸松男, 菅田敏明, 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
- 7) 大川光夫, 岡所 明, 平野章治, 田谷 正, 黒田恭一: 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. *Chemotherapy* 27: 712~719, 1979

- 8) 大川光夫, 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
- 9) KIRBY, W. M. M. & C. R. REGAMEY: Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. J. Infect. Dis. 128 (Suppl.): S 341~S 346, 1973
- 10) 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
- 11) 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
- 12) DETTLI, L.: Elimination kinetics and drug dosage in renal insufficiency patients. Triangle 14: 117~123, 1975
- 13) BRICKER, N. S.; P. A. F. MORRIN & S. W. KIME, Jr.: The pathologic physiology of BRIGHT 's disease. Am. J. Med. 28: 77~98, 1960
- 14) KUNIN, C. M.: A guide to use of antibiotics in patients with renal disease. A table of recommended doses and factors governing serum levels. Ann. Intern. Med. 67: 151~158, 1967
- 15) WELLING, P. G. & W. A. CRAIG: Pharmacokinetics in disease state modifying renal function, p. 173 In L. A. BENET (ed.), The effect of disease states on drug pharmacokinetics. Academy of Pharmaceutical Sciences, American Pharmaceutical Association, Washington, D. C.



## PHARMACOKINETICS OF CEFTIZOXIME (CZX) IN PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

MITSUO OHKAWA, TOSHIKI SUGATA, AKIRA OKASHO and KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Prof. K. KURODA)

TETSUSABURO MIYAGI

Department of Urology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

(Director: Dr. T. MIYAGI)

TAKASHI SATO

Department of Nephrology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

(Director: Dr. T. SATO)

The pharmacokinetics of ceftizoxime (CZX), a new semisynthetic cephalosporin antibiotic, were examined in 8 normal subjects and 25 patients with different endogeneous creatinine clearances (Ccr) on the basis of a one-compartment open model. Each subject was injected a single 500 mg dose of ceftizoxime intramuscularly, and serum and urinary concentrations were measured by a bioassay. The mean peak concentration of ceftizoxime in serum was achieved 30 minutes after administration in normal subjects. The mean serum half-life of ceftizoxime was calculated for 1.45 hours in normal subjects, and increased in patients along with increasing impairment of renal function. A significant linear correlation between the elimination rate constant and Ccr was demonstrated ( $p < 0.001$ ). In normal subjects, 77.6% of the administered dose was excreted in the urine within the first 6 hours. The urinary excretion rate declined gradually in patients as a degree of renal impairment advanced.