

Table 1 Characteristics of subjects with normal and impaired renal function

Group	Subject No.	Sex	Age	Body weight (kg)	Ccr (ml/min)
I	1	M	20	57	118.8
	2	M	25	79	111.2
	3	M	29	65	107.5
	4	M	22	64	97.4
	5	M	25	54	95.8
	6	M	24	51	91.3
	7	M	26	62	90.0
	Mean ±S.D.		24.4 ± 2.9	61.7 ± 9.2	101.0 ± 9.7
II	8	F	75	47	76.2
	9	M	33	77	76.1
	10	M	54	60	72.1
	11	F	74	43	66.0
	12	M	65	71	61.8
	Mean ±S.D.		60.2 ±17.4	59.6 ±14.7	70.4 ± 6.4
III	13	M	82	49	58.7
	14	M	71	71	58.1
	15	M	84	39	54.0
	16	M	62	52	48.6
	17	F	72	46	46.9
	18	M	74	47	41.6
	19	M	85	50	38.2
	20	M	73	36	35.4
	21	F	72	38	31.9
	Mean ±S.D.		75.0 ± 7.4	47.6 ±10.5	45.9 ± 9.8
IV	22	M	68	57	29.9
	23	M	81	38	29.2
	24	M	87	51	25.7
	25	M	83	49	25.0
	26	M	66	48	21.9
	27	M	60	53	19.5
	28	M	68	52	12.8
	29	M	78	51	11.2
		Mean ±S.D.		73.9 ± 9.6	49.9 ± 5.5
V	30	M	87	55	8.3
	31	F	55	43	7.6
	32	F	66	63	7.1
	33	F	48	44	5.6
	34	F	46	47	5.0
	35	M	48	48	2.3
	36	M	21	71	2.3
	37	F	72	37	0
	38	M	58	55	0
	39	F	45	52	0
	Mean ±S.D.		54.6 ±17.9	51.8 ±10.0	3.8 ± 3.3

21.9, 3.8 ml/min で, group V のうち7例は(症例番号 33~39)血液透析中の症例であった。

2. 投与量および投与方法

CAZ 500 mg を生理食塩液 20 ml に溶解し, 異状針 (21 G) を用いて正確に3分間で静注した。

3. 採血および採尿方法

静注開始5分, 15分, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間, 12時間後, さらに Ccr 30 ml/min 未満の症例については24時間後にも末梢静脈より採血し, 同じく0~2, 2~4, 4~6, 6~12, 12~24時間の尿検体を採取した。

次に, 非透析時に血漿中濃度が測定された6例について, crossover 法にて透析施行中の濃度も測定し比較検討した。すなわち, 透析開始30分~1時間後の dialyzer への血流量が安定した段階で, CAZ 500 mg を非透析時と同時に静注し, 静注開始30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間後の血漿中濃度を測定した。6例に用いた透析方法を Table 2 に示した。

なお, 血液は血漿を分離し, 尿検体とともに凍結下 (-20°C) に保存し, 2週間以内に測定に供した。

4. 濃度測定および薬動学的解析

CAZ の血漿中および尿中濃度の測定は, *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とし, 培地として DST agar (Oxoid, Basingstoke, England, pH 7.4) を用いた thin-layer paper disk 法にて行った。標準希釈液の調整には, 血漿中濃度はヒト血漿, 尿中濃度は 0.1 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。なお, 本法の測定限界濃度は 0.1 μg/ml であった。

CAZ 静注後の血漿中濃度の薬動学的解析は, 非線形最小二乗法プログラム (nonlinear regression program, NONLIN)[®] を用い, two-compartment open model に従って行った。

II. 成績

1. 血漿中濃度

各group ごとの血漿中濃度の推移を片対数グラフ上に図示すると Fig. 2 のとおりとなる。血漿中濃度は, 投与直後では各 group 間であまり差はみられなかったが, 時間の経過とともに腎機能障害者で遷延化する傾向が認められた。例えば, 6時間後の血漿中濃度は, 腎機能正常者からなる group I では 1.8±0.5 μg/ml (mean±S.D., 以下同じ) であるのに比べ, group II~V ではそれぞれ 5.3±2.1, 8.7±4.0, 14.0±3.2, 28.8±7.7 μg/ml であった。また, 腎機能正常者の血漿中濃度は12時間後には 0.1±0.1 μg/ml まで低下しているのに比べ, group IV, V のそれは24時間後でもそれぞれ 3.4±2.2, 13.3±6.2 μg/ml の値を示した (Table 3)。

Table 2 Hemodialysis system characteristics

Subject No.	Dialyzer	Membrane area (cm ²)	Blood flow (ml/min)	Dialysate flow (ml/min)
33	NC-8	8,000	200	500 (single pass)
34	NC-8	8,000	200	500 (single pass)
35	EX-23	8,000	150	500 (single pass)
36	NC-8	8,000	160	500 (single pass)
37	NC-8	8,000	180	500 (single pass)
38	AM-10	11,000	200	500 (single pass)

Table 3 Plasma concentrations of CAZ after a single 500-mg intravenous injection (mean±S.D.)

Group	Plasma concentration (μg/ml)								
	1/12hr.	1/4hr.	1/2hr.	1hr.	2hr.	4hr.	6hr.	12hr.	24hr.
I	54.6 ± 8.3	42.2 ± 6.9	34.3 ± 7.1	20.8 ± 4.9	9.6 ± 1.8	3.8 ± 0.8	1.8 ± 0.5	0.1 ± 0.1	ND*
II	64.7 ± 10.0	46.8 ± 6.1	37.5 ± 9.4	29.6 ± 6.5	19.5 ± 5.2	11.4 ± 5.3	5.3 ± 2.1	1.2 ± 0.8	ND*
III	63.9 ± 19.1	47.9 ± 14.6	39.8 ± 11.8	31.7 ± 7.8	22.8 ± 5.7	12.9 ± 5.1	8.7 ± 4.0	3.0 ± 2.3	ND*
IV	68.1 ± 11.6	46.4 ± 2.9	35.9 ± 5.4	30.6 ± 6.2	26.2 ± 4.6	18.8 ± 2.8	14.0 ± 3.2	8.2 ± 3.7	3.4 ± 2.2
V	69.4 ± 17.4	53.7 ± 11.5	47.4 ± 8.7	41.9 ± 8.5	38.5 ± 8.2	31.8 ± 7.6	28.8 ± 7.7	19.8 ± 5.8	13.3 ± 6.2

* Not done.

Fig. 2 Mean plasma concentrations of CAZ after a single 500-mg intravenous injection

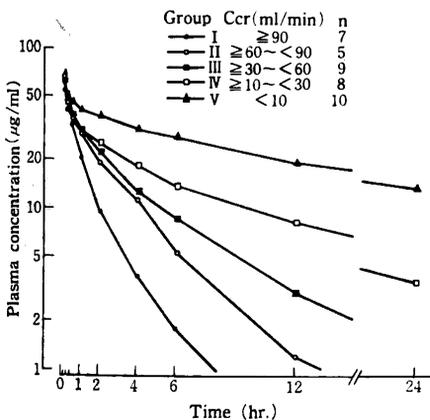
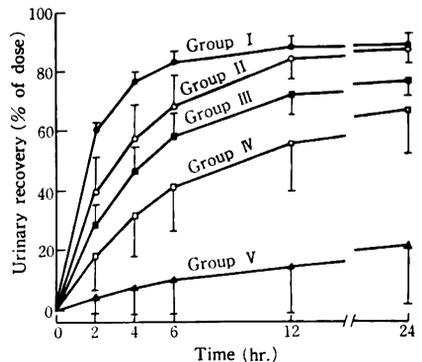


Fig. 3 Urinary excretion of CAZ after a single 500-mg intravenous injection (mean±S.D.)



2. 尿中排泄

各 group ごとの尿中排泄を累積尿中回収率の推移で見ると Fig. 3 のとおりとなる。腎機能正常者の 24 時間累積尿中回収率は 89.6±3.8% と高く、約 60% は 2 時間後までに排泄された。尿中排泄量は腎機能の低下に伴

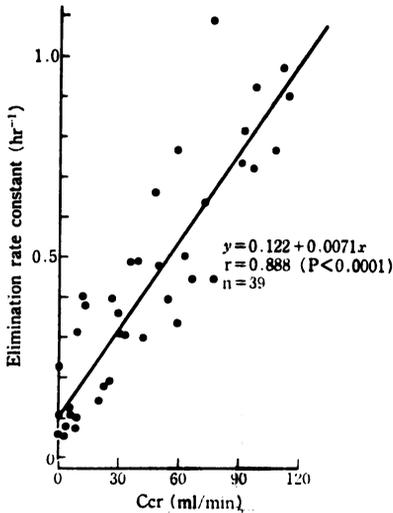
い減少し、group II~V の 24 時間累積尿中回収率は、それぞれ 88.2±4.3, 77.3±5.9, 67.6±14.4, 22.4±19.8% であった。

3. 薬動学的パラメータ

CAZ 静注後の薬動学的パラメータを各 group 毎にまとめると Table 4 のとおりとなる。

Table 4 Pharmacokinetic parameters of CAZ after a single 500-mg intravenous injection (mean±S.D.)

Group	C^* ($\mu\text{g/ml}$)	β (hr^{-1})	K_{e1} (hr^{-1})	$t_{1/2\beta}$ (hr)	V_1 (L)	V_d (L)	Total body clearance (ml/min)	Renal clearance (ml/min)	AUC($\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$)
I	60.3±7.8	0.424±0.063	0.834±0.098	1.67±0.24	8.4±0.9	13.1±2.7	116.9±21.0	101.9±18.0	73.3±13.4
II	78.1±19.5	0.304±0.046	0.623±0.271	2.32±0.33	6.7±1.6	11.7±1.5	66.4±20.3	59.0±20.0	134.9±38.8
III	79.4±25.7	0.221±0.059	0.470±0.161	3.41±1.19	7.0±2.6	13.2±2.9	52.2±17.4	41.1±13.6	178.7±68.7
IV	88.3±27.0	0.116±0.059	0.295±0.109	7.03±2.43	6.1±1.6	14.9±2.5	28.2±9.8	19.4±10.2	324.0±99.0
V	89.8±26.8	0.057±0.029	0.126±0.082	14.37±5.26	6.0±1.8	12.2±2.7	11.3±5.1	3.0±3.9	851.6±303.4

Fig. 4 Correlation between Ccr and elimination rate constant (K_{e1}) of CAZ

投与直後の理論的血漿中濃度 (C^*) は、腎機能正常者でやや低値を示す傾向がみられたが、group II~V では 80 $\mu\text{g/ml}$ 前後のほぼ一定の値を示した。

消失速度定数 (K_{e1}) および β -phase における消失速度定数 (β) はいずれも腎機能の低下に伴い低値を示し、Ccr と K_{e1} ($P < 0.0001$) (Fig. 4) および Ccr と β ($P < 0.0001$) との間に有意の相関関係が認められ、回帰直線方程式

$$K_{e1} = 0.122 + 0.0071 \cdot \text{Ccr} \quad (1)$$

および

$$\beta = 0.042 + 0.0038 \cdot \text{Ccr} \quad (2)$$

が得られた。

β -phase における血漿中濃度半減期 ($t_{1/2\beta}$) は、腎機能正常者では 1.67±0.24 時間で、腎機能の低下に伴い延長し、Ccr と $t_{1/2\beta}$ との間には Fig. 5 に示したような双曲線の関係が認められた。

Central compartment における分布容積 (V_1) は、腎機能正常者では 8.4±0.9 L と他の group に比べやや高値を示す傾向がみられたが、group II~V では 6.0~

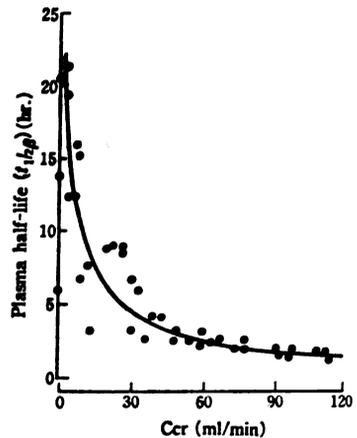
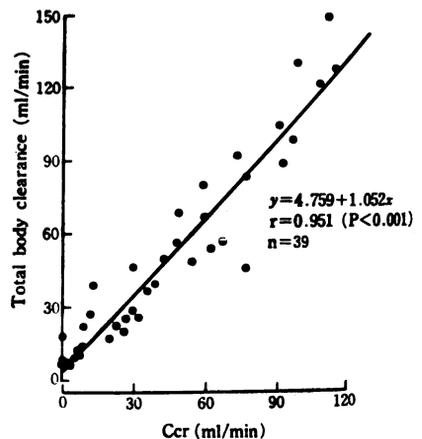
Fig. 5 Correlation between Ccr and plasma half-life ($t_{1/2\beta}$) of CAZ

Fig. 6 Correlation between Ccr and total body clearance of CAZ



7.0 L の範囲内にあり、腎機能障害による明らかな影響は認められなかった。steady state における分布容積 (V_d) は、各 group 間で多少のばらつきは認められるものの、Ccr との間に有意の関係は認められなかった。体クリアランスは、腎機能正常者では 116.9±21.0

Fig. 7 Correlation between Ccr and renal clearance of CAZ

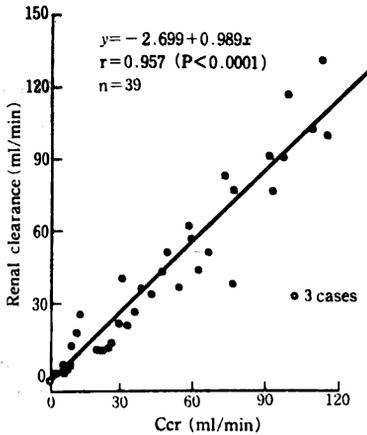
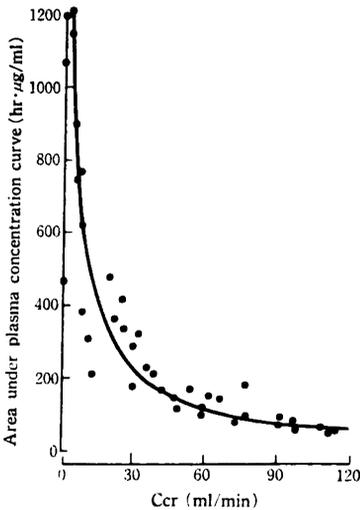


Fig. 8 Correlation between Ccr and area under plasma concentration curve (AUC) of CAZ

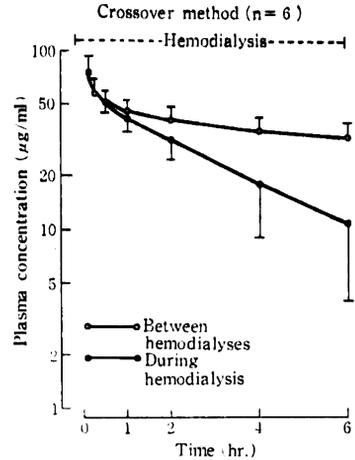


ml/min で、腎機能の低下に伴い低下し、Ccr と体クリアランスとの間には有意の相関関係 ($P < 0.0001$) が認められた (Fig. 6)。

腎クリアランスは、腎機能正常者では 101.9 ± 18.0 ml/min で、腎機能の低下に伴い低下し、Ccr と腎クリアランスとの間には有意の相関関係 ($P < 0.0001$) が認められた (Fig. 7)。また、体クリアランスと腎クリアランスとの関係についてみると、両者間には有意の相関関係 ($P < 0.001$) が認められた。

血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は、腎機能正常者では 73.3 ± 13.4 hr· μ g/ml で、腎機能の低下に伴い増加し Ccr と AUC との間には Fig. 8 に示したような双曲線

Fig. 9 Plasma concentration of CAZ after a single 500-mg intravenous injection in hemodialysis patients (mean \pm S. D.)



的關係が認められた。

4. 血液透析時の血漿中濃度

血液透析患者 6 例の非透析時および透析時における血漿中濃度を片対数グラフ上に図示すると Fig. 9 のとおりになる。本剤静注 30 分後では透析時および非透析時ともほぼ同じ濃度であったが、時間の経過とともに前者の濃度は後者のそれより低値となり、6 時間後の濃度は透析時 10.8 ± 6.9 μ g/ml、非透析時 32.4 ± 6.1 μ g/ml であった。

III. 考 按

従来、セフェム系抗生剤の主排泄経路は腎であると考えられてきたが、最近開発された Cefoperazone⁷⁾ や Cefpiramide⁸⁾ のように肝を主排泄経路とする抗生剤が登場し、同じセフェム系抗生剤であってもその動態には基本的相違がみられるようになった。ところで CAZ は新しく開発されたセフェム系抗生剤で、グラム陰性菌を中心に強い抗菌力を有することから注目されているが、健康成人についての検討からその主排泄経路は腎であることが明らかにされている⁸⁻¹⁰⁾。このように腎排泄型薬剤の生体内動態は、腎機能障害者で変化することが知られている。

今回著者らは、種々の腎機能障害を有する 32 例および対照としての健康成人 7 例の計 39 例について、CAZ 500 mg 静注後の血漿中および尿中濃度を経時的に bioassay 法により測定した。さらに、これら測定値を two-compartment open model に従って解析し、得られた薬動学的パラメータと Ccr を指標とした腎機能との関連性について検索した。また、対象を腎機能障害程度に

より正常例からなる group I から Ccr が 10 ml/min 未満の group V までの 5 group に分け、group 別検討を行った。

本剤静注後の各 group の血漿中濃度は、投与 5 分後で 55~69 $\mu\text{g/ml}$ 、また C^0 は 60~90 $\mu\text{g/ml}$ と若干のばらつきがみられ、group I でやや低値を示す傾向が認められた。これは平均体重が group I で最大であったことを含めた各 group 間の体重差に一因していることが考えられた。この結果は、 V_1 が group I で最高値を示したことも関連している。ちなみに V_1 を体重当りに換算すると、group I~V の V_1 はそれぞれ 13.7 ± 1.2 , 12.1 ± 4.6 , 15.1 ± 5.4 , 12.3 ± 3.1 , 11.9 $\pm 3.6\%$ (L/kg) となり、group III が最高値を示し、 V_1 と腎機能との関連性はないものと考えられた。また、 V_d についても、腎機能障害によると考えられる変化は認められなかった。

一方、 β -phase における血漿中濃度は、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_{e1} および β との間に有意の相関関係が認められたことによっても確認された。この成績は、いい換えれば、CAZ の血中からの消失が Ccr を指標とした腎機能と密接に関連していることを意味している。DETLI¹¹⁾ は、one-compartment open model において、腎機能障害者の K_{e1} は腎外性消失速度定数 (K_{nr}) と腎性消失速度定数 (K_r) の和であり、さらに K_r は Ccr を指標とする腎機能に比例するとの考え¹⁰⁾ に立ち、 $K_{e1} = K_{nr} + a \cdot \text{Ccr}$ の関係式が成立するとしている。今回の成績は two-compartment open model にて解析されており、 K_{e1} より β を用いるべきと考えられ、CAZ についても (2) 式に示したごとき有意の直線関係が認められた。さらに DETLI¹¹⁾ は、腎機能正常者の消失速度定数 (K_N) を用いて K_{nr}/K_N を求め、これを無尿症患者的の消失速度定数比 (Q_0) とした。この Q_0 は各薬剤固有の定数であることから、彼は抗生剤を中心に種々の薬剤の Q_0 を計算し報告している¹¹⁾。CAZ の Q_0 を、Ccr 90 ml/min を正常値として (2) 式より計算すると 0.11 となる。この値は DETLI¹¹⁾ の報告したいわゆる第 1 世代セフェムの 0.02~0.06、著者らの報告した Cefmetazole¹²⁾ の 0.04、Ceftizoxime¹³⁾ の 0.04 などと比べ若干高値であったが、Cefotaxime¹⁴⁾ や Cefotetan¹⁵⁾ のそれに比べると明らかに低値であった。ある薬剤の Q_0 が大きいということは、その薬剤が血中から消失する際に腎機能に依存する割合が小さいことを意味している。一般に、Cefazolin や Ceftizoxime などのようにその大部分が腎から排泄される薬剤の Q_0 は小さい値を示し、一方 Cefotaxime は体内で一部 desacetyl 化されるため、ま

た Cefotetan は肝から排泄される割合が高いためその Q_0 が大きい値を示したものと考えられる。CAZ の Q_0 は比較的小さいものの、従来の多くのセフェム系抗生剤に比べやや大きく、これは本剤の一部が腎以外から排泄されていることを示唆しているものと考えられる。

本剤の腎機能正常者における $t_{1/2\beta}$ は平均 1.67 時間、また (2) 式を用いて Ccr 90 ml/min を腎機能正常値とした場合の $t_{1/2\beta}$ は 1.81 時間と計算され、いわゆる第 1 世代セフェムの中で最長の $t_{1/2\beta}$ を有するとされる Cefazolin^{16,17)} のそれと同程度と考えられた。CAZ の $t_{1/2\beta}$ は、腎機能の低下に伴い延長し、血液透析中の慢性腎不全患者 7 例の平均は 15.1 時間であった。この $t_{1/2\beta}$ は、Cefazolin の尿毒症患者における 35~57 時間^{16,17)}、Ceftizoxime の慢性血液透析患者の 30 時間¹¹⁾ に比較するとその延長は軽度であり、前述の Q_0 の値と矛盾しない成績であった。CAZ の腎外性排泄についての検討はいまだ少ないが、胆汁中へ比較的高濃度で移行するとの報告¹⁸⁾ もみられ、肝排泄の関与が示唆されているが、いまだ詳細は明らかではない。ところで、Ccr と CAZ の $t_{1/2\beta}$ との間に双曲線の関係が認められたが、前述したように V_d が腎機能障害による影響を受けないことより、Ccr と AUC との間にも双曲線の関係が認められた。

これまで、CAZ の血漿中濃度およびそれに関連する薬動学的パラメータについて考按し、本剤の血中からの消失が Ccr を指標とする腎機能と密接に関連することを述べた。次に、尿中排泄の成績からみると、腎機能正常者の 24 時間累積尿中回収率は平均 89.6% と高く、本剤の主排泄経路が腎であることが確認された。また、尿中排泄量は腎機能の低下に伴い低下し、血漿中濃度より得られたパラメータとよく一致した。これらの成績と関連して、腎クリアランスと Ccr との間には有意の相関関係が認められた。また、体クリアランスは Ccr および腎クリアランスとの間に有意の相関関係を有していた。なお、体クリアランスは腎クリアランスより、腎機能と関係なく各 group について平均 7.4~15.0 ml/min 大きく、この差が腎外性排泄部分を意味しているものと考えられた。さらに両者の比、すなわち (腎クリアランス)/(体クリアランス) を算出すると、group I~V でそれぞれ 0.87, 0.89, 0.79, 0.69, 0.27 となり、腎機能正常者でも腎外排泄が考慮されるものの、高度腎機能障害者ではこの比が著しく小さくなり、腎外排泄の占める割合が大きくなることが考えられた。

以上、CAZ の腎機能障害時における動態の変化を中心に検討した。その結果、本剤は従来の多くのセフェム系抗生剤と同様に腎排泄型薬剤であり、腎機能障害者に

おいてはその動態が変化することが判明した。しかし、腎外性排泄もかなり認められることより、Ccr 30 ml/min 程度までの低下例での動態の変化は比較的軽度であった。しかし、それ以下、ことにCcr 10 ml/min 未満の症例については高い血中濃度の持続が認められたことより、副作用発現予防の観点からも投与方法の調節の考慮が必要と考えられた。なお、本剤が血液透析により除去されるという結果は、血液透析患者への投与スケジュール決定の際に配慮の必要があるものと考えられた。

本論文の要旨は第31回日本化学療法学会総会にて発表した。

文 献

- 1) VERBIST, L. & J. VERHAEGEN: GR-20263: a new aminothiazolyl cephalosporin with high activity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 807~812, 1980
- 2) LIVERMORE, D. M.; R. J. WILLIAMS & J. D. WILLIAMS: Comparison of the β -lactamase stability and the *in-vitro* activity of cefoperazone, cefotaxime, cefsulodin, ceftazidime, moxalactam and ceftriaxone against *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.* 8: 323~331, 1981
- 3) ACRED, P.; S. M. HARDING & D. M. RYAN: The *in vitro* properties of GR 20263 (ceftazidime)—a highly active broad spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Future Trends in Chemotherapy* 4: 51~61, 1981
- 4) ARMSTRONG, G. C.; R. WISE, R. M. BROWN & J. HANCOX: Comparison of ceftazidime and cefamandole pharmacokinetics and blister fluid concentrations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 356~358, 1981
- 5) LÜTHY, R.; J. BLASER, A. BONETTI, H. SIMMEN, R. WISE & W. SIEGENTHALER: Comparative multiple dose pharmacokinetics of cefotaxime, moxalactam, and ceftazidime. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 567~575, 1981
- 6) METZLAR, C. M.; G. L. ELFRING & A. J. MC EWEEN: A package of computer programs for pharmacokinetic modeling. *Biometrics* 30: 562~563, 1974
- 7) BOLTON, W. K.; W. M. SCHELD, D. A. SPYKER & M. A. SANDE: Pharmacokinetics of cefoperazone in normal volunteers and subjects with renal insufficiency. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19: 821~825, 1981
- 8) 大川光央, 徳永周二, 元井 勇, 庄田良中, 菅田敏明, 沢木 勝, 島村正喜, 岡所 明, 平野章治, 美川郁夫, 南後千秋, 松井秀文: 腎不全時における Cefpiramide の血中濃度および尿中排泄動態について. *Chemotherapy* 31: 1055~1062, 1983
- 9) DETTLI, L.; S. SPRING & S. RYTER: Multiple dose kinetics and dry dosage in patients with kidney disease. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 29 (Suppl.): 211~244, 1970
- 10) 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
- 11) DETTLI, L.: Elimination kinetics and drug dosage in renal insufficiency patients. *Triangle* 14: 117~123, 1975
- 12) 大川光央, 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
- 13) 大川光央, 菅田敏明, 岡所 明, 黒田恭一, 宮城徹三郎, 佐藤 隆: 腎機能障害時における Ceftizoxime (CZX) の血中および尿中排泄動態に関する研究. *Chemotherapy* 28(S-5): 706~713, 1980
- 14) 大川光央, 徳永周二, 庄田良中, 川口正一, 沢木勝, 島村正喜, 中下英之助, 黒田恭一, 美川郁夫, 平野章治, 元井 勇, 南後千秋, 岡所 明, 粟津荘司: 腎機能障害時における Cefotaxime の動態および代謝に関する研究. *Chemotherapy* 29: 589~598, 1981
- 15) 大川光央, 徳永周二, 元井 勇, 庄田良中, 池田彰良, 菅田敏明, 沢木 勝, 島村正喜, 中下英之助, 黒田恭一, 美川郁夫, 平野章治, 南後千秋, 岡所 明: 腎不全時における Cefotetan (YM 09330) の血中濃度および尿中排泄動態に関する研究. *Chemotherapy* 30(S-1): 196~207, 1982
- 16) 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
- 17) 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, 1973
- 18) 清水武昭, 菅理鑑一郎, 川口英弘, 吉田奎介, 武藤輝一: Ceftazidime の腎障害時における胆汁中移行の検討および外科的感染症の治療経験. *Chemotherapy* 31(S-3): 697~702, 1983

PHARMACOKINETICS OF CEFTAZIDIME IN HEALTHY VOLUNTEERS AND PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY

MITSUO OHKAWA, TAKAO NAKASHIMA, RYOCHU SHODA, AKIYOSHI IKEDA,
MATSUO ORITO, MASARU SAWAKI, TOSHIAKI SUGATA,
MASAYOSHI SHIMAMURA and SHOJI HIRANO

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. H. HISAZUMI)

IKUO MIKAWA

Department of Urology, Koseiren Takaoka General Hospital

KAZUO OKUMURA

Research Department, Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

The pharmacokinetics of ceftazidime, a new parenteral cephem antibiotic, were studied in 7 healthy volunteers and 32 patients with renal insufficiency after the intravenous administration of a single 500-mg dose. Ceftazidime concentrations in plasma and urine were determined by the thin-layer paper disk method, using *Proteus mirabilis* ATCC 21100 as the titration strain and DST agar as the culture medium. Endogenous creatinine clearance (Ccr) was used as an indicator of renal function. The pharmacokinetic parameters for ceftazidime were calculated on the basis of a two-compartment open model. Plasma concentrations during the β -phase increased in parallel with the degree of renal impairment. A prolongation of the plasma half-life during the β -phase from 1.67 hr. in the volunteers to 14.37 hr. in the patients with Ccr of less than 10 ml/min was found. There was a linear correlation between the elimination rate constant of ceftazidime and the Ccr. The mean cumulative urinary recovery of ceftazidime during the first 24 hr. was 89.6% of the administered dose in the volunteers and decreased with the lowering of renal function. Ideal schedules for the administration of the drug should be considered in patients with severe renal impairment to avoid excessive blood level of the drug.