

腎機能障害者における cefixime (CFIX) の体内動態

中 野 博

マツダ病院泌尿器科*

世 古 昭 三・仁 平 寛 巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

榊 知 果 夫・児 玉 光 人

尾道総合病院泌尿器科

谷川原祐介・神谷 晃・堀 了平

京都大学医学部附属病院薬剤部

(昭和62年12月3日受付)

新しいセフェム剤である cefixime (CFIX) の 100 mg を重度、中等度、軽度の腎機能障害を有する8例に1日2回、6~10日間経口投与し、投与開始後3~4日目および最終投与日に血中および尿中濃度を測定した。体内動態は、吸収過程で lag time のある one-compartment open model を用いて、2回のデータに対する同時あてはめにより解析した。なお、腎機能の指標としては、12時間内因性クレアチニンクリアランス (Ccr) を用いた。連続投与時の最高血清中濃度は重度の腎機能障害者の方が、中等度あるいは軽度と比べて高く、また血清からの消失も遅くなる傾向を示した。しかし、軽度あるいは中等度腎機能障害者に限ると、各個人間で吸収のパラッキがみられ血清中濃度と腎機能の間に相関は認められなかった。消失速度定数 (k_{e1}) と Ccr との間には相関関係 ($p < 0.10$) が認められ、半減期 ($t_{1/2}$) は重度腎機能障害者において急速に延長する結果が得られた。したがって、重度腎機能障害者に連続投与する際は、投与量あるいは投与間隔の調節が必要と考えられた。

Key words : Cefixime, 体内動態, 腎機能障害

Cefixime (CFIX) は、藤沢薬品工業株式会社中央研究所で新しく開発された経口用セフェム剤である。本剤はグラム陽性および陰性菌に抗菌活性を有し、特にグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示す¹⁻³⁾。また、本剤の健康人における半減期は約2.5時間と長く、抗菌力にも優れることから、有効血清中濃度が持続し、各種細菌感染症を対象とした一般臨床試験では1回50~200 mg、1日2回投与で、優れた有効性、安全性が確認されている^{3,4)}。

本剤は胆汁中にも排泄される薬剤であるが、主な排泄経路は腎であり^{4,5)}、また半減期も長いから、特に腎機能障害者における連続投与時の体内動態を充分検討する必要があると考えられる。

今回我々は、腎機能障害者における本剤の体内動態を検討するために重症度の異なる腎機能障害者を対象とし、CFIX の吸収および排泄試験を実施したので、その

結果を報告する。

I. 対象と方法

昭和59年8月より昭和60年2月までに、広島大学医学部附属病院泌尿器科および厚生連尾道総合病院泌尿器科を受診した、腎機能障害を有する尿路感染症患者のうち同意が得られた8例を対象として、CFIX の体内動態について検討した。患者背景は Table 1 に示したが、性別は男7例、女1例で対象の基礎疾患は前立腺癌3例、膀胱腫瘍2例、右腎盂腫瘍または術後2例および両側VUR 術後1例であり、年齢は17~78歳、平均65.3歳、体重39.5~56.5 kg、平均50.4 kgであった。CFIX 投与前に実施したPSP (15分値) は5~19%、血中尿素窒素 (BUN) および血清クレアチニン (Scr) は、それぞれ14~61.8 mg/dl、0.8~2.7 mg/dlであった。また、クレアチニンクリアランス (Ccr) はCFIX の体内動態検討日に、投与後6時間の血清クレアチニン

* 広島県安芸郡府中町青崎南 2-15

Table 1. Subjects studied

| Subject | Age (yrs) | Sex | Underlying disease | B.W. (kg) | B.H. (cm) | Ccr (ml/min) | PSP (%) | BUN (mg/dl) | Scr (mg/dl) |
|---------|-----------|-----|--------------------------------|-----------|-----------|--------------|---------|-------------|-------------|
| 1 | 74 | M | prostatic cancer | 53 | 157 | 79.9 | 17 | 14 | 0.9 |
| 2 | 78 | M | bladder cancer | 39.5 | 152.5 | 73.6 | 13 | 22 | 1.0 |
| 3 | 69 | M | prostatic cancer | 56.5 | 167 | 59.6 | 19 | 14 | 1.0 |
| 4 | 75 | M | bladder cancer | 55 | 162 | 43.1 | 15 | 17 | 1.1 |
| 5 | 17 | M | postoperative bilateral VUR | 55 | 159 | 39.1 | 5 | 28 | 2.7 |
| 6 | 57 | M | rt. renal cancer | 44 | 157 | 34.0 | N.D. | 31 | 0.8 |
| 7 | 74 | F | postoperative rt. renal cancer | 53 | 146 | 14.7 | 5 | 61.8 | 2.6 |
| 8 | 78 | M | prostatic cancer | 47 | 155 | 14.2 | 5 | 52.8 | 2.7 |

Abbreviations

| | |
|-------------|---|
| B.W. | Body weight |
| B.H. | Body height |
| Ccr | Endogenous creatinine clearance |
| PSP | Phenolsulfonphthalein test for 15 min |
| BUN | Blood urea nitrogen |
| Scr | Serum creatinine |
| N.D. | Not done |
| <i>n</i> | Number of administrations |
| C_n | Drug concentration in serum after <i>n</i> -th administration |
| k_a | Absorption rate constant |
| k_{e1} | Elimination rate constant |
| X_0 | Dose |
| V_d | Volume of distribution |
| <i>F</i> | Bioavailability |
| <i>t</i> | Time after <i>n</i> -th administration |
| t_0 | Lag time |
| τ | Dosage interval |
| $t_{1/2}$ | Biological half-life |
| Cl_R | Renal clearance |
| ΣUV | Total urinary excretion during 12 hours after <i>n</i> -th administration |
| AUC | Area under the time-serum concentration curve |

値および 0~12 時間の尿中クレアチニン量を測定し、体表面積 1.48 m² における 12 時間内因性 Ccr とし て算出し、Table 1 には投与 3~4 日目における Ccr (14.2~79.9 ml/min) を記載した。なお、血液透析患者、薬剤アレルギー既往、重篤な肝機能障害を有する患者または妊婦、授乳中および妊娠の可能性のある患者は除外した。

投与方法は CFIX 100 mg (力価) カプセル 1 日 2 回、12 時間間隔で、6~10 日間経口投与した。なお、CFIX 投与期間中他の抗菌性薬剤は投与しなかった。

体内動態は投与 3~4 日目および最終投与日の初回投与後 (午前 7 時~8 時) に検討した。血清の採取は、投与前および投与後 2, 4, 6, 8, 10, 12 時間に行なった。尿は自然排尿により採取し、投与後 12 時間まで 2 時間ごとに蓄尿した。

採取した血清および尿中 CFIX 濃度の測定は、*E. coli* ATCC 39188 を検定菌とする薄層平板ディスク法で行ない、培地は nutrient agar (Difco) を用い、標準曲線は、血清はヒト血清、尿は 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた⁶⁾。測定限界は血清 0.07 μ g/ml、尿 0.05 μ g/ml であった。CFIX 血清中濃度の薬動学的解析は、吸収過程に lag time のある one-compartment open model を用いて投与 3~4 日目と最終投与日の 2 回のデータに対する同時あてはめにより行ない、各パラメーターを算出した。

なお、薬動学的解析は、次式を用いて行なった⁷⁾。

$$C_n = \frac{F \cdot X_0 \cdot k_a}{V_d \cdot (k_a - k_{e1})} \left[\left(\frac{1 - \exp(-n \cdot k_{e1} \cdot \tau)}{1 - \exp(-k_{e1} \cdot \tau)} \right) \cdot \exp(-k_{e1}(t - t_0)) - \left(\frac{1 - \exp(-n \cdot k_a \cdot \tau)}{1 - \exp(-k_a \cdot \tau)} \right) \cdot \exp(-k_a(t - t_0)) \right] \quad (1)$$

また、生物学的半減期 ($t_{1/2}$) および腎クリアランス (Cl_R) は次式を用いて求めた。

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

$$Cl_R = \frac{\Sigma UV}{AUC \cdot Wt} \quad (3)$$

II. 成績

1. 腎機能 (Ccr) と血清中濃度

腎機能障害者 8 例の体内動態を投与 3~4 日目および最終投与日 (投与 6~10 日目) に検討し、CFIX の血清中濃度推移および同時に実施した 12 時間内因性 Ccr 値を Table 2 に示した。症例 2 は投与 4 日目および投与

Table 2. Serum concentration of cefixime

| Subject | Ccr (ml/min) | Time (h) after dosing on day 3 or 4 ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | |
|---------|-----------------|--|------|------|------|------|------|------|
| | | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 |
| 1 | 79.9 | N.D. | N.D. | 2.8 | 2.9 | 2.1 | 1.4 | 1.2 |
| 2 | 73.6* | N.D. | N.D. | 1.4* | 1.3* | 1.0* | 0.7* | 0.5* |
| 3 | 59.6* | N.D. | N.D. | 1.7* | 1.0* | 0.7* | 0.5* | 0.4* |
| 4 | 43.1* | N.D. | N.D. | 1.6* | 1.2* | 0.8* | 0.6* | 0.5* |
| 5 | 39.1 | N.D. | N.D. | 1.3 | 1.4 | 0.9 | 0.7 | 0.6 |
| 6 | 34.0 | 1.9 | 3.2 | 4.4 | 3.9 | 3.3 | 2.4 | 1.9 |
| 7 | 14.7 | 6.0 | 6.9 | 8.0 | 9.5 | 9.5 | 6.3 | 4.8 |
| 8 | 14.2 | 4.2 | 4.9 | 6.2 | 6.2 | 5.2 | 4.5 | 3.7 |

| Subject | Ccr (ml/min) | Time (h) after dosing on day 6 or 10 ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | |
|---------|-----------------|---|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 |
| 1 | 84.5** | N.D. | N.D. | 2.1** | 2.6** | 1.2** | 1.0** | 0.5** |
| 2 | 44.8 | N.D. | N.D. | 2.4 | 2.0 | 1.3 | 0.9 | 0.7 |
| 3 | 58.1 | N.D. | N.D. | 1.4 | 1.1 | 0.7 | 0.5 | 0.5 |
| 4 | 35.7 | N.D. | N.D. | 1.8 | 1.4 | 1.1 | 0.8 | 0.5 |
| 5 | 41.9** | N.D. | N.D. | 1.2** | 1.2** | 0.8** | 0.5** | 0.4** |
| 6 | 35.6 | 2.1 | 2.6 | 3.8 | 3.6 | 2.5 | 1.8 | 1.7 |
| 7 | 14.4 | 7.8 | 9.3 | 11.9 | 8.8 | 8.7 | 7.7 | 5.3 |
| 8 | 14.5 | 6.0 | 6.6 | 7.5 | 7.6 | 5.4 | 4.8 | 4.5 |

*: on day 4, **: on day 10

6日目のCcr値に差を認めたと、その他の症例では、ほぼ近似していた。血清中濃度のピーク値は、いずれの試験日も投与後4~6時間に認められた。Ccr 30 ml/min未満の2例(症例7,8)ではCcr 30 ml/min以上のいずれの症例よりも明らかに高いピーク値が得られた。しかし、Ccr 30 ml/min以上の症例のみに限ると各症例のピーク値とCcrとの間には一定の傾向は認められなかった。また、各症例ごとに両測定日間の血清中濃度のピーク値を比較したが、投与6日目の値がCcr 30 ml/min未満の2例でやや高くなる傾向がみられたもののCcr 30 ml/min以上の症例ではほぼ近似していた。

Ccr 30 ml/min以上6例(症例1~6)と30 ml/min未満2例(症例7,8)に分けて、それぞれの平均血清中濃度の推移をFig. 1に示した。Ccr 30 ml/min未満の症例は30 ml/min以上の症例に比べ血清中濃度が高く、血清からの消失が遅くなる傾向がみられた。また、Ccr 30 ml/min未満の症例では、最終投与日の方が、若干高くなる傾向がみられたが、Ccr 30 ml/min以上の症例では、2回の測定間に連続投与による変化は認められなかった。

2. 腎機能(Ccr)と尿中排泄

血清中濃度と同時に検討した尿中排泄の成績をTable 3に示した。尿中濃度は両測定日も尿量によるバラツキを認めた。しかし、Ccr 30 ml/min以上の6症例中、両

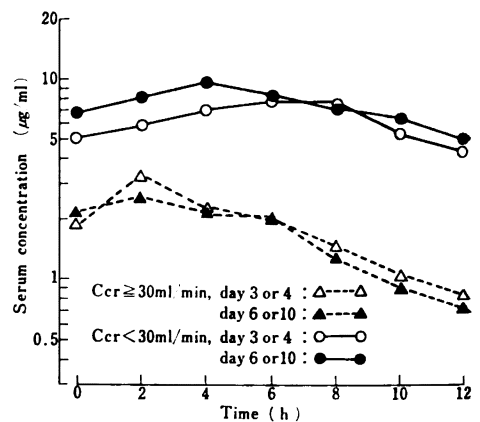


Fig. 1. Mean serum concentration of cefixime

測定日ともに12時間で1,500~2,000 ml以上の多尿により低濃度の推移を示した症例5を除いた5例では、投与後2~8時間の間で37.3~77.2 $\mu\text{g/ml}$ と尿中濃度のピーク値が得られた。また、その5例における最低濃度は症例4の投与6日目における最終採尿時の8.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。Ccr 30 ml/min未満の2例では、両測定日とも17.0~33.0 $\mu\text{g/ml}$ とCcr 30 ml/min以上の症例に比べやや低いピーク値を示した。また、Ccr 30 ml/min未満の2例における最低濃度は症例8の投与3日目における採尿開始2~4時間目の5.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排

Table 3. Urinary concentration of cefixime

| Subject | Ccr (ml/min) | Period (h) after dosiog on day 3 or 4 ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | |
|---------|-----------------|--|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 0~2 | 2~4 | 4~6 | 6~8 | 8~10 | 10~12 |
| 1 | 79.9 | 41.5 (3.4) | 73.9 (12.5) | 55.7 (20.9) | 55.2 (29.3) | 29.4 (37.9) | 20.5 (41.8) |
| 2 | 73.6* | 22.4* (2.2) | 26.0* (4.8) | 41.2* (11.2) | 26.3* (13.8) | 24.5* (18.2) | 16.8* (21.6) |
| 3 | 59.6* | N.D. | 53.5* (3.2) | 77.2* (10.3) | 46.6* (14.4) | 31.7* (18.0) | 11.0* (19.8) |
| 4 | 43.1* | N.D. | N.D. | 51.5* (9.9) | 43.5* (12.6) | 15.0* (16.4) | 10.5* (19.0) |
| 5 | 39.1 | 11.0 (2.2) | 7.3 (5.6) | 6.9 (7.8) | 6.0 (9.4) | 2.0 (10.8) | 2.3 (11.6) |
| 6 | 34.0 | 46.8 (3.7) | 49.2 (5.4) | 66.7 (10.5) | 58.4 (13.8) | 28.5 (17.4) | 22.4 (20.9) |
| 7 | 14.7 | 30.5 (3.0) | 20.0 (5.4) | 20.3 (8.3) | 19.5 (11.5) | 23.3 (15.2) | 22.7 (17.2) |
| 8 | 14.2 | N.D. | 5.9 (0.6) | 10.5 (4.1) | 11.2 (5.5) | 16.2 (7.4) | 17.0 (10.1) |

| Subject | Ccr (ml/min) | Period (h) after dosing on day 6 or 10 ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | |
|---------|-----------------|---|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | 0~2 | 2~4 | 4~6 | 6~8 | 8~10 | 10~12 |
| 1 | 84.5** | 21.5** (1.7) | 33.4** (6.6) | 37.3** (11.6) | 34.4** (17.2) | 17.2** (19.9) | 15.0** (22.9) |
| 2 | 44.8 | N.D. | N.D. | 54.1 (4.2) | 58.6 (9.3) | 48.1 (14.4) | 27.7 (18.8) |
| 3 | 58.1 | 19.5 (0.6) | 24.3 (4.8) | 19.9 (7.4) | 50.1 (9.9) | 24.9 (12.1) | 21.8 (13.2) |
| 4 | 35.7 | N.D. | 56.6 (2.8) | 26.5 (8.5) | 14.9 (11.9) | 12.8 (14.1) | 8.5 (15.6) |
| 5 | 41.9** | 3.9** (0.4) | 7.5** (2.5) | 6.4** (4.5) | 5.7** (6.2) | 4.9** (7.4) | 3.2** (8.4) |
| 6 | 35.6 | 21.5 (2.2) | 20.4 (7.6) | 35.2 (12.5) | 46.5 (16.4) | 20.0 (20.3) | 21.4 (23.1) |
| 7 | 14.4 | 31.7 (5.7) | 14.5 (8.6) | 27.7 (11.4) | 18.3 (13.6) | 27.2 (17.4) | N.D. |
| 8 | 14.5 | 12.4 (1.0) | 12.6 (3.6) | 33.0 (6.2) | 26.4 (8.1) | 16.5 (11.9) | 14.9 (13.6) |

*: on day 4; **: on day 10

(): cumulated mg of CFIX excreted in urine

泄量についても尿中濃度と同様に Ccr 30 ml/min 未満の症例でやや低い値を得た。しかし、各症例間および兩測定日間でのバラツキがみられ、全体として一定の傾向は認められなかった。

Ccr 30 ml/min 以上と未満に分けて平均尿中濃度および平均尿中排泄量の推移を Fig. 2 に示した。平均尿中

濃度の推移は、Ccr 30 ml/min 以上の症例では、一峰性を示し、そのピークは、投与 3~4 日目では 4~6 時間に、最終投与日では 6~8 時間に見られた。Ccr 30 ml/min 未満の症例では二峰性を示し、そのピークは、投与 3~4 日目では 0~2 時間と 10~12 時間に、最終投与日では 0~2 時間と 4~6 時間にみられた。平均尿

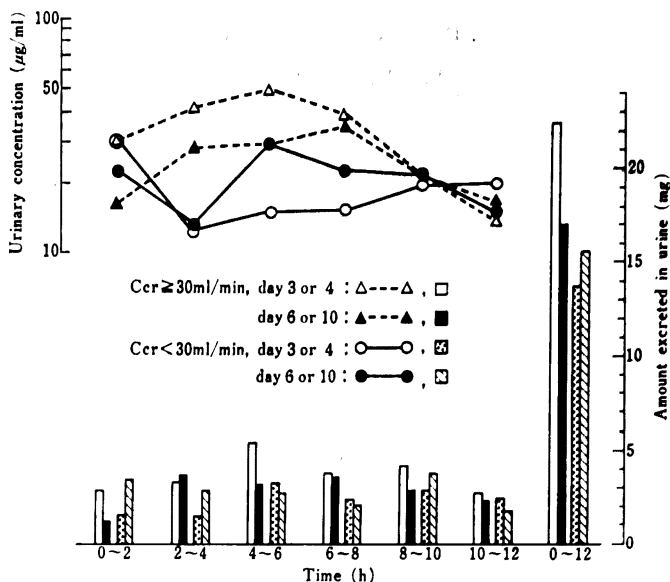


Fig. 2. Urinary excretion of cefixime

Table 4. Model-independent pharmacokinetic parameters of cefixime in 8 patients with renal impairment

| Subject | Ccr (ml/min) | AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$) | Urinary recovery (mg) | Cl_R (ml/min/kg) |
|---------|-----------------|---|--------------------------|------------------------------|
| 1 | 79.9 (84.5) | 22.5 (16.4) | 41.8 (22.9) | 0.58 (0.44) |
| 2 | 73.6 (44.8) | 10.8 (16.5) | 21.6 (18.8) | 0.84 (0.48) |
| 3 | 59.6 (58.1) | 9.7 (9.2) | 19.8 (13.2) | 0.60 (0.43) |
| 4 | 43.1 (35.7) | 10.5 (12.4) | 19.0 (15.6) | 0.55 (0.38) |
| 5 | 39.1 (41.9) | 10.3 (9.0) | 11.6 (8.4) | 0.34 (0.28) |
| 6 | 34.0 (35.6) | 38.3 (32.2) | 20.9 (23.1) | 0.21 (0.27) |
| 7 | 14.7 (14.4) | 91.1 (105.9) | 17.2 (17.4) | 0.06 (0.05) |
| 8 | 14.2 (14.5) | 61.9 (74.4) | 10.1 (13.6) | 0.06 (0.07) |

(): on day 6 or 10

中排泄量の推移は、平均尿中濃度と同様の傾向であった。12時間までの平均累積排泄量は、Ccr 30 ml/min 以上の方が Ccr 30 ml/min 未満に比べて多かった。

3. 薬動学的パラメーター

Model-independent に得られた薬動学的パラメーターを Table 4 に示した。12時間ごとの尿中回収量は

各症例 2 回の測定間に有意な差を認めなかったが、症例間では 8.4~41.8 mg と大きな差がみられた。しかし、腎機能との間に一定の傾向は認められなかった。また、AUC は Ccr 30 ml/min 未満になると急に大きくなる傾向がみられた。

一方、Ccr と腎クリアランス Cl_R は良い相関を示し

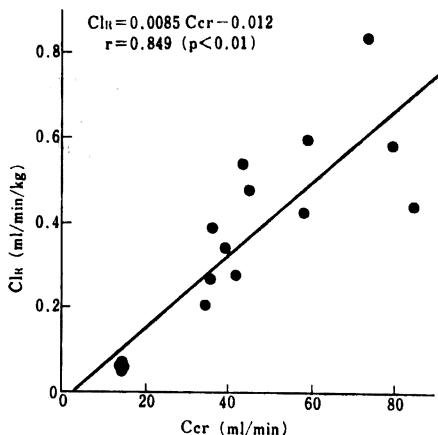


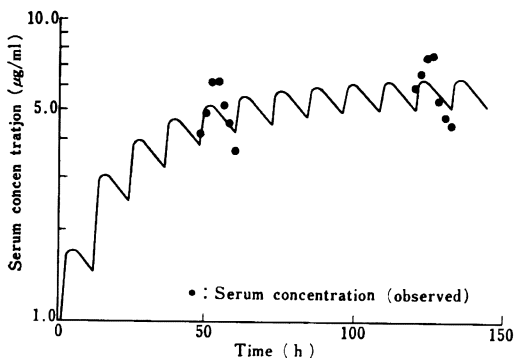
Fig. 3. Correlation between creatinine clearance and renal clearance of cefixime

(Fig. 3, $r=0.849$, $p<0.01$), 回帰直線として次式が得られた。

$$Cl_R = 0.0085 Ccr - 0.012 \quad (4)$$

次に one-compartment open model を用いて 2 回の血清中濃度の同時あてはめを行なった。症例 8 (Ccr 14.2 ml/min) の血清中濃度推移の実測値および得られたパラメーターを用いたシミュレーションの結果を Fig. 4 に示した。シミュレーションカーブと実測値は、吸収の関与しているピーク付近において、良い対応が得られなかったが、消失相では実測値と良く一致していた。他の症例においてもほぼ同様の傾向が認められた。Table 5 には、同様の方法により求めた全症例の解析データを示した。見掛けの分布容積 (V_d/F), 吸収速度定数 (k_a), lag time は個人間で大きな差を認め Ccr との対応は認められなかった。

しかし、消失速度定数 (k_{el}) と Ccr との間に相関関係 (Fig. 5, $r=0.678$, $p<0.10$) が認められ、回帰直線



$$C_n = \frac{k_a \cdot F \cdot X_0}{V_d(k_a - k_{el})} \left[\left(\frac{1 - \exp(-n \cdot k_{el} \cdot \tau)}{1 - \exp(-k_{el} \cdot \tau)} \right) \exp(-k_{el} \cdot (t - t_0)) - \left(\frac{1 - \exp(-n \cdot k_a \cdot \tau)}{1 - \exp(-k_a \cdot \tau)} \right) \exp(-k_a \cdot (t - t_0)) \right]$$

(n : Number of doses)
 $X_0 = 100\text{mg}$
 $\tau = 12\text{h}$
 $t_0 = 0.00\text{h}$
 $k_{el} = 0.027\text{h}^{-1}$
 $k_a = 0.802\text{h}^{-1}$

Fig. 4. Computer-simulated serum concentration curve of cefixime in subject No. 8

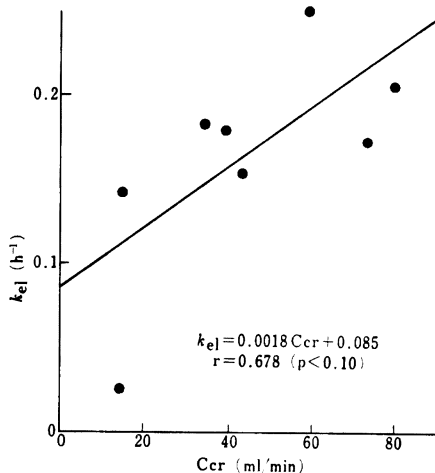


Fig. 5. Correlation between creatinine clearance and elimination rate constant of cefixime

Table 5. Model-dependent pharmacokinetic parameters of cefixime in 8 patients with renal impairment

| Subject | Ccr (ml/min) | V_d/F (l/kg) | Lag time (h) | k_a (h^{-1}) | k_{el} (h^{-1}) | $t_{1/2}$ (h) |
|---------|--------------|----------------|--------------|---------------------------|------------------------------|---------------|
| 1 | 79.9 | 0.51 | 3.79 | 4.110 | 0.207 | 3.35 |
| 2 | 73.6 | 1.19 | 3.44 | 2.970 | 0.173 | 4.01 |
| 3 | 59.6 | 0.59 | 0.00 | 0.490 | 0.251 | 2.76 |
| 4 | 43.1 | 0.75 | 0.30 | 2.345 | 0.154 | 4.50 |
| 5 | 39.1 | 1.12 | 3.75 | 4.119 | 0.180 | 3.85 |
| 6 | 34.0 | 0.33 | 0.15 | 0.186 | 0.183 | 3.79 |
| 7 | 14.7 | 0.12 | 0.00 | 0.152 | 0.143 | 4.85 |
| 8 | 14.2 | 1.09 | 0.00 | 0.802 | 0.027 | 25.7 |

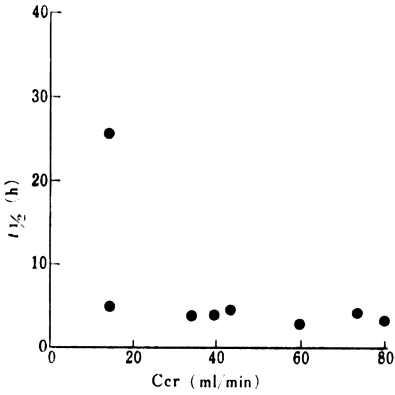


Fig. 6. Correlation between creatinine clearance and half-life of cefixime

として次式が得られた。

$$k_{01} = 0.0018 \text{ Ccr} + 0.085 \quad (5)$$

Ccr と $t_{1/2}$ との関係は Fig. 6 に示したが、両者の間には双曲線的関係が認められた。

III. 考 察

CFIX は、新しく開発された経口用セフェム剤で、グラム陰性桿菌に強い抗菌力を有し¹⁻³⁾、その主な排泄経路は腎であるといわれている³⁾。

今回我々は、重症度の異なる腎機能障害を有する 8 例を対象として、連続投与時の体内動態の変動を調べた。

CFIX 連続投与時の最高血清中濃度(実測値)を重度の腎機能障害者(Ccr 30 ml/min 未満)と中等度腎機能障害者(Ccr 30 ml/min 以上 50 ml/min 未満)あるいは軽度腎機能障害者(Ccr 50 ml/min 以上)に分けて比較した場合、重度の方が軽度あるいは中等度の腎機能障害者に比べ血清中濃度は高く、また血清からの消失も遅くなる傾向を示した。しかし、軽度あるいは中等度腎機能障害者に限るとそのピーク値は腎機能障害の程度とは相関せず、各個人間でのバラツキを認めた。一般に経口剤は各個人間で吸収に差があると考えられ、軽度あるいは中等度腎機能障害者において、最高血清中濃度と腎機能との間に相関関係が認められなかったのは各個人間で吸収量のバラツキが大きかったためと考えられる。

CFIX の尿中排泄率は、各症例間においてバラツキがみられ腎機能との間に一定の関係は認められなかった。これは血清中濃度と同様に各症例間の吸収のバラツキと尿量のバラツキによるものと考えられる。重度腎機能障害者の尿中濃度の推移が二峰性を示したのは、CFIX の排泄が腎機能の低下により遅くなり尿中濃度のピークに達するまでの時間が遅延したためと考えられる。しかしながら、尿中濃度はいずれの症例においても感受性菌の

MIC を上回っていた³⁾。

同一症例における両測定日の血清中濃度のピーク値およびそのパターンならびに尿中回収率は軽度あるいは中等度腎機能障害者では、ほぼ近似しており、軽度あるいは中等度腎機能障害者においては、連続投与により CFIX の体内動態は変化せず、各個人での吸収量は投与期間を通じて一定であると考えられた。一方、重度腎機能障害者では最終投与日のピーク値が、投与 3~4 日目に比べて若干高くなる傾向を示した。これは one-compartment open model に従って、血清中濃度の推移をシミュレーションした結果、重度腎機能障害者においては CFIX の排泄速度が遅くなり、Fig. 4 に示したように投与 3~4 日目では、連続投与の定常状態に達しておらず、最終投与日の血清中濃度が若干高くなったものであり、蓄積によるものではないと考えられた。また、その上昇の度合も臨床的に問題となるものではなかった。

このシミュレーションにおいて、消失相ではシミュレーションカーブと実測値が良く一致しているのに対し、薬剤の吸収の関与しているピーク付近では良い対応を示さなかった。この原因として、CFIX の吸収には特殊輸送系が関与しているか、あるいは吸収部位の部位特異性が関与していると推察される⁸⁻¹⁰⁾。

腎クリアランス (Cl_R) は、クレアチニンクリアランス (Ccr) と良い相関関係を示すことにより、CFIX の排泄には主として腎より行なわれることが明らかとなった。また、 k_{01} は (5) 式のように Ccr を用いて示すことが可能であり、腎障害患者の体内動態を予測することが可能と考えられる。一方、半減期 ($t_{1/2}$) と Ccr との間には、双曲線的な関係が認められた。すなわち Ccr が 30 ml/min 未満においては、半減期は急速に延長する結果が得られ、これらの患者では投与計画変更の必要性が考えられる。

以上のことより、CFIX の吸収は連続投与において各個人で一定であるが、その量には個人差が認められること、吸収機構には、特殊輸送系あるいは吸収部位の部位特異性が関与していることが考えられた。一方、排泄に関しては、腎機能と良く相関しており、重度腎機能障害者においては血清からの消失は遅くなり、連続投与時の血清中濃度は、軽度あるいは中等度腎機能障害者に比べて高くなることが判明した。したがって重度腎機能障害者に連続投与する際は、その血清中濃度を測定し、投与量あるいは投与間隔を調整する必要があると考えられる。

文 献

- 1) KAMIMURA, T KOJO H MATSUMOTO Y MINE Y GOTO S and KUWAHARA S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial properties of

- FK 027, a new orally active cephem antibiotic. *Antimicrob Agents & Chemother* 25 : 98~104, 1984
- 2) NEU, H CHIN N X and LABTHAVIKUL P : Comparative *in vitro* activity and beta-lactamase stability of FR 17027, a new orally active cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 26 : 174~180, 1984
- 3) 第31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 027, 1984 (横浜)
- 4) NAKASHIMA, M KANAMARU M NOGUCHI H and KAJIHO T : Pharmacokinetics of FK 027(Cefixime) in healthy volunteers after intravenous injection. *臨床薬理* 17 : 559~568, 1986
- 5) 谷村 弘, 他 (8施設) : 胆道感染症の化学療法 (XXVI) —Cefixime の胆汁中濃度, 胆嚢組織内濃度および臨床効果。 *Chemotherapy* 33 (S-6) : 499~518, 1985
- 6) 坂本 博, 広瀬俊治, 大木俊光, 峯 靖久 : Cefixime (CFIX) の体液中濃度測定法。 *Chemotherapy* 33 (S-6) : 143~158, 1985
- 7) 高田寛治 : 薬物動態学, 89~103頁, 薬業時報社, 1987
- 8) OKANO, T MAEGAWA H TAKANO M INUI K and HORI R : Transport mechanisms of β -lactam antibiotics in intestinal brush-border membranes. *J Pharmacobio-Dyn* 10 : S-141, 1987
- 9) TSUJI, A TERASAKI T TAMAI I and HIROOKA H : H^+ Gradient-dependent and carrier-mediated transport of cefixime, a new cephalosporin antibiotic, across brush-border membrane vesicles from rat small intestine. *J Pharmacol Exptl Therap* 241 : 594~601, 1987
- 10) TSUJI, A HIROOKA H TERASAKI T TAMAI I and NAKASHIMA E : Saturable uptake of cefixime, a new oral cephalosporin without an α -amino group, by the rat intestine. *J Pharm Pharmacol* 39 : 272~277, 1987

PHARMACOKINETICS OF CEFIXIME IN PATIENTS
WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION BY
REPEATED-DOSE STUDY

HIROSHI NAKANO

Department of Urology, Matsuda Hospital, 2-15 Aosaki-minami,
Fuchumachi, Aki-gun, Hiroshima 733, Japan

SYOZO SEKO and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

CHIKAO MASU and MITSUO KODAMA

Department of Urology, Koseiren Onomichi General Hospital

YUSUKE TANIGAWARA, AKIRA KAMIYA and RYOHEI HORI

Pharmacy, Kyoto University Hospital

The pharmacokinetics of cefixime (CFIX), a new oral cephem, were examined by a repeated-dose study in 8 patients with various degrees of impaired renal function. CFIX 100 mg capsules were orally administered twice a day for 6~10 days to 2 patients whose renal function was severely impaired ($Ccr < 30$ ml/min), 3 with moderate impairment ($30 \leq Ccr < 50$ ml/min) and 3 with slight impairment ($Ccr \leq 50$ ml/min).

Serum and urinary concentrations of CFIX were measured on the third or fourth and the last dosing day. Pharmacokinetic parameters based on a one-compartment open model with a time-lag in the absorption stage were calculated by the 2-line fitting method.

The results obtained are summarized as follows.

Serum concentrations peaked at 4 to 6 hours after dosing in all patients and the values in patients with severely impaired renal function were higher than in those with moderate or slight impairment.

However, in the later patients, there was no causal relationship between serum concentration and renal function, since the absorption of the drug varied widely from patient to patient.

The elimination rate of CFIX from serum tended to be low in patients with severely impaired renal function.

The amount of CFIX excreted in urine did not correlate with renal function, but there was a significant correlation between renal clearance of CFIX (Cl_R) and Ccr ($p < 0.01$). The elimination rate constant (k_{e1}) correlated with Ccr ($p < 0.10$), and the following regression equation was obtained:

$$k_{e1} = 0.0018 Ccr + 0.085$$

Half-life ($t_{1/2}$) was markedly prolonged when Ccr was lower than 30 ml/min.