

## 腎機能障害患者の抗生物質療法 —Cefclidinの投与計画について—

公文裕巳, 大森弘之  
岡山大学医学部 泌尿器科

難波克一  
岡山市民病院 泌尿器科

大森浩之  
重井医学研究所付属病院 内科

金重哲三  
鴻仁会岡山中央病院 泌尿器科

新規半合成 $\beta$ ラクタム系抗生物質Cefclidin (CFCL)の腎機能障害患者における投与計画を立案する目的で検討した。

健康成人ならびに種々の程度の腎機能障害患者に対しCFCLを投与し、投与後の血清中濃度をtwo compartment modelを用いて解析した。得られた種々の薬動力学定数の中で、消失相の速度定数 ( $\beta$ ) と腎機能の指標としてのクレアチニンクリアランス (Ccr) との間に良好な相関性を得た。

そこで、 $\beta$ をCcrの関数として、反復投与時の血清中濃度を予測した。その予測の妥当性が種々の程度の腎機能障害患者において確認できた事より、腎機能障害の程度に応じた具体的投与計画を薬動力学の面から考察した。

**Key words** : Cefclidin,  $\beta$ -ラクタム系薬剤, 腎機能障害, 投与計画

薬剤の治療効果を最大限に発揮させ、体内での蓄積や長時間にわたる血中での高濃度の維持による随伴症状の発生の抑止のため、適切な投与計画を立案する必要がある。

この投与計画について抗生物質ではアミノ配糖体抗生物質に関する報告は散見される<sup>1-2)</sup>ものの、他系列抗生物質では具体的な報告が殆どない。このことは特に $\beta$ -ラクタム剤の場合、比較的半減期が短いものが多いこと、安全性の比較的高い化合物が多いことより経験的な投与方法 (1回0.5~2g 1日2回)でも比較的重篤な副作用が発現することが少ない事に依ると考えられる。しかし、薬剤は治療のために必要にしてかつ充分な量を投与すべきであり、特に肝や腎に機能障害がある場合、あるいは高齢者などで潜在的な機能低下がある場合等においては、適切な投与計画を立案すべきであると考えられる。

我々は先にcephamycin系薬剤のcefminox (CMNX)をモデル薬として、腎機能障害時の投与設計について報告した<sup>3)</sup>。今回は新規半合成抗生物質cefclidin (CFCL)の投与計画について検討を加えた。

CFCLの健康成人でのクリアランスは腎排泄が主で、投与後24hr以内に投与量の80%以上が未変化体として尿中に排泄される。また、血中からの消失半減期は約1.8hr前後である事が明らかとなっている<sup>4)</sup>。そこで、CMNXの場合と同様、単回投与試験でクレアチニンクリアランス (Ccr) と種々の薬動力学定数との相関性を検討し、相関関係の良好であった $\beta$ 相の消失速度定数 ( $\beta$ ) ならびにこの変化にともない変動するパラメーターを用いて、反復投与試験での血中濃度を予測した。この予測の妥当性が反復投与試験で確認できたことより、Ccrを指標とする投与計画について種々考察を加えた。

## I. 対象と方法

## 1. 試験方法

## 1) 単回投与試験

健康成人4例ならびに種々の程度の腎機能障害患者12例を対象とした。腎機能の指標は24時間内因性クリアチンクリアランス (Ccr) を用いたが、健康成人に関しては便宜的に100ml/minとして取り扱った。CFCL 1g (力価) を電解質溶液100mlに溶解し30分にて点滴静注し、以下のスケジュールで採血、採尿した。

採血は、点滴静注前および点滴静注終了後0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24hrの各時間に採血を行い、また、点滴開始前から点滴終了後2時間後、2時間後から4時間後、4時間後から8時間後、8時間後から12時間後、12時間後から24時間後まで蓄尿、各時間帯における尿量を計量後その一部を分取した。血清、尿とも凍乾クエン酸緩衝液入試験管に入れ濃度測定まで-20℃に保存した。

## 2) 反復投与試験

種々の程度の腎機能障害患者6例に対し0.5gあるいは1gを電解質100mlに溶解し、日常診療スケジュールに合わせ、朝・夕1日2回30分ないし1時間にて点滴静注した。投与回数は臨床症状を観察しながら必要に応じ決定した。採血は適当な投与回の任意時刻に適宜行い、血清を単回投与試験の場合と同様に濃度測定に供した。

## 2. 濃度測定

血清中および尿中CFCL濃度はHPLC法にて測定した。

## 1) 試料の前処理

血清0.5mlにアセトニトリル0.5mlを加え20秒攪拌、その後4℃冷却下3000rpm 10分間遠心分離し、クロロホルム1mlを加え洗浄後3000rpm 10分間遠心分離、その上清50μlを試料とした。尿は適宜希釈し、50μlを試料とした。

## 2) HPLC測定条件

ポンプは日本分光 TRI ROTAR-VI, カラムはNucl-eosil<sub>s</sub>C<sub>18</sub> 150×4.6mm I.D., 移動相は血清の場合0.1M酢酸緩衝液(pH5.0): MeOH=95:5, 尿の場合H<sub>2</sub>O: MeOH: 70% HClO<sub>4</sub>=98:2:0.1, 流速は1.0ml/min, 検出器は日本分光 UVIDEC 100-VIを用い、測定波長254nmで使用した。

## 3. 薬動学的解析

血清中濃度解析にはtwo compartment modelを用い、非線形最小二乗法 (Multi)<sup>9)</sup>により解析した。

## II. 結果

## 1. 単回投与試験

## 1) 血清中濃度

CFCL 1g/0.5h点滴静注投与時の血清中濃度推移をTable 1に示した。Ccrの低下に伴い消失は遅延し、投与終了24時間後の血清中濃度は高い値を示した。特にCcr < 10ml/minの4例では、投与終了24時間後でも平均19.6μg/mlを示した。

## 2) 尿中排泄

CFCL 1g/0.5h投与時の経時的累積尿中回収率をTable 2に示した。この場合にも、腎機能低下を反映する結果を得た。

Table 1. Serum levels of cefclidin after intravenous drip infusion of 1g in patients with renal insufficiency and healthy volunteers

No.	Ccr (ml/min)	Time after administration								
		0hr	15min	30min	1hr	2hr	4hr	8hr	12hr	24hr
1	2.6	115.8	97.7	85.7	78.7	71.3	60.1	47.4	38.7	20.6
2	5.1	93.5	80.9	77.0	73.2	68.9	62.0	51.3		26.9
3	7.8	61.3	53.8	49.9	45.1	45.0	35.4	30.0	23.9	13.3
4	8.1	91.3	70.0	66.0	60.7	54.9	48.7	31.9	30.6	17.7
5	15.3	116.5	95.4	89.7	80.4	69.6	55.3	39.3	29.0	12.2
6	21.0	65.0	53.1	48.5		44.9	32.6	26.1		6.6
7	32.9	60.7	71.4	61.2	50.6	42.9	31.3	17.3	8.9	2.1
8	40.0	101.5	73.6	59.6	54.4	39.8	27.9			
9	49.5	95.4	67.0	58.2	48.2	35.7	18.3	10.9	5.9	0.8
10	51.0	89.2		64.1	48.9	39.2		19.0		1.2
11	65.0	89.3	60.6	47.8	33.3	22.3	10.1	2.6	1.0	0.0
12	70.0	83.5	58.2	52.5	44.9	32.9	15.2	9.0	4.0	0.3
13	100.0	70.7	46.1	38.2	22.8	13.5	6.0	0.8	0.0	0.0
14	100.0	83.6	59.7	46.7	31.6	18.7	8.3	3.6	0.4	0.0
15	100.0	104.8	72.3	56.5	43.7	24.9	9.3	1.9	0.3	0.0
16	100.0	72.6	56.2	43.2	33.2	21.3	8.5	2.7	0.7	0.0

(μg/ml)

## 2. 薬動学的解析

CFCL 1g/0.5h投与時の血清中濃度成績をtwo compartment modelに従い解析した。得られた薬動学的パラメーターをTable 3に示した。Table 3に示した薬動学的パラメーターとCcrの相関性を検討したところ、最も統計的有意性が見られたものは $\beta$ であった (Fig.1,  $r=0.95203$ ,  $F<0.0001$ )。また、CMNX同様Ccrと総クリアランス (Cl total) および腎クリアランス (Cl

r) との間にも相関性がみられ、CFCLが腎排泄型抗生剤であることは薬動学的にも示された。

## 3. 反復投与試験

種々の腎機能を有する患者6例に対し反復投与時の血清中濃度推移を検討した。投与量、投与方法および投与時刻については日常診療スケジュールに合わせ選択した。反復投与時の血清中濃度推移の予測にあたっては、Ccrの低下に伴う体内動態の変化が $\beta$ とその変化

Table 2. Cumulative urinary excretion of cefclidin after intravenous infusion of 1g in patients with renal insufficiency and healthy volunteers

No.	Ccr (ml/min)	Time after administration (hr)				
		0-2	0-4	0-8	0-12	0-24
1	2.6	0.2	1.0	4.6	6.2	9.4
2	5.1	2.0	3.4	4.8	6.5	12.2
3	7.8	2.2	4.0	6.4	8.7	13.4
4	8.1	5.2	10.4	16.3	20.6	29.3
5	15.3	11.2	18.1	26.5	31.1	45.6
6	21.0	12.6	22.7	31.1	45.8	58.0
7	32.9	23.4	36.3	47.1	54.1	61.9
8	40.0	28.1	37.1			
9	49.5	29.2	44.4	57.4	65.3	74.9
10	51.0	17.7	33.4	41.2	—	65.7
11	65.0	38.0	52.0	64.6	68.2	70.7
12	70.0	33.7	46.8	57.9	64.2	68.7
13	100.0	61.2	74.4	82.5	84.8	88.6
14	100.0	52.0	63.2	72.1	74.5	76.7
15	100.0	63.8	79.2	88.0	89.8	91.4
16	100.0	55.3	70.5	79.8	83.8	85.5

(%)

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefclidin after intravenous drip infusion of 1g in patients with renal insufficiency and healthy volunteers

No.	Ccr (ml/min)	$t_{1/2}$ (hr)	$V_1$ (l)	$K_{12}$ (1/hr)	$K_{21}$ (1/hr)	$K_{el}$ (1/hr)	A ( $\mu$ g/ml)	B ( $\mu$ g/ml)	alpha (1/hr)	beta (1/hr)	Cl total (ml/min)	Clr (ml/min)
1	2.6	12.66	7.14	0.836	1.129	0.097	63.00	77.06	2.0074	0.0546	11.54	1.09
2	5.1	16.28	8.92	0.991	2.075	0.063	37.25	74.85	3.0866	0.0424	9.37	1.14
3	7.8	13.33	14.29	0.622	1.309	0.078	23.80	46.18	1.9568	0.0522	18.58	2.49
4	8.1	15.89	11.54	0.260	0.447	0.072	36.11	50.55	0.7351	0.0436	13.80	4.04
5	15.3	9.16	8.00	0.406	0.757	0.121	49.81	75.19	1.2082	0.0758	16.13	7.36
6	21.0	8.33	11.71	1.388	1.930	0.146	37.57	47.83	3.3806	0.0834	28.49	16.53
7	32.9	5.87	13.76	0.060	0.246	0.174	34.54	38.13	0.3616	0.1184	39.90	24.70
8	40.0	3.37	6.22	2.148	1.886	0.469	94.70	65.97	4.2969	0.2057	48.64	
9	49.5	4.34	9.70	0.448	0.548	0.344	63.89	39.25	1.1792	0.1596	55.53	41.59
10	51.0	4.48	9.16	0.623	0.828	0.298	58.11	51.06	1.5942	0.1548	45.49	29.89
11	65.0	2.29	8.92	0.610	0.779	0.690	75.89	36.22	1.7761	0.3026	102.62	72.55
12	70.0	3.43	11.01	0.418	0.712	0.368	48.52	42.33	1.2955	0.2021	67.50	46.37
13	100.0	1.47	9.23	1.120	1.450	1.011	68.15	40.19	3.1105	0.4716	155.56	137.83
14	100.0	1.85	8.40	0.872	1.141	0.802	74.86	44.18	2.4396	0.3752	112.28	86.12
15	100.0	1.58	6.86	0.893	1.460	0.820	80.90	64.87	2.7343	0.4375	93.70	85.65
16	100.0	2.19	11.61	0.351	0.730	0.585	51.66	34.49	1.3500	0.3166	113.23	96.81

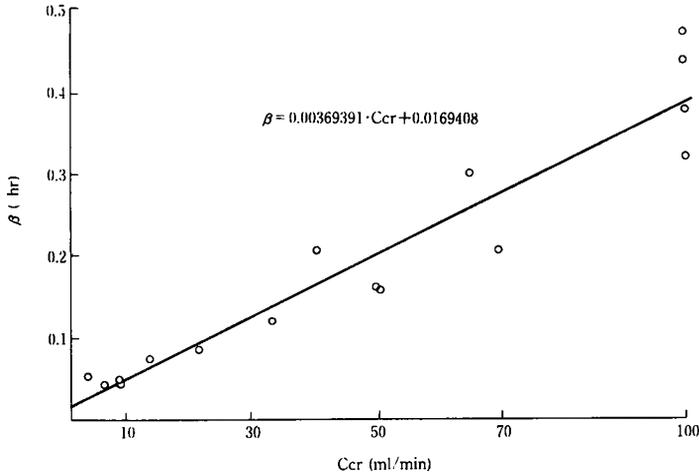


Fig. 1. Correlation between Ccr and  $\beta$  of ceftidion in patients with renal insufficiency

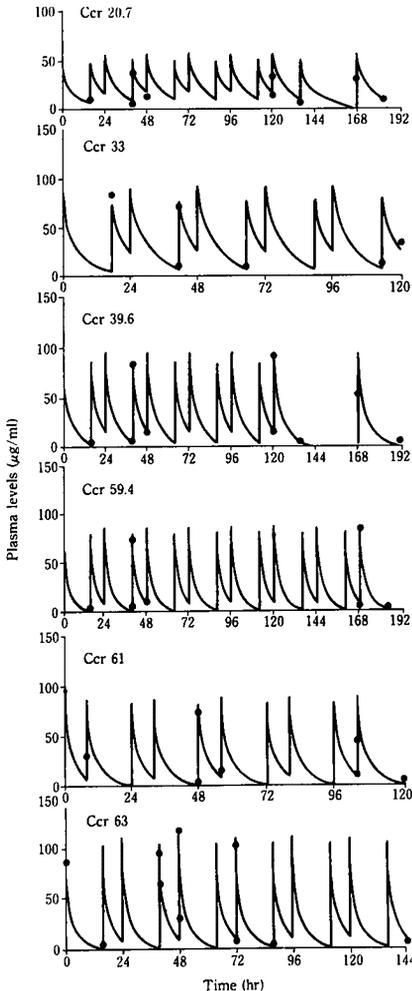


Fig. 2. Cefclidion levels and calculated line using estimated parameters in multiple dose

にともない変動するパラメーターのみに依存すると仮定し、各々の患者のCcrをFig. 1の回帰式に代入して $\beta$ を算出し、反復投与時の血中濃度と計算値を比較した。6例全ての結果をFig. 2に示したが、実測値と理論値はほぼ一致し、この予測の正当性が裏付けられた。

### III. 考 察

従来より薬効を十分に発揮させ、かつ副作用を極力抑制するためにTherapeutic drug monitoring(TDM)は行われてきたが、抗生物質の場合はアミノ配糖体抗生物質を除き本邦では報告が少ない。しかしながら、比較的安全性の高いセフェム剤といえども適切に投与すべきであり、投与設計の必要性は論を待たない。特に高齢者や腎機能障害あるいは肝機能障害時のように、その排泄機構に問題がある症例では、有効性と安全性の両面から投与計画を立案すべきと考える。

今回検討したCFCLは前報のCMNX<sup>3)</sup>同様、腎排泄が主であり、腎機能に基づいた投与設計が妥当と考えられる薬剤である。そこで前報同様、薬動力学に基づき各種速度定数を求め、腎機能の指標としてのCcrと有意な相関が見られた消失相の速度定数( $\beta$ )を用いてTDM値を検討した。その妥当性は反復投与試験での実測値と理論値が一致することより確認できた。

一方、CFCLの臨床第一相試験での結果において125mgから2000mg単回点滴静注時での薬動学的定数に大きな差異が認められない<sup>6)</sup>。このことは、この投与量範囲でのTDM値に線形性があり、CFCLの体内動態を論ずる上では飽和過程を考慮する必要はないことを意味している。

そこで、CFCLの安全性、有効性の両面から薬動力学に基づいて次の2法を考察した。

### 1. 平均血中濃度を考慮する方法

two compartment modelにおける定常時の平均血中濃度 (C<sub>ss</sub>) は次式により表現される。

$$C_{ss} = \frac{D}{V_1 \cdot k_3 \cdot T_D} = \frac{k_2 \cdot D}{V_1 \cdot \alpha \cdot \beta \cdot T_D}$$

この式において、Dは投与量、V<sub>1</sub>は血漿コンパートメントの容積、T<sub>D</sub>は投与間隔、k<sub>2</sub>およびk<sub>3</sub>は、それぞれコンパートメント2から1の速度定数、1からの消失を表す速度定数である。

腎機能障害患者の平均血中濃度を健常人のそれと同一にする場合、

$$\left( \frac{k_2 \cdot D}{V_1 \cdot \alpha \cdot \beta \cdot T_D} \right)_{\text{healthy}} = \left( \frac{k_2 \cdot D}{V_1 \cdot \alpha \cdot \beta \cdot T_D} \right)_{\text{patient}}$$

となる。ここで、Ccrの変化にともない変化するのはβのみと仮定すると次式が得られる。

$$\left( \frac{D}{\beta \cdot T_D} \right)_{\text{healthy}} = \left( \frac{D}{\beta \cdot T_D} \right)_{\text{patient}}$$

この関係より平均血中濃度を一定にする場合には次の2方法が考えられる。

#### 1) 投与間隔を一定として、投与量を変える場合

$$(D)_{\text{patient}} = \frac{(\beta)_{\text{patient}}}{(\beta)_{\text{healthy}}} (D)_{\text{healthy}}$$

この式にFig. 1に示したβの回帰式を代入し、Ccr 100に対し、腎障害の程度により投与量の比として表すと、Table 4が得られる。

#### 2) 投与量を一定として投与間隔を変える場合

$$(T_D)_{\text{patient}} = \frac{(\beta)_{\text{healthy}}}{(\beta)_{\text{patient}}} (T_D)_{\text{healthy}}$$

同様に、Ccr 100に対し、腎障害の程度により投与間隔の比として表すとTable 5が得られる。

また、Table 4,5で提示した投与量、投与間隔の条件

Table 4. Reduced dosage with constant dosage interval to variable Ccr

Ccr	Reduced dosage
15	0.19
20	0.24
30	0.33
40	0.43
50	0.52
60	0.62
70	0.71
80	0.81
90	0.90
100	1.00

Table 5. Dosage interval prolongation with constant dosage amount to variable Ccr

Ccr	Dosage interval prolongation
15	5.34
20	4.25
30	3.02
40	2.35
50	1.92
60	1.62
70	1.40
80	1.24
90	1.11
100	1.00

で投与した際の一回投与時の最高、最低血中濃度を計算するとTable 6,7が得られる。

### 2. 連投後の血中濃度を考慮する方法

two compartment modelにおけるN回目の点滴開始後t時間の血中濃度は次式で表される。

$$C = \frac{D}{V_1 \cdot T} \left\{ \frac{(1-e^{-T})(k_2-\alpha)(1-e^{-NT_D})}{\alpha(\alpha-\beta)(1-e^{-T_D})} e^{-t} + \frac{(1-e^{-\beta T})(k_2-\beta)(1-e^{-\beta NT_D})}{\beta(\beta-\alpha)(1-e^{-\beta T_D})} e^{-\beta t} \right\}$$

ここでTは点滴時間、T<sub>D</sub>は投与間隔を表す。

Table 6. Proposed dose reduction for patients with renal insufficiency when infusion time is 1hr and dosing interval is 12hr at drip infusion

Ccr (ml/min)	Dose (g)	Infusion Time (hr)	Dosing Interval (hr)	β (/hr)	Cmax (μg/ml)	Cmin (μg/ml)	Css(max) (μg/ml)	Css(min) (μg/ml)
15	0.19	1	12	0.07	13.7	4.4	20.8	7.6
20	0.24	1	12	0.09	17.2	4.4	23.3	6.7
30	0.33	1	12	0.13	23.1	3.9	27.5	5.0
40	0.43	1	12	0.16	29.6	3.3	32.8	3.8
50	0.52	1	12	0.20	35.1	2.5	37.3	2.8
60	0.62	1	12	0.24	41.0	1.9	42.6	2.1
70	0.71	1	12	0.28	46.1	1.4	47.2	1.5
80	0.81	1	12	0.31	51.6	1.0	52.3	1.1
90	0.9	1	12	0.35	56.2	0.7	56.7	0.7
100	1	1	12	0.39	61.3	0.5	61.6	0.5

Table 7. Proposed dosing interval prolongation for patients with renal insufficiency when dose is 1g and infusion time is 1hr at drip infusion

Ccr (ml/min)	Dose (g)	Infusion Time (hr)	Dosing Interval (hr)	$\beta$ (/hr)	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cmin ( $\mu\text{g/ml}$ )	Css(max) ( $\mu\text{g/ml}$ )	Css(min) ( $\mu\text{g/ml}$ )
15	1	1	64.08	0.07	72.2	0.5	72.7	0.5
20	1	1	51	0.09	71.5	0.5	72.0	0.5
30	1	1	36.24	0.13	70.1	0.5	70.6	0.5
40	1	1	28.2	0.16	68.8	0.5	69.2	0.5
50	1	1	23.04	0.20	67.4	0.5	67.9	0.5
60	1	1	19.44	0.24	66.1	0.5	66.6	0.5
70	1	1	16.8	0.28	64.9	0.5	65.3	0.5
80	1	1	14.88	0.31	63.6	0.5	64.0	0.5
90	1	1	13.32	0.35	62.4	0.5	62.8	0.5
100	1	1	12	0.39	61.3	0.5	61.6	0.5

Table 8. Proposed dosing regimens for patient with renal insufficiency

Ccr (ml/min)	Dose (g)	Infusion Time (hr)	Dosing Interval (hr)	$\beta$ (/hr)	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cmin ( $\mu\text{g/ml}$ )	Css(max) ( $\mu\text{g/ml}$ )	Css(min) ( $\mu\text{g/ml}$ )
15	0.5	1	12	0.07	36.1	11.5	54.6	19.9
15	0.75	2	24	0.07	46.0	7.5	53.9	9.2
20	1	2	24	0.09	60.1	6.5	66.2	7.4
20	0.75	0.5	24	0.09	61.9	4.6	66.9	5.1
30	1	2	24	0.13	57.8	2.7	60.0	2.9
30	0.75	0.5	24	0.13	61.4	1.9	63.2	2.0
40	1	2	12	0.16	55.6	8.3	62.6	9.6
40	0.75	0.5	12	0.16	60.8	5.5	66.6	6.4
50	1	1	24	0.20	67.4	0.4	67.8	0.4
50	0.75	0.5	12	0.20	60.2	3.5	63.6	3.8
60	1	1	12	0.24	66.1	3.1	68.7	3.3
60	1	1	24	0.24	66.1	0.2	66.3	0.2
60	0.75	0.5	12	0.24	59.6	2.2	61.7	2.3
70	1	1	12	0.28	64.9	2.0	66.4	2.1
80	1	1	12	0.31	63.6	1.3	64.6	1.3
90	1	1	12	0.35	62.4	0.8	63.0	0.8
100	1	1	12	0.39	61.3	0.5	61.6	0.5

薬の安全性、有効性を考える上では定常状態における最高、最低血中濃度が問題であり、それぞれ次式で表される。

$$\begin{aligned}
 (C_{ss})_{\max} &= \frac{D}{V_1 \cdot T} \left\{ \frac{(1-e^{-\tau})(k_2-\alpha)(1-e^{-N\tau})}{\alpha(\alpha-\beta)(1-e^{-T\tau})} e^{-\tau} \right. \\
 &\quad \left. + \frac{(1-e^{-\beta\tau})(k_2-\beta)(1-e^{-\beta N\tau})}{\beta(\beta-\alpha)(1-e^{-\beta T\tau})} e^{-\beta\tau} \right\} \\
 (C_{ss})_{\min} &= \frac{D}{V_1 \cdot T} \left\{ \frac{(1-e^{-\tau})(k_2-\alpha)(1-e^{-N\tau})}{\alpha(\alpha-\beta)(1-e^{-T\tau})} e^{-T\tau} \right. \\
 &\quad \left. + \frac{(1-e^{-\beta\tau})(k_2-\beta)(1-e^{-\beta N\tau})}{\beta(\beta-\alpha)(1-e^{-\beta T\tau})} e^{-\beta T\tau} \right\}
 \end{aligned}$$

それぞれの項の $(1-e^{-N\tau}) / (1-e^{-T\tau})$  および $(1-e^{-\beta N\tau}) / (1-e^{-\beta T\tau})$ は反復投与をすることにより生じる係数であり、それぞれの項の蓄積を示している。

ここで $\alpha \gg \beta$ ,  $T_D$ は一般に8, 12, 24時間の場合が多く、前の項は1, 後の項は $1/(1-e^{-\beta T_D})$ となる。ここで $\beta$ にCcrの回帰式を入れ、Ccr 10ml/min,  $T_D$ を8時間と仮定した場合、すなわち最大の蓄積を考えた場合に約2.9となり、連投後の最高血中濃度は初回投与時の約3倍まで上昇する可能性があることとなる。

Table 8にCcr 100ml/min,  $T_D=12$ 時間 Infusion=1時間を基準としてCcr別の至適投与計画を示した。しかしながら、CFCLはCMNX以上に腎排泄型の薬剤であり、その消失が腎機能に左右されるため、特にCcr 20 ml/min以下の重度腎障害患者についてはinitial dose, maintainance doseといった考え方の導入も必要と考える。

今回は先のCMNXの場合と異なり、臨床における投与設計の妥当性は検討できなかったが、従来から報告されている平均血中濃度を考慮する方法と連投後の血中濃度を考慮する方法から至適投与計画を立案した。従来から行われている平均血中濃度を考慮する方法も簡便でよいが、投与計画に従い投与する上では、コンプライアンスを考えると後者の方法がよいと考えられた。またCMNX同様、今回の薬動学的解析においてもone compartment modelよりはtwo compartment model,  $k_{el}$ よりは $\beta$ の方が良い相関性が得られたことは付記する。しかしながら、若干の誤差が含まれることは否定できず、望むらくは臨床の場において、個体間変動、特に消失相を把握することにより補正いただくことを希望する。

## 文 献

- 1) Whelton A. Antibiotic pharmacokinetics and clinical application in renal insufficiency : Med. Clin. of North America 66, 267-281, 1982
- 2) 浜川 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 : 日本臨床 36, 144-150, 1978
- 3) Physician's Desk Reference
- 4) 公文裕巳, 大森弘之, 腎機能障害患者の抗生物質療法- $\beta$ ラクタム系薬剤の投与設計について- : Chemotherapy 39, 20-29 1991
- 5) 栗津荘司, 小泉保 : 最新生物薬剤学 257-322 南江堂 1991
- 6) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Ueno K, Setoyama T, Tomono Y, Ohno T, Okano K, and Morishita N : Phase I study of E1040, a new parenteral cephem antibiotic. J Clin Pharmacol 28 : 144-150, 1989

ANTIBACTERIAL CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RENAL  
INSUFFICIENCY : A DOSING PLAN OF CEFCLIDIN, A NEW  $\beta$ -LACTAM  
ANTIBIOTIC

Hiromi Kumon and Hiroyuki Ohmori

Department of urology, Okayama university medical school

Katsuichi Nanba

Department of urology, Okayama city hospital

Hiroyuki Ohmori

Department of internal medicine, Shigei research institute of medicine

Tetsuzo Kaneshige

Department of urology, Kozinkai Okayama central hospital

In order to propose a dosage regimen of cefclidin (CFCL) in patients with renal insufficiency, CFCL was administered to healthy volunteers or patients with varying degrees of impaired renal function measured by creatinine clearance (Ccr). Plasma concentrations were determined by HPLC and pharmacokinetic parameters were calculated by a two compartment model, demonstrating a significant correlation  $\beta$  and Ccr. Then, we selected  $\beta$  as the parameter which varied in accordance with the degree of impaired renal function. The applicability of this dosage planning was confirmed in subsequent multiple-dose studies using patients. Finally, we proposed a dosage regimen of CFCL for patients with renal insufficiency.