

## 腎機能障害患者における cefozopran 点滴静注時の 薬物体内動態および投与設計について

竹中 皇・渡辺 豊彦・林 俊秀・皇 和宏

小野 憲昭・公文 裕巳・大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室\*（主任：大森弘之教授）

難波 克一

岡山市立市民病院泌尿器科

金重 哲三

岡山中央病院泌尿器科

大森 浩之

重井医学研究所附属病院内科

新規注射用セフェム系抗生剤 cefozopran (CZOP) を用いて、腎機能障害時におけるその体内動態を検討した。健常成人及び種々の程度の腎機能障害患者における CZOP 単回点滴静注時の体内動態を、血中濃度は HPLC 法、尿中濃度は Bioassay 法にて測定した。

1) 健常成人並びに種々の程度の腎機能障害患者に対し、CZOP を 1 回 1.0 g, 30 分間で点滴静注し、two-compartment model を適用して薬動学的に解析を加えた。

健常成人における CZOP の血中半減期  $T_{1/2}(\beta)$  は 2.20 時間、 $\beta$  相の消失速度定数  $\beta$  は 0.321/h であり、腎機能障害の程度に応じて  $T_{1/2}(\beta)$  は延長し、 $\beta$  は低下していた。また、投与開始 24 時間後迄の累積尿中回収率は健常成人 70.0% であり、Ccr が 30 ml/min 未満の高度腎機能障害患者では 32.5% と低下していた。

2) 血中濃度の解析によって得られた種々のパラメーターの中で、 $\beta$  を Ccr に応じて変化させるパラメーターとした投与設計について検討を加えた。

**Key words:** cefozopran, 体内動態, 腎機能障害, 投与設計

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社にて開発された新規注射用  $\beta$ -ラクタム系抗生物質であり、既存のセフェム系薬剤に比して、1) グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広く強い抗菌力を有する、2) セファロsporinase 高度産生菌である *Citrobacter freundii* 及び *Enterobacter cloacae* に対して強い抗菌力を有する、といった特徴を有している<sup>1)</sup>。

今回、健康成人男子および種々の程度の腎機能障害患者における CZOP 1 g 単回投与時における体内動態を測定し、その検討を行ったので報告する。

### I. 対象と方法

#### 1. 対象

本試験に対する同意の得られた健常成人 3 名、および種々の程度の腎機能障害を有する患者 14 名。なお、Ccr 値により 70 ml/min 以上を A 群、50~69 ml/min

を B 群、30~49 ml/min を C 群、30 ml/min 未満で非透析患者を D 群、透析患者を E 群と分類した。

#### 2. 方法

新規注射用抗生物質 cefozopran (CZOP) 1.0 g (力価) を生理食塩水 100 ml に溶解し、30 分かけて点滴静注した。採血については本剤投与前、投与開始後 30 分、45 分、1、1.5、3、6、8、12、24 時間に行い、血清を遠心分離の後 -20°C で保存、薬物濃度を HPLC 法で測定した。採尿は本剤投与前、投与開始時より 2、2~4、4~6、6~8、8~12、12~24 時間の各時間帯に蓄尿し、尿量を測定の後、その一部を -20°C で保存し、尿中濃度を Bioassay 法で測定した。

#### 3. 薬動学的解析

血清中濃度の解析には two-compartment model を用い、非線形最小二乗法 (Damping Gauss-Newton

\*〒700 岡山市鹿田町2-5-1

Table 1. Serum levels of cefozopran after 0.5h intravenous drip infusion of 1g in patients with renal insufficiency

Group	Patient No	Ccr (ml/min)	Serum concentration (μg/ml)								
			0.5 h	0.75 h	1 h	1.5 h	3 h	6 h	8 h	12 h	24 h
I	1	≥70	71.7	55.8	43.0	29.8	13.4	4.0	1.9	0.6	0.0
	2	≥70	97.5	63.9	46.4	33.6	17.0	5.7	3.4	1.2	0.1
	3	≥70	88.3	64.8	54.9	38.5	21.1	9.3	5.2	2.1	0.2
	Mean ± SD		85.8 ± 13.1	61.5 ± 5.0	48.1 ± 6.1	34.0 ± 4.4	17.2 ± 3.9	6.3 ± 2.7	3.5 ± 1.7	1.3 ± 0.8	0.1 ± 0.1
	Mean ± SD		85.8 ± 13.1	61.5 ± 5.0	48.1 ± 6.1	34.0 ± 4.4	17.2 ± 3.9	6.3 ± 2.7	3.5 ± 1.7	1.3 ± 0.8	0.1 ± 0.1
II	4	60	44.7	43.8	38.7		22.8	13.2		4.1	1.3
	5	50	57.5	31.8	31.7	22.3		14.0			0.5
	6	50	53.3	42.9	42.1		23.6	10.5			0.2
	7	68	54.8			34.5		17.5			0.5
	Mean ± SD		52.6 ± 5.5	39.5 ± 6.7	37.5 ± 5.3	28.4 ± 8.6	23.2 ± 0.6	13.8 ± 2.9		4.1 ± 0.5	0.6 ± 0.5
III	8	46	57.9	45.1	35.4	28.7	19.8	11.2			1.1
	9	31	95.3	87.7	71.3	60.7	48.6	32.1	26.8	15.6	4.3
	10	49	53.3	49.5	37.6		28.7	15.0			0.8
	11	45.3	82.7	62.4	56.3	50.3	39.8	28.7	22.9	13.6	4.5
	Mean ± SD		72.3 ± 20.0	61.2 ± 19.1	50.1 ± 16.9	46.6 ± 16.3	34.2 ± 12.6	21.8 ± 10.2	24.8 ± 2.8	14.6 ± 1.4	2.7 ± 2.0
IV	12	9.3	51.9	76.4	70.6	65.7	60.5	50.4	45.3	39.4	26.2
	13	12.0	51.8	56.7	52.2	45.7	43.0	38.7	36.0	31.9	26.1
	14	21.9	72.7	72.5	70.0	54.0	44.6	36.3	30.6	23.9	11.9
	Mean ± SD		58.8 ± 12.0	68.5 ± 10.4	64.3 ± 10.5	55.1 ± 10.0	49.4 ± 9.7	41.8 ± 7.5	37.3 ± 7.4	31.7 ± 7.8	21.4 ± 8.2
	Mean ± SD		58.8 ± 12.0	68.5 ± 10.4	64.3 ± 10.5	55.1 ± 10.0	49.4 ± 9.7	41.8 ± 7.5	37.3 ± 7.4	31.7 ± 7.8	21.4 ± 8.2
V	15	ND	116.1	80.5	69.8	65.9	66.5	62.0	63.2	55.5	45.1
	16	ND	103.3	92.8	74.4	65.9	63.8	63.3	57.4	52.5	44.0
	Mean ± SD		109.7 ± 9.1	86.6 ± 8.7	72.1 ± 3.3	65.9 ± 0.0	65.1 ± 1.9	62.6 ± 0.9	60.3 ± 4.1	54.0 ± 3.1	46.6 ± 0.8

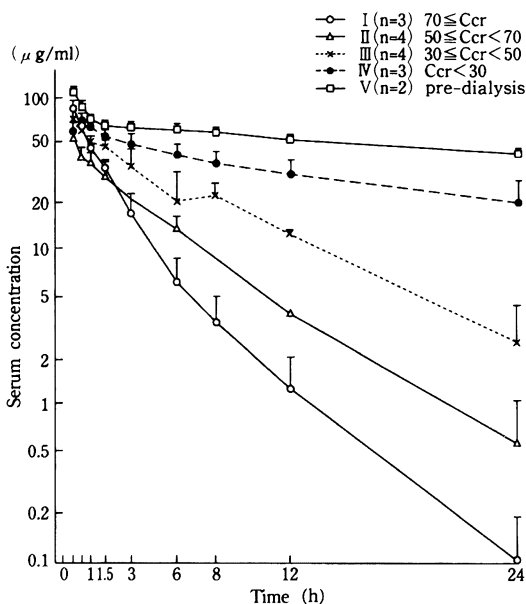


Fig. 1 Serum levels of cefozopran after 0.5h intravenous drip infusion of 1g

法) により, 以下の式を適用した。

$$t \leq T_F$$

$$C = \frac{D}{V_1 \cdot T_F \cdot k_3} \left( 1 + \frac{\beta - k_3}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{k_3 - \alpha}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right) \dots (1)$$

$$t = t' + T_F$$

$$C = \frac{D(k_2 - \alpha)(e^{-\alpha T_F} - 1)}{V_1 \cdot T_F \cdot \alpha(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t'} + \frac{D(\beta - k_2)(e^{-\beta T_F} - 1)}{V_1 \cdot T_F \cdot \beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta t'} \dots (2)$$

ここで

$$\alpha + \beta = k_1 + k_2 + k_3, \quad \alpha \cdot \beta = K_2 \cdot K_3$$

D = 投与量  $T_F$  : infusion 時間

## II. 結 果

### 1. 血清中濃度

CZOP 1.0 g 投与時の血清中濃度推移を Table 1 及び Fig. 1 に示した。血清中濃度は腎機能障害の程度に応じて低下し,  $T_{1/2}(\beta)$  は A 群では 2.20 h, B 群 4.87 h, C 群 4.86 h, D 群 18.87 h, E 群 41.05 h と Ccr が 30 ml/min 以下となると著明に延長する傾向を示したそれに伴い,  $AUC_{0-24}$  も腎機能障害の程度に応じて増加していた。

Table 2. Urinary excretion of ceftazidime after 0.5h intravenous drip infusion of 1g in patients with renal insufficiency

Group	Patient No.	Ccr (ml/min)		Time (h)					
				0~2	2~4	4~6	6~12	12~24	0~24
I	1	≥70	concentration (μg/ml)	2031.0	1507.0	146.2	69.2	18.5	
			urinary volume (ml)	210	103	370	558	499	
			excretion rate (%)	42.7	15.5	5.4	3.9	0.9	68.4
	2	≥70	concentration (μg/ml)	7752.0	2888.0	1408.0	203.7	17.1	
urinary volume (ml)			55	45	50	297	840		
excretion rate (%)			42.6	13.0	7.0	6.1	1.4	70.1	
3	≥70	concentration (μg/ml)	3652.0	285.8	359.1	184.7	28.5		
		urinary volume (ml)	124	285	201	431	930		
		excretion rate (%)	45.3	8.2	7.2	8.0	2.7	71.4	
Mean±SD			urinary concentration (μg/ml)	4478.3	1560.3	637.8	152.5	21.4	
			urinary excretion rate (%)	±2948.7	±1301.9	±675.5	±72.8	±6.2	
				43.5	12.2	6.5	6.0	1.7	70.0
				±1.5	±3.7	±1.0	±2.1	±0.9	±1.5
II	4	60	concentration (μg/ml)	1927.9	1286.0	351.4	485.2	53.0	
			urinary volume (ml)	175	125	300	350	1320	
			excretion rate (%)	33.7	16.1	10.5	17.0	7.0	84.3
	5	50	concentration (μg/ml)	733.0	605.3	328.8	215.0	152.1	
urinary volume (ml)			275	210	205	340	720		
excretion rate (%)			20.2	12.7	6.7	7.3	11.0	57.9	
6	50	concentration (μg/ml)	1945.0	488.2	1567.0		339.8*		
		urinary volume (ml)	115	160	150		620		
		excretion rate (%)	22.4	7.8	23.5		21.1	74.8	
Mean±SD			urinary concentration (μg/ml)	1535.3	793.2	749.1		218.7*	
			urinary excretion rate (%)	±694.9	±430.8	±708.4		±105.9	
				25.4	12.2	13.6		21.1	72.3
				±7.2	±4.2	±8.8		±2.9	±13.4
III	8	46	concentration (μg/ml)	509.5	1708.0	353.1	228.2	43.8	
			urinary volume (ml)	275	120	135	720	1050	
			excretion rate (%)	14.0	20.5	4.8	16.4	4.6	60.3
	9	31	concentration (μg/ml)	1904.4	1769.0	1641.0	795.4	222.8	
urinary volume (ml)			75	95	65	241	660		
excretion rate (%)			14.3	16.8	10.7	19.2	14.7	75.7	
10	49	concentration (μg/ml)	1005.0	1062.0	1022.0		175.9*		
		urinary volume (ml)	220	100	185		1180		
		excretion rate (%)	22.1	10.6	18.9		20.8	72.4	
Mean±SD			urinary concentration (μg/ml)	1139.5	1513.0	1005.4		223.6*	
			urinary excretion rate (%)	±706.9	±391.8	±644.1		±135.3	
				16.8	16.0	11.5		25.2	69.5
				±4.6	±5.0	±7.1		±7.5	±8.1
IV	12	9.3	concentration (μg/ml)	353.9	512.4	345.3	396.9	218.4	
			urinary volume (ml)	145	95	120	223	547	
			excretion rate (%)	5.1	4.9	4.1	8.9	12.0	35.0
	13	12	concentration (μg/ml)	271.9	327.7	335.4	412.9	255.5	
urinary volume (ml)			62	70	60	70	262		
excretion rate (%)			1.7	2.3	2.0	2.9	6.7	15.6	
14	21.9	concentration (μg/ml)	395.9	286.4	198.2	281.8	268.0		
		urinary volume (ml)	280	202	103	450	576		
		excretion rate (%)	11.1	5.8	2.0	12.7	15.4	47.0	
Mean±SD			urinary concentration (μg/ml)	340.6	375.5	293.0	363.9	247.3	
			urinary excretion rate (%)	±63.1	±120.3	±82.2	±71.5	±25.8	
				6.0	4.3	2.7	8.2	11.4	32.5
				±4.8	±1.8	±1.2	±4.9	±4.4	±15.8

\* 6~24h

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefozopran after 0.5h intravenous drip infusion of 1g in patients with renal insufficiency

Group	Patients No.	Ccr (ml/min)	$k_{12}$ (h <sup>-1</sup> )	$k_{21}$ (h <sup>-1</sup> )	kel (h <sup>-1</sup> )	Vl (ℓ)	Vd (ℓ)	$\alpha$ (h <sup>-1</sup> )	$\beta$ (h <sup>-1</sup> )	$t_{1/2}(\alpha)$ (h)	$t_{1/2}\beta$ (h)	Cl(P) (ml/min)	Cl(R) (ml/min)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/ml)
I	1	≥70	0.456	0.836	0.722	10.692	21.067	1.648	0.366	0.421	1.891	128.677	88.000	129.524
	2	≥70	1.283	1.088	0.909	6.571	17.774	2.944	0.336	0.235	2.063	99.525	69.900	167.462
	3	≥70	0.672	0.827	0.570	8.731	19.098	1.809	0.261	0.383	2.658	83.011	59.200	200.777
	Mean ± SD			0.804 ± 0.429	0.917 ± 0.148	0.734 ± 0.170	8.665 ± 2.061	19.313 ± 1.657	2.134 ± 0.706	0.321 ± 0.054	0.346 ± 0.098	2.204 ± 0.402	103.738 ± 23.123	72.367 ± 14.558
II	4	60	0.058	0.114	0.204	20.847	54.869	0.299	0.078	2.319	8.921	71.052	59.900	234.571
	5	50	11.992	2.521	1.136	4.444	27.260	15.464	0.185	0.045	3.742	84.169	48.700	198.015
	6	50	0.421	1.578	0.321	16.365	21.532	2.077	0.244	0.334	2.839	87.626	65.500	190.203
	7	68	2.408	2.961	0.324	12.084	22.523	5.519	0.174	0.126	3.986	65.280	—	255.312
	Mean ± SD			3.720 ± 5.611	1.793 ± 1.260	0.496 ± 0.430	13.435 ± 6.981	31.546 ± 15.748	5.840 ± 6.772	0.170 ± 0.069	0.706 ± 1.082	4.872 ± 2.744	77.032 ± 10.599	58.033 ± 8.554
III	8	46	1.575	1.615	0.387	11.898	24.996	3.392	0.184	0.204	3.764	76.720	46.300	217.241
	9	31	0.639	1.017	0.200	8.618	14.735	1.739	0.117	0.399	5.939	28.664	21.700	581.454
	10	49	3.791	3.673	0.399	10.493	21.914	7.672	0.191	0.090	3.628	69.772	50.500	238.874
	11	45.3	1.759	1.784	0.232	8.511	17.471	3.663	0.113	0.189	6.122	32.968	—	505.545
	Mean ± SD			1.941 ± 1.327	2.022 ± 1.149	0.304 ± 0.103	9.880 ± 1.624	19.779 ± 4.566	4.116 ± 2.518	0.151 ± 0.042	0.220 ± 0.129	4.863 ± 1.351	52.031 ± 24.723	39.500 ± 15.558
IV	12	9.3	3.358	2.064	0.104	5.838	15.523	5.487	0.039	0.126	17.662	10.153	3.500	1641.520
	13	12.0	2.308	1.803	0.058	9.602	22.073	4.144	0.025	0.167	27.325	9.332	1.500	1785.900
	14	21.9	0.277	0.514	0.096	12.086	19.461	0.827	0.060	0.838	11.622	19.345	4.700	861.563
	Mean ± SD			1.981 ± 1.566	1.460 ± 0.830	0.086 ± 0.025	9.175 ± 3.146	19.019 ± 3.297	3.486 ± 2.399	0.041 ± 0.018	0.377 ± 0.400	18.870 ± 7.921	12.943 ± 5.559	9.100 ± 3.940
V	15	ND	3.850	1.910	0.055	4.642	14.087	5.797	0.018	0.120	38.443	4.233	0.0	3936.920
	16	ND	1.176	1.160	0.032	7.479	15.166	2.353	0.016	0.295	43.647	4.014	0.0	4151.898
	Mean ± SD			2.513 ± 1.891	1.535 ± 0.530	0.043 ± 0.016	6.061 ± 2.006	14.626 ± 0.763	4.075 ± 2.435	0.017 ± 0.001	0.207 ± 0.124	41.045 ± 3.680	4.123 ± 0.155	0.0 ± 0.155

ND: not detected

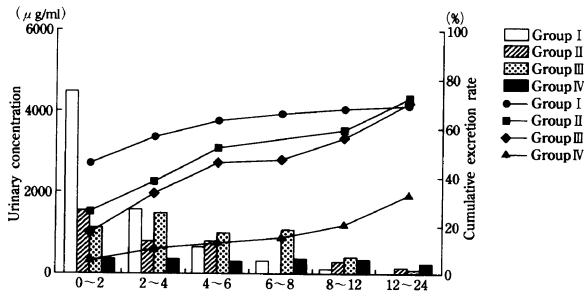


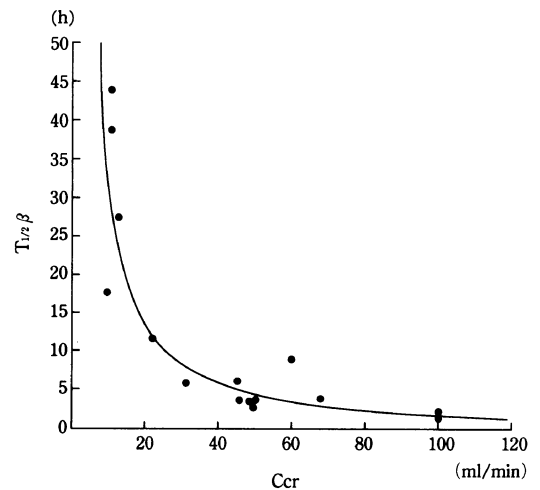
Fig. 2. Urinary excretion of cefozopran

## 2. 尿中排泄

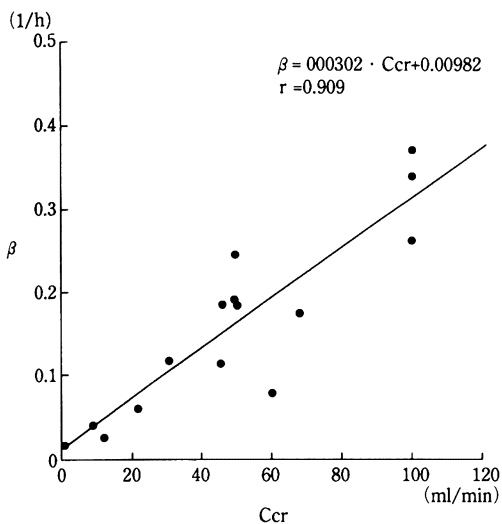
CZOP 1.0 g 投与時の尿中濃度と回収率を Table 2 及び Fig. 2 に示した。投与 24 時間までの累積尿中回収率は A 群 70.0 %, B 群 72.3 %, C 群 69.5 %, D 群 32.5 % と Ccr が 30 ml/min 以下となるとその尿中排泄は極端に低下した。

## 3. 薬動学的パラメータ

CZOP 1.0 g 投与時の薬動学的パラメーターを Table 3 に示す。Ccr との関係においては、 $T_{1/2}(\beta)$

Fig. 3. Correlation between Ccr and  $T_{1/2}\beta$ 

との間には双曲線的な関係が認められ (Fig. 3), Ccr が 30 ml/min 以下となると  $T_{1/2}(\beta)$  は著明に延長していた。また  $\beta$  相の消失速度定数  $\beta$  との間には  $r=0.909$  と良好な相関関係が認められた (Fig. 4)。

Fig. 4. Correlation between Ccr and  $\beta$ 

### III. 考 察

$\beta$ -ラクタム系抗生物質は高い抗菌活性を有し、またその毒性は比較的低いために広く臨床の場面で用いられている薬剤である。CZOP は武田薬品工業株式会社で新規に開発された注射用  $\beta$ -ラクタム系抗生物質であり、今回その腎機能障害時における体内動態、および投与方法について検討を加えた。

血中濃度推移では CZOP は腎機能障害の程度に応じてその半減期は減少し、腎排泄型の薬剤であることを示す結果となった。また、薬動学的なパラメータにおいても Ccr と  $T_{1/2}$  ( $\beta$ ),  $\beta$  相の消失速度定数  $\beta$  との間には良好な相関関係が認められ、パラメータからも CZOP が腎排泄型の薬剤であることが確認された。即ち、腎機能障害患者に対して CZOP を投与する時はその体内動態を考慮に入れた投与が行われるべきである。特に、Ccr 30 ml/min 未満の高度腎機能障害患者においてはその尿中排泄は極端に低下するため、比較的毒性の低い  $\beta$ -ラクタム剤とはいえ、実際の投与に際しては注意が必要であると思われる。

著者らの施設ではこれまで cefminox, cefepime, cefclidin を用いて腎機能障害患者における投与設計を行ってきたが今回、CZOP についても腎機能障害時における投与設計を行なった。

腎機能の低下、即ち Ccr の低下に伴う体内動態の変化はベータおよびベータに伴って変動するパラメータによって規定されるものとして、腎機能の変動に直接関係しない  $\alpha$ ,  $V_1$ ,  $K_{21}$  は健康成人のデータからモデルパラメータを設定し、個々の患者の  $\beta$  値は先に述べた回帰式に患者の Ccr を適用して求めた<sup>2)3)</sup>。

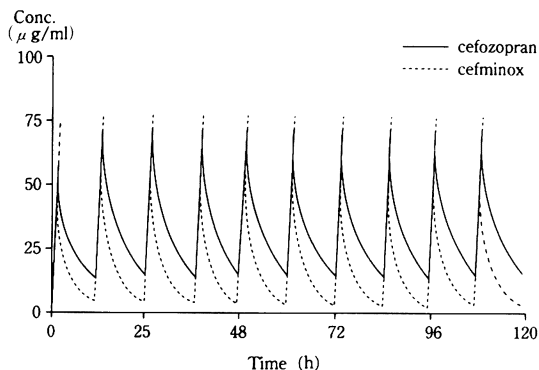


Fig. 5. Multiple-dose study in patient with renal insufficiency (Ccr 40ml/min.)

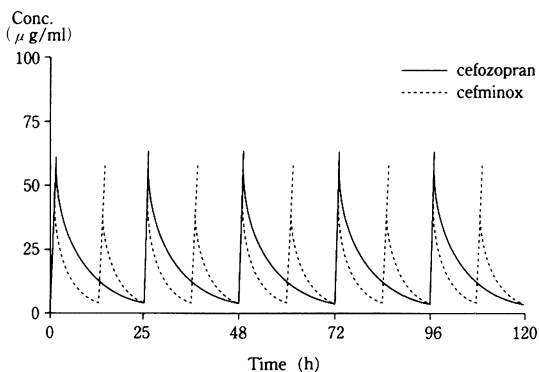


Fig. 6. Multiple-dose study in a patient with renal insufficiency (Ccr 40ml/min.)

Fig. 5 には Ccr 40 ml/min の患者に対し、CZOP 及び cefminox (CMNX) の健康人に対する至適投与量である 1 回 1 g 1 日 2 回投与を行った時の血中濃度のシュミレーションカーブを示す。どちらも健康人ではほぼ同じ程度の腎排泄を示す薬剤であるにもかかわらず、腎機能障害時の体内動態には明らかな差が認められ、各薬剤に適した投与設計が必要となってくる。

Fig. 6 には我々がやっている投与設計を行った時の、両薬剤の血中濃度のシュミレーションカーブを示す。

CZOP は 1 回 1 g, 1 日 1 回投与, CMNX は 1 回 0.75 g, 1 日 2 回投与時のシュミレーションカーブである。

両者の AUC を比較すると、CZOP は 449.7, CMNX は 503.2 と、各薬剤の腎機能障害時における体内動態を考慮に入れた投与設計を行うことにより、両者の体内動態はほぼ似かよったものとなり、我々の行った投与設計の有用性が確認される結果となった。

Table 4 に、種々の程度の腎機能障害時における

Table 4. Dosing regimens of cefozopran

Ccr (ml/min)	Dose (g)	Infusion time(h)	Dosing interval(h)	Css(max) ( $\mu$ g/ml)	Css(min) ( $\mu$ g/ml)	Time above MIC(h)/24 hr				AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu$ g/ml)h
						0.2	1.56	3.13	6.25	
100	1	0.5	12	77.5	1.4	⊙	23.3	18.7	14.2	331.0
	1	0.5	24	76.4	0.0	18.2	11.5	9.2	7.0	165.5
60	1	0.5	12	82.5	7.0	⊙	⊙	⊙	⊙	433.2
	1	0.5	24	77.0	0.7	⊙	19.5	15.7	11.9	216.6
	0.75	0.5	12	61.9	5.2	⊙	⊙	⊙	⊙	325.0
	0.75	0.5	24	57.8	0.5	⊙	17.9	14.2	10.3	162.5
	0.5	0.5	12	41.3	3.5	⊙	⊙	⊙	⊙	216.8
40	1	0.5	12	93.3	7.0	⊙	⊙	⊙	⊙	899.4
	1	0.5	24	79.9	3.8	⊙	⊙	⊙	⊙	449.7
	0.75	0.5	12	70.0	13.7	⊙	⊙	⊙	⊙	674.6
	0.75	0.5	24	60.0	2.9	⊙	⊙	23.0	16.8	337.3
	0.5	0.5	12	46.7	9.1	⊙	⊙	⊙	⊙	449.8
20	1	0.5	24	87.2	11.3	⊙	⊙	⊙	⊙	687.2
	0.75	0.5	12	84.1	28.1	⊙	⊙	⊙	⊙	1030.8
	0.75	0.5	24	65.4	8.5	⊙	⊙	⊙	⊙	515.4
	0.5	0.5	12	56.1	18.7	⊙	⊙	⊙	⊙	687.2
	0.5	0.5	24	43.6	5.6	⊙	⊙	⊙	22.4	343.6

•  $\mu$  g/ml, ⊙: more than 24 h ( $K_{21}$ : 1.37/h,  $V_c$ : 9.86 l,  $\alpha$ : 2.78/h,  $\beta$ : 0.00302·Ccr + 0.00982)

CZOP の投与設計を示す。

抗生剤の投与にあたっては原因菌、投与薬剤の原因菌に対する抗菌力、患者での体内動態を考慮して投与すべきである。特に本剤のように腎排泄型の薬剤においては、患者の腎機能障害の程度を考慮した投与が行われるべきであると思われる。

今回行った投与設計は、腎機能障害時における投与時の安全性面だけでなく、その有効性を考慮に入れた投与設計が可能であると思われた。また、個々の患者に対し投与設計を行なうことにより、ターゲットとなる原因菌の time above MIC が推定され、臨床の場面において、投与間隔、投与量のみならず有効性を想

定したより適切な抗生剤の投与が行ない得るものと思われる。

#### 文 献

- 1) 第40回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. Cefozopran (SCE-2787), 岡山, 1992
- 2) 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
- 3) 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一, 大森浩之, 金重哲三: 腎機能障害患者の抗生物質療法—Cefclidinの投与設計について—. Chemotherapy 40: 245~252, 1992

Pharmacokinetics and dosage planning of  
cefazopran in patients  
with renal insufficiency

Tadasu Takenaka, Toyohiko Watanabe,

Toshihide Hayashi, Kazuhiro Hata,

Noriaki Ono, Hiromi Kumon and Hiroyuki Ohmori

Department of Urology (Director: Prof. Ohmori H.), Medical School, Okayama University,  
2-5-1, Shikatacho, Okayama 700, Japan

Katsuichi Nanba

Department of Urology, Okayama City Hospital

Tetsuzou Kaneshige

Department of Urology, Okayama Central Hospital

Hiroyuki Ohmori

Department of Internal Medicine, Shigei Research Institute of Medicine

We investigated pharmacokinetics of ceftazopran (CZOP), a new cephem antibiotic, in patients with renal insufficiency. Serum levels of CZOP after a single administration were assayed by HPLC and urinary levels by Bioassay.

1) 1.0g CZOP were administered to healthy volunteers and patients with varying degrees of impaired renal function by 30minutes drip infusion. Pharmacokinetic parameters were determined using a two-compartment model. In healthy volunteers, the mean values of  $T_{1/2} (\beta)$  was 2.20h and  $\beta$  was 0.321/h. As proceeded the renal insufficiency,  $T_{1/2} (\beta)$  was prolonged and  $\beta$  was decreased. The mean urinary excretion rate within 24h was 70.0% in healthy volunteers and decreased to 32.5% in patients with severe renal insufficiency whose creatinine clearance (Ccr) were below 30ml/min.

2) To plan a regimen,  $\beta$  was selected as the parameter which varied in accordance with the degree of impaired renal function as measured by Ccr. A recommended dosing regimen in patients with renal insufficiency was studied.