

Cephacetrile の吸収, 排泄, 代謝 —CET, CEZ との比較成績—

中川圭一・鈴木達夫・小山 優

東京共済病院内科

横沢光博

東京共済病院検査科

畚野 剛

武田薬品工業株式会社中央研究所

まえがき

最近 Cephalothin (CET) の体内動態が、くわしく検討され、生体内で desacetyl 体が生成すると報告されている¹⁾。

Cephacetrile (CEC) は 7-ACA の 3 位に CET と同じ acetyl 基を有する新合成セファロsporin で、生体内で desacetyl 体が生成するものと推察された。

一方 Cefazolin (CEZ) については、抗菌力を有する代謝物の存在は報告されていない。著者らは、これら 3 剤が、どのような体内動態を示すかを明らかにする目的で cross over 法にて比較検討を行なったので報告する。

実験方法

尿流障害のない患者 5 例について、CEC, CET, CEZ を前回投与薬剤の影響を避けるため、1 週間おきに、それぞれ 1g を 20ml の 5% グルコースに溶解して、静脈内注射し血清、尿中濃度を測定した。

濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を、検定菌とする薄層カップ法にて行ない、培地はトリプトソイ寒天 (栄研) pH 6.5 を使用した。標準曲線は、人血漿あるいは、磷酸緩衝液で、希釈した標準液を用いて作成した。血清中濃度は、人血漿、および、pH 7.0 の磷酸

Fig.1 Dose-response curve of CEC, CET and CEZ diluted with human plasma or phosphate buffer (pH 7.0) against *Bacillus subtilis* by cylinder plate assay method

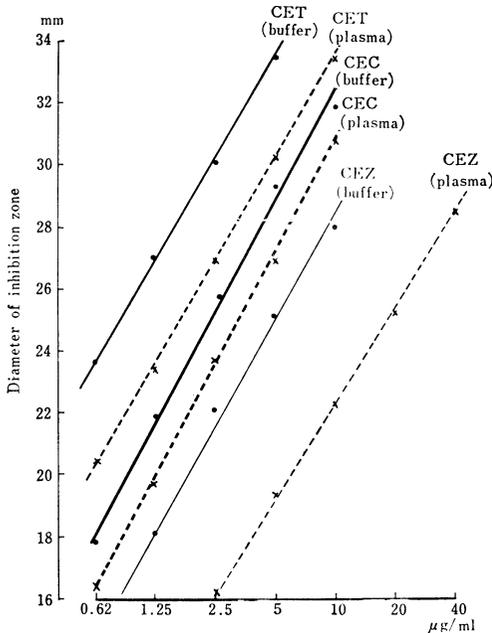
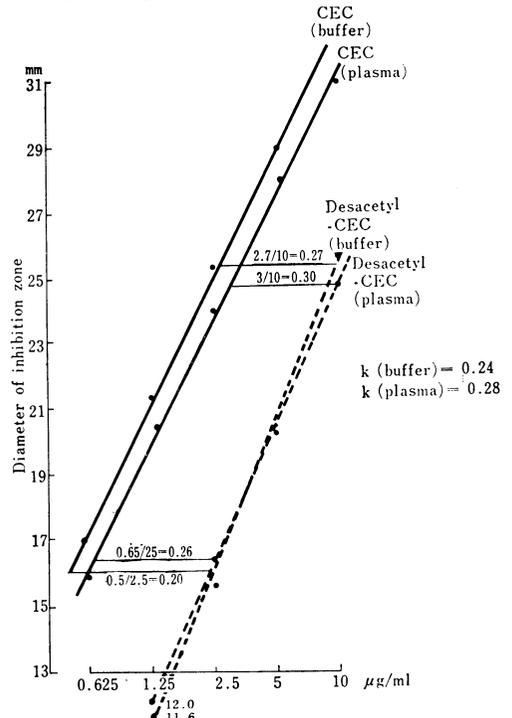


Fig.2 Dose-response curve of CEC and Desacetyl-CEC diluted with human plasma or phosphate buffer (pH 7.0) against *Bacillus subtilis* by cylinder plate assay method



緩衝液を用いた2つの標準曲線から算定し、尿は、磷酸緩衝液で希釈し、磷酸緩衝液を用いた標準曲線から濃度算出した。

CEC, CET とそれぞれの desacetyl 体の分別定量は、畚野ら²⁾の方法により Ethylacetate : Pyridine : n-Butanol : Acetic acid : Water = 42 : 21 : 21 : 6 : 10 の溶媒系で、薄層クロマトグラフを行ない、濃度測定と同様の培地、検定菌にて作製したバイオオートグラムにより原物質と desacetyl 体の比率を定量的に求め、下記の計算式により算出した。

$$\text{CEC concentration} = \frac{a}{a + 0.24b} c$$

$$\text{Desacetyl-CEC concentration} = \frac{b}{a + 0.24b} c$$

a CEC concentration by TLC bioautogram method

b Desacetyl-CEC concentration by TLC bioautogram method

c Total concentration by cylinder plate method

0.24... Average value(k) of Desacetyl-CEC/CEC estimated from standard curve (see Fig. 2)

Fig. 3 Dose-response curve of CET and Desacetyl-CET diluted with human plasma or phosphate buffer (pH 7.0) against *Bacillus subtilis* by cylinder plate assay method.

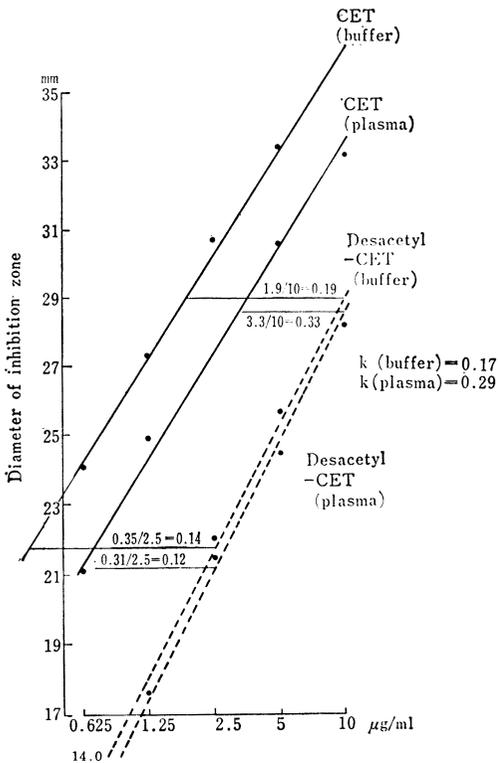


Fig. 4 Mean serum levels of CEC, CET and CEZ after 1g single intravenous administration (cross over, n=5)

Standard curve : Diluted with human plasma

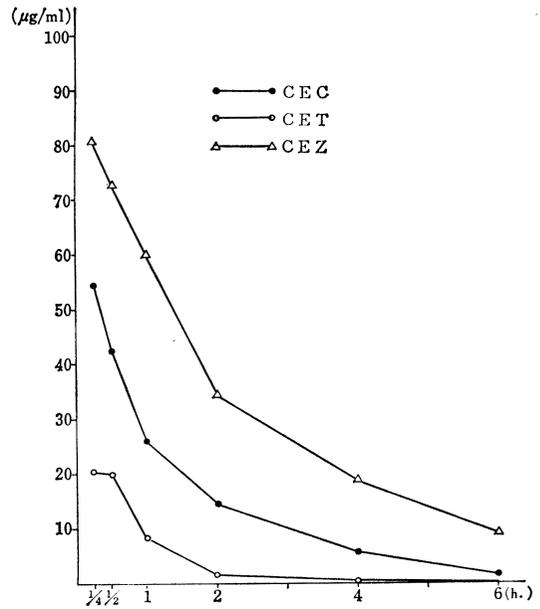
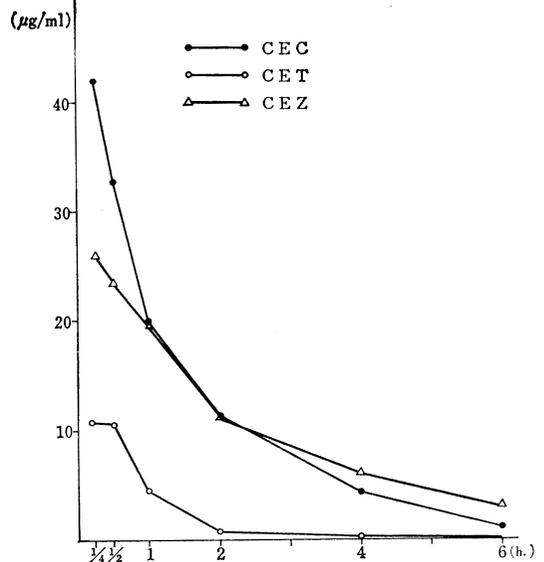


Fig. 5 Mean serum levels of CEC, CET and CEZ after 1g single intravenous administration (cross over, n=5)

Standard curve : Diluted with M/10 phosphate buffer (pH 7.0)



結 果

1. 標準曲線

CEC, CET, および CEZ をそれぞれ人血漿および、pH 7.0 の磷酸緩衝液で希釈した時の標準曲線は、Fig. 1 に示すごとくで、いずれの薬剤でも両者の間に、かなりの差を示し、CEC で最も小さく、CEZ で最も大きい差を示した。

CEC および、Desacetyl-CEC の標準曲線は Fig. 2 に示すごとくで、Desacetyl-CEC は CEC の24~28%の抗菌力を示した。

CET および Desacetyl-CET の標準曲線は Fig. 3 に示すごとくで、Desacetyl-CET は CET の17~29%の抗菌力を示した。

2. 血中濃度

CEC, CET, および CEZ 投与後の血中濃度は Table

Table 1 Serum levels of CEC, CET and CEZ after 1g single intravenous administration (cross over)

Drug	No.	Name	Sex	Age	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)					
					1/4h.	1/2h.	1h.	2h.	4h.	6h.
CEC	1	M. T.	m	34	41.5 (31.9)	25.5 (19.6)	13.2 (10.2)	8.4 (6.5)	0.9 (0.7)	0.2 (0.2)
	2	N. T.	m	51	—	64.5 (49.6)	24.6 (18.9)	14.4 (11.1)	2.2 (1.7)	0.4 (0.3)
	3	I. S.	m	54	67.5 (51.9)	43.5 (33.5)	27.6 (21.2)	15.3 (11.8)	5.1 (3.9)	0.2 (0.2)
	4	K. K.	m	75	—	49.0 (37.7)	38.6 (29.7)	16.8 (12.9)	7.6 (5.8)	3.1 (2.4)
	5	S. H.	f	46	—	30.0 (23.1)	26.0 (20.0)	17.7 (13.6)	12.2 (9.4)	3.4 (2.6)
Average \pm S. D.					54.5 \pm 18.4 (41.9 \pm 14.1)	42.5 \pm 15.6 (32.7 \pm 12.0)	26.0 \pm 9.0 (20.0 \pm 7.0)	14.5 \pm 3.7 (11.2 \pm 2.8)	5.6 \pm 4.5 (4.3 \pm 3.5)	1.5 \pm 1.6 (1.1 \pm 1.2)
CET	1	M. T.	m	34	9.5 (5.0)	5.0 (2.6)	1.2 (0.6)	0.2 (0.1)	0	0
	2	N. T.	m	51	—	19.5 (10.3)	5.5 (2.9)	0.5 (0.3)	trace	0
	3	I. S.	m	54	31.0 (16.3)	23.5 (12.4)	12.9 (6.8)	3.6 (1.9)	0.4 (0.2)	0
	4	K. K.	m	75	—	23.0 (12.1)	12.0 (6.3)	1.6 (0.8)	0.1 (0.1)	0
	5	S. H.	f	46	—	28.5 (15.0)	9.9 (5.2)	2.0 (1.1)	0.2 (0.1)	trace
Average \pm S. D.					20.3 \pm 15.2 (10.7 \pm 8.0)	19.9 \pm 8.9 (10.5 \pm 4.7)	8.3 \pm 4.9 (4.4 \pm 2.6)	1.6 \pm 1.4 (0.8 \pm 0.7)	0.1 \pm 0.2 (0.1 \pm 0.1)	0
CEZ	1	M. T.	m	34	65.9 (21.3)	40.2 (13.0)	40.2 (13.0)	22.9 (7.4)	7.8 (2.5)	2.9 (0.9)
	2	N. T.	m	51	—	84.0 (27.1)	64.4 (20.8)	29.7 (9.6)	15.7 (5.1)	5.6 (1.8)
	3	I. S.	m	54	95.7 (30.9)	77.4 (25.0)	56.0 (18.1)	42.5 (13.7)	25.7 (8.3)	13.0 (4.2)
	4	K. K.	m	75	—	74.8 (24.1)	63.6 (20.5)	39.4 (12.7)	21.7 (7.0)	14.8 (4.8)
	5	S. H.	f	46	—	88.4 (28.5)	75.6 (24.4)	37.8 (12.2)	23.4 (7.5)	9.6 (3.1)
Average \pm S. D.					80.8 \pm 21.1 (26.1 \pm 6.8)	73.0 \pm 19.1 (23.5 \pm 6.1)	60.0 \pm 13.1 (19.4 \pm 4.2)	34.5 \pm 8.01 (11.1 \pm 2.6)	18.9 \pm 7.2 (6.1 \pm 2.3)	9.2 \pm 5.0 (3.0 \pm 1.6)

Method : Microbiological assay (Cylinder plate method)

Test organism : *Bacillus subtilis* ATCC 6633

Diluted with human plasma or phosphate buffer (shown in parentheses)

1, Fig. 4 および Fig. 5 に示すごとくで、個人差、体重差などによりバラツキがあるが、投与後15分の平均濃度は、標準曲線として、人血漿希釈を用いた場合、CEC 54.5 $\mu\text{g/ml}$, CET 20.3 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 80.8 $\mu\text{g/ml}$, と CEZ が最も高値を示すが、磷酸緩衝液希釈を用いた場合、CEC 41.9 $\mu\text{g/ml}$, CET 10.7 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 26.1 $\mu\text{g/ml}$, で CEC が最も高値を示した。標準曲線の希釈液の影響は、CEZ が最も大きかった。

いずれの薬剤でも、時間の経過と共に急速に減少し、6時間後は平均 CEC 1.5 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 9.2 $\mu\text{g/ml}$, で CET では殆んど抗菌力が認められなかった。

3. 尿中排泄

CEC, CET, および CEZ 投与後のカップ法による尿中濃度、および尿中排泄率は、Table 2 に示すごとくで、2時間までの尿中濃度は平均 CEC 3094 $\mu\text{g/ml}$, CET 3796 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 2672 $\mu\text{g/ml}$ といずれもきわ

て高く CET が最も高い値を示したが、4~6時間尿では平均 CEC 344 $\mu\text{g/ml}$, CET 128 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 1010 $\mu\text{g/ml}$ で CEZ が最も高い値を示した。

6時間までの尿中回収率は平均 CEC 68.9%, CET 53.8%, CEZ 73.3% でいずれも高率に排泄された。

4. 血清および尿のバイオオートグラフィー

CEC, CET, CEZ の血清および尿の bioautogram は Fig. 6 に示すごとくで、CEC では検討した5例全てに血中代謝物を認めなかったが、尿中には5例中4例に desacetyl 体への変換が認められた。CET では血中および尿中共5例全てに desacetyl 体への変換が認められた。CEZ では血中および尿中共 抗菌力を有する代謝物は認められなかった。

5. 血中および尿中代謝物

血中に desacetyl 体が認められた CET について CET と Desacetyl-CET の分別定量を行なった結果は

Table 2 Urinary levels and recoveries of CEC and CET and CEZ after 1 g single intravenous administration (cross over)

Drug	No.	Name	Sex	Age	0~2 h.		2~4 h.		4~6 h.		Total mg (%)
					$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	$\mu\text{g/ml}$	mg	
CEC	1	M. T.	m	34	3880	582	1180	94	170	34	710(71.0)
	2	N. T.	m	51	3830	383	2240	336	250	43	762(76.2)
	3	I. S.	m	54	3120	374	1700	136	470	38	548(54.8)
	4	K. K.	m	75	2620	524	590	148	160	29	700(70.0)
	5	S. H.	f	46	2020	505	1460	146	670	74	725(72.5)
Average ± S. D.					3094 ±797	474 ±91	1434 ±612	172 ±94	344 ±221	44 ±18	689 ±82 (68.9) ±8.2
CET	1	M. T.	m	34	2430	486	250	5	30	5	496(49.6)
	2	N. T.	m	51	4140	687	210	12	30	4	703(70.3)
	3	I. S.	m	54	3080	456	960	136	100	25	617(61.7)
	4	K. K.	m	75	7250	218	1170	82	90	2	301(30.1)
	5	S. H.	f	46	2080	520	140	35	390	20	575(57.5)
Average ± S. D.					3796 ±2083	473 ±168	546 ±481	54 ±55	128 ±150	11 ±11	538 ±152 (53.8) ±15.2
CEZ	1	M. T.	m	34	2240	448	1090	327	530	80	855(85.5)
	2	N. T.	m	51	3100	279	3280	492	1790	215	986(98.6)
	3	I. S.	m	54	3430	343	2130	256	1090	131	729(72.9)
	4	K. K.	m	75	3420	171	1690	169	1330	67	407(40.7)
	5	S. H.	f	46	1170	386	1250	250	310	53	689(68.9)
Average ± S. D.					2672 ±970	325 ±106	1888 ±877	299 ±122	1010 ±599	109 ±66	733 ±216 (73.3) ±21.6

Method : Cylinder plate method

Test organism : *Bacillus subtilis* ATCC 6633

Dilution : 0.1M phosphate buffer

Table 3 Serum levels of CET and Desacetyl-CET after 1g single intravenous administration of CET ($\mu\text{g/ml}$) Conversion rates (%) to Desacetyl-CET are shown in parentheses

No.	Name	Sex	Age	1/4 h.			1/2 h.			1 h.		
				CET	Desacetyl-CET	Total	CET	Desacetyl-CET	Total	CET	Desacetyl-CET	Total
1	M. T.	m	34	3.6	20.4 (85.0)	24.0	2.6	8.2 (75.9)	10.8	—	—	—
2	N. T.	m	51	—	—	—	18.3	4.0 (18.3)	22.3	—	—	—
3	I. S.	m	54	28.2	9.7 (25.6)	37.9	20.8	9.2 (30.7)	30.0	11.0	6.4 (36.8)	17.4
4	K. K.	m	75	—	—	—	20.2	9.7 (32.4)	29.9	10.5	5.1 (32.7)	15.6
5	S. H.	f	46	—	—	—	23.7	16.5 (41.0)	40.2	8.2	5.8 (41.4)	14.0
Average \pm S. D.				15.9 \pm 17.4	15.1 \pm 7.6 (48.7)	31.0 \pm 9.8	17.1 \pm 8.3	9.5 \pm 4.5 (35.6)	26.6 \pm 10.9	9.9 \pm 1.5	5.8 \pm 0.7 (36.9)	15.7 \pm 1.7

— : not tested

Dilution : human plasma

Calculation : CET concentration = $\frac{a}{a+0.29b}c$

Desacetyl-CET concentration = $\frac{b}{a+0.29b}c$

a CET concentration by TLC bioautogram method

b Desacetyl-CET concentration by TLC bioautogram method

c Total concentration by cylinder plate method

0.29... Average value(k) of Desacetyl-CET/CET estimated from standard curve by cylinder cup method (see Fig. 3)

TLC solvent : Ethylacetate : Pyridine : n-Butanol : Acetic acid : Water = 42 : 21 : 21 : 6 : 10

Table 3 に示すごとくで、個人差によるバラツキが大きく1/4時間で症例 No.1 では85.0%が desacetyl 体に変換しているが、No.3 では25.6%が desacetyl 体に変換したにすぎなかった。投与後1/2, 1時間のdesacetyl 体への変換率は、それぞれ平均35.6%、および36.9%であった。

尿中に desacetyl 体が認められた CEC, CET について原物質および desacetyl 体を分別定量した結果は、Fig.7, Table 4, 5に示すごとくで、CEC では Total (0~6時間尿)で desacetyl 体が認められないものが1例あり、最も多いもので4.2%、平均1.7%が desacetyl 体に変換したにすぎなかった。CET では全例に desacetyl 体への変換が認められ Total (0~6時間尿)で平均39.1%が desacetyl 体であった。未変化の CEC および CET とそれぞれの desacetyl 体を合計した6時間までの尿中総排泄率は平均 CEC 69.8%、CET 79.8%を示した。CEZ は代謝物が認められないことから、総排泄率は前述の通り73.3%であり3剤とも高率に尿中へ排泄された。

考 察

CEC の体内動態について既存のセファロスポリン系抗生物質である CET, CEZ と比較検討した。

血中濃度の peak 値は標準曲線に血漿希釈を用いるか、磷酸緩衝液を用いるかで著しく異り CEZ でその差が最も大きかった。これは3剤の蛋白結合率の差によるものと考えられる。

血中からの消失は CET が最も早く CEZ が最も遅い傾向が認められ CEC はその中間の傾向を示した。

尿中への排泄は CET が最も早く次いで CEC, CEZ の順で血中からの消失傾向とよく一致していた。

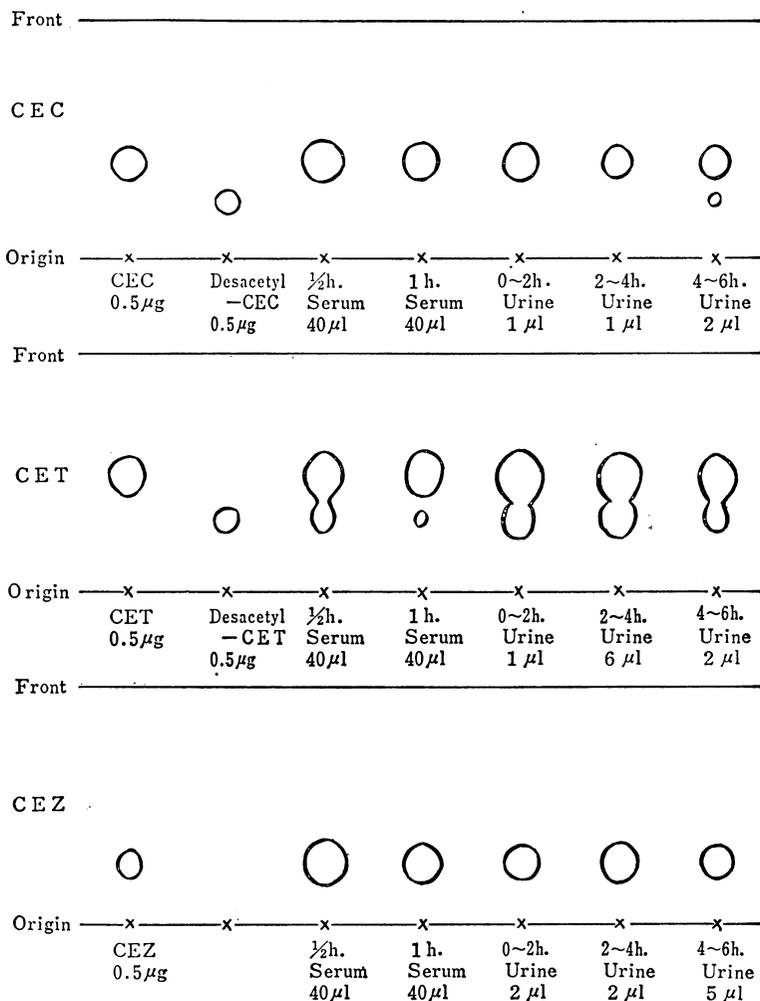
血中代謝物は CEC, CEZ では認められなかったが CET では平均36~49%の desacetyl 体が認められ、症例 No.1 では76~85%が desacetyl 体へ変換しており、Cup 法による力価が低値を示したのは desacetyl 体への変換率が大きかったためと推察される。

CET でこのような症例がみられたことは、体内動態からみた薬効という点で重要な問題であろう。

Fig. 6 Bioautogram of serum and urine after 1g single intravenous administration of each cephalosporin

Administered case No. 5 (S. H.)

Methods are same as Table 2



尿中代謝物の生成は CEZ で認められなかったが CEC, CET では投与後、時間の経過と共に漸増する傾向が認められた。

しかしその代謝率は、CEC で最高15.8%に対し CET では最高80%と大きな差が、認められた。

CEC の抗菌力は desacetyl 体が最高の15.8%生成する場合でも Cup 法力価で 170 μg/ml, 分別定量法で 163 μg/ml であり Cup 法測定値に対する desacetyl 体の影響は殆んどないと考えてもよい。

Desacetyl 体はグラム陰性桿菌に殆んど抗菌力を示さないことと、CEC の代謝率が CET のそれと比較して

著しく少ないことから、CEC は抗菌力の面からみた薬効という観点からはむしろ CEZ に近いともいえるが、血中濃度、尿中排泄を勘案すれば、CET と CEZ の中間と考えられ、体内動態の面からは既存のセファロsporin系薬剤と比較して充分存在価値のあるものといえよう。

結 語

CEC の体内動態を患者5例について cross over 法により CET, CEZの それと比較検討し下記の結果を得た。

Table 4 Urinary concentrations and recoveries of CEC and Desacetyl-CEC after 1 g single intravenous administration of CEC ($\mu\text{g/ml}$) Recoveries (mg) are shown in parentheses. Conversion rate to Desacetyl-CEC is indicated by %.

No.	Name	Sex	Age	0~2 h.			2~4 h.			4~6 h.			Total (0~6 h.)		
				CEC	Desacetyl-CEC	Sum	CEC	Desacetyl-CEC	Sum	CEC	Desacetyl-CEC	Sum	CEC	Desacetyl-CEC	Sum
1	M. T.	m	34	3880 (582)	0	3880 (582)	1140 (91)	168 (13)	1307 (104)	163 (33)	29 (6)	192 (39)	706 (706)	19 (19)	2.6 (725)
2	N. T.	m	51	3830 (383)	0	3830 (383)	2240 (336)	0	2240 (336)	250 (43)	0	250 (43)	762 (762)	0 (0)	0 (762)
3	I. S.	m	54	3099 (371)	89 (11)	3187 (382)	1676 (134)	101 (8)	1776 (102)	455 (37)	62 (5)	517 (42)	542 (542)	24 (24)	4.2 (566)
4	K. K.	m	75	2620 (524)	0	2620 (524)	590 (148)	0	590 (148)	154 (28)	26 (5)	180 (33)	700 (700)	5 (5)	0.7 (705)
5	S. H.	f	46	2020 (505)	0	2020 (505)	1460 (146)	0	1460 (146)	644 (71)	110 (12)	753 (83)	722 (722)	12 (12)	1.6 (734)
	Average \pm S. D. (Average \pm S. D.)			3090 \pm 795 (473 \pm 92)	18 \pm 40 (2 \pm 5)	3107 \pm 798 (475 \pm 89)	1421 \pm 614 (171 \pm 95)	54 \pm 77 (4 \pm 6)	1475 \pm 610 (175 \pm 92)	333 \pm 212 (42 \pm 17)	45 \pm 42 (6 \pm 4)	378 \pm 250 (48 \pm 20)	686 \pm 84 (12 \pm 10)	12 \pm 10	1.7 (698 \pm 77)

Dilution : Phosphate buffer (pH 7.0)

Calculation : CEC concentration = $\frac{a}{a+0.24b}$ -c, Desacetyl-CEC concentration = $\frac{b}{a+0.24b}$ -c

aCEC concentration by TLC bioautogram method

bDesacetyl-CEC concentration by TLC bioautogram method

cTotal concentration by cylinder plate method

0.24...Average value(k) of Desacetyl-CEC/CEC estimated from standard curve (see Fig.2)

TLC solvent : same as Table 3.

Table 5 Urinary concentrations and recoveries of CET and Desacetyl-CET after 1 g single intravenous administration of CET ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Recoveries (mg) are shown in parentheses. Conversion rate to Desacetyl-CET is indicated in %.

No.	Name	Sex	Age	0~2 h.			2~4 h.			4~6 h.			Total (0~6 h.)			
				CET	Desacetyl-CET	Sum	CET	Desacetyl-CET	Sum	CET	Desacetyl-CET	Sum	CET	Desacetyl-CET	Sum	
1	M. T.	m	34	2216 (443)	1259 (252)	3475 (695)	180 (4)	414 (8)	594 (12)	19 (3)	63 (10)	82 (13)	(450)	(270)	720	
2	N. T.	m	51	3758 (624)	2245 (372)	6003 (996)	158 (9)	303 (17)	461 (26)	20 (3)	61 (8)	81 (11)	(636)	(397)	1033	
3	I. S.	m	54	2812 (416)	1575 (233)	4387 (649)	835 (118)	735 (104)	1570 (222)	74 (18)	155 (39)	229 (57)	(552)	(376)	928	
4	K. K.	m	75	6690 (201)	3297 (99)	9987 (300)	926 (65)	1437 (121)	2363 (186)	61 (4)	173 (4)	234 (5)	(267)	(224)	491	
5	S. H.	f	46	1914 (479)	975 (244)	2889 (723)	113 (28)	160 (40)	273 (68)	355 (18)	206 (11)	561 (29)	(525)	(295)	820	
Average \pm S. D.				3478 \pm 1929	1870 \pm 927	5348 \pm 2847	442 \pm 402	610 \pm 509	1052 \pm 888	106 \pm 141	132 \pm 66	237 \pm 196				
(Average \pm S. D.)				(433 \pm 152)	(240 \pm 97)	(673 \pm 248)	(45 \pm 47)	(58 \pm 51)	(103 \pm 96)	(9 \pm 9)	(14 \pm 14)	(23 \pm 21)		(486 \pm 139)	(312 \pm 73)	(798 \pm 208)

Dilution: Phosphate buffer (pH 7.0)

Calculation methods are same as Table 3 without average value (k) of Desacetyl-CET/CET=0.17(see Fig. 3)

Fig.7 Urinary concentration and recovery of cephalosporins and desacetylated cephalosporins

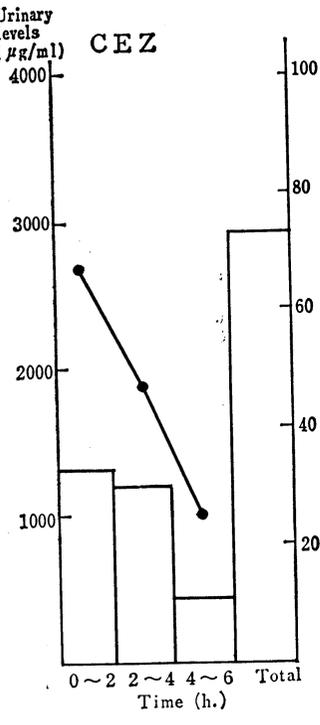
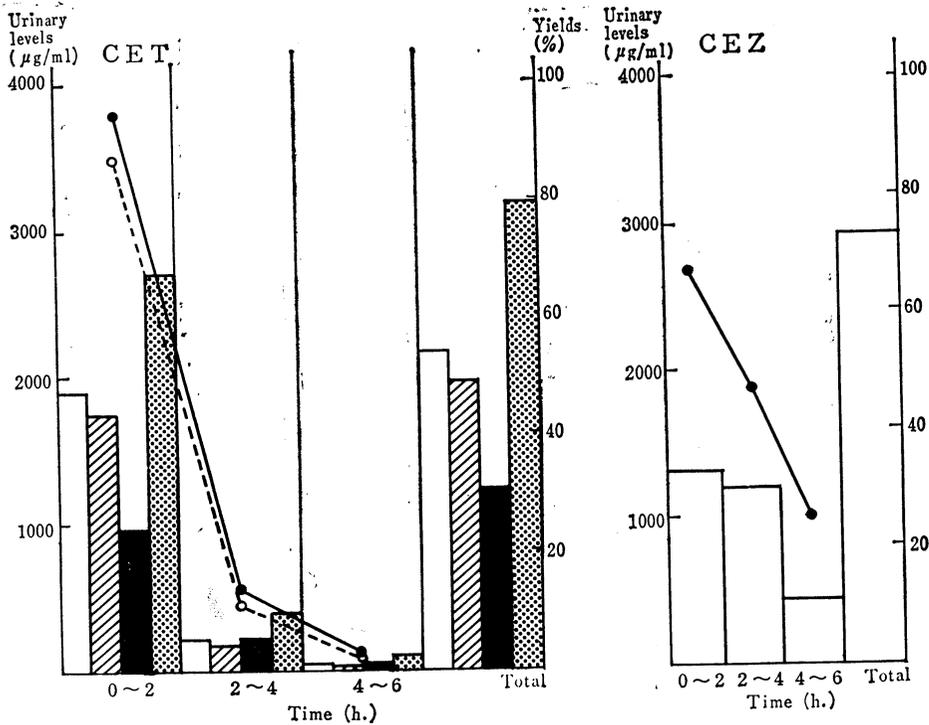
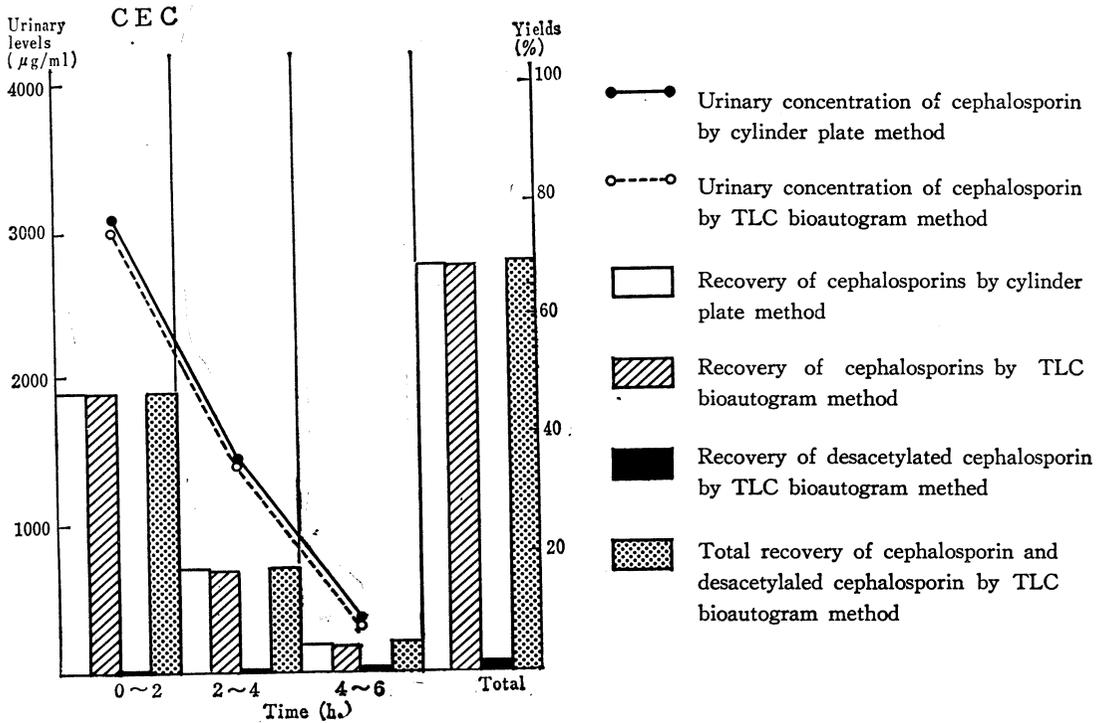


Table 6 Average percent of CEC, CET, CEZ and desacetyl-type-metabolites in blood and urine.

cross over (n=5)

Drug Metabolites	Blood			Urine			
	1/4 h.	1/2 h.	1 h.	0~2 h.	2~4 h.	4~6 h.	Total
CEC	100 %	100 %	100 %	99.6 %	97.7 %	87.5 %	98.3 %
Desacetyl-CEC	0	0	0	0.4	2.3	12.5	1.7
CET	51.3	64.4	63.1	64.3	43.7	39.1	60.9
Desacetyl-CET	48.7	35.6	36.9	35.7	56.3	60.9	39.1
CEZ	100	100	100	100	100	100	100
Metabolites	0	0	0	0	0	0	0

Methods and calculation : see Table 3, 4, 5

1. 最高血中濃度は人血漿で希釈した場合 CEZ が最も高く、隣酸緩衝液で希釈した場合 CEC が最も高い値を示した。CET はいずれの場合も最も低い値を示した。

血中からの消失は CET が最も早く CEZ が最も遅い傾向を示し、CEC はその中間的な様相を示した。

2. 最高尿中濃度は CET が最も高く CEZ が最も低い値を示したが、4~6時間尿では CEZ が最も高く、CET が最も低い値を示し CEC はその中間的な様相を示した。

3. 血中および尿中の代謝物をバイオオートグラムで比較検討した結果、CEC は血中に代謝物を認めず尿中に平均約1.7%の desacetyl 体を認めたに過ぎず、Cup 法力価に及ぼす desacetyl 体の影響は殆んど認められなかった。CET では血中に約40%、尿中で約39%の desacetyl 体を認め、血中では76~85%の desacetyl 体

を認める症例もあることから Cup 法力価に及ぼす desacetyl 体の影響は無視できないものと推察された。

CEZ では代謝物が血中、尿中共 認められなかった。

4. 代謝物を含めた尿中への総排泄率は、3剤共70~80%でいずれも高率に尿中へ排泄された。

以上の結果から若干の考察を加え、CEC はその体内動態において CEZ に類似していたが、一応 CET と CEZ の中間に位置するものと推察された。

文 献

1. 深谷一太, 国井乙彦, 鈴木誠, 真下啓明: Ceph-
alothin の吸収, 排泄, 臓器内濃度. 最新医学
29: 838, 1974
2. 畚野剛, 前田憲一: Cephacetrile とその代謝物の
分別定量法. Chemotherapy 投稿中

ABSORPTION, EXCRETION AND METABOLISM OF CEPHACETRILE AS COMPARED WITH CEPHALOTHIN AND CEFAZOLIN

KEIICHI NAKAGAWA, TATSUO SUZUKI, MASARU KOYAMA and MITSUHIRO YOKOZAWA
Laboratory Section, Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

TAKESHI FUGONO

Central Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.

Using a cross-over method, pharmacokinetic study of Cephacetrile (CEC) was carried out on 5 patients. The results were compared with those of Cephalothin (CET) and Cefazolin (CEZ).

1. A solution of CEZ mixed with human serum and a solution of CEC diluted with a phosphate buffer achieved the highest blood levels, while with CET, the lowest levels were attained both with the mixture and the dilution. Regarding the time required for decrease in blood values, CET was the shortest, CEZ the longest, and CEC in between the two.

2. The maximum urinary concentration was attained with CET, while CEZ showed the least. Urine collected 4~6 hours after the administration showed that the highest concentration was obtained with CEZ, CET was the lowest and CEC was in between.

3. Presence of metabolites in the blood and urine was examined using a β -bioautogram. No metabolite was detected in the blood of patients administered CEC. Approximately 1.7% (average) of desacetyl compound was demonstrated in the urine, but the amount is not expected to affect the potency of CEC as measured by the cup method. CET group demonstrated approximately 40% desacetyl compound in the blood and 39% in the urine. In a patient about 76~86% desacetyl compound was demonstrated in the blood. In view of this data the desacetyl compound may affect the potency of CET as measured by the cup method. any metabolite of CEZ was not detected in both blood and urine of patients administered this drug.

4. Total urinary excretion rates, including metabolites, were as high as 70~80% for all three drugs.

Although CEC demonstrates similar pharmacokinetic behavior to that of CEZ, CEC seems to be evaluated between CET and CEZ.