

Cefamandole の健常成人における吸収、排泄

栗田 孝・秋山 隆弘・南 光二

近畿大学医学部泌尿器科

山田 秀雄・吉田 正・加藤 博・松田 繁雄・尾熊 隆嘉
塩野義製薬株式会社研究所、製造部

新しく開発された注射用 Cephalosporin 系抗生物質である Cefamandole sodium について、健常成人を対象とした場合の吸収、排泄動態を検討した。

本剤を筋注、静注または点滴静注にて 1 回投与したときの血中濃度は、いずれの投与経路においても明瞭な dose response 傾向を示し、4~6 時間後には血中にほとんど認められなかった。この場合の血中半減期は投与経路によって若干異なるが、約 20 分前後であった。尿中への排泄はすみやかで、投与後 6 時間以内にはほぼ 90~100% が回収された。

本剤 1 g を 4 時間毎、連続 3 回 静注したときの血中濃度、尿中回収率の推移において薬剤の蓄積傾向は認められなかった。

なお、静注症例の尿試料について TLC-bioautography を行なったが、活性の代謝物は認められなかった。

緒 言

新しく開発された Cephalosporin 系抗生物質である Cefamandole sodium (以下 CMD と略記) は、従来の Cephalosporin 系抗生物質と比較して、インドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *H. influenzae* 等に対する抗菌スペクトラムの拡大と、これら細菌を含めて特にグラム陰性桿菌に対する抗菌力の増強が示されることが特徴とされている¹⁻³⁾。

我々は、健常成人を対象とした場合の本剤の吸収、排泄を pharmacokinetics の面から検討したので、その成績を以下に報告する(検討期間:1977年1月~4月)。

材 料 と 方 法

1. 対象

年齢 25~38 才(平均 32 才)、体重 50~72 kg(平均 62 kg)の健常成人男性 20 例を対象として選び、各群 5 例からなる 4 群にわけて CMD の投与を行なった。

2. 投与方法

1 回投与として筋注(IM)、静注(IV)および点滴静注(IVD)の各経路にて投与した。筋注群では CMD の 0.5 g または 1 g を 5% リドカイン液に溶解したものを臀部に注射、静注群では 1 g または 2 g を生理食塩液 10 ml に溶解したものを 2~3 分間で注入、点滴静注群では、1 g または 2 g を 5% ブドウ糖液 500 ml に溶解したものを 2 時間で、また 1 g を 5% ブドウ糖液 250 ml に溶解したものを 1 時間で、それぞれ注入した。

さらに、残りの 1 群には、1 回 1 g を 4 時間毎に

連続 3 回、1 回静注群と同じ方法にて静注した。

3. 血中・尿中濃度測定法

血中濃度は *B. subtilis* ATCC 6633 を試験菌とする agar-well 法により測定し、この際の標準溶液は代用血清(Moni-Trol I)を用いて作成した。また、尿中濃度は *S. aureus* ATCC 9144 を試験菌とする比濁法により測定し、標準溶液は phosphate buffer (pH 6)を用いて作成した。

試料は、採取後ただちに -20°C に凍結保存し、できるだけすみやかに測定に供した。なお、尿試料については、尿中活性代謝物の検索のため、シリカゲル F 254 (メルク社製)を用い、A. n-ブタノール:酢酸:水(3:1:1)、B. n-ブタノール:ピリジン:水(3:2:1)の 2 種の溶媒系で展開を行ない、*E. coli* X-161 を試験菌として bioautography を行なった。

成 績

1. 1 回投与時の血中濃度、尿中排泄

CMD を筋注、静注および点滴静注の各経路にて 1 回投与したときの血中濃度、尿中濃度ならびに尿中回収率の成績は Table 1~4, Fig. 1~8 に示すとおりであった。

なお、Fig. 1, 3, 5, 7 の曲線は、各測定点の平均値を one compartment model にあてはめて求めた最適曲線である。

いずれの投与経路においても、投与量と血中濃度との間には明瞭な dose response 関係が認められ、また尿

Table 1 Plasma levels of cefamandole after single administration by I M and I V

Route and dose	Volunteer	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$) at hrs.						
		0	1/4	1/2	1	2	4	6
I M, 0.5 g	TA	0	13.3	22.1	20.4	3.4	0.5	0
	HA	0	15.9	21.6	12.8	4.4	0.7	0
	SU	0	26.6	20.7	16.7	4.1	0.8	0
	SM	0	19.0	28.3	16.7	4.4	1.2	0
	MI	0	21.6	17.1	12.6	2.9	0.7	0
	Mean \pm SD	0 0	19.3 \pm 5.2	22.0 \pm 4.1	15.8 \pm 3.2	3.8 \pm 0.7	0.8 \pm 0.3	0 0
I M, 1 g	TA	0	39.7	57.6	38.4	14.0	3.6	0.5
	HA	0	45.3	38.2	30.4	13.4	2.3	0
	SU	0	38.6	42.8	37.5	13.3	2.7	0
	SM	0	37.3	47.7	37.5	14.1	3.6	0.7
	MI	0	26.4	34.2	30.6	12.5	2.2	0.5
	Mean \pm SD	0 0	37.5 \pm 6.9	44.1 \pm 9.1	34.9 \pm 4.0	13.5 \pm 0.7	2.9 \pm 0.7	0.3 \pm 0.3
I V, 1 g	KK	0	65.5	42.8	19.4	4.4	0.9	0
	MA	0	58.6	34.3	17.8	4.1	0.9	0
	TAr	0	44.3	22.8	14.7	3.1	0.6	0
	TK	0	86.5	48.3	23.8	5.2	0.9	0
	TI	0	60.0	35.8	20.5	4.1	0.7	0
	Mean \pm SD	0 0	63.0 \pm 15.3	36.8 \pm 9.6	19.2 \pm 3.4	4.2 \pm 0.8	0.8 \pm 0.2	0 0
I V, 2 g	KK	0	278.8	181.6	71.8	22.1	2.8	0.8
	MA	0	491.1	138.0	103.5	22.1	3.9	1.3
	TAr	0	167.7	138.1	48.5	14.2	2.7	0.6
	TK	0	230.7	169.9	55.4	23.1	4.5	1.0
	TI	0	226.9	145.2	51.2	17.9	2.7	0.6
	Mean \pm SD	0 0	279.0 \pm 129.4	154.6 \pm 20.0	66.1 \pm 22.8	19.9 \pm 3.8	3.4 \pm 0.8	0.8 \pm 0.3

中には、投与後 6 時間以内にはほぼ 90~100% が回収された。

0.5 g または 1 g を筋注した場合には、平均血中濃度は投与後 30 分でそれぞれ 22.0 $\mu\text{g/ml}$, 44.1 $\mu\text{g/ml}$ の peak に達し、以後漸減して 6 時間後には血中にほとんど認められなかった。

この場合、one compartment model にあてはめて求めた血中半減期 ($T_{1/2}$) は、それぞれ 20 分、42 分であった。

1 g または 2 g を静注した場合の平均血中濃度は、注射後 15 分でそれぞれ 63.0 $\mu\text{g/ml}$, 279.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後急速に減少して 4~6 時間後には血中からほとんど消失した ($T_{1/2}$ =25 分, 21 分)。

点滴静注した場合の血中濃度は、2 時間点滴または 1

時間点滴のいずれの場合でも点滴終了時に peak に達し (1 g/2 時間値: 27.3 $\mu\text{g/ml}$, 2 g/2 時間値: 57.6 $\mu\text{g/ml}$, 2 g/1 時間値: 121.9 $\mu\text{g/ml}$)、以後静注時の場合と同様に急速に減少した。この場合の $T_{1/2}$ は 19~26 分であった。

なお、2 時間点滴静注時の本剤の腎クリアランスは、1 g および 2 g 投与ともに平均 242 ml/min/1.48 m^2 であった (Table 5)。

また、これら投与経路での本剤の尿中排泄をみると、前述のごとく、血中濃度の推移と平行して尿中にすみやかに排泄されている。

2. 連続投与時の血中濃度、尿中排泄

CMD 1 g を 4 時間毎、連続 3 回静注したときの血中濃度ならびに尿中排泄は Fig. 9, 10 に示すとおりで

Table 2 Urinary excretion of cefamandole after single administration by IM and IV

Route and dose	Volunteers	Urinary excretion at hrs.												Total (0~6)			
		0~1		1~2		2~4		4~6		Volume (ml)		mg		Recovery (%)			
		Volume (ml)	µg/ml	mg	Volume (ml)	µg/ml	mg	Volume (ml)	µg/ml	mg	Volume (ml)	mg					
IM 0.5 g	T A	0	55	4,688	258	47	3,111	146	70	626	44	84	100	8	256	456	91.2
	H A	0	75	3,274	246	70	1,617	113	220	271	60	440	18	8	805	426	85.3
	S U	0	40	4,483	179	57	2,725	155	125	692	87	193	96	19	413	440	87.9
	S M	0	55	8,709	204	45	2,962	133	55	1,574	87	45	471	21	200	445	89.0
	M I	0	365	653	238	100	1,342	134	87	796	69	64	232	15	616	457	91.3
	Mean	0	118	3,361	225	64	2,352	136	111	792	69	165	183	14	458	445	88.9
± S D	0	±139	±1,620	±33	±23	±813	±16	±66	±480	±18	±164	±178	±6	±252	±13	±2.5	
IM 1 g	T A	0	62	8,013	497	47	5,996	282	62	2,544	158	70	390	27	241	964	96.4
	H A	0	112	4,306	482	87	2,090	182	279	574	160	203	185	38	681	862	86.2
	S U	0	70	5,254	368	50	6,438	319	125	1,523	190	134	222	30	379	907	90.7
	S M	0	30	12,095	357	40	8,279	331	65	2,155	140	63	674	43	198	871	87.1
	M I	0	400	887	355	165	1,787	295	104	1,411	147	97	345	34	766	830	83.0
	Mean	0	135	6,111	412	78	4,918	282	127	1,641	159	113	363	34	453	887	88.7
± S D	0	±151	±4,201	±71	±52	±2,854	±59	±89	±757	±19	±57	±193	±6	±258	±51	±5.1	
IV 1 g	K K	0	60	12,808	769	45	3,579	161	70	1,066	75	70	279	20	245	1,036	103.6
	M A	0	50	15,815	791	65	2,298	149	115	536	62	102	134	14	332	1,016	101.6
	T A r	0	163	4,575	746	262	439	115	134	466	62	90	127	11	649	935	93.5
	T K	0	3	16,328	49	60	13,095	786	63	1,205	76	45	347	16	171	926	92.6
	T I	0	28	27,303	765	27	7,313	198	33	1,800	59	34	383	13	122	1,034	103.4
	Mean	0	61	15,368	624	92	5,346	282	83	1,015	67	68	254	15	304	989	98.9
± S D	0	±61	±8,161	±322	±96	±5,011	±283	±41	±545	±8	±29	±119	±3	±209	±54	±5.4	
IV 2 g	K K	0	89	14,837	1,321	43	11,962	508	100	2,152	215	149	343	51	381	2,095	104.8
	M A	0	64	20,384	1,305	70	7,086	496	152	1,390	211	248	205	51	534	2,063	103.1
	T A r	0	85	16,655	1,416	70	6,211	435	147	1,270	187	122	343	42	424	2,079	103.9
	T K	0	9	19,425	165	276	5,172	1,428	180	1,145	206	90	533	48	555	1,847	92.3
	T I	0	40	40,465	1,598	32	6,084	195	323	547	177	88	396	35	483	2,005	100.2
	Mean	0	57	22,354	1,162	98	7,304	612	180	1,301	199	139	364	45	475	2,018	100.9
± S D	0	±34	±13,784	±569	±101	±2,696	±473	±85	±576	±16	±66	±118	±7	±73	±101	±5.1	

Table 3 Plasma levels of cefamandole after single administration by I V D

Route and dose	Volunteers	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$) at hrs							
		0	1/2	1	1-1/2	2	2-1/2	3	6
I V D 1 g/2 hrs	S Y	0	23.7	25.7	24.7	28.6	9.3	4.0	0
	M I	0	16.5	19.5	17.7	16.4	8.0	3.6	0
	S T	0	14.2	28.6	35.7	28.0	9.6	4.1	0
	K M	0	20.1	21.1	25.1	28.4	7.0	3.1	0
	T N	0	23.9	28.9	32.8	35.3	11.4	4.5	0
	Mean \pm S D	0 0	19.7 \pm 4.3	24.8 \pm 4.3	27.2 \pm 7.2	27.3 \pm 6.8	9.1 \pm 1.7	3.9 \pm 0.5	0 0
I V D 2 g/2 hrs	S Y	0	54.3	54.2	54.9	64.3	28.4	10.0	0
	M I	0	24.9	45.4	48.4	44.9	20.8	10.4	0
	S T	0	33.2	36.0	40.1	42.0	19.7	8.7	0.6
	K M	0	34.7	36.8	39.1	59.8	14.9	8.3	0.5
	T N	0	43.0	59.5	66.1	77.3	59.5	22.5	4.1
	Mean \pm S D	0 0	38.0 \pm 11.1	46.4 \pm 10.4	49.7 \pm 11.2	57.6 \pm 14.5	28.7 \pm 17.9	12.0 \pm 5.9	1.0 \pm 1.7
I V D 2 g/1 hrs	S Y	0	71.2	102.0	36.4	16.2	-	5.2	0
	M I	0	64.7	112.8	26.7	12.9	-	4.9	0
	S T	0	54.6	121.7	38.1	15.3	-	4.4	0
	K M	0	53.1	99.4	31.3	16.2	-	4.3	0
	T N	0	122.8	173.8	67.1	31.0	-	8.9	1.0
	Mean \pm S D	0 0	73.3 \pm 28.7	121.9 \pm 30.3	39.9 \pm 15.8	18.3 \pm 7.2	- -	5.5 \pm 1.9	0.2 \pm 0.4

あった。

Fig. 9 に示した曲線は、第 1 投目の各時間の測定値の平均を one compartment model にあてはめて求めた最適曲線を 3 回復した simulation curve であって、2 投目、3 投目の実測値の平均がこの曲線とよく一致していることがわかる。この結果および Fig. 10 の結果からみる限りでは、血中濃度ならびに尿中回収率の推移において薬剤の蓄積傾向はまったく認められなかった。

なお、CMD を 1 回および連続投与した計 20 例で自己覚症状と投与前後の各種臨床検査値（一般血液検査、肝・腎機能検査を含む血液生化学検査、尿検査）を観察したが、なんらの異常も認められなかった。

3. 尿中活性代謝物の検索

CMD 1 g を 1 回静注後に採取した尿（0~1, 1~2, 2~4, 4~6 時間の各分画尿）について、*E. coli* X-161 を試験菌とした TLC-bioautography を行ない活性代謝物の有無を検索したが、代謝物は認められず、対照 CMD と同一 Rf 値を示す単一成分のみを検出した（Fig. 11）。

考 察

CMD は、諸外国においては Cefamandole nafate の型で臨床に供されているが、Cefamandole nafate を生体に投与した場合、血中で徐々に加水分解を受け CMD に変化し、時間経過とともに血中での抗菌活性の大部分は CMD そのものになることが報告されている。しかし、投与後の早い時期には未変化の Cefamandole nafate が共存するので、血中での Cefamandole nafate から CMD へ加水分解を早めるために製剤的に炭酸ナトリウムを添加する工夫がなされている⁴⁾。

これに反して、本邦では CMD そのものとして臨床に供されており、今回の検討で得られた尿中代謝物の検索成績が示すように CMD は生体内では分解されないことから、Cefamandole nafate よりも CMD のほうがよりすぐれた型であると考えられる。

In vitro 抗菌力試験では、CMD はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌作用を示し、特に *E. coli*, *Klebsiella*, インドール陽性 *Protas*, *Enterobacter*, *H. influenzae* 等に対しては Cefazolin よりもすぐ

Table 4 Urinary excretion of cefamandole after single administration by IVD

Route and dose	Volunteers	Urinary excretion at hrs.												Total (0 ~ 6)		Recovery (%)				
		0		0 ~ 1		1 ~ 2		2 ~ 3		3 ~ 4		4 ~ 6		mg	Volume (ml)					
		µg/ml	Volume (ml)	µg/ml	mg	Volume (ml)	µg/ml	mg	Volume (ml)	µg/ml	mg	Volume (ml)	µg/ml	mg	mg		Volume (ml)			
IVD 1 g/2 hrs	S Y	0	463	661	306	245	1,537	377	163	979	160	72	559	40	178	109	19	1,121	902	90.2
	M I	0	56	5,707	320	205	2,124	435	59	2,260	133	57	1,194	68	78	265	21	455	977	97.7
	S T	0	175	1,787	313	565	665	376	80	2,020	162	47	1,031	49	89	219	20	956	918	91.8
	K M	0	156	2,137	332	110	3,658	402	168	775	130	38	1,085	41	118	157	19	590	925	92.5
	T N	0	303	962	292	273	1,496	408	88	1,390	122	147	340	50	116	163	19	927	891	89.1
	Mean	0	231	2,251	312	280	1,896	400	112	1,485	141	72	842	50	116	183	19	810	923	92.3
± S D	0	± 157	± 2,022	± 15	± 171	± 1,134	± 25	± 50	± 643	± 18	± 44	± 371	± 11	± 39	± 60	± 1	± 277	± 33	± 3.3	
IVD 2 g/2 hrs	S Y	0	246	2,557	628	423	1,571	665	144	2,390	344	80	1,066	85	105	444	47	998	1,768	88.4
	M I	0	42	15,115	627	362	2,268	821	89	3,428	305	96	994	95	75	627	47	664	1,896	94.8
	S T	0	61	8,572	523	686	1,286	882	31	8,132	252	22	4,848	107	47	1,262	59	847	1,823	91.2
	K M	0	42	13,951	579	198	4,558	903	108	2,397	259	87	1,005	87	142	303	43	577	1,871	93.6
	T N	0	43	8,871	382	348	2,373	826	193	1,432	276	64	1,950	125	110	583	64	758	1,673	83.7
	Mean	0	87	9,813	548	403	2,411	819	113	3,556	287	70	1,973	100	96	644	52	769	1,806	90.3
± S D	0	± 89	± 5,008	± 102	± 178	± 1,285	± 93	± 61	± 2,654	± 38	± 29	± 1,657	± 16	± 36	± 368	± 9	± 163	± 89	± 4.5	
IVD 2 g/1 hrs	S Y	0	412	2,033	838	287	1,765	507	220	672	148	335	139	47	221	177	39	1,475	1,578	78.9
	M I	0	102	12,070	1,231	98	4,096	401	42	3,525	148	35	1,442	51	70	485	34	347	1,865	93.3
	S T	0	45	21,592	972	112	4,862	545	55	2,776	153	28	2,021	57	57	615	35	297	1,761	88.1
	K M	0	260	4,062	1,056	156	3,248	507	25	7,047	176	20	3,037	61	52	607	32	513	1,831	91.6
	T N	0	363	2,134	775	235	2,298	540	195	1,125	219	166	440	73	190	236	45	1,149	1,652	82.6
	Mean	0	216	8,378	974	178	3,254	500	107	3,029	169	117	1,416	58	118	424	37	756	1,737	86.9
± S D	0	± 185	± 8,457	± 181	± 81	± 1,267	± 58	± 92	± 2,571	± 31	± 136	± 1,181	± 12	± 81	± 206	± 5	± 526	± 121	± 6.1	

Fig. 1 Plasma levels of cefamandole following IM administration

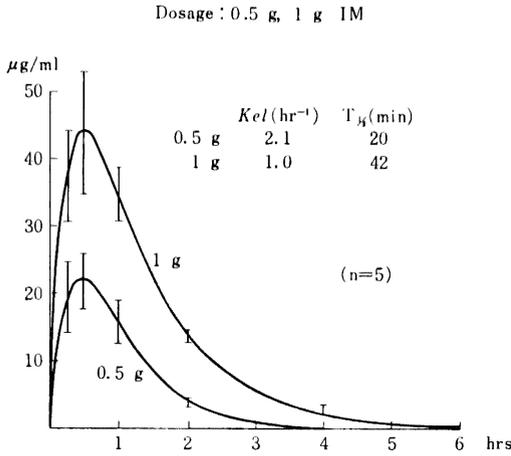


Fig. 3 Plasma levels of cefamandole following IV administration

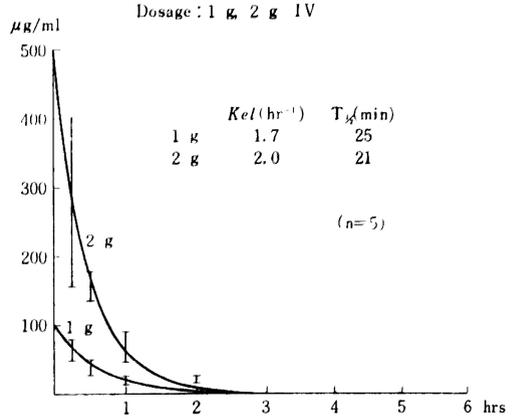


Fig. 2 Urinary recovery of cefamandole following IM administration

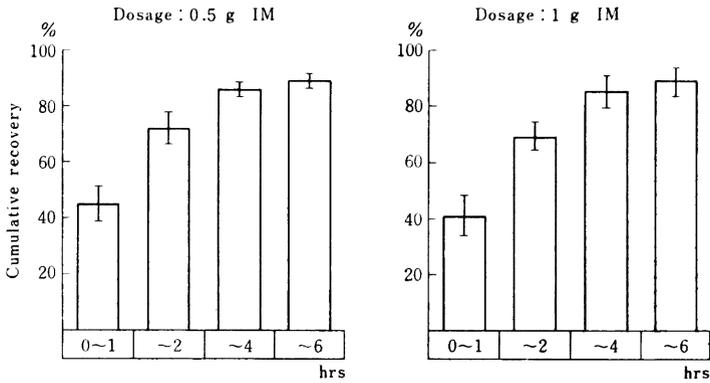


Fig. 4 Urinary recovery of cefamandole following IV administration

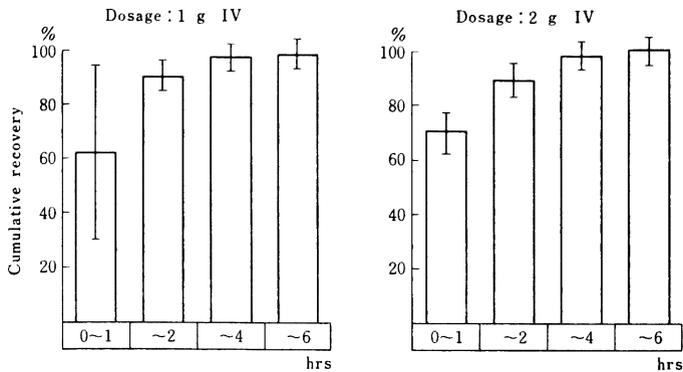


Fig. 5 Plasma levels of cefamandole following IVD administration

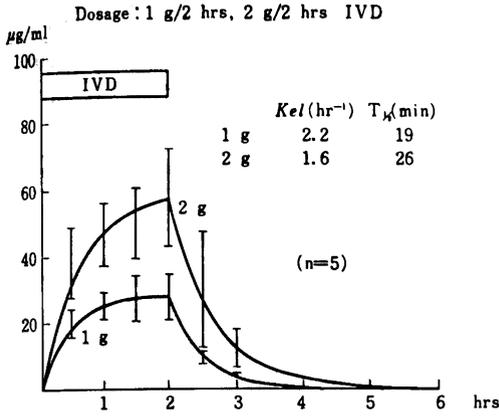


Fig. 7 Plasma levels of cefamandole following IVD administration

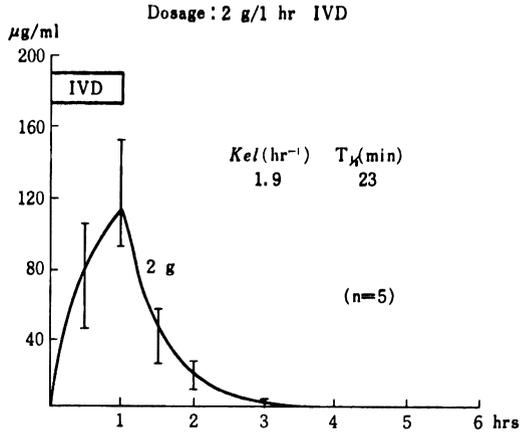


Fig. 6 Urinary recovery of cefamandole following IVD administration

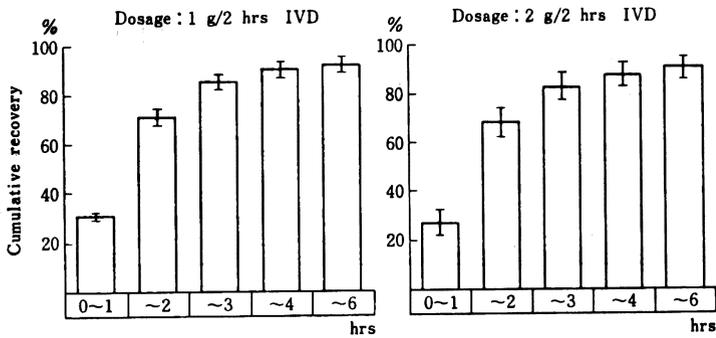


Fig. 8 Urinary recovery of cefamandole following IVD administration

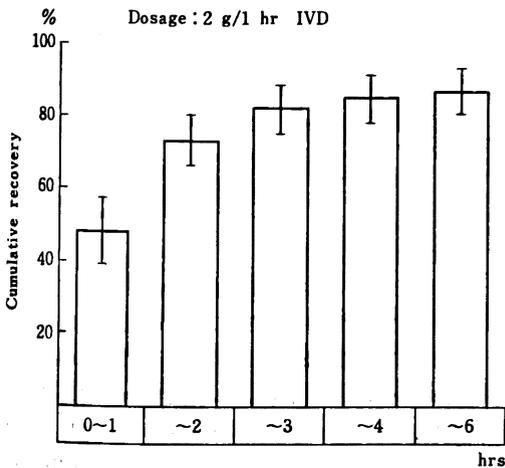


Table 5 Renal clearance of cefamandole by IVD

Volunteer	Dosage	
	1 g/2 hrs	2 g/2 hrs
S Y	261	216
M I	326	229
S T	186	301
K M	235	272
T N	201	195
Mean (S. D.)	242 (55)	242 (43)

(ml/min./1.48 m²)

Fig. 9 Plasma levels of cefamandole following multiple IV administration

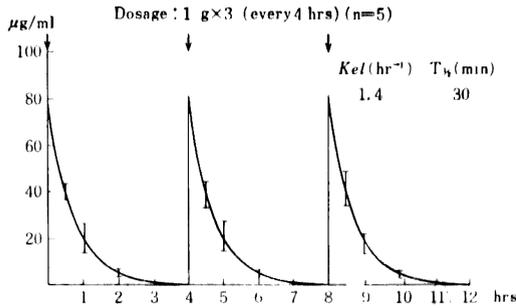
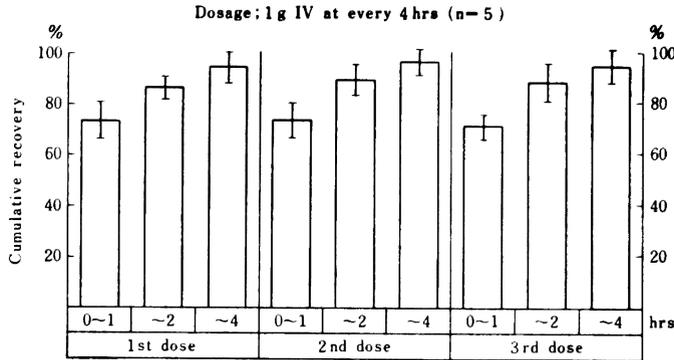


Table 6 Pharmacokinetics parameters of cefamandole

Dose	Infusion period	<i>Kel</i>	<i>Vd</i>
1 g	2 hrs	2.2 hr ⁻¹	8.0 L
2	2	1.6	10.7
2	1	1.9	8.0
Mean		1.9	8.9

Fig. 10 Urinary recovery of cefamandole following multiple IV administration



れた抗菌力を示すとの報告が多い^{1-3,6)}。

今回得られた CMD の健常成人での筋注、静注あるいは点滴静注による血中濃度の成績からは、本剤 1 g または 2 g 投与によってこれらの細菌の発育を阻止するに十分な高い血中濃度が得られていることから、尿路感染症を除く一般感染症に対しては上記投与量で十分な効果が期待されるのではないかとと思われる。

尿路感染症に対しては、極めて高い尿中濃度が持続することからも上記投与量もしくはそれよりも低用量で効果が期待されるのではないかとと思われる。

なお、本剤の血中半減期は投与経路によって若干異なるが、約 20 分前後と比較的短いことから、十分な効果を期待するにはできるだけ頻回に投与するほうがよいと考えられる。

腎機能正常者に 1 g を 4 時間毎、連続 3 回静注した今回の成績では、血中濃度ならびに尿中回収率の推移において薬剤の蓄積傾向は認められなかった。しかし、他の Cephalosporin 系抗生物質と同様に本剤も腎を主要

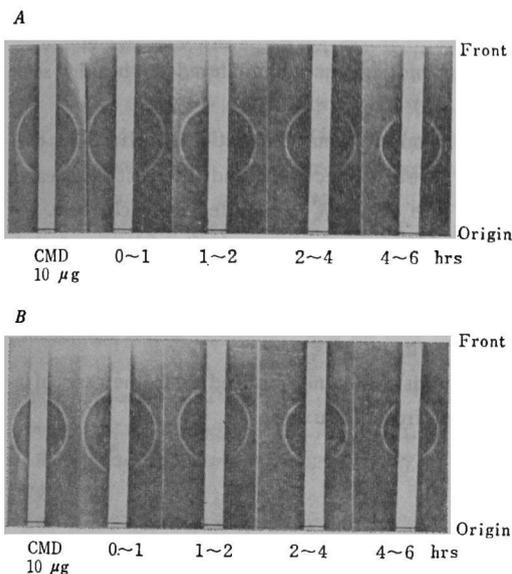
排泄経路とすることから、腎機能障害患者に投与する場合にはその障害程度に応じて投与量、投与間隔を調節する必要がある。この点に関しては、LEROY, A. ら⁶⁾は、本剤の $T_{1/2}$ とクレアチニン・クリアランス値との間には負の相関、血中クレアチニン値との間には正の相関が認められることを報告しており、腎機能障害患者に対する本剤の投与量調節の目安にも言及しているので参考となろう。

次に、本研究での測定結果をもとにして、本剤を点滴静注したときの血中濃度のピーク値を概算するための近似式の誘導を試みた。

本報において、血清中 CMD 濃度の時間的推移を示すグラフには、実測値の平均とその標準偏差のほか、それぞれの最適曲線が描かれている。これらの曲線は、one compartment model を用いてあてはめ計算をおこない、得られた最適パラメータを使用して算出したものであり、いずれも血清中濃度の時間経過によく合っている。すなわち、本剤の血中動態は one

Fig. 11 Bioautograms of human urine after intramuscular administration (1.0 g/man) of cefamandole

TLC: Silica gel F254 (Merck) 1×20 cm
 Solvents: A. n-Butanol/Acetic acid/Water (3:1:1)
 B. n-Butanol/Pyridine/Water (3:2:1)
 Urine : 10 μl/Spot
 Test organism: *E. coli* X-161



compartment model で近似的に表現しうるといえる。点滴静注の場合の血中濃度の最高値は、この場合、式(1)によって示される。

$$C_{\max} = \frac{1,000}{K_{el} \cdot Vd} (1 - e^{-K_{el} \cdot H}) \frac{D}{H} \dots (1)$$

但し、 C_{\max} : 最高血中濃度 [$\mu\text{g/ml}$], K_{el} : 消失速度定数 [hr^{-1}], Vd : 分布容積 [L], D : CMD 投与量 [g], H : 点滴時間 [hr]。

本研究で得られた点滴静注の際の薬動学的パラメータは Table 6 に示す通りである。

そこで Table 6 の平均値を式(1)に代入し、点滴時間が1時間および2時間の場合の式を求めると式(2)、式(3)ようになる。

(I) 1時間点滴静注の場合の血清中 CMD 濃度のピーク値

$$C_{\max} \approx 50 \times D \dots (2)$$

(II) 2時間点滴静注の場合の血清中 CMD 濃度のピーク値

$$C_{\max} \approx 29 \times D \dots (3)$$

これらの式は、およその見当をつけるためのものであり、簡便さをより重視する場合には、1時間から2時間の点滴静注に対して、式(4)により目安をつけることも意味があろう。

(III) 1時間~2時間の点滴静注の際の血清中 CMD 濃度のピーク値の目安

$$C_{\max} \approx 54 \times \frac{D}{H} \dots (4)$$

個々の患者におけるその時々の血中濃度は、個体差やその時の病状あるいは点滴中の点滴速度の変動など種々の要因によって影響をうける。したがって、健常人における測定値を基にして、平均的に求めた予測値をそのまま個々の患者に適用することは注意を要する。しかしながら、腎機能正常な成人についての血中濃度の目安を簡便に知ることが出来れば、それをもとにして、個々の患者に適した修正を加え、それぞれの場合の血中濃度の見当をつけることが出来るという利点がある。そのための、腎機能正常な成人に対する CMD 点滴静注時の血清中ピーク値のおよその目安を知る方法として、式(4)が利用出来るものと思われる。

文 献

- 1) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6(2): 177~182, 1974
- 2) BODEY, G. P. & S. WEAVER: *In vitro* studies of cefamandole. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(3): 452~457, 1976
- 3) VERBIST, L.: Comparison of the antibacterial activity of nine cephalosporins against *Enterobacteriaceae* and nonfermentative gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10(4): 657~663, 1976
- 4) WOLD, J. S.; H. R. BLACK & R. S. GRIFFITH: Hydrolysis of cefamandole nafate to cefamandole *in vivo*. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S17~S24, 1978
- 5) 松本慶蔵, ほか: 第26回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム IV Cefamandole. June 19, 1978
- 6) LEROY, A; J. P. FILLASTRE & G. HUMBERT: pharmacokinetics of cefamandole in normal subjects and in uraemic patients. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 3(1): 51~59, 1977

PHARMACOKINETICS OF CEFAMANDOLE
IN HEALTHY VOLUNTEERS

TAKASHI KURITA, TAKAHIRO AKIYAMA and KOHJI MINAMI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kinki University

HIDEO YAMADA, TADASHI YOSHIDA, HIROSHI KATOH, SHIGEO MATSUDA and TAKAYOSHI OGUMA

Research Laboratory and Manufacturing Department of Shionogi Co., & Ltd.

Cefamandole, a newly developed injectable cephalosporin antibiotic, was administered to healthy adult volunteers to evaluate its clinical pharmacology.

Cefamandole, when administered by route of intramuscular and intravenous injection or intravenous drip infusion, showed good dose response relationship in peak blood levels respectively, and it almost disappeared from blood after 4 to 6 hours of administration with the half-life of about 20 minutes for each route.

Cefamandole was excreted rapidly to urine and about 90 to 100% were recovered after 6 hours of administration.

When cefamandole was administered intravenously at the dosage of 1 g, every 4 hours for 3 times, there observed no tendency of accumulation of the drug in blood or urine.

Thin-layer chromatographic bioautography was conducted with the urine obtained from the cases of intravenous injection, and no metabolite of the drug was detected from the urine.