

Cefotetan (YM09330) の薬動学的研究

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

小宮正行・菊地康博

山之内製薬株式会社中央研究所

魚井徹

山之内製薬株式会社開発第一部

要 旨

健康成人男子志願者4名に cross over 法にて Cefotetan (CTT, YM09330) の0.5g/1h, 1.0g/1h, 0.5g/2h 静脈内定速度注入, 0.5g 静注, 0.5g 筋注および対照として Cefazolin (CEZ) 1.0g/1h 静脈内定速度注入を行い, 血清中濃度, 尿中濃度を bioassay と HPLC で測定した。2つの測定法による測定値はよく一致し, 両薬剤とも相関係数は0.98以上であった。Bioassay による Cefotetan 0.5g/2h 注入群の1時間後の平均血清中濃度, 0.5g/1h, 1.0g/1h 注入群の注入終了時の平均濃度はそれぞれ35.4, 74.0, 133.0 μ g/ml で1:2.1:3.8の比率となり, dose response が認められた。CEZ 1.0g/1h 群の注入終了時の平均濃度は115.5 μ g/ml であった。8時間後までの平均尿中回収率は Cefotetan では0.5g/1h 群の68.1%から0.5g/2h 群の53.7%の間にあり, CEZ では93.8%であった。HPLC 測定時の尿中の Cefotetan tautomer は10%以内であった。

Two compartment open model で解析した Cefotetan 静脈内投与時の薬動学的 parameter は投与方法, 測定法が異なってもおおむね一致し, one compartment open model で解析した筋注時の対応する parameter もほぼ一致した。Bioassay 測定時の parameter では $t_{1/2}(\beta)$ は2.56~2.95時間で, CEZ の1.73時間に比しおよそ1.5倍長かった。Cefotetan の body clearance (Cl_B) は30.3~37.3ml/min で CEZ (59.0ml/min) のおよそ1/2であり, また renal clearance (Cl_R) は21.7~26.8ml/min で, CEZ (56.9ml/min) の1/2以下となり, Cl_R/Cl_B は70~79%で, CEZ の96%に比して低率であった。

これらの parameter に基づき0.5g, 1.0g 投与時の血清中濃度を simulate し, 各種臨床分離細菌に対する MIC との関係について考察した。

序 文

Cefotetan (CTT, YM09330) は従来の Cephem 系抗生剤に比較して血清中濃度半減期が長く¹⁾, かつ各種グラム陰性桿菌に強い抗菌力を有しており^{2,3)}, 臨床の場でも本剤の特色を利用した用法を行うべきと考え, 健康成人志願者による各種投与方法時の薬動学的検討を行った。

対 象 と 方 法

1. 対 象

Table 1 に示した体格の健康成人男子志願者4名に試験前に血液検査(赤血球数, Hb, Ht, 白血球数, 血小板数), 肝機能検査(GOT, GPT, Al-P), 腎機能検査(BUN, creatinine, creatinine clearance)を行い, 全例異常ない

ことを確認した。

2. 使用抗生剤と投与方法

上記志願者に cross over 法にて CTT は0.5g/1h, 1.0g/1h, 0.5g/2h の静脈内定速度持続注入, 0.5g 静注, 0.5g 筋注, 対照として CEZ の1.0g/1h の静脈内定速度持続注入を行った。薬剤は全て生理食塩液に溶解し, 静脈内定速度持続注入は45ml 中に投与量を含むように溶解し, 持続注入器(UNITA I型, B. Braun Melsungen Apparatebau 社製)を用い, 定速度で1または2時間で45ml を静脈内に注入した。なお, CTT 筋注時には注射部位の激痛を伴った。

3. 採血, 採尿法

投与方法に応じて Table 2, 3 に示した時間に8時間後ま

Table 1 Background of healthy volunteers

Case	Age	Sex	Height (cm)	Body weight (kg)	Body surface (m ²)	Ccr (ml/min)
1	22	M	165.5	61	1.67	114
2	19	M	173.0	55	1.65	90
3	20	M	165.0	59	1.65	118
4	19	M	170.0	75	1.86	132
Mean			168.4	62.5	1.71	114

Table 2 Serum levels of CTT and CEZ in volunteers after intravenous constant infusion (Bioassay)

Drug	Administration method	Volunteer	0.5h	1h	1.25h	1.5h	2h	2.25h	2.5h	3h	4h	6h	8h
CTT	0.5 g/1h	No. 1	46	67	52	47.5	41.5			29.4	23	12.5	8.1
		2	58	88	67	62	58			47.5	35	21.4	12.2
		3	58	79	62	56	51			35	31.4	18.2	11
		4	40	62	49	44.5	40			29.5	21.4	11.2	7.8
		Mean		50.5	74.0	57.5	52.5	47.6			35.4	27.7	15.8
	S.E.		4.5	5.9	4.2	4.0	4.2			4.3	3.3	2.4	1.1
	1.0 g/1h	No. 1	80	126	101	92	71			57	42.5	23	14
		2	110	160	121	112	101			74	53	34	20.1
		3	80	134	118	92	80			55	39.5	24	16
		4	64	110	86	71	59			41	30.5	18.2	11.6
		Mean		83.5	133	107	91.8	77.8			56.8	41.4	24.8
	S.E.		9.6	10	8	8.4	8.9			6.8	4.6	3.3	1.8
0.5 g/2h	No. 1			31.5			51	44.5	37.5	34	26	16	9.7
	2			41			68	47.5	42.5	35.5	29	16.2	10.1
	3			39.5			66	55	49	41	34.5	21.5	12.6
	4			29.5			51	48	39	37.5	25	13.6	7.9
	Mean			35.4			59	48.8	42	37	28.6	16.8	10.1
S.E.			2.9			4.6	2.2	2.6	1.5	2.1	1.7	1.0	
CEZ	1.0 g/1h	No. 1	86.4	125	84.6	71.3	53.6			35.3	22.1	10.4	5.1
		2	84.6	125	119	97.7	69.5			42.2	24.9	10.6	4.4
		3	88	113	109	92.5	73.7			41.3	26.4	11.1	5.5
		4	66.8	109	83.5	65.1	47.8			27.6	16.3	6.3	2.6
		Mean		81.5	115.5	99.0	81.7	61.2			36.6	22.4	9.6
S.E.		4.9	3.4	8.9	8.0	6.2			3.4	2.2	1.1	0.6	

Table 3 Serum levels of CTT in volunteers after 0.5g intravenous and intramuscular injection (Bioassay)

Administration method	Volunteer	5 min	15 min	30 min	1 h	1.5 h	2 h	4 h	6 h	8 h
i.v.	No. 1	111	85	66	48	39	34	20	12.3	6.7
	2	149	96	79	61	57	48	26	18	10.3
	3	112	92	68.5	51	46.5	35	20.4	12.8	7.8
	4	118	79	57	44.5	37.5	30.5	18.1	10	6.5
	Mean		123	88	67.6	51.1	45.0	36.9	21.1	13.3
S.E.		9	3.8	4.5	3.5	4.5	3.8	1.7	1.7	0.9
i.m.	No. 1		34.2	47	44	41.5	41	26.5	11.9	8
	2		46.5	63	61	55	49.5	35.4	21.1	12.2
	3		51	53	53	47.5	44	28.6	15.6	10
	4		16.2	34.2	38.2	38.2	37	23.8	13.2	8.2
	Mean			37.0	49.3	49.1	45.6	42.9	28.6	15.5
S.E.			7.8	6.0	5.0	3.7	2.6	2.5	2.0	1.0

Table 4 Urinary levels and recovery rates of CTT and CEZ in volunteers after intravenous constant infusion for 1 hour (Bioassay)

Drug	Administration method	Volunteer	0 ~ 1 h		1 ~ 2 h		2 ~ 4 h		4 ~ 6 h		6 ~ 8 h		0 ~ 8 h %
			µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%	
CTT	0.5 g/1h	No. 1	208	13.5	158	13.8	183	20.5	118	11.9	61	5.7	65.4
		2	153	12.7	335	16.4	840	28.7	500	15.6	309	12.2	85.7
		3	146	12.0	422	14.5	314	15.8	110	11.1	73	5.6	58.9
		4	375	14.1	402	18.0	724	9.3	243	14.2	117	6.7	62.4
		Mean	221	13.1	329	15.7	517	18.6	243	13.2	140	7.6	68.1
	S.E.	53	0.5	60	0.9	159	4.1	91	1.0	57.6	1.6	6.0	
	1.0 g/1h	No. 1	851	11.9	1,208	8.5	1,018	15.5	480	10.1	285	6.2	50.8
		2	698	14.8	998	21.5	900	21.0	124	5.3	279	7.6	69.5
		3	1,860	12.7	2,972	20.5	1,133	17.7	430	9.0	313	5.3	67.8
		4	429	17.3	1,047	15.7	691	13.2	415	10.5	128	5.2	66.5
Mean		960	14.2	1,556	16.5	936	16.7	362	8.7	251	6.1	63.6	
S.E.	313	1.2	474.0	3.0	94.4	1.7	80.6	1.2	41.8	0.6	4.3		
CEZ	1.0 g/1h	No. 1	4,640	26.9	4,450	27.6	1,270	29.0	318	10.6	103	3.6	97.6
		2	1,260	27.1	3,510	26.0	2,020	26.1	1,360	6.5	820	3.6	89.3
		3	1,350	28.8	4,590	29.4	2,710	23.3	679	10.5	147	4.6	96.5
		4	2,060	30.9	4,290	28.3	1,440	21.3	309	8.0	99.4	3.3	91.9
		Mean	2,327.5	28.4	4,210	27.8	1,860	24.9	666.5	8.9	292.4	3.8	93.8
	S.E.	791.3	0.9	241.3	0.7	325.7	1.7	246.7	1.0	176.2	0.3	1.7	

Table 5 Urinary levels and recovery rates of CTT in volunteers after intravenous and intramuscular injection and intravenous constant infusion for 2 hours (Bioassay)

Administration method	Volunteer	0 ~ 2 h		2 ~ 4 h		4 ~ 6 h		6 ~ 8 h		0 ~ 8 h %
		µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%	
0.5 g i.v.	No. 1	3,120	38.1	603	15.6	97	9.0	177	6.6	69.2
	2	5,880	44.7	939	4.1	249	5.2	199	7.5	61.5
	3	630	33.9	423	15.9	105	8.0	96	5.9	63.7
	4	2,400	41.3	582	17.5	192	9.8	164	6.7	75.2
	Mean	3,008	39.5	637	13.3	161	8.0	159	6.7	67.4
S.E.	1,091	2.3	108	3.1	36	1.0	22	0.3	3.1	
0.5 g i.m.	No. 1	872	24.1	905	21.0	310	9.6	151	5.6	60.2
	2	4,380	16.6	1,524	19.5	300	14.2	169	9.6	60.0
	3	945	20.0	554	28.4	239	9.6	205	6.2	64.0
	4	858	22.5	745	30.4	372	13.5	230	8.9	75.3
	Mean	1,763	20.8	932	24.8	305	11.7	189	7.6	64.9
S.E.	872	1.6	210	2.7	27.2	1.2	17.8	1.0	3.6	
0.5 g/2h	No. 1	960	20.4	698	20.9	259	7.0	180	4.0	52.3
	2	1,385	22.7	1,262	5.8	216	10.7	418	6.0	45.3
	3	154	15.3	690	21.3	566	19.4	88	5.9	61.8
	4	1,320	22.2	2,150	25.4	323	7.7	253	7.5	55.5
	Mean	955	20.7	1,200	18.3	341	11.2	235	5.9	53.7
S.E.	283	1.7	344	4.3	78.2	2.9	69.8	0.7	3.4	

で8~9回採血を行い、血清を分離した。尿は試験開始前とTable 4, 5に示した時間に採尿した。各検体は測定まで-20℃に保管した。

4. 体内濃度測定法

検体はすべてbioassayと高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定した。

BioassayはCTTでは、*E. coli* NIHJを検定菌とし、感受性ディスク用培地(栄研)を用い⁹⁾、CEZでは*B. subtilis* ATCC 6633を検定菌とし、普通寒天培地(栄研)を用いてpaper disc法により測定し、血清中濃度測定時の標準液はCTTでは試験開始前の被験者のプール血清により、CEZではコーンセーラ(ニッスイ)により希釈

し、尿中濃度測定時には pH7.0 の 0.1M リン酸緩衝液により標準液を調製し、尿検体も同緩衝液によって 10~100 倍に希釈した。

HPLC の場合⁵⁾、血清については CTT は血清 0.5ml に 0.5M トリクロル酢酸水溶液 4.5ml を加え、攪拌後、遠心分離 (4 °C, 3,200rpm, 20分間) して、除タンパク上清を HPLC 用サンプルとし、また尿については、0.1M リン酸緩衝液 (pH5.0) で希釈した溶液を HPLC 用サンプルとした。

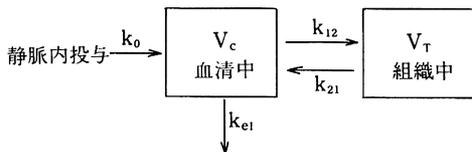
装置は 635A ポンプ、KSST60 サンプラー、UVIDE C 100 II 分光光度計 (それぞれ日立、協和精密および日本分光) を用いた。カラムは Nucleosil 5C₁₈ を充填した分析カラム (150×4mm i. d., ケムコパック) に Lichlosorb RP-18 を充填したプレカラム (50×2mm i. d.) を用い、一定温度 (45°C) に保った。移動相には M/15 リン酸 2 水素ナトリウム・リン酸溶液 (pH 3.0)・アセトニトリル (92 : 8 v/v%) の混合溶媒を用い、流速 1.1ml/min で分析を行った。検出は 280nm の紫外外部吸収により行った。

一方、CEZ の HPLC による測定は、前報⁶⁾に述べた方法に従った。

5. 薬動学的解析

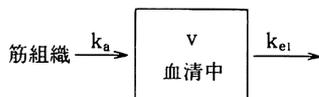
血清中濃度の実測値は、静脈内投与時には two compartment open model の、筋注時には一次吸収過程のある one compartment open model の濃度式⁷⁾に従って、IBM 3031 を用いて NONLIN⁸⁾により重みを 1/c とする非線型回帰分析を行った。なお、筋注時には移行定数 F≡1 として V の値を算出した。

Two compartment open model



- k₀ : 注入速度定数
- k_{e1} : 排泄速度定数
- k₁₂, k₂₁ : 血清, 組織 compartment 間の移行に関する速度定数
- V_c, V_t : 血清, 組織 compartment の分布容量

One compartment open model



- k_a : 筋組織から血清 compartment への移行速度定数

上記のモデルを使用したとき、血中濃度は式①~③で与えられる。

静注 :

$$C = \frac{D(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{D(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \dots\dots\dots ①$$

ここで、 $\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{e1}$

$$\alpha\beta = k_{21} \cdot k_{e1}$$

D : 投与量

t : 投与後の時間

静脈内定速度持続注入 :

$$C = \frac{k_0(k_{21} - \alpha)(1 - e^{-\alpha T})}{V_c\alpha(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} +$$

$$\frac{k_0(\beta - k_{21})(1 - e^{-\beta T})}{V_c\beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \dots\dots\dots ②$$

ここで、 $k_0 = \frac{D}{T_0}$

T₀ : 投与時間

t : 投与開始後の時間

t ≤ T₀ の時 T = t

t > T₀ の時 T = T₀

筋注 :

$$C = \frac{k_a F D}{V(k_a - k_{e1})} (e^{-k_{e1}t} - e^{-k_a t}) \dots\dots\dots ③$$

F : 移行定数

静注時および静脈内定速度持続注入時の血中濃度の simulation curve は、いずれの場合も C = Ae^{-αt} + Be^{-βt} の形で単位投与量当りの静注相当の parameter に換算し、平均値を求めた後に、おのおのの条件下での simulation を行った。

血中濃度持続時間の算出は、グラフ上より読み取った時刻を初期値として、NEWTON 法により求めた。

成 績

1. 血清中濃度

Bioassay による測定成績を Table 2, 3 に示した。定速度静脈内注入時の最高濃度は注入終了時にあり、CTT の 1.0g/1h, 0.5g/1h 群と 0.5g/2h (0.25g/h) 群の 1 時間後の平均血清中濃度の間には 3.8 : 2.1 : 1 と dose response がみられた。1.0g/1h の CTT 群と CEZ 群の注入終了時の平均血清中濃度は、CTT が CEZ より 17.5μg/ml 高く、8 時間後には CTT 群 15.4μg/ml, CEZ 群 4.4 μg/ml であった。

0.5g 静注群の 5 分後の平均血清中濃度は 123μg/ml であったが、1 時間後には 51μg/ml に低下し、0.5g 筋注群の 1 時間値 49μg/ml とほぼ等しくなった。CTT は、0.5g を筋注、静注、ならびに 1~2 時間の持続注入を行ったいずれの場合にも、6 時間後で 15μg/ml 前後、8 時間後で 10μg/ml 前後の血清中濃度が維持された。

2. 尿中濃度

CTT はいずれの投与方法を行った際にも 8 時間後までに 53% 以上が尿中に回収され、腎が排泄の主経路であった (Table 4, 5)。8 時間後までの平均尿中回収率は 0.5g を 1 時間で注入し終る 1 時間注入群が 68.1% で最も高く、全量を注入し終るのに 2 時間を要する 2 時間注入群が 53.7% で最も低率であった。

HPLC 測定値は代表として 0.5g/1h 注入時の成績を Table 6 に示したが、8 時間後までに尿中に排泄された tautomer は投与量の 4.18~7.53%、平均 5.52% であった。他の投与方法の場合もおおむね同程度の回収率であった。

3. 濃度測定における bioassay と HPLC 値の相関性

CTT と CEZ の bioassay および HPLC 測定値は血清中濃度、尿中濃度とも Fig. 1~4 に示したように高い相関係数をもってよく一致した。

4. 薬動力学的解析

CTT および CEZ の平均血清中濃度は筋注時には one compartment open model の、静脈内投与時には two compartment open model の血清中濃度式によく適合した。

CTT の静脈内投与時の各群の bioassay ならびに HPLC で測定した平均血清中、尿中濃度より求めた parameter を Table 7 に示した。Table 8 の CEZ 静脈内

Table 6 Urinary levels and recovery rates of CTT and its tautomer in volunteers after 0.5 g intravenous constant infusion for 1 hour (HPLC)

	Volunteer	0 ~ 1 h		1 ~ 2 h		2 ~ 4 h		4 ~ 6 h		6 ~ 8 h		0 ~ 8 h	
		μg/ml	%	μg/ml	%								
CTT + Tautomer	No. 1	188	12.2	162	14.2	183	20.5	102	10.2	58.8	5.4		62.5
	2	150	12.4	326	15.9	816	27.9	524	16.4	250	9.9		82.5
	3	140	11.4	417	14.4	355	17.8	104	10.5	67.7	5.2		59.3
	4	393	14.8	413	18.5	700	9.0	227	13.3	126	7.3		62.9
	Mean S.E.	218 59	12.7 0.7	330 60	15.8 1.0	514 147	18.8 3.9	239 99	12.6 1.4	126 44	7.0 1.1		66.8 5.3
Tautomer	No. 1	5.95	0.39	6.92	0.61	14.8	1.66	11.8	1.19	3.6	0.33		4.18
	2	13.2	1.10	16.0	0.78	81.4	2.78	70.8	2.21	16.7	0.66		7.53
	3	7.4	0.61	38.1	1.31	23.7	1.19	14.2	1.43	11.7	0.89		5.43
	4	16.4	0.62	25.1	1.12	59.9	0.77	25.7	1.50	16.1	0.93		4.94
	Mean S.E.	10.7 2.45	0.68 0.15	21.5 6.65	0.96 0.16	45.0 15.6	1.60 0.43	30.6 13.7	1.58 0.22	12.0 3.02	0.70 0.14		5.52 0.72

Fig. 1 Correlation between the HPLC and the bioassay methods for the determination of CTT levels in serum

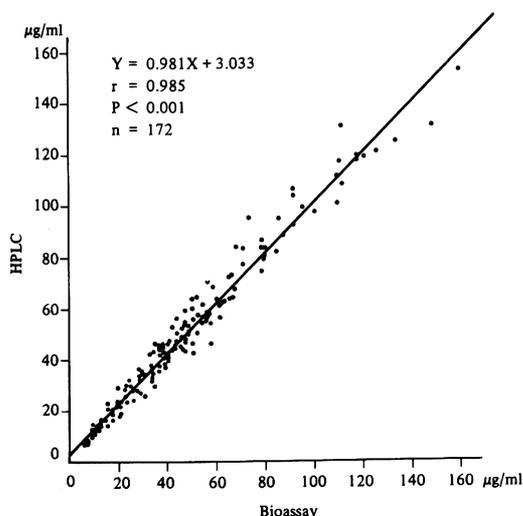


Fig. 2 Correlation between the HPLC and the bioassay methods for the determination of CTT levels in urine

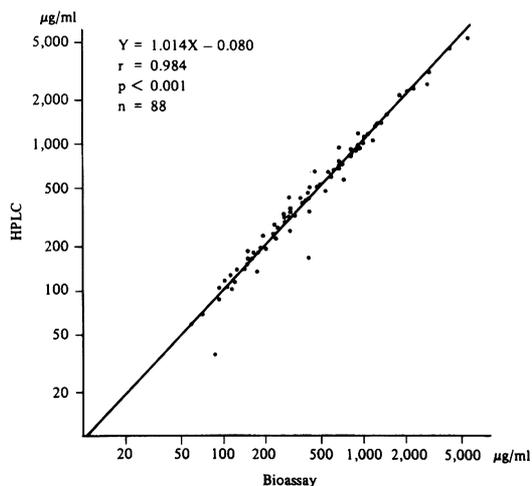


Fig. 3 Correlation between the HPLC and the bioassay methods for the determination of CEZ levels in serum

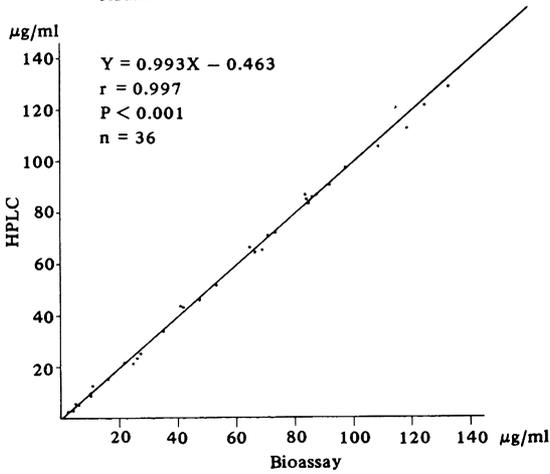


Fig. 4 Correlation between the HPLC and the bioassay methods for the determination of CEZ levels in urine

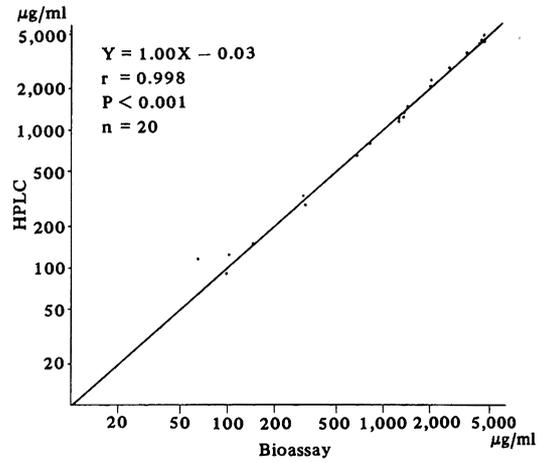


Table 7 Pharmacokinetic parameters of CTT in healthy volunteers

Parameter	Dose, Assay method		1.0g/1h Infusion		0.5g/2h Infusion		0.5g i.v. Injection	
	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC
α (hr^{-1})	11.0	3.14	2.85	1.32	4.67	1.71	4.40	3.37
β (hr^{-1})	0.263	0.245	0.268	0.211	0.258	0.251	0.271	0.261
$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	2.63	2.83	2.58	3.29	2.69	2.76	2.56	2.66
V_c (L)	2.3	4.17	4.57	6.00	2.94	5.01	3.34	3.54
$V_{(\beta)}$ (L)	6.9	7.25	8.33	9.34	7.49	7.05	7.08	6.54
Cl_B (ml/min)	30.3	28.8	37.3	32.8	32.2	29.5	32.0	28.5
Cl_R (ml/min)	23.5	23.3	26.8	15.6	21.7	20.8	25.0	23.3
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	276	281	448	509	259	282	261	293
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	74.0	74.2	132.0	126.0	59.1	61.4		
C_0 ($\mu\text{g/ml}$)							150	141

Table 8 Pharmacokinetic parameters of CTT and CEZ in healthy volunteers

Parameter	Drug Dose Assay method		CTT		CEZ	
			Average values of i.v. infusion and injection		0.5g i.m.* injection	
	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC
α (hr^{-1})	5.73	2.39			1.28	1.00
β (hr^{-1})	0.265	0.242	0.235*	0.237*	0.400	0.355
$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	2.62	2.89	2.95*	2.92*	1.73	1.95
V_c (L)	3.29	4.68			5.86	6.16
$V_{(\beta)}$ (L)	7.45	7.55	8.02*	8.02*	8.85	10.26
Cl_B (ml/min)	33.0	29.9	31.4	31.7	59.0	60.7
Cl_R (ml/min)	24.25	20.8	24.8	22.3	56.9	58.6

* Based on one compartment open model

Fig. 5 Duration of serum levels of CTT above 12.5 or 1.56 $\mu\text{g/ml}$

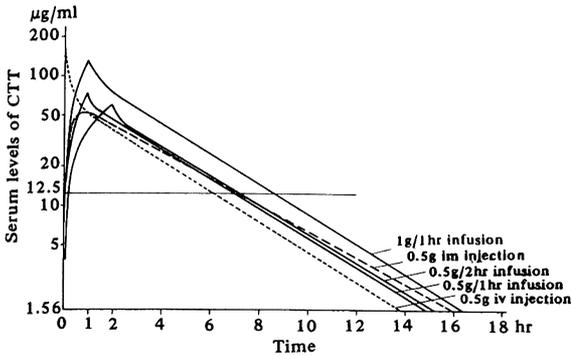
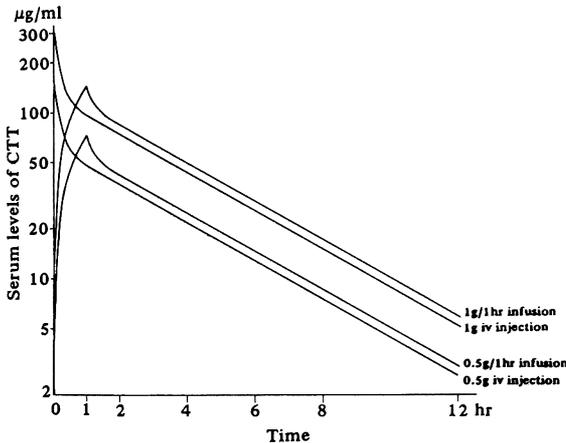


Fig. 6 Simulated serum levels of CTT



注入時と CTT 筋注群の parameter は、同様な方法で求めた平均 parameter で、CTT の静脈内投与時の parameter は Table 7 の各群の parameter の平均値を示した。

Table 7 では投与方法、あるいは測定法が異なった際に α と V_c に若干のばらつきがみられたが、AUC, Cmax を除くその他の parameter はおおむねよく一致した。1.0g/1h 注入群と 0.5g/1h 注入群の AUC の比は bioassay 1.62, HPLC 1.81, Cmax の比は bioassay 1.78, HPLC 1.70 であった。

Table 8 では、CTT の静脈内投与時の parameter は筋注時の対応する parameter とおおむね一致し、CEZ 1.0 g/1h 静脈内注入時の parameter も bioassay と HPLC はおおむね一致した。CTT と CEZ の parameter を比較すると CTT の body clearance (Cl_b) は CEZ のおよそ 1/2 で、このため β 相の血清中濃度半減期が 2.62~2.95 時間と CEZ よりもおよそ 1 時間延長した。また renal clearance (Cl_R) の Cl_b に対する比は CTT の 70~79% に

対し、CEZ は 96% で、体内からの排泄に対して CTT は CEZ よりも腎排泄の割合が少なかった。

考 察

著者は Cephamycin 系抗生剤の Cefmetazole (CMZ), Cefoxitin (CFX) について CEZ を対照とし、cross over 法にて健康成人志願者に定速度静脈内注入時の薬動学的検討を行い、bioassay 測定時の平均血清中濃度半減期 ($t_{1/2}(\beta)$ 、以下 $t_{1/2}$ と略) は CEZ 1.68, CMZ 1.16, CFX 0.51 時間であることを報告した⁶⁾。今回の CTT での検討では $t_{1/2}$ は CEZ 1.73, CTT 2.62 時間の成績となり、CTT の $t_{1/2}$ は CMZ の 2.3 倍、CFX の 5.1 倍、CEZ の 1.5 倍であった。CTT の各種グラム陰性桿菌に対する抗菌作用はこれらの Cephem 系薬剤と比較すると明らかに強力²⁾、これらの観点から臨床的に使用する場合に上記の抗生剤より、少量、長時間間隔使用によっても有効性を期待し得ることが示唆された。

CTT の pharmacokinetic parameter は投与方法や測定法が異なってもおおむねよく一致したので、bioassay で測定した Table 7 の各静脈内投与時、Table 8 の筋注時の parameter を用い、血清中濃度を simulate し Fig. 5 に示した。これらの simulation curve は Table 2, 3 の平均血清中濃度によく一致し、0.5g を用いた際には 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を超える血清中濃度の持続時間は静注時 6.11, 1 時間注入時 6.93, 2 時間注入時 6.98, 筋注時 7.05 時間と計算され、投与方法の如何に拘らず 6 時間を超えた。

また、1 g 1 時間注入時には 16.38 時間にわたって 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血清中濃度が維持された。

一方、Table 8 に示した CTT 静脈内投与時の平均 parameter を用いて 0.5g ならびに 1 g の静注、および 1 時間注入時の血清中濃度の simulation curve を Fig. 6 に示した。1 g 静注時の 1.56, ならびに 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血清中濃度を維持する時間は 16.55, ならびに 19.16 時間と計算された。

Penicillin, Cephalosporin 剤に関して宿主の抵抗力が正常な場合には起炎菌の MIC 以上の有効濃度を 1~1.5 時間保ち、かつ 6 時間以内に再び次の有効血清中濃度の山を作ることを勧める SHAH-EAGLE の理論があり⁹⁾、著者は CEZ, CMZ, CFX の cross over 実験の成績に基き $t_{1/2}$ の短い CFX の 12 時間間隔の 2 g, 2 時間点滴療法は MIC のごく小さい起炎菌を除いては SHAH-EAGLE の理論に合致せず、有効性に疑問を持ち、その 1 回量の 8 時間間隔療法の有効性を示唆したが⁶⁾、CEZ を対照とした肺炎に対する CFX の 12 時間間隔、2 g, 2 時間点滴の比較試験成績が同じ投与方法の CEZ に有意差をもって劣り¹⁰⁾、その後 CEZ 1 日 4 g, 2 分割と CFX 1

日 6 g, 3 分割で行われた慢性呼吸器感染症に対する比較試験では有意差をもって CFX が CEZ に優れた¹¹⁾ことよって裏付けられた。

CTT の場合、 $t_{1/2}$ が長いために 0.5g 静注 1 時間後の血清中濃度は $51\mu\text{g/ml}$, 1.5 時間後でも $45\mu\text{g/ml}$ と高く、本剤の抗菌作用が優れているため、有効血清中濃度の持続時間に関しては SHAH-EAGLE の理論より著しく長時間に及ぶが、血清中濃度が MIC 以下となつてから 6 時間以内に次の有効濃度の山を作ることは 0.5g, 12 時間間隔療法の場合には MIC $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下, 1 g, 1 日 1 回療法の場合には MIC $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下の起炎菌に対する効果を期待しうと思われる。

各種臨床分離細菌に対する CTT の MIC 分布²⁷⁾は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *P. inconstans*, *H. influenzae*, *S. pyogenes* の 90% 以上を $1.56\mu\text{g/ml}$ で発育阻止するので、これらの起炎菌による感染症の大部分は 1g, 1 日 1 回療法でも有効性が期待され、Indole 陽性 *Proteus* は $12.5\mu\text{g/ml}$ で 90% 以上が発育阻止されるので 0.5g, 12 時間間隔療法の方が高い有効性を期待しうと思われる。一方、*S. marcescens*, *E. cloacae*, *C. freundii* では $12.5\mu\text{g/ml}$ ではおよそ 60% が、 $25\mu\text{g/ml}$ ではおよそ 70% が発育阻止されるので 0.5g より 1 g の 12 時間間隔療法の方が有効性が向上するものと思われた。

文 献

- 1) 斎藤 玲：第 28 回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム，YM09330，1980
- 2) 三橋 進：第 28 回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム，YM09330，1980
- 3) TODA, M.; T. SAITO, K. YANO, K. SUZAKI, M. SAITO & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of YM09330, a new cephamycin derivative. *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* vol. 1, pp. 280~281, 1980
- 4) 小宮正行, 菊地康博, 立花章男, 矢野邦一郎: Cefotetan (YM09330) の微生物学的定量法による体液内濃度測定法。Chemotherapy 30(S-1): 98~105, 1982
- 5) 菊地康博, 小宮正行, 立花章男, 矢野邦一郎: Cefotetan (YM09330) を実験動物に投与した時の Cefotetan およびその互変異性体について。Chemotherapy 30(S-1): 137~143, 1982
- 6) 山作房之輔, 鈴木康稔: Cefazolin とセファマイシン系薬剤 (Cefmetazole, Cefoxitin) の静脈内持続注入時の吸収排泄および薬動力学的性状について。Chemotherapy 29: 857~864, 1981
- 7) GIBALDI, M. & D. PERRIER: Multicompartment analysis. *Drugs and pharmaceutical science.* vol. 1, pp. 45~96, 1975
- 8) METZLAR, C. M.; G. L. ELFRING & A. J. MCEWEN: A package of computer programs for pharmacokinetic modeling. *Biometrics* 30: 562~563, 1974
- 9) 島田 馨: Cephalothin 大量療法の適応と限界。最新医学 29: 867~887, 1974
- 10) 塩田憲三, 他: 肺炎に対する Cefoxitin と Cefazolin の薬効比較試験成績。Chemotherapy 27: 1~58, 1979
- 11) 斎藤 玲, 他: 慢性呼吸器感染症に対する Cefoxitin の臨床評価, Cefazolin を対照とする比較試験。Chemotherapy 29: 1097~1118, 1981

PHARMACOKINETICS OF CEFOTETAN (YM09330) IN HEALTHY VOLUNTEERS

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

MASAYUKI KOMIYA and YASUHIRO KIKUCHI

Central Research Laboratories; Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

TORU UOI

Clinical Development Department, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

In cross-over study, serum and urinary levels of cefotetan (CTT, YM09330) and cefazolin were determined by bioassay and HPLC methods in 4 healthy volunteers. Cefotetan was given in single doses of 0.5 g/1 hr, 1.0 g/1 hr, 0.5 g/2 hr constant infusions, 0.5 g i.v. and 0.5 g i.m. injections, and cefazolin was given 1.0 g/1 hr constant infusion.

The results obtained by two determination methods were in good agreement with 0.98 or more coefficients of correlations.

The mean serum levels of cefotetan after one hour with 0.5 g/2 hr, 0.5 g/1 hr and 1.0 g/1 hr constant infusions were 35.4, 74.0 and 133.0 $\mu\text{g/ml}$ respectively with the ratio of 1 : 2.1 : 3.8, revealing the good dose responses. The mean serum level of cefazolin after one hour with 1.0 g/1 hr constant infusion was 115.5 $\mu\text{g/ml}$. Urinary recoveries up to 8 hours of cefotetan were between 68.1% of 0.5 g/1 hr constant infusion and 53.7% of 0.5 g/2 hr constant infusion while that of cefazolin was 93.8%. HPLC method revealed the existence of 10% or less of cefotetan tautomer in urine.

Pharmacokinetic parameters of cefotetan were almost in agreement each other under i.v. administration based on two compartment open model obtained in different administration routes or determination methods, furthermore they resemble to that of one compartment open model under i.m. administration of cefotetan.

The values of serum half-life of the β -phase of cefotetan by pharmacokinetic analysis using the results obtained with bioassay method were 2.56 ~ 2.95 hrs and 1.6 times longer than that of cefazolin (1.73 hrs).

Cefotetan showed body clearance (Cl_B) of 30.3 ~ 37.3 ml/min which was about 1/2 of that of cefazolin (59.0 ml/min) and renal clearance (Cl_R) of 21.7 ~ 26.8 ml/min which was less than 1/2 of that of cefazolin (56.9 ml/min) and Cl_R/Cl_B ratio of 70 ~ 79% which was lower than that of cefazolin (96%).

Serum levels of 0.5 g and 1.0 g administrations of cefotetan were simulated from the data shown above and the relations with MICs against a variety of clinical isolates were discussed.