

腎不全における Cefotetan (YM09330) の血清中濃度および尿中排泄動態に関する研究

大川光央・徳永周二・元井 勇・庄田良中・池田彰良
 菅田敏明・沢木 勝・島村正喜・中下英之助・黒田恭一
 金沢大学医学部泌尿器科学教室

(主任：黒田恭一教授)

美川郁夫・平野章治

厚生連高岡病院泌尿器科

(主任：美川郁夫部長)

南後千秋・岡所 明

福井赤十字病院泌尿器科

(主任：南後千秋部長)

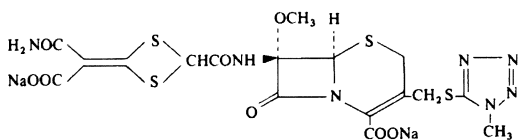
要 旨

新しく開発された注射用半合成セファマイシン系抗生剤 Cefotetan (CTT, YM09330) の 500mg を、種々の腎機能を有する 49 例に静脈内投与した際の血清中および尿中濃度を測定した。濃度測定は、*E. coli* NIHJ を検定菌とする bioassay とともに、尿については高速液体クロマトグラフィーによる本剤とその tautomer の分離定量も行った。腎機能の指標としては、24 時間内因性クレアチニン・クリアランス (Ccr) を用い、薬動学的解析は two compartment open model にしたがった。本剤投与直後の血清中濃度は、腎機能障害程度と関係なくほぼ一定であった。しかし β -phase では、腎機能の低下に伴い遷延化する傾向がみられ、消失速度定数 (k_{el} および β) と Ccr との間に有意の直線関係が認められた。また腎機能正常例の血清中濃度半減期 ($t_{1/2\beta}$) は平均 3.0 時間で、腎機能の低下に伴い延長したが、その延長の程度は従来の同系抗生剤に比し軽度であり、血液透析例における $t_{1/2\beta}$ は平均 13.1 時間と計算された。また 5 時間の血液透析により $t_{1/2\beta}$ の約 40% の短縮が認められた。腎機能正常例における本剤の投与後 24 時間までの尿中回収率は平均 83.3% で、腎機能の低下に伴い減少した。なお本剤の尿中 tautomer の存在比率は 4~10% の範囲内ではばらつき、排泄量に関係なく尿中 Cefotetan の大部分は変化せず、ごく一部が tautomer に変化するものと考えられた。

はじめに

Cefotetan (CTT, YM09330) は新しく開発されたセファマイシン系抗生剤で、Fig. 1 に示した化学構造式を有する。本剤は、 β -lactamase に強い抵抗性を示し、グラム陽性および

Fig. 1 Chemical structure of cefotetan (CTT, YM09330)



Disodium(6R,7S)-7-[[4-(carbamoylcarboxylatomethylene)-1,3-dithietan-2-yl] carboxamido]-7-methoxy-3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

陰性菌に幅広い抗菌力を示し、ことにグラム陰性菌に強い抗菌力を有するといわれている^{1,2)}。また本剤は、静注、筋注により高い血中濃度が得られ、かつ長く持続し、大部分は活性を有した状態で尿中へ排泄されるといわれている^{2,3)}。一般に腎を主排泄経路とする薬剤の生体内動態は、腎機能障害者で変化することが知られている。我々は健康成人ボランティアおよび腎機能障害患者について、本剤投与後の血清中および尿中濃度を測定し、腎機能障害時の動態について検討したのでその成績を報告する。

研究対象および方法

1. 対 象

対象は、健康成人ボランティア 8 例および種々の程度の腎機能障害を有する 41 例の計 49 例で、年齢は 27~88 才に分布し平均 59.4 才であった。対象の性、年齢、身長、

体重および腎機能を一括して Table 1 に示した。腎機能の指標として24時間内因性クレアチニン・クリアランス(以下、Ccr)を用い、また49例を腎機能障害程度により、Ccr ; 90ml/min 以上 8 例 (group I), 90未満60ml/min 以上 7 例 (group II), 60未満30ml/min 以上14例 (group III), 30未満10ml/min 以上 8 例 (group IV), 10ml/min 未満12例 (group V) に分け、group 別検討を行った。なお、group Vのうち Case No. 43~49 の 7 例は血液透析施行中の患者であった。

2. 投与量, 投与方法

本剤500mg を生理食塩液20ml に溶解し、翼状針(21G)を用いて上腕静脈より正確に3分間で静注した。

3. 採血, 採尿方法

静脈内注射開始後、5、15、30分、1、2、5、8、24時間および一部は48時間目に末梢静脈血を採取し、同じく0~2、2~4、4~6、6~8、8~24時間および一部は24~48時間までの採尿を行った。得られた血液は血清を分離し、尿検体とともに測定時まで凍結下(-20℃)で保存した。

4. 濃度測定

CTTの血清中および尿中濃度の測定は、*E. coli* NIHJ を検定菌とし、STA 培地を用いた薄層ペーパーディスク法³⁾で行った。標準希釈液の調整には、血清中濃度はヒト血清、尿中濃度は0.1M 磷酸緩衝液(pH 7.0)を用いた。

なお尿中濃度については、高速液体クロマトグラフィー(以下、HPLC)による CTT とその tautomer の分離定量を同時に行った。HPLC 装置は、Model ALC 202 (Waters 社)を使用した。操作条件を次に示した。

カラム: Nucleosil C₁₈(5μm), 150mm×4mm i. d.

カラム温度: 45℃

溶出溶媒: 8%アセトニトリル-92% 0.1M磷酸ナトリウム(pH 3.0)

流速: 1.2ml/min

検出波長: UV (280nm)

ただし研究成績での測定値は特にことわりのない限り、bioassay によるものである。

5. 薬動学的解析

本剤静注後の血清中濃度の薬動学的解析は、非線形最小二乗法プログラム (nonlinear regression program, NONLIN)⁴⁾を用い、two compartment open model⁵⁾にしたがって行った。なお使用したのは次式である。

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (1)$$

ここで

$$A = \frac{D(\alpha - k_{21})}{V_1(\alpha - \beta)}$$

$$B = \frac{D(k_{21} - \beta)}{V_1(\alpha - \beta)}$$

Table 1 Characteristics of healthy volunteers and patients

Group	No.	Sex	Age	Height (cm)	Body weight (kg)	Ccr (ml/min)	
I	1*	M	32	161	52.0	143	
	2*	M	32	160	62.0	125	
	3*	M	34	163	65.0	121	
	4*	M	37	161	56.0	113	
	5*	M	27	165	58.0	107	
	6*	M	39	168	68.0	106	
	7*	M	33	162	63.0	103	
	8*	M	50	163	60.0	94.8	
		Mean ± SD		35.5 6.87	162.9 2.59	60.50 5.13	114.1 15.19
II	9	M	46	165	64.0	80.3	
	10	M	75	155	44.5	77.0	
	11	M	42	169	80.0	75.4	
	12	M	75	145	53.0	68.1	
	13	M	46	153	42.0	63.2	
	14	M	64	165	56.0	60.8	
	15	M	69	157	65.0	60.4	
		Mean ± SD		59.6 14.5	158.4 8.38	57.8 13.14	69.3 8.24
	III	16	M	79	155	60.0	58.7
17		M	68	150	40.0	49.4	
18		M	62	157	50.0	47.9	
19		M	75	152	39.0	47.2	
20		M	80	168	56.5	47.0	
21		M	65	154	41.0	45.8	
22		M	84	160	43.5	44.9	
23		M	78	163	58.0	44.8	
24		F	55	149	55.0	41.7	
25		F	66	154	39.0	41.0	
26		M	70	161	46.5	40.8	
27		M	75	148	51.0	38.8	
28		F	74	139	45.0	38.4	
29	M	76	161	65.0	33.5		
	Mean ± SD		71.9 7.97	155.1 7.40	49.3 8.56	44.3 6.05	
IV	30	F	36	152	62.0	29.1	
	31	M	73	168	58.0	28.8	
	32	M	88	154	48.0	26.4	
	33	M	77	154	47.5	24.1	
	34	M	73	164	54.0	21.7	
	35	M	84	152	44.5	19.4	
	36	F	64	145	45.0	18.1	
	37	F	77	146	45.0	12.8	
		Mean ± SD		71.5 16.1	154.0 8.0	50.5 6.68	22.5 5.67
V	38	F	52	144	40.0	9.4	
	39	F	46	153	48.0	8.3	
	40	F	60	151	44.5	8.3	
	41	F	59	148	44.0	8.0	
	42	M	49	167	59.0	6.9	
	43**	M	60	160	57.5	6.7	
	44**	M	36	171	55.7	6.0	
	45**	M	64	158	56.0	5.9	
	46**	M	65	169	54.5	5.1	
	47**	M	37	176	57.0	4.7	
	48**	M	60	160	46.0	1.6	
49**	F	43	153	41.0	0.0		
	Mean ± SD		52.6 10.3	159.2 9.92	50.3 7.02	5.90 2.80	

*: Healthy volunteers **: Patients on hemodialysis

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

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{e1}$$

$$k_{21} = \frac{\alpha B + \beta A}{A + B}$$

ただし

C: 血清中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

D: 投与量 (mg)

k_{12} , k_{21} : 移動速度定数 (hr^{-1})

k_{e1} : 消失速度定数 (hr^{-1})

V_1 : central compartment の分布容積 (L)

α , β : 各速度定数より成る複合定数 ($\alpha > \beta$)

$$\beta = \frac{1}{2} \left\{ (k_{12} + k_{21} + k_{e1}) - \sqrt{[(k_{12} + k_{21} + k_{e1})^2 - 4k_{21} \cdot k_{e1}]} \right\}$$

上式から得られた薬動学的パラメータを用いて、さらに次の各式から他の薬動学的パラメーターを求めた。

$$t_{1/2} \alpha = \frac{\ln 2}{\alpha}, \quad t_{1/2} \beta = \frac{\ln 2}{\beta} \quad (2)$$

ただし

$t_{1/2} \alpha$, $t_{1/2} \beta$: α -phase および β -phase におけるそれぞれの血清中濃度半減期 (hr)

$$\text{body clearance} = V_1 \cdot k_{e1} \quad (3)$$

ただし

body clearance: 体クリアランス (ml/min)

$$\begin{aligned} \text{renal clearance} &= f \cdot \text{body clearance} \\ &= f \cdot V_1 \cdot k_{e1} \end{aligned} \quad (4)$$

ただし

renal clearance: 腎クリアランス (ml/min)

f: 時間 ∞ における尿中排泄率

$$\text{AUC} = \frac{D}{k_{e1} \cdot V_d} \quad (5)$$

ただし

AUC: 血清中濃度曲線下面積 ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$)

V_d : 分布容積

6. 血液透析時の血清中濃度

CTT 投与後の血清中濃度が血液透析により受ける影響を検討するため、非透析時に血清中濃度が測定された5例 (Case No. 43~47) について透析施行時の血清中濃度を測定し比較検討した。方法は、透析開始30分後に本剤 500mg を非透析時と同様の方法で投与し、注射開始後、5, 15, 30分, 1, 2, 5時間後の血清中濃度を測定した。各症例に用いた透析方法を Table 2 に示した。

Table 2 Dialysis system characteristics

No.	Dialyzer	Membrane area (cm ²)	Blood flow (ml/min)	Dialysate flow (ml/min)
43	EX-23	8,000	200	500 (single pass)
44	AM-20	16,000	200	400 (single pass)
45	EX-25	10,000	150	500 (single pass)
46	EX-23	8,000	100	500 (single pass)
47	EX-23	8,000	100	500 (single pass)

研究成績

1. 腎機能と血清中濃度

血清中濃度の推移を各 group 毎の平均値でまとめ、片対数グラフ上に図示すると Fig. 2 のとおりになる。各群の血清中濃度は、投与直後では group 間でほとんど差は認められないが、時間の経過とともに遷延化する傾向が認められた。この傾向は Ccr 30 ml/min を境にして顕著となり、group I~V までの血清中濃度の 8 時間値でみると、それぞれ 8.3 ± 0.5 (Mean \pm SD, 以下同じ), 13.6 ± 1.4 , 16.8 ± 1.2 , 32.3 ± 4.9 , $43.9 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$ であった。さらに 48 時間値についてみると、group I~III では血中からほとんど消失したが、group IV, V ではそれぞれ 3.4 ± 1.2 , $9.7 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ 残存していた。

2. 腎機能と尿中排泄

尿中排泄の推移を各 group 毎の平均値でまとめ図示すると Fig. 3 のとおりになる。Group I, すなわち腎機能正常者の 24 時間までの尿中回収率は $83.3 \pm 3.8\%$ で、その半分が投与後 2 時間までに排泄された。尿中回収率は腎機能の低下に伴い減少し、group II~V の 24 時間までの尿中回収率はそれぞれ 67.8 ± 12.6 , 62.7 ± 10.9 , 39.6 ± 22.4 , $6.4 \pm 5.3\%$ であった。

尿中濃度は尿量による影響は受けるが、各 group 毎の 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~24, 24~48 時間の尿中濃度をまとめると Table 3 のとおりである。

3. 薬動学的パラメータ

CTT 静注後の薬動学的パラメータを一覧表にすると、Table 4 のとおりになる。

1) 腎機能と消失速度定数 (k_{e1} および β)

Ccr と k_{e1} および β との関係を図示すると Fig. 4 および 5 のとおりになり、両者間にはいずれも有意の相関関係 (いずれも $P < 0.0001$) が認められ、回帰直線方程式

$$k_{e1} = 0.208 + 0.0038 \cdot \text{Ccr} \quad (6)$$

および

$$\beta = 0.074 + 0.0016 \cdot \text{Ccr} \quad (7)$$

が得られた。

Fig. 2 Mean serum concentrations of CTT after intravenous injection of 500 mg in healthy volunteers and patients with renal insufficiency divided into 5 groups based on Ccr

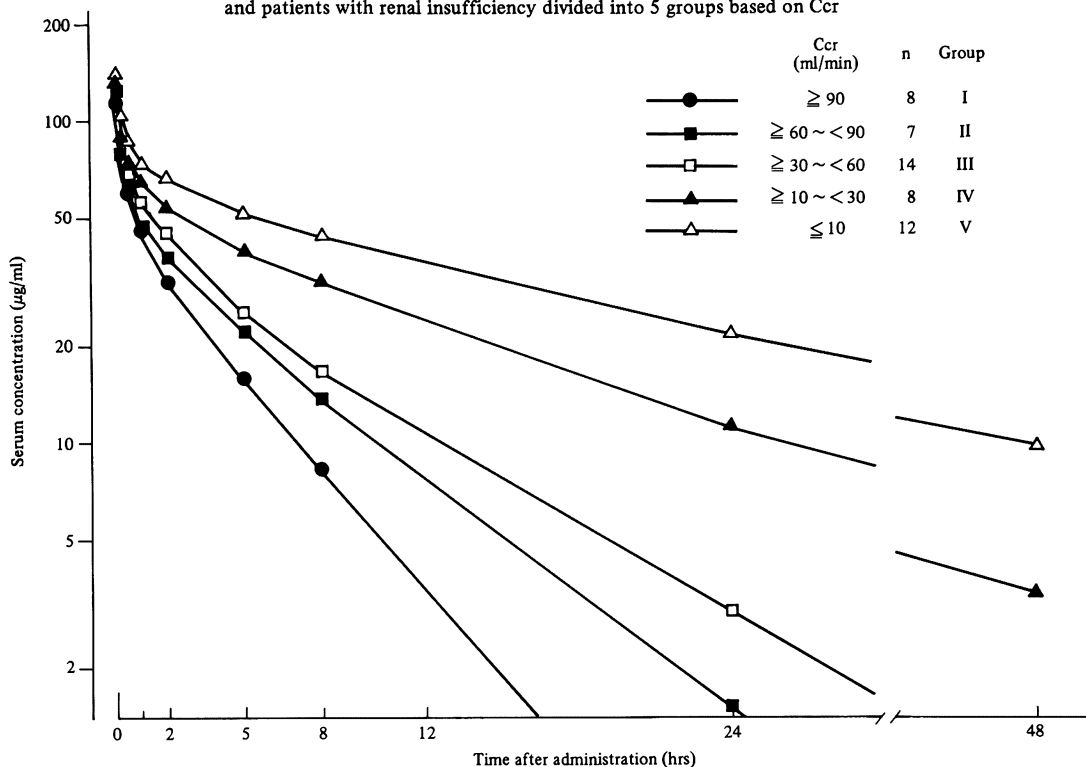


Fig. 3 Urinary recoveries of CTT after intravenous injection of 500 mg in healthy volunteers and patients with renal insufficiency divided into 5 groups based on Ccr (Mean for each group ± SD)

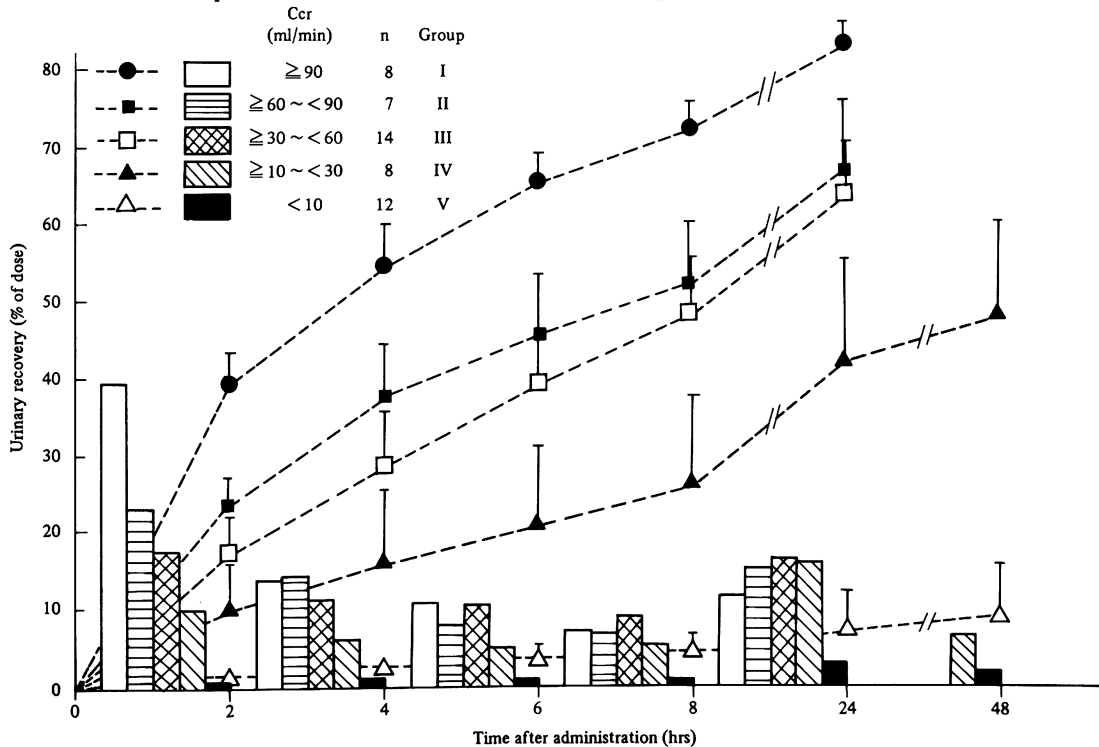


Table 3 Urinary concentrations of CTT after intravenous injection of 500 mg in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

Group	n	(Mean for each group \pm SD)					
		Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
		0 ~ 2 h	2 ~ 4 h	4 ~ 6 h	6 ~ 8 h	8 ~ 24 h	24 ~ 48 h
I	8	922.0	778.9	457.0	311.0	77.0	
		328.1	400.1	233.4	147.7	28.2	
II	7	461.4	460.9	161.9	253.4	81.4	
		183.6	165.2	96.9	78.2	31.9	
III	14	725.9	632.7	486.5	393.5	97.8	
		502.2	379.0	228.3	223.1	57.3	
IV	8	269.1	293.0	279.6	217.0	97.1	29.2
		228.9	219.8	198.7	120.8	59.8	20.5
V	11*	55.5	52.8	53.0	44.6	21.4	10.8
		14.9	10.4	11.4	7.16	4.81	2.12

* : Patient of No. 49 who excreted no urine was omitted

Fig. 4 Correlation between Ccr and elimination rate constant of CTT in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

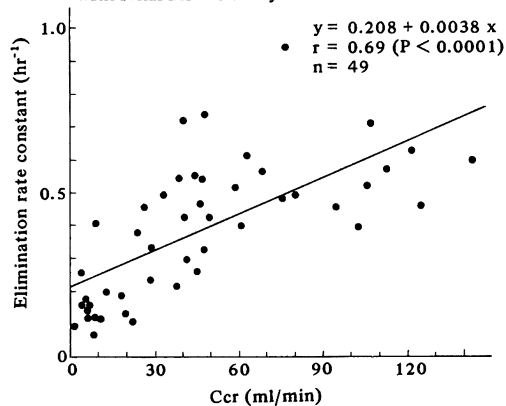


Fig. 5 Correlation between Ccr and β -phase rate constant of CTT in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

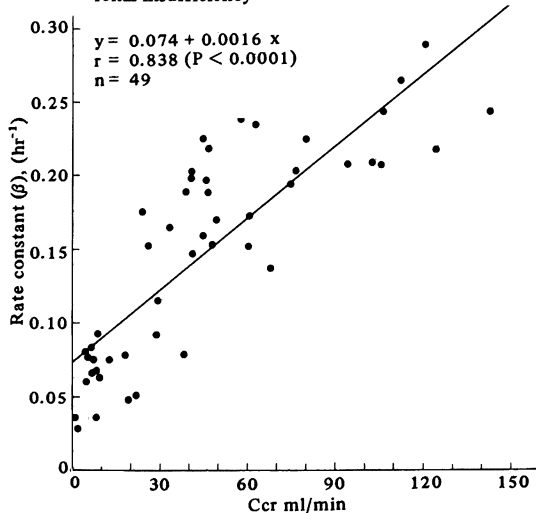


Fig. 6 Correlation between Ccr and half-life ($t_{1/2\beta}$) of CTT in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

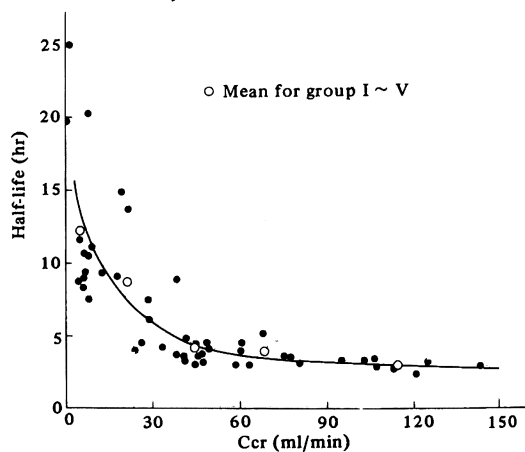


Fig. 7 Correlation between Ccr and body clearance of CTT in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

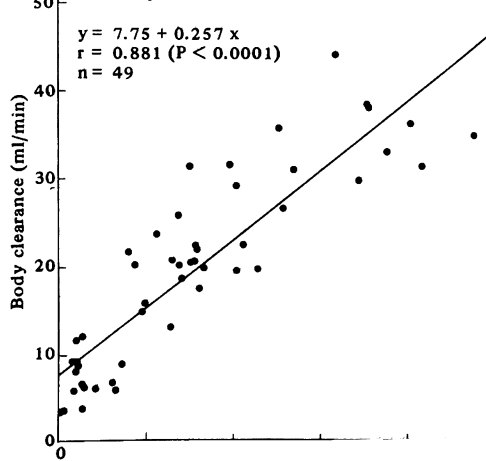


Table 4 Pharmacokinetic parameters of CTT after intravenous injection of 500 mg in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

Group	No.	C ⁰ (µg/ml)	β (hr ⁻¹)	kel (hr ⁻¹)	t _{1/2α} (hr)	t _{1/2β} (hr)	V _i (L)	Vd (L)	Body clearance (ml/min)	Renal clearance (ml/min)	AUC (hr·µg/ml)
I	1	170	0.241	0.685	0.132	2.85	2.94	6.39	33.6	28.9	248
	2	138	0.217	0.496	0.298	3.19	3.62	9.70	29.9	26.3	278
	3	171	0.288	0.722	0.157	2.40	2.92	6.07	35.1	29.3	237
	4	166	0.264	0.636	0.242	2.62	3.01	7.34	31.9	28.0	261
	5	173	0.242	0.775	0.199	2.86	2.89	8.19	37.3	31.1	223
	6	126	0.206	0.570	0.203	3.37	3.97	10.46	37.7	30.7	221
	7	127	0.207	0.444	0.248	3.34	3.93	9.13	29.1	23.3	286
	8	157	0.206	0.571	0.137	3.36	3.19	7.03	30.3	23.3	275
	Mean ± SD	154 20	0.234 0.031	0.612 0.113	0.202 0.059	3.00 0.37	3.31 0.46	8.04 1.60	33.1 3.4	27.6 3.1	254 25
II	9	134	0.224	0.495	0.179	3.10	3.74	7.69	30.9	22.4	270
	10	296	0.202	0.942	0.055	3.42	1.69	7.41	26.6	18.4	314
	11	114	0.193	0.485	0.149	3.59	4.40	10.37	35.6	26.1	234
	12	240	0.136	0.566	0.078	5.10	2.08	8.25	19.7	11.4	424
	13	227	0.233	0.613	0.116	2.97	2.21	5.43	22.6	8.7	370
	14	114	0.172	0.400	0.182	4.03	4.38	9.58	29.2	23.8	285
	15	187	0.151	0.436	0.127	4.58	2.67	7.31	19.4	9.5	429
	Mean ± SD	187 70	0.187 0.036	0.562 0.182	0.127 0.048	3.83 0.79	3.03 0.11	8.01 1.62	26.3 6.1	17.2 7.3	332 77
	III	16	136	0.230	0.515	0.144	3.00	3.68	7.72	31.6	18.1
17		181	0.169	0.428	0.155	4.11	2.77	6.62	19.8	12.5	422
18		155	0.152	0.327	0.154	4.57	3.22	6.66	17.5	9.0	476
19		276	0.217	0.732	0.081	3.20	1.82	5.76	22.1	14.2	376
20		205	0.187	0.538	0.059	3.71	2.45	6.84	22.0	10.4	381
21		188	0.196	0.466	0.175	3.53	2.66	5.88	20.6	11.1	404
22		117	0.158	0.261	0.473	4.41	4.69	7.24	20.4	9.6	449
23		146	0.224	0.550	0.151	3.10	3.44	7.86	31.6	22.6	264
24		132	0.143	0.297	0.188	4.85	3.80	7.56	18.8	11.3	444
25		176	0.202	0.429	0.125	3.44	2.84	5.79	20.3	12.7	411
26		231	0.198	0.718	0.066	3.50	2.17	7.47	25.9	16.1	322
27		217	0.188	0.537	0.071	3.69	2.31	6.36	20.6	14.2	404
28		138	0.078	0.216	0.100	8.91	3.63	9.85	13.0	6.2	640
29		172	0.164	0.491	0.107	4.23	2.91	8.26	23.8	10.4	351
Mean ± SD	176 44	0.179 0.040	0.465 0.154	0.146 0.103	4.16 1.48	3.03 0.77	7.13 1.12	22.0 5.0	12.7 4.2	401 94	
IV	30	176	0.115	0.334	0.094	6.01	2.85	7.99	15.8	5.2	527
	31	128	0.091	0.228	0.139	7.59	3.92	9.52	14.9	6.3	562
	32	185	0.152	0.449	0.072	4.56	2.70	7.73	20.2	13.9	412
	33	145	0.175	0.378	0.138	3.97	3.44	7.14	21.7	14.1	385
	34	102	0.050	0.107	0.216	13.9	4.95	10.40	8.8	4.1	949
	35	189	0.047	0.132	0.108	14.9	2.67	7.45	5.9	3.2	1438
	36	230	0.077	0.185	0.178	9.06	2.17	5.10	6.7	1.0	1246
	37	276	0.075	0.198	0.115	9.29	1.82	4.74	6.0	2.1	1394
	Mean ± SD	179 56	0.098 0.046	0.251 0.122	0.133 0.047	8.66 4.03	3.07 1.01	7.51 1.94	12.5 6.5	6.2 5.1	864 448
V	38	133	0.063	0.112	0.340	11.1	3.49	7.96	6.5	0.9	1151
	39	274	0.092	0.398	0.070	7.56	1.82	7.66	12.1	0.4	690
	40	152	0.035	0.069	0.182	20.0	3.29	6.51	3.9	1.2	2201
	41	153	0.066	0.120	0.145	10.5	3.27	5.86	6.5	0.2	1276
	42	142	0.065	0.145	0.119	10.6	3.52	7.73	8.5	0.9	980
	43	121	0.075	0.124	0.128	9.27	4.15	6.76	8.5	0.8	975
	44	116	0.082	0.161	0.153	9.7	4.30	8.35	11.6	0.8	721
	45	193	0.077	0.183	0.090	8.96	2.59	6.02	7.9	0.1	1058
	46	231	0.060	0.158	0.060	11.6	2.16	5.70	5.7	0.3	1460
	47	226	0.080	0.250	0.108	8.71	2.22	6.76	9.2	1.1	904
	48	224	0.028	0.091	0.529	25.0	2.26	7.06	3.4	0.2	2449
49	168	0.035	0.064	0.193	19.8	2.98	5.45	3.2	0.0	2603	
Mean ± SD	178 51	0.058 0.027	0.156 0.092	0.176 0.133	12.63 5.67	3.00 0.80	6.82 0.95	7.3 3.0	0.6 0.4	1372 671	

Fig. 8 Correlation between Ccr and renal clearance of CTT in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

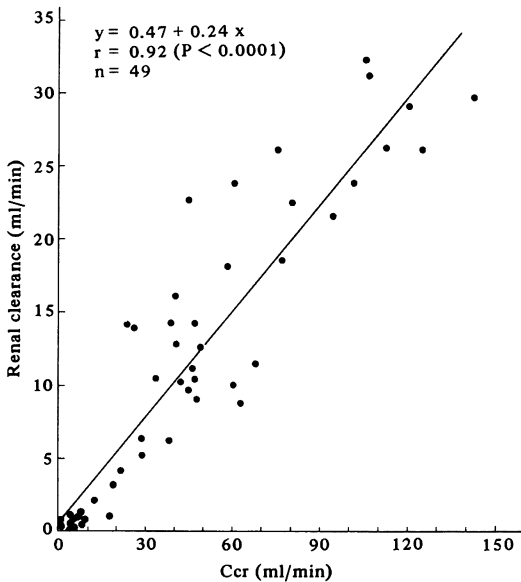


Fig. 9 Correlation between renal clearance and body clearance of CTT in healthy volunteers and patients with renal insufficiency

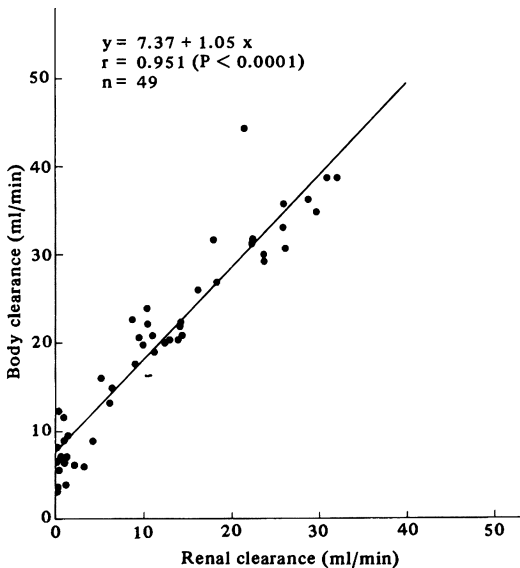
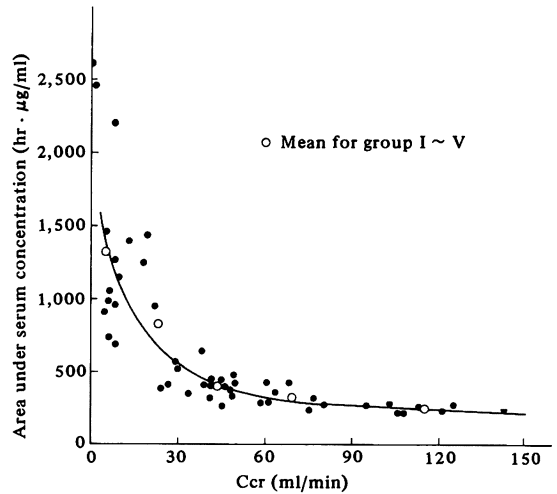


Fig. 10 Correlation between Ccr and area under serum concentration of CTT in healthy volunteers and patients with renal insufficiency



2) 腎機能と血清中濃度半減期($t_{1/2}$)

Ccr と $t_{1/2\alpha}$ との間には有意の関係は認められなかった。一方、Ccr と $t_{1/2\beta}$ との関係を図示すると Fig. 6 のとおりになり、両者間には緩やかな双曲線の関係が認められた。Group I、すなわち腎機能正常者の $t_{1/2\beta}$ は 3.0 ± 0.4 時間で、腎機能の低下に伴い双曲線的に延長し、group II~V の $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ 3.8 ± 0.8 , 4.2 ± 1.5 , 8.7 ± 4.0 , 12.6 ± 5.7 時間となり、Ccr 30 ml/min 付近以下で延長が著明となった。

3) 腎機能と分布容積(V_1 および V_d)

Group I~V までの V_1 はそれぞれ 3.3 ± 0.5 , 3.0 ± 0.1 , 3.0 ± 0.8 , 3.1 ± 1.0 , 3.0 ± 0.8 L, また V_d はそれぞれ 8.0 ± 1.6 , 8.0 ± 1.6 , 7.1 ± 1.1 , 7.5 ± 1.9 , 6.8 ± 1.0 L で、いずれも腎機能障害による影響は認められなかった。これを体重あたりで見ると、 V_1 は約 6% (L/kg), V_d は約 14% (L/kg) となった。

4) 腎機能と体クリアランスおよび腎クリアランス

Ccr と体クリアランスとの関係を図示すると Fig. 7 のとおりであり、両者間には有意の相関関係 ($P < 0.0001$) が認められ、また Ccr と腎クリアランスとの関係を図示すると Fig. 8 のとおりであり、両者間には有意の相関関係 ($P < 0.0001$) が認められた。なお体クリアランスと腎クリアランスの間にも有意の相関関係が認められた ($P < 0.0001$) (Fig. 9)。

5) 腎機能と血清中濃度曲線下面積 (AUC)

Ccr と AUC との関係を図示すると Fig. 10 のとおりになり、両者間には双曲線関係が認められた。

Table 5 Mean urinary recoveries of CTT after intravenous injection of 500 mg in healthy volunteers and patients with renal insufficiency
The values represent the mean \pm SD

Group	n	Assay method	Recovery in urine (mg)						Total* 0 ~ 48 %
			0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 24	24 ~ 48 hr	
I	8	B	196.5	74.9	53.6	34.5	57.1	—	83.3
			30.4	15.8	15.5	10.1	14.9	—	3.8
		H	196.8	71.6	51.6	32.3	51.9	—	80.9
			28.3	14.3	9.3	8.7	10.9	—	5.2
		taut.	6.6	2.9	2.3	1.3	1.9	—	3.0
			3.0	1.3	0.9	0.7	0.5	—	0.7
II	7	B	114.7	73.6	38.1	33.3	74.3	25.9	69.0
			30.7	22.3	12.5	9.6	14.7	31.5	14.5
		H	118.6	72.5	43.1	35.0	77.8	4.3	69.8
			39.0	26.9	14.8	10.6	14.8	3.0	18.0
		taut.	13.3	8.5	5.8	3.8	11.2	0.0	8.5
			10.7	8.4	6.6	3.3	10.2	—	7.6
III	14	B	87.4	60.0	51.7	43.6	81.7	15.9	66.0
			37.7	19.5	20.1	23.8	29.7	14.5	9.8
		H	89.1	59.4	50.4	44.7	77.2	14.8	65.6
			40.5	17.6	19.3	27.4	27.9	10.1	11.8
		taut.	3.9	2.4	2.3	3.3	5.7	0.3	3.5
			3.4	1.0	1.5	2.3	5.8	1.0	2.0
IV	8	B	49.3	30.5	24.3	25.8	68.3	32.1	46.0
			51.4	20.9	13.0	11.7	35.3	17.1	20.0
		H	45.7	29.9	24.4	23.8	68.3	31.1	44.6
			41.4	19.9	12.0	10.2	40.1	17.1	19.6
		taut.	2.8	1.6	1.2	1.1	4.0	2.5	2.6
			2.4	1.2	0.9	0.6	2.2	2.7	1.3
V	12	B	5.9	5.0	5.0	4.3	16.1	10.3	9.0
			4.4	3.0	3.6	2.9	14.6	10.5	6.7
		H	5.8	4.9	4.9	3.9	15.5	9.5	8.6
			4.4	3.3	3.7	3.1	14.6	9.9	6.9
		taut.	0.5	0.3	0.4	0.3	1.1	0.7	0.7
			0.6	0.3	0.5	0.5	1.5	1.2	0.6

— : not tested * : % of dose

6) 尿中 tautomer

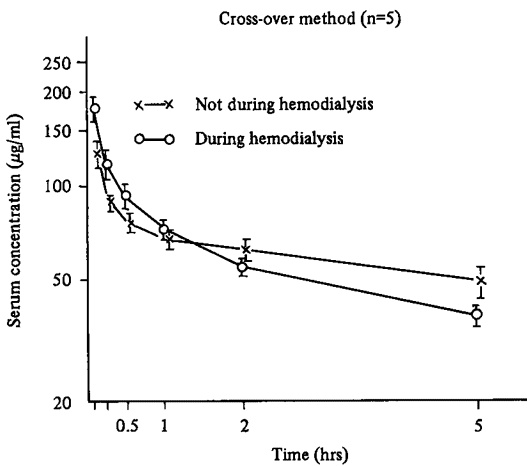
Bioassay で測定した各 group 毎の尿中排泄率の推移を Fig. 3 に示したが、この測定値および HPLC により分離定量した尿中 CTT およびその tautomer の値を Table 5 にまとめて示した。Bioassay による測定値および HPLC による測定値は、いずれの時間帯でもよく一致していた。また tautomer の尿中排泄量を 24 時間までの累積尿中排泄率でみると、group I ~ V でそれぞれ 3.0 ± 0.7 , 7.3 ± 7.6 , 3.4 ± 2.0 , 2.1 ± 1.2 , $0.5 \pm 0.5\%$ であった。これを tautomer の生成量をみる目的で 48 時間までの総排泄量に対する tautomer の比率を算出すると、

group I ~ V でそれぞれ平均 3.7, 10.5, 5.3, 6.0, 7.4% となり、腎機能との間に有意の関係は認められなかった。

4. 血液透析時の血清中濃度

血液透析患者 5 例の非透析時および透析時の血清中濃度を平均値でまとめ、片対数グラフ上にプロットすると Fig. 11 のとおりになる。本剤静注後の血清中濃度は、投与後 1 時間までは透析時で高かったが、2 時間で逆転し、5 時間値は非透析時で $49.8 \pm 13.0 \mu\text{g/ml}$ 、透析時で $38.7 \pm 5.9 \mu\text{g/ml}$ であった。これを $t_{1/2\beta}$ でみると、非透析時で 9.4 時間、透析時で 5.7 時間となり、5 時間の血液透析により $t_{1/2\beta}$ は約 4 時間短縮した。

Fig. 11 Serum concentrations of CTT after intravenous injection of 500 mg in patients on hemodialysis



考 按

CTTは新しい注射用セファマイシン系抗生剤で、従来のセファロsporin系抗生剤に耐性の β -lactamase産生菌に対しても強い抗菌力を有するといわれている¹⁾。また本剤の健康成人における $t_{1/2\beta}$ は約3時間で従来の同系抗生剤に比し明らかに長く、かつ投与量の約80%は不活化されることなく尿中へ排泄される特徴を有すると報告されている^{2,3)}。一方、腎排泄型の薬剤であるにもかかわらず、高い胆汁中濃度が得られたとの報告⁴⁾もあり、従来の同系抗生剤にみられなかった体内および排泄動態をとることが予想される。

今回我々は、種々の腎機能を有する49例を対象として本剤静注後の血清中および尿中濃度を経時的に bioassay により測定し、また尿中濃度については tautomer を検討する目的で HPLC による測定も行った。さらに血清中濃度から two compartment open model にしたがって解析し、得られた薬動学的パラメータと腎機能障害度との関連性について検討した。腎機能の指標としては、Ccr 値を用いた。

本剤投与後の血清中濃度は投与直後では各 group 間でほとんど差はなく、group I ~ V までの投与直後における理論的血清中濃度(C_0)の各 group 毎の平均は 154~187 μ g/ml の範囲内であった。これは各 group の V_1 が、腎機能障害による影響を受けずほぼ一定であったこととも一致する。 α -phase における血清中濃度の下降を $t_{1/2\alpha}$ でみると腎機能と無関係であり、これは V_1 あるいは V_d と腎機能との間に有意の関係が認められなかったこととも一致する。しかし各 group の血清中濃度

は、時間の経過とともに差が生じた。すなわち β -phase における血清中濃度は、腎機能の低下に伴い遷延化する傾向が認められた。この遷延化傾向は、Ccr と β および k_{el} との間に有意の相関関係が認められたことにより裏付けられ、本剤の血中からの消失が腎機能に大きく依存することが確認された。また Ccr と $t_{1/2\beta}$ とは緩やかな双曲線関係となり、腎機能障害が高度になるほど血清中濃度は遷延化する傾向を示し、この傾向は Ccr 30 ml/min 前後から顕著となった。なお腎機能正常例の本剤の $t_{1/2\beta}$ は平均 3.0 時間、また Ccr 90 ml/min を腎機能正常値とした場合の $t_{1/2\beta}$ は 3.2 時間と計算され、他のセファロsporin 系抗生剤の $t_{1/2\beta}$ ⁶⁻¹⁵⁾ に比し明らかに長いと考えられた。すなわち本剤の $t_{1/2\beta}$ は、同じセファマイシン系抗生剤である Cefoxitin (CFX)⁶⁾、Cefmetazole (CMZ)⁹⁾ の約 3~5 倍、また従来まで最も長い $t_{1/2}$ を有するといわれている Cefazolin (CEZ)^{14,15)} の約 2 倍であり、現在までに開発された同系抗生剤の中で最も長い $t_{1/2}$ といえよう。

DETLI¹⁰⁾ は、one compartment open model において、腎機能障害者の k_{el} は腎外性消失速度定数 (k_{nr}) と腎性消失速度定数 (k_r) の和であり、また k_r は腎機能 (Ccr) に比例するとの考え¹⁷⁾ から次式が成立するとしている。

$$k_{el} = k_{nr} + a \cdot Ccr \quad (8)$$

今回の CTT の解析には two compartment open model を用いており、(8)式は k_{el} よりむしろ β を用いるべきと考えられることより次式が成立する。

$$\beta = k_{nr} + a \cdot Ccr \quad (9)$$

CTT についても β と Ccr との間には有意の直線関係が認められており、本剤の k_{nr} は 0.07 と計算された。この値は DETLI¹⁰⁾ の報告している Cephalothin (CET)、Cephalexin (CER)、Cephacetrile (CEC) の 0.03、CEZ の 0.02 などと比べて明らかに大きい値であった。また本剤の腎機能正常者の消失速度定数 (k_N) は、Ccr 90 ml/min を正常値として計算すると 0.14 となり、従来までに報告された同系抗生剤の中で最も小さい値を示す CEZ の 0.36⁶⁾ よりさらに小さい値であった。

DETLI¹⁰⁾ は、新しいパラメータである消失速度数比 (Q) を次式で表わした。

$$Q = \frac{k_{el}}{k_N} = \frac{k_{nr}}{k_N} + \frac{a}{k_N} \cdot Ccr = Q_0 + \frac{a}{k_N} \cdot Ccr \quad (10)$$

上式で Q_0 は Ccr 0 ml/min の時、すなわち無機能腎患者の消失速度定数比を表わすとともに腎機能正常者の腎外性消失速度定数比をも意味しており、本剤の Q_0 は Ccr 90 ml/min を正常値とすると 0.51 と計算された。DETLI¹⁰⁾ の報告しているセファロsporin 系抗生剤の

Q_0 は0.02~0.08, また著者らの報告した同系抗生剤の Q_0 は0.04~0.36^{7,8,11~13)}などと比較しても本剤の Q_0 は明らかに高値を示した。 Q_0 が大きいということは、本剤の血中からの消失が腎機能障害により受ける影響が他の同系抗生剤に比し小さいことを意味している。これを $t_{1/2}\beta$ のレベルからみると、腎機能正常者の $t_{1/2}\beta$ は3.0時間という長い値であるにもかかわらず、血液透析施行中の7例でも平均13.1時間と正常者の4.4倍にすぎず、CEZの尿毒症患者での30時間以上^{14,15)}、Ceftizoxime (CZX)の血液透析例での30時間¹¹⁾などと比較してもその延長は軽度であった。この大きい腎外性排泄部分に関して、本剤は他の同系抗生剤に比し胆汁中排泄量の多いことが知られており²⁾、胆汁中移行との関連で説明可能と考えられるが、その詳細についてはさらなる検討を要しよう。

そのほかCTTの腎機能正常例のVdは平均8.0Lと計算され、従来の同系抗生剤の中で最も小さいものの1つと考えられ、また腎機能障害による影響は認められなかった。本剤の体クリアランスおよび腎クリアランスとCcrとの関係については、いずれも有意の相関関係が認められ、腎外性排泄部分もかなり高いもの本剤の血中からの消失が腎機能に大きく依存していることが確認された。またCcrの低下に伴いAUCは増加し、両者間には双曲線の関係が認められ、 $t_{1/2}\beta$ と同様にCcr 30 ml/min前後から増加が顕著となった。

腎機能正常者の本剤の尿中への排泄は良好で、24時間までの尿中回収率は平均83.3%であり、本剤の主排泄経路が腎であることが確認された。尿中排泄量は腎機能の低下に伴い減少するが、Ccr 10 ml/minまでの腎機能低下例における減少は比較的軽度であった。これを尿中濃度でみると、投与後24時間までのCcr 10 ml/min以上の各groupにおける平均尿中濃度はいずれも70 μ g/ml以上であり、本剤の抗菌力からみて臨床的に薬効が期待できる濃度と考えられた。血中濃度とともに尿中濃度の長い持続性は本剤の特徴の1つといえよう。

ところで本剤が投与されたヒト尿中には、CTTとともにこれに同等の抗菌活性を有する互変異性体であるtautomerの存在が知られている。両者の分離定量はbioassayでは不可能で、HPLCにより可能であることより、尿中濃度はbioassayとともにHPLCでも測定した。その結果、bioassayによる値とHPLCにより得られたCTTとtautomerを合わせた値とはよく一致した。また尿中tautomerの存在比率は、腎障害程度と無関係に4~10%の範囲内ではばらついた。これは腎機能が低下して本剤の尿中排泄量は減少しても、換言すれば排泄量と無関係に尿中CTTはその大部分は変化せず、ごく一部が

tautomerに変化するものと考えられた。

以上、腎機能正常時および障害時の本剤の動態について検討し、腎機能低下に伴う動態の変化について述べた。CTTの特徴の1つはその長い $t_{1/2}$ にあるが、腎機能低下に伴う延長は他の同系抗生剤に比しむしろ軽度と考えられた。またその延長はCcr 30ml/min前後までは軽度であることより、本剤の安全性²⁾をも考慮すると必ずしも投与方法の調節の必要はないが、それ以下では k_{el} 、 $t_{1/2}$ を指標とした投与方法の調節^{18~21)}が必要と考えられた。

最後に血液透析患者5例について、本剤の血清中濃度が血液透析により受ける影響をcross-over法にて検討した。5時間の血液透析により $t_{1/2}\beta$ は約40%短縮し、血液透析による除去効果が認められた。

文 献

- 1) 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
- 2) 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) TACHIBANA, A.; M. KOMIYA, Y. KIKUCHI, K. YANO & K. MASHIMO: Pharmacological studies on YM09330, a new parenteral 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. 273~275, 1980
- 4) METZLER, C. M.; G. R. ELFRING & A. J. MCEVEN: A package of computer programs for pharmacokinetic modeling. *Biometrics* 130: 560~563, 1974
- 5) GIBALDI, M. & D. PERRIER: *Pharmacokinetics*, pp. 45~96, J. SWARBRICK (ed), *Drugs and Pharmaceutical Sciences*, vol. I. Marcel Dekker, New York, 1975
- 6) NIGHTINGALE, C. H.; D. S. GREENE & R. QUINTILIANI: *Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics.* *J. Pharm. Sci.* 64: 1899~1927, 1975
- 7) OHKAWA, M. & K. KURODA: Pharmacokinetics of ceftazidime in patients with normal and impaired renal function. *Chemotherapy (Switzerland)* 26: 242~247, 1980
- 8) OHKAWA, M.; M. ORITO, T. SUGATA, M. SHIMAMURA, M. SAWAKI, E. NAKASHITA, K. KURODA & K. SASHIHARA: Pharmacokinetics of cefmetazole in normal subjects and in patients with impaired renal function. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 18: 386~389, 1980

- 9) 大川光央, 竹前克朗, 岡所 明, 平野章治, 中下英之助, 内藤克輔, 黒田恭一: 緑膿菌による複雑性尿路感染症に対するCefsulodin (SCE-129)の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27(S-2): 317~324, 1979
- 10) 大川光央, 川口正一, 折戸松男, 岡所 明, 平野章治, 黒田恭一: 尿路性器感染症に対するCefamandoleの基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27(S-5): 469~475, 1979
- 11) 大川光央, 菅田敏明, 岡所 明, 黒田恭一, 宮城徹三郎, 佐藤 隆: 腎機能障害時におけるCeftizoxime(CZX)の血清中および尿中排泄動態に関する研究。Chemotherapy 28(S-5): 706~713, 1980
- 12) 大川光央, 岡所 明, 平野章治, 田谷 正, 黒田恭一: 腎機能障害時におけるCefotiamの血中および排泄動態に関する研究。Chemotherapy 27: 712~719, 1979
- 13) 大川光央, 他: 腎機能障害時におけるCefotaximeの動態および代謝に関する研究。Chemotherapy 29: 589~597, 1981
- 14) CRAIG, W. A. ; P. G. WELLING, T. C. JACKSON & C. M. KUNIN : Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency. J. Infect. Dis. 128(Suppl.): S 347~S 357, 1973
- 15) LEVISON, M. E. ; S. P. LEVISON, K. RIES & D. KAYE : Pharmacology of cefazolin in patients with normal and abnormal renal function. J. Infect. Dis. 128 (Suppl.): S 354~S 357, 1978
- 16) DETTLI, L. ; S. SPRING & S. RYTER Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. Acta Pharmacol. Toxicol. 29(Suppl.): 211~224, 1970
- 17) BRICKER, N. S. ; P. A. F. MORRIN & S. W. KIME, JR. . The pathologic physiology of chronic Bright's disease. Am. J. Med. 28 : 77~98, 1960
- 18) DETTLI, L. : Elimination kinetics and drug dosage in renal insufficiency patients. Triangle 14 117~123, 1975
- 19) DETTLI, L. : Elimination kinetics and dosage of drugs in patients with renal disease, EDTA 13 : 603~611, 1976
- 20) KUNIN, C. M. : A guide to use of antibiotics in patients with renal disease. A table of recommended doses and factors governing serum levels. Ann. Intern. Med. 67 : 151~158, 1967
- 21) WELLING, P. G. & W. A. CRAIG : Pharmacokinetics in disease state modifying renal function; p. 173. L. A. Benet (ed.), The effect of disease states on drug pharmacokinetics. Academy of Pharmaceutical Sciences, American Pharmaceutical Association, Washington, D. C., 1976

PHARMACOKINETICS OF CEFOTETAN (YM09330) IN HEALTHY
VOLUNTEERS AND PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY

MITSUO OHKAWA, SHUJI TOKUNAGA, ISAMU MOTOI, RYOCHU SHODA,
AKIYOSHI IKEDA, TOSHIKI SUGATA, MASARU SAWAKI, MASAYOSHI SHIMAMURA,
EINOSUKE NAKASHITA and KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Prof. K. KURODA)

IKUO MIKAWA and SHOJI HIRANO

Department of Urology, Koseiren Takaoka General Hospital

(Director: Dr. I. MIKAWA)

CHIAKI NANGO and AKIRA OKASHO

Department of Urology, Fukui Red Cross Hospital

(Director: Dr. C. NANGO)

The pharmacokinetics of cefotetan (CTT, YM09330), a new parenteral semi-synthetic cephamycin antibiotic, were studied in 8 healthy volunteers and 41 patients with renal insufficiency after a single 500 mg intravenous administration. Serum concentrations of cefotetan were determined by paper disc method using *E. coli* NIHJ as the test organism, and urinary concentrations of cefotetan by both the bioassay and high pressure liquid chromatography. Pharmacokinetic parameters for cefotetan immediately after administration were approximately 150 ~ 180 $\mu\text{g/ml}$ in all subjects regardless of their renal functions. However, the serum concentrations during β -phase increased in patients parallel with the degree of renal impairment. The mean serum half-life (β) and the mean serum concentration at 8 hours after dosing were 3.0 hours and 8.3 $\mu\text{g/ml}$ in the normal subjects as compared with 12.6 hours and 43.9 $\mu\text{g/ml}$ in the patients with creatinine clearance of <10 ml/min. There were significant linear correlations between the creatinine clearance and the elimination rate constant and β -phase rate constant of cefotetan ($p < 0.0001$, respectively). The mean cumulative urinary recovery of the administered dose in the 24-hour urine was 83.3% in the normal subjects. As renal function declined, the urinary excretion decreased. It is suggested that lower doses or longer intervals should be employed according to the creatinine clearance in patients with renal insufficiency.