

Cefotetan (YM09330) に関する研究

国井乙彦・小松 喬・渡部迪男・岩田滉一郎・西谷 肇

国本雅也・谷 憲三郎・森下和広・三輪史朗

東京大学医科学研究所内科

江里口正純・武田泰隆

東京大学医科学研究所外科

深谷一太

東芝林間病院

要 旨

新しい Cephamycin 系抗生物質 Cefotetan (CTT, YM09330) について検討した。

Cefotetan は臨床材料から分離した *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter* 等に対しすぐれた抗菌力を示し、多くの菌株に対し CEZ より低い MIC を示した。

この抗生物質はアルカリ性および Mg^{2+} の存在などの条件により互変異性体 (tautomer) に変わるが、高速液体クロマトグラフィにより両物質の分離定量が可能である。

本剤の生体試料 (血清, 胆汁, 尿) 中の濃度を生物学的および高速液体クロマトグラフィにより測定し、胆汁, 尿では両法による測定値の間には良好な相関が得られた。しかし血清については良好な相関が得られず今後なお改善すべき点が残されている。

本剤を健常ラットに 40mg/kg 筋注した時の血中濃度は 1 時間値平均 49.3 μ g/ml で以後漸減し、胆汁および尿中に高濃度に排泄された。4 時間までの胆汁中回収率は約 80% ときわめて高く、これとは別に行った尿中回収率は 6 時間までで約 50%, 24 時間で約 67% であった。

健常成人ボランティアの本剤 1 g 静注後 2 時間尿では、1 例を除いては tautomer は 3.0~9.9% を占めるに過ぎなかった。

閉塞性黄疸の症例に本剤を 0.5g および 1.0g 静注時の胆汁内濃度はそれぞれ最高 13.7 : 30.9 μ g/ml に達し、尿中濃度最高 590 : 1,721.9 μ g/ml, 6 時間尿中回収率は 51.2 : 49.4% であった。

臨床的には 5 例に本剤を投与し、著効, 有効各 1 例, やや有効 2 例, 判定不能 1 例で、1 例において、本剤によるものか否か断定はできなかったが S-GOT, S-GPT, Al-P の上昇がみられた。そのほか本剤によると思われる副作用は特に認められなかった。

序 文

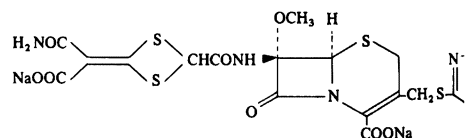
Cefotetan (CTT, YM09330) はわが国の山之内製薬株式会社の研究陣により開発された Cephamycin 系抗生物質で Fig. 1 のごとき構造式を有している¹⁾。

この抗生物質は従来の Cephamycin 系抗生物質に比べて、インドール陽性の *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等のグラム陰性桿菌にすぐれた抗菌力を有し¹⁾、血中濃度の持続時間が長く、ヒトに静注したときの血中半減期が約 3 時間で、従来の β -Lactam 系薬剤の中で最も持続的である²⁾ことが特徴とされている。

本抗生物質について、基礎的、臨床的に若干の検討を行っ

たのでその成績を報告する。

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



Molecular formula (Molecular weight)
C₁₇H₁₅N₇Na₂O₄S₄ (619.57)

基礎的検討

1. 実験方法

1) 感受性検査

当院において臨床材料から分離された *E. coli* 38株, *Klebsiella* 12株, *Proteus* 9株, *Serratia* 4株, *Enterobacter* 1株, *Citrobacter* 1株, *P. aeruginosa* 21株合計86株の菌について, 日本化学療法学会標準法に準じて, 本剤のMICを測定した。これらの細菌のブイオン1夜培養原液と100倍希釈液について測定し, なおCEZについても同様に同時に測定し相互の比較も行った。

2) 吸収, 排泄, 体液内濃度測定法

a) 生物学的測定法

E. coli NIHJ株を検定菌とする薄層寒天平板カップ法またはpaper disc法を用いた。標準曲線は1/15M 磷酸塩緩衝液(pH=7.0)を用いた希釈液で作製した。血清は採血後4℃下に遠心分離し, 4℃または凍結保存し, 尿, 胆汁も同様の条件下に保存し可及的に速やかに(1~2日以内), 適宜希釈して測定した。

b) 高速液体クロマトグラフィ(HPLC)

血清は採血分離後10%TCAを同量または2倍量加え攪拌後3,000rpm 20分遠心上清を4℃または-20℃に保存した。

尿, 胆汁は採取後4℃または-20℃に保存し1週間以内に測定した。なお尿, 胆汁は測定時蒸留水で適宜希釈した。高速液体クロマトグラフィの条件はTable 1に示すとおりである。標準溶液としては, CTTは1/15M 磷酸塩緩衝液(pH=7.0)に溶解し, 互変異性体は超音波を用い蒸留水に溶解したものをを用いた。

Table 1 Method of HPLC-assay of CTT and its tautomer

Apparatus	: ALC/GPC-204 (Waters)	
Column	: μ Bondapak C ₁₈	
Mobile phase	: 0.1M NaH ₂ PO ₄	88
	(pH = 3.0 by 10% H ₃ PO ₄):	
	CH ₃ CN	12
Detector	: Uvidec-100 II	280 nm
Flow rate	: 1 ml/min	
Chart speed	: 5 mm/min	
Temperature	: Room temperature	

Standard solution :

CTT : Dissolved in 1/15 M phosphate buffer solution (pH = 7.0)

Tautomer : Dissolved in distilled water (by sonication)

Urine : Diluted with distilled water

Serum : Mix with same volume or two times volume of 10% TCA and centrifuged 3,000 rpm, 20 min

Bile : Diluted with distilled water

2. 実験成績

1) 感受性

ブイオン1夜培養原液(1×)とその100倍希釈液(100×)をそれぞれ接種したときの感受性試験の成績はTable 2, 3に示すとおりである。

E. coli(38株)では原液のMICは0.2~>100 μ g/mlに分布し, ピークは不明瞭であるが, 0.4~3.2 μ g/ml附近にあり, 100 μ g/ml以上のものが9株認められた。100倍希釈液のMICは0.05~>100 μ g/mlに分布し, ピークは1.6 μ g/mlにあり, 原液に比し1~2段階低いMICを示すものが多かった。しかし100 μ g/ml以上のものが7株あった。

Klebsiella(12株)のMICは原液接種で0.4~>100 μ g/ml, 100倍希釈液接種で0.1~50 μ g/mlの分布を示し, 100倍希釈の方が1~2段階低いMICを示す株が多かった。*Proteus*(9株)では原液, 100倍希釈液ともに0.8~>100 μ g/mlの分布を示したが, 100倍希釈液の方が低いMICを示した株が多くみられた。

Serratia(4株)は原液では3.2~>100 μ g/ml, 100倍希釈液では1.6~6.4 μ g/mlに分布し, *Enterobacter*(1株)は原液のMICが12.5 μ g/mlで, 100倍希釈液は0.8 μ g/mlであった。*Citrobacter*(1株)は原液, 100倍希釈液ともに50 μ g/mlであった。

これらの菌株に対する本剤とCEZのMIC相関はFig. 2, 3, 4に示すとおりで, *P. aeruginosa*以外の大多数の菌株において本剤の方がCEZより1~数段階低いMICを示している。

なお*P. aeruginosa*(21株)に対する本剤およびCEZのMICはほとんど大部分の株において, 原液, 100倍希釈液ともに100 μ g/ml以上であった。

2) 吸収・排泄

i) 高速液体クロマトグラフィ(HPLC)によるCTTおよびその互変異性体の測定

CTTはアルカリ性(pH=9)およびMg²⁺の存在下では互変異性体(tautomer)に変化することが知られている²⁾。そこでHPLCによって, 両者の分離定量を試みた。

CTTのHPLCによるクロマトグラムはFig. 5に示すごとくで, CTT溶液(500 μ g/ml)とtautomer溶液(300 μ g/ml)の等量混合液のクロマトグラムはFig. 6に示すとおりで両者のピークは分れて出現しCTTのretention timeは8分, tautomerのそれは約10分で両者の分離定量が可能であると考えられた。

ii) 生物学的測定値とHPLC測定値の比較

本剤のtautomerの抗菌活性は本剤自身のそれとほとんど同じであるとされている²⁾。そこで, 本剤を健常ラッ

Table 2 Comparison of the antibacterial activities of CTT and CEZ against clinical isolates

		<i>E. coli</i> 38 strains												
		MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	>100
CTT	1x			1	5	4	4	5	2		4	4		9
CTT	100x		1	3	3	4	5	7	6	2				7
CEZ	1x							4	1		3	10	3	2
CEZ	100x						7	4		5	6	5		11

		<i>Klebsiella</i> 12 strains											
		MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	>100			
CTT	1x			3	1	1	3	1				2	1
CTT	100x		3		1	2	2	1			1		
CEZ	1x						1	3	1	1		1	5
CEZ	100x					3	1	1	1	1	2		3

Table 3 Comparison of the antibacterial activities of CTT and CEZ against clinical isolates

		<i>Proteus</i> 9 strains								
		MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
		0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	>100
CTT	1x	1	2	2			1			3
CTT	100x	3	4							2
CEZ	1x						1	2		6
CEZ	100x					2	1			6

		<i>Serratia</i> 4 strains			
		MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		0.8	1.6	3.2	>100
CTT	1x			1	2
CTT	100x		2	1	1
CEZ	1x				1
CEZ	100x				2

Fig. 2 Correlogram between MICs of CTT and CEZ

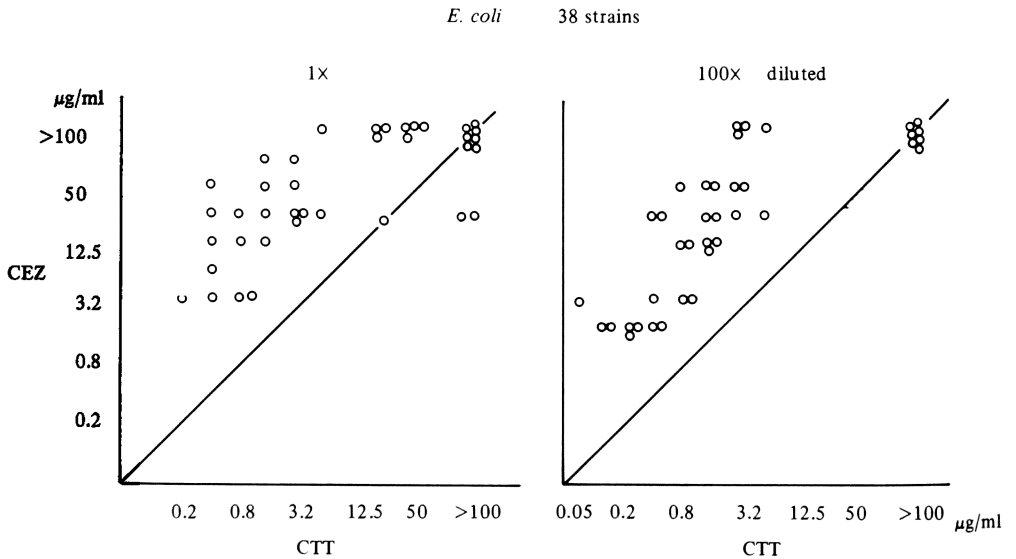


Fig. 3 Correlogram between MICs of CTT and CEZ

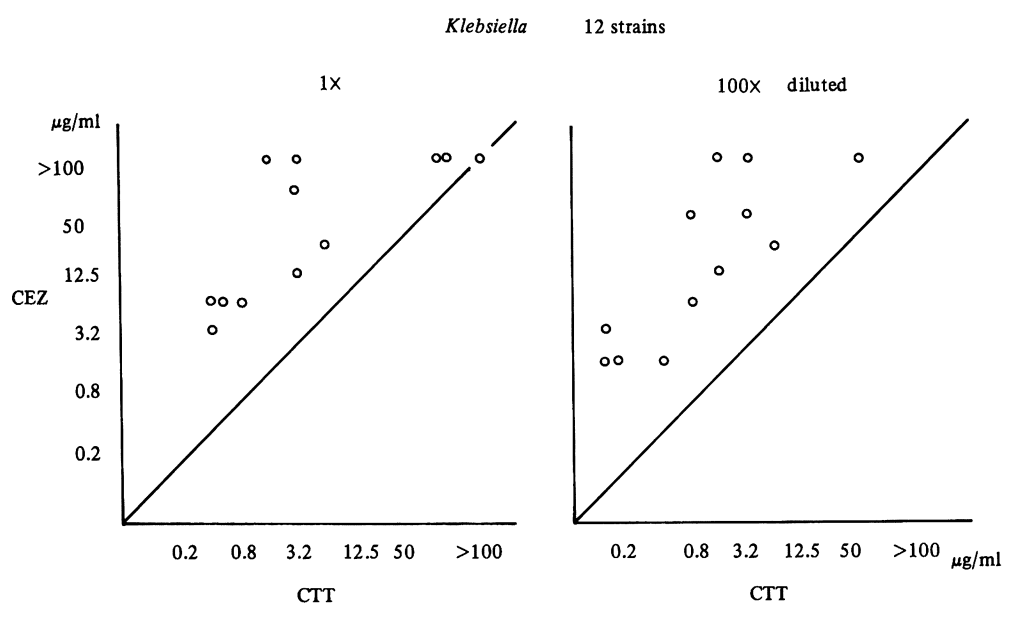


Fig. 4 Correlogram between MICs of CTT and CEZ

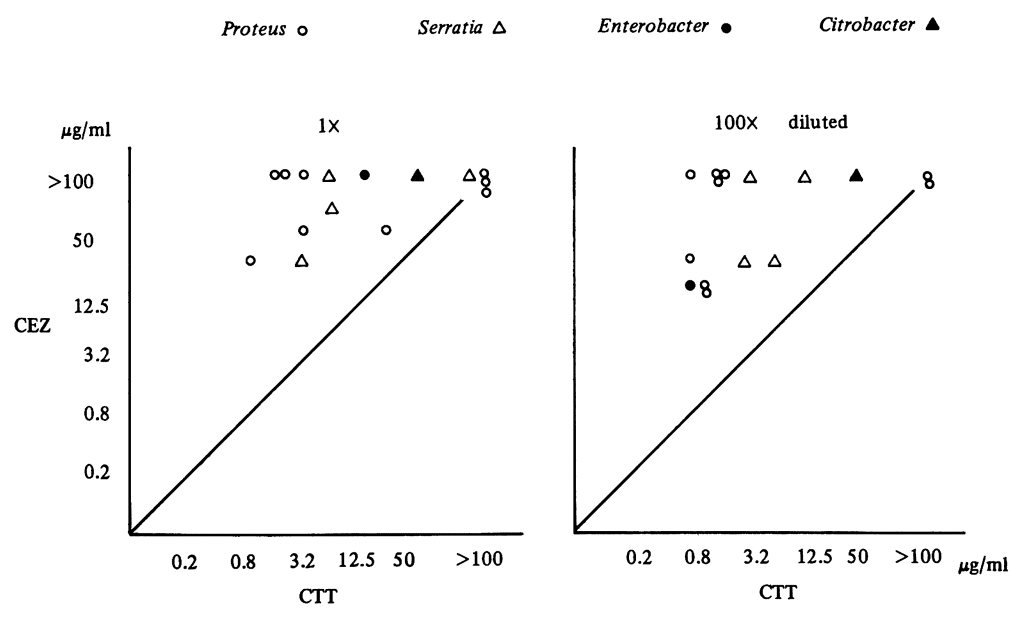


Fig. 5 Chromatogram of CTT

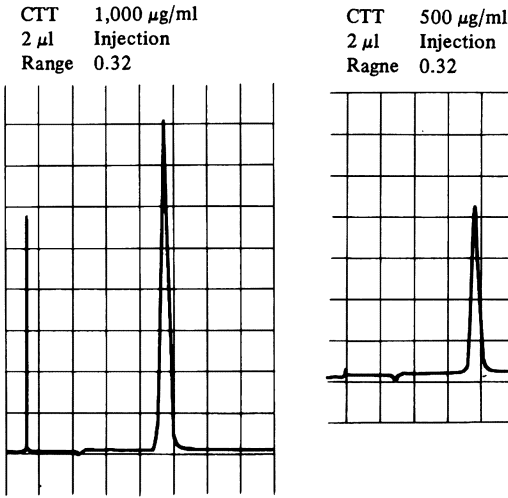
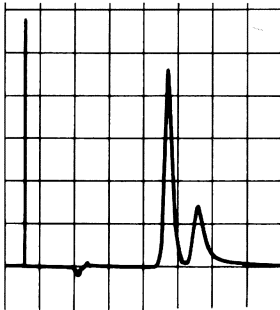


Fig. 6 Chromatogram of CTT and tautomer

CTT 500 $\mu\text{g/ml}$: Tautomer 300 $\mu\text{g/ml}$
 1 : 1
 10 μl Injection
 Range 0.64



トに 40mg/kg 筋注後採取した血清, 尿, 胆汁の sample について, CTT としての濃度を生物学的に測定した値と HPLC による CTT+tautomer の濃度との相関を検討してみた。その成績は Fig. 7, 8 に示したごとくである。尿と胆汁については相関係数が 0.996, 0.899 とかなりよい相関がみられたが, 血清についてはかなりバラツキがみられあまりよい相関は得られなかった。

iii) ラットの血中濃度, 胆汁および尿中排泄

Wistar 系雄ラットに CTT を 40mg/kg 筋注した時の血中濃度, 胆汁および尿中排泄を測定した。生物学的測定による成績は Fig. 9 に示したごとくで血中濃度は 1 時間値 49.3, 2 時間値 29.2, 4 時間値 21.6 $\mu\text{g/ml}$ で, 他の Cephalosporin 系抗生剤に比して, 血中濃度が高く, 長く維持されている。胆汁にも高濃度に排泄され,

Fig. 7 Linear regression of CTT and tautomer concentrations in rats' urine samples determined by assay and bioassay

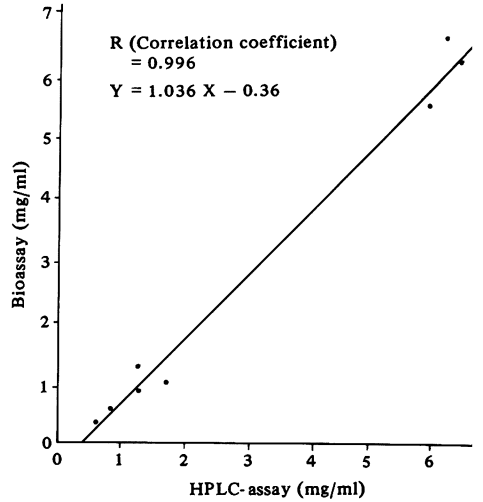
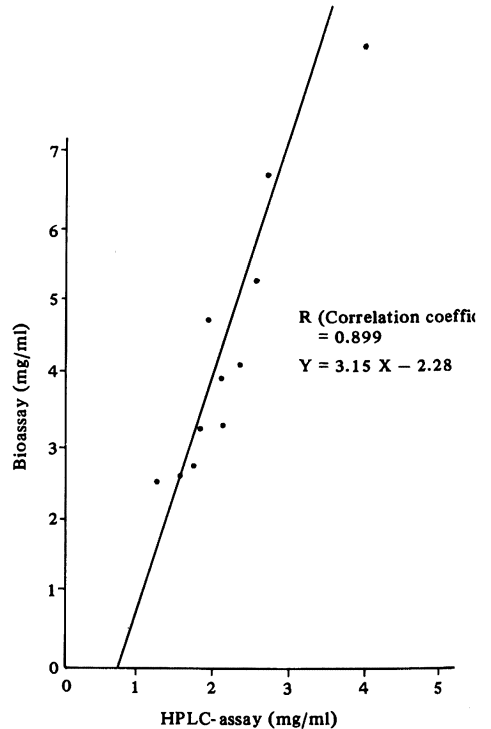


Fig. 8 Linear regression of CTT and tautomer concentrations in rats' bile samples determined by HPLC and bioassay



4 時間までの回収率が約 80% ときわめて高い。これ別に行った実験で尿中排泄も良好で 6 時間で約 50% 時間で約 67% の回収率を示している。

iv) ヒトの血中濃度, 胆汁および尿中排泄

健康成人男子 volunteer 3 例に CTT 1g 静注後 3 ~ 4 時間尿の HPLC クロマトグラムを Fig. 10 に示す。いずれも本体のほかにはわずかの tautomer が認められる。

健康成人男子 volunteer 4 例に本剤 1g を 12 時間間隔で静注しその 5 回目の静注後 2 時間尿について生物学的測定と HPLC 測定による尿中濃度, tautomer/CTT + tautomer の濃度比および尿中回収率を Table 4 に示した。

CTT は平均 $1,448.2 \mu\text{g/ml}$, CTT + tautomer として $1,632.3 \mu\text{g/ml}$ と尿中に高濃度に排泄され, 1 例を除いては tautomer はそのうち数% を占めるに過ぎなかった。2 時間までの尿中回収率は生物学的測定では CTT として 31.3%, HPLC 測定では CTT 27.9% tautomer 2.0% 計 29.9% を示した。

Fig. 9 Serum levels, biliary and urinary excretions of CTT in rats (40 mg/kg, i.m.) Bioassay

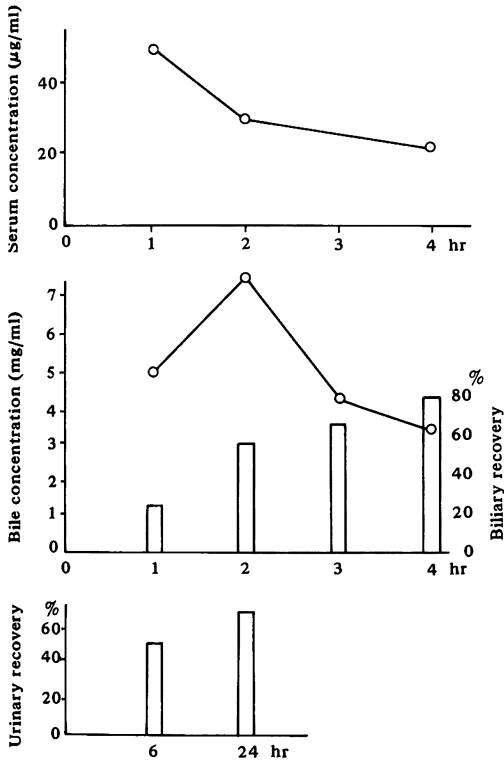


Fig. 10 HPLC of urine (3 ~ 4 hr), CTT 1 g i.v. 10 μl Injection, Flow rate 1 ml/min, Range 1.28, Chart speed 5 mm/min

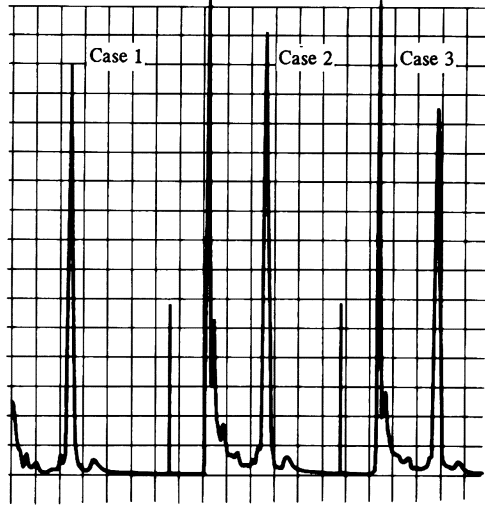


Table 4 Urinary excretion of CTT after repeated administration of 1 g at an interval of 12 hours for 6 days to healthy volunteers

(5th injection)
0 ~ 2 hours

Volunteers	Bioassay	HPLC			
		CTT	Tautomer (T)	CTT+T	T/CTT+T
1 (N)	1,765.1 μg/ml	2,512.8 μg/ml	78 μg/ml	2,590.8 μg/ml	3.0%
2 (S)	681.7	402.6	155.8	558.4	27.9
3 (I)	1,963.8	2,512.8	155.8	2,668.6	5.8
4 (H)	1,382.3	641	70.2	711.2	9.9
Mean	1,448.2			1,632.3	11.7
		Urinary recovery		Volume	
1 (N)	30.0%	42.7%	1.3%	170 ml	
2 (S)	6.1	3.6	1.4	90	
3 (I)	29.5	37.7	2.3	150	
4 (H)	59.4	27.6	3.0	430	
Mean	31.3	27.9	2.0		

Table 5には閉塞性黄疸の症例(74才女性)にPTCD施行後本剤0.5gおよび7日の間隔をおいて1.0gそれぞれ静注した時の血中濃度,胆汁,尿中排泄を示した。この症例の肝機能, BUN, creatinineなどもTable 5に示したとおりである。

本剤は0.5g静注でも血中濃度は比較的高くかつ長く維持されており,また4時間までの比較では0.5gよりも

1g静注の方が,胆汁および尿中の濃度,回収率ともに高値を示している。本症例のような胆道閉塞性障害の例でも胆汁内濃度はかなりの高値を示し,胆道感染症に対しても治療効果が期待できるものと考えられる。

臨床成績

当院に入院中の患者5例に本剤,0.5~2gを1日2回

Table 5 Serum level, biliary and urinary excretions after administration of CTT
K.K. 74 y female Obstructive jaundice 141.6 cm, 37 kg
(GOT 36, GPT 30, Al-P 12.0, LDH 200, LAP 203, ZTT 3.1,
γ-GTP 44, TP 5.6, T-B 4.1, D 3.3, I 0.8, BUN 11.4, Cr. 0.6)

0.5 g i.v.

	Serum level				
	1/2	1	2	6 (Hr)	
	40.6	43.8	29.4	9.9 (μg/ml)	
	Hr	Concn.	Volume	Recovery	Cumulat.
Bile	0~2	4.8 μg/ml	9.2 ml	0.0088%	
	2~4	13.7	6.8	0.019	0.0278%
	4~16	9.1	58.6	0.107	0.1348
Urine	0~2	361.7	360	26.0	
	2~4	590.0	105	12.4	38.4
	4~6	400.2	160	12.8	51.2

1.0 g i.v.

	Hr	Concn.	Volume	Recovery	Cumulat.
Bile	0~2	14.3 μg/ml	22.0 ml	0.031%	
	2~4	30.9	7.1	0.022	0.053%
	4~6	11.1	19.0	0.021	0.074
	6~8	8.9	13.0	0.012	0.086
Urine	0~1	1,421.6	160	22.7	
	1~2	1,721.9	95	16.4	39.1
	2~4	1,674.7	50	8.4	47.5
	4~6	383.2	50	1.9	49.4
	6~8	928.2	48	4.5	53.9

Table 6 Clinical results of CTT

Case	Age-Sex	Diagnosis Underlying disease	Isolated organism	Dose	Clinical effect	Adverse reaction
1 K.K.	52-M	Subphrenic abscess Gastric ca. Gastrectomy	<i>E. coli</i> → (-)	1 g × 2 × 11 d i.v. 1 × 1 × 11 irr.	Excellent	(-)
2 S.N.	62-F	Bronchopneumonia Hypertension Gastric polyp	<i>H. influenzae</i> → (-)	0.5 × 2 × 5 i.v.	Fair	(-)
3 K.N.	67-M	Pneumonia	<i>Klebsiella</i> → (-)	1 × 2 × 10 d.i.	Good	(-)
4 C.S.	68-F	Chr. bronchitis Pulmonary fibrosis		0.5 × 2 × 10 d.i.	Fair	(-)
5 Y.U.	40-M	Acute myeloblastic leukemia		2 × 2 × 7 i.v. 1 × 2 × 7 i.v.	Unknown	(-)

Table 7 Laboratory findings (1)

Case	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	Eosino. (%)	CRP	ESR (mm/1 h)
1 K.K.	B	451	14.4	12,600	2.0	70
	A	465	15.1	13,000	2.0	76
2 S.N.	B	401	14.4	13,500	1.0	52
	A	405	14.4	5,500	8.0	23
3 K.N.	B	387	12.6	9,000	3.0	78
	A	425	13.8	5,800	1.0	15
4 C.S.	B	374	12.4	7,800		
	A	349	10.2	6,600		
5 Y.U.	B	194	6.0	1,300	0	110
	A	201	6.4	700	0	50

B: Before therapy A: After therapy

Table 8 Laboratory findings (2)

Case	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creatinine	
1 K.K.	B	38	36	24.1	17.7	1.2
	D	85	130	36.0	9.9	1.0
	A	58	100	33.2		
2 S.N.	B	17	13	6.6	11.1	0.9
	A	17	14	4.6	12.0	0.9
3 K.N.	B	34	30	9.4	23.0	1.3
	A	21	25	6.8	15.3	1.0
4 C.S.	B	16	10	7.7	27.2	0.9
	A	20	6	5.5	9.6	1.0
5 Y.U.	B	14	33	5.3	12.9	0.7
	A	18	45	7.1	13.8	0.9

D: During therapy

静注または点滴静注 5～14日間使用した。症例は胃癌で胃切除後横隔膜下膿瘍を起こした1例、気管支肺炎1例、肺炎1例、肺線維症に合併した慢性気管支炎1例と、急性骨髄性白血病で高熱持続し、他の抗生剤が無効で、感染症の合併が疑われたが確定診断に至らなかった1例である。各症例の概要は Table 6 に示した。臨床効果は著効1例、有効1例、やや有効2例、効果判定不能1例であった。本剤投与前後の臨床検査成績は Table 7, 8 に示すごとくで症例 No. 1 でトランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼの軽度上昇をみた以外には、臨床症状および検査所見上とくに本剤によると思われる副作用は認められなかった。

以下に著効例(症例 No. 1)を提示する(Fig. 11)。

症例1: 52才, 男, 胃癌で胃切除術後横隔膜下膿瘍を併発した。再度開腹しドレーンを設置したがその時の膿より *E. coli* を培養証明, 38～39℃の発熱が持続し, 白血球増多(12,600/mm³)赤沈促進(70mm/1hr)等がみられ

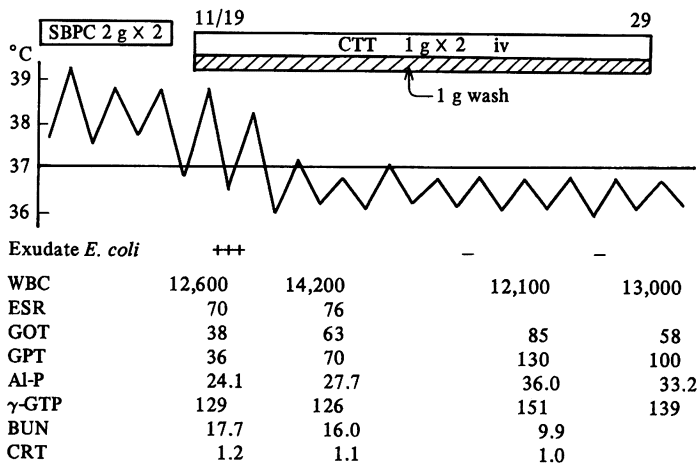
た。最初 SBPC 1日 4g の投与を行ったが症状の改善はみられず, CTT の1回 1g 1日 2回静注および1日1回 1g でドレーン洗滌を行った。投与開始後2日目より下熱しはじめ, 4日目には平熱となり *E. coli* は消失した。本剤を11日間使用し, 諸症状の改善がみられたが, 白血球数, 赤沈の著しい改善はその時点ではみられなかった。GOT, GPT, Al-P の上昇がみられたが, 本症例においては胃癌の肝転移も完全には否定できず, これは本剤によるものと断定することはできない。それ以外にはとくに本剤によると思われる副作用は認められなかった。

考察およびまとめ

本剤は臨床材料より分離された *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 等の大部分の菌株に対し CEZ よりも 1～数段階低い MIC を示しており, これらの菌による感染症に臨床効果が期待される。本剤は 7-ACA (7-aminocephalosporanic acid) の 7 位に methoxy 基を持つ Cephamycin 系新抗生物質で cephalosporinase に対する抵抗力が強く, そのために CEZ よりも強い抗菌力を示すものと考えられる。ただし本剤も CEZ と同様に *P. aeruginosa* に対しては MIC が高く無効である。

本剤の吸収, 排泄, 体内分布等の体内動態を検討するに際し, 本剤はアルカリ性の pH, Mg²⁺ の存在などの条件によって tautomer に変ることが知られているのでこれらの HPLC による分離定量が可能か否かを検討し, 可能であることが明らかになった。本剤の生物学的測定値は, 本剤と tautomer の抗菌力がほとんど同じであることから両者の合計の値を近似的に示していると考えられる。そこで, さらに本剤の生物学的測定値と HPLC による測定値を同一生体試料について比較検討を試みた。血清については抽出法, 前処理, 保存法等の問題があり, 余り

Fig. 11 K.K., 52 y, Male, Subphrenic abscess (Gastric cancer)



よい相関が得られなかったが、これは上記諸条件を考慮して今後改善すべき余地があると考えられる。尿、胆汁についても同様の問題は残ると思われるが両測定値の間には比較的良い相関が得られ、HPLC法も測定法として十分使用できるものと考えられる。

ただし tautomer への変化が、保存中におこる可能性があるのでできるだけ検体採取後速やかに測定すること、やむを得ず保存する時は希釈後凍結保存し、できる限り短期間に止めるなどの配慮が必要であると思われる。

本剤はラットでは血中濃度は高く長く維持され、尿、胆汁中にも高濃度に排泄される。

健康成人 volunteer の尿中には tautomer としては高々数%検出されたに過ぎず、抗菌活性の大部分は CTT 本体によるものと考えられる。

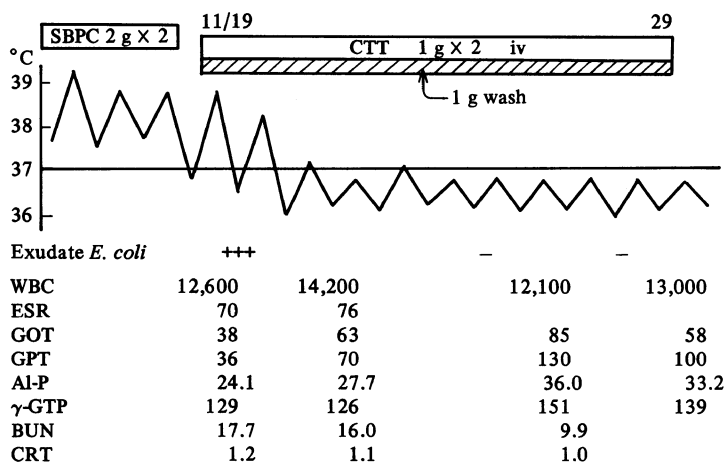
閉塞性黄疸の症例でも胆汁中にかなりの濃度に排泄され、胆道感染症に対しても使用効果が期待されるであろう。その際 0.5g よりも 1g 静注の方が胆汁、尿ともに高濃度に排泄された。

臨床的に 5 例に使用し著効、有効各 1 例、やや有効 2 例、判定不能 1 例であった。1 例で GOT, GPT, Al-P の上昇をみたがこの例では胃癌の肝転移の可能性も否定できず本剤によるものと断定はできない。そのほかには特別本剤によると思われる副作用は認められなかった。

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) TACHIBANA, A.; M. KOMIYA, Y. KIKUCHI, K. YANO & K. MASHIMO: Pharmacological studies on YM09330, a new parenteral cephamycin derivative. *ibid. vol. 1, pp. 273-275, 1980*

Fig. 11 K.K., 52 y, Male, Subphrenic abscess (Gastric cancer)



よい相関が得られなかったが、これは上記諸条件を考慮して今後改善すべき余地があると考えられる。尿、胆汁についても同様の問題は残ると思われるが両測定値の間には比較的良好な相関が得られ、HPLC法も測定法として十分使用できるものと考えられる。

ただし tautomer への変化が、保存中におこる可能性があるのでできるだけ検体採取後速やかに測定すること、やむを得ず保存する時は希釈後凍結保存し、できる限り短期間に止めるなどの配慮が必要であると思われる。

本剤はラットでは血中濃度は高く長く維持され、尿、胆汁中にも高濃度に排泄される。

健康成人 volunteer の尿中には tautomer としては高々数%検出されたに過ぎず、抗菌活性の大部分は CTT 本体によるものと考えられる。

閉塞性黄疸の症例でも胆汁中にかなりの濃度に排泄され、胆道感染症に対しても使用効果が期待されるであろう。その際 0.5g よりも 1g 静注の方が胆汁、尿ともに高濃度に排泄された。

臨床的に 5 例に使用し著効、有効各 1 例、やや有効 2 例、判定不能 1 例であった。1 例で GOT, GPT, Al-P の上昇をみたがこの例では胃癌の肝転移の可能性も否定できず本剤によるものと断定はできない。そのほかには特別本剤によると思われる副作用は認められなかった。

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) TACHIBANA, A.; M. KOMIYA, Y. KIKUCHI, K. YANO & K. MASHIMO: Pharmacological studies on YM09330, a new parenteral cephamycin derivative. *ibid.* vol. 1, pp. 273-275, 1980

STUDIES ON CEFOTETAN (YM09330)

OTOHIKO KUNII, TAKASHI KOMATSU, MICHIO WATANABE,
KOHICHIRO IWATA, HAJIME NISHIYA, MASAYA KUNIMOTO,
KENZABURO TANI, KAZUHIRO MORISHITA and SHIRO MIWA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

MASAZUMI ERIGUCHI and YASUTAKA TAKEDA

Department of Surgery, Institute of Medical Science, University of Tokyo

KAZUFUTO FUKAYA

Toshiba Rinkan Hospital

Cefotetan (CTT, YM09330) showed favorable antibacterial activities against clinically isolated *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* and *Enterobacter* and gave better MICs than those of CEZ.

Cefotetan showed tautomerization under basic condition and in the presence of Mg^{2+} ion, and cefotetan and its tautomer can be separated by HPLC (High Performance Liquid Chromatography) and quantitatively determined.

The concentration of cefotetan in the serum, bile and urine were measured by bioassay and HPLC, and the obtained each results in bile and urine showed good correlation. But on the results in serum, no sufficient correlation could be found.

Cefotetan was administered intramuscularly to normal rat at a dose of 40 mg/kg. The mean blood concentration after one hour was 49.3 $\mu\text{g/ml}$ and gradually decreased later. Cefotetan was excreted in bile and urine in high concentrations; the recovery rate in bile up to 4 hours was about 80% and in the other experiment urinary excretion up to 6 hours was about 50% and up to 24 hours was about 67%.

In healthy volunteers, the concentration of the tautomer in the urine up to 2 hours with 1 g i.v. administration were only 3.0 ~ 9.9% except one case.

Cefotetan was administered to the case of obstructive jaundice at doses of 0.5 g and 1.0 g intravenously; the peak concentrations in bile reached 13.7 and 30.9 $\mu\text{g/ml}$ respectively and in urine were 590 and 1,721.9 $\mu\text{g/ml}$. The recovery rate in urine up to 6 hours were 51.2% and 49.4% respectively.

Cefotetan was administered to 5 patients and resulted each one case of excellent and good, two cases of fair and one case of undetermined. In one case the elevations of S-GOT, S-GPT and Al-P were found but it is doubtful whether these findings were caused by the drug or not. Other side effects were not found.