

Cefsulodin と Cefmenoxime の単独投与と同時投与の 薬動力学的検討

和田田裕人・津ヶ谷正行・平尾憲昭・蜂須賀祐介
安城厚生病院泌尿器科

(昭和 59 年 4 月 4 日受付)

腎機能正常な患者 5 名に CFS 1.0g, CMX 1.0g および CFS 1.0g と CMX 1.0g を 1 日間隔で投与し、血中濃度および尿中排泄を測定した。測定方法は CFS については HPLC 法、CMX については *P. mirabilis* ATCC 21100 を指示菌とする bioassay 法であり、また各薬剤単独投与および同時投与時における血中濃度の推移については two compartment open model により各種薬動力学的パラメーターを求めた。

1. CFS, CMX 単独投与：血中濃度は CFS, CMX 共に投与後 15 分に最高値を示し以後漸減し、それぞれの血中濃度半減期は 2.05 ± 0.73 , 0.97 ± 0.18 時間であり、投与後 8 時間までの尿中回収率は CFS : 85.4 ± 11.7 , CMX : $76.6 \pm 10.0\%$ であった。

2. CFS, CMX 同時投与：血中濃度は CFS, CMX 共に投与後 15 分に最高値を示し、以後漸減しそれぞれの血中濃度半減期は 1.69 ± 0.33 , 1.24 ± 0.33 時間であった。投与後 8 時間までの尿中回収率は CFS 83.3 ± 11.2 , CMX $85.3 \pm 9.1\%$ であった。

3. CFS と CMX を同時投与してもそれぞれの単独投与時の血中濃度および尿中排泄に差は認められなかった。

4. CFS, CMX 単独投与、同時投与でも副作用は認められなかった。

Cefsulodin (CFS), Cefmenoxime (CMX) 共に武田薬品工業株式会社にて研究・開発され近年市販された cephem 系抗生物質である。CFS は特異的に緑膿菌に強い抗菌力を示し、その他の菌に対しての抗菌力は弱く、CMX はいわゆる第 3 世代 cephem 系抗生物質で、緑膿菌以外のグラム陰性桿菌またブドウ球菌以外のグラム陽性菌に抗菌力を示す。この両剤の特質より、CFS と CMX の併用療法による臨床効果が緑膿菌との混合感染症において期待される。併用療法を行なうに際してはそのメリット、デメリットを十分に検討する必要がある^{1,2)}。

今回、その一つとして CFS と CMX の同時投与時における薬動力学的検討を単独投与時と比較検討したので報告する。

I. 対象および方法

試験に先立ち、患者に対して試験について説明し、同意の得られた当科入院中の男性患者 5 例を対象とした。年齢は 28~68 歳、Ccr は $70.5 \sim 132$ ml/min. と正常であった。全例ともに薬剤アレルギーの既往はなく、また CFS, CMX の皮内反応は陰性であった。

薬剤の投与方法は開始 2 日前より抗生物質の使用を中止し、i) CFS, ii) CMX, iii) CFS+CMX 同時投与の

順に 1 日間隔で投与した。CFS, CMX 共に市販品を用い各々 1.0g を生食水 20ml に溶解し、one shot 静注した。採血は投与前と投与後 15, 30, 60, 120, 240, 360 分に行ない、直ちに血清に分離し、測定に供するまで -30°C にて凍結保存した。採尿は No. 18 Foley's catheter を留置し、薬剤投与後 2 時間ごとに 8 時間まで採尿した。各時間毎の尿は充分攪拌し、その一部を測定に供するまで血清と同様に保存した。

CFS と CMX の血中および尿中濃度は Table 1, 2 に示したように、CFS は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法により³⁾、CMX は *P. mirabilis* ATCC 21100 による bioassay 法で測定した⁴⁾。なお、血中濃度は各症例ごとに two compartment open model で解析した。

II. 成績

血中濃度および尿中排泄の成績はそれぞれ Table 3, 4 に示した。Table 5 には CFS について得られた薬動力学的定数を、Table 6 には CMX に対するそれを単独投与、同時投与例別に示し、それぞれの平均血中濃度曲線を Fig. 1, 2 に示した。

1. CFS, CMX 単独投与

血中濃度は CFS, CMX 共に投与後 15 分に最高値 (CFS : 72.94 ± 21.55 $\mu\text{g/ml}$, CMX : 55.96 ± 3.28 $\mu\text{g/ml}$)

Table 1 HPLC assay for CFS

System	Waters ALC/GPC 204, WISP 710B
Column	Nucleosil 5C ₁₈ 4 mm×15cm
Solvent	0.05M Tetrabutylammonium- hydroxide in 0.05M-Acetate (pH4.6)-CH ₃ CN=80:20
Flow rate	0.8 ml/min
Detector	254nm 0.01AUFS
Standard	6~50µg/ml
Retention time	CFS: 4.7min

を示し、以後漸減した。CFS, CMX それぞれの血中濃度半減期 ($t_{1/2\beta}$) は 2.05 ± 0.73 時間, 0.97 ± 0.18 時間であった。また AUC は CFS, CMX それぞれ $118 \pm 21.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, $57.3 \pm 3.77 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

尿中濃度は CFS, CMX 共に 0~2 時間が最高値 (CFS: $2,140 \pm 1,068 \mu\text{g/ml}$, CMX: $2,267.8 \pm 9,488.8 \mu\text{g/ml}$) を示した。投与後 8 時間までの尿中回収率は CFS: $85.4 \pm 11.7\%$, CMX: $76.6 \pm 10.0\%$ であった。

2. CFS, CMX 同時投与

血中濃度は CFS, CMX 共に投与後 15 分に最高値

Table 2 Microbiological assay of CMX

Type	Agar well method
Test organism	<i>P. mirabilis</i> ATCC21100
Inoculum size	10^7 CFU/ml
Medium	DST agar(Oxoid), pH7.4
Diluent	0.1M-Phosphate, pH 7.0 or Moni-trol I
Standard curve	$0.3 \sim 5 \mu\text{g/ml}$
Incubation	16~20 hours, 34°C

を示し (CFS: $64.0 \pm 16.8 \mu\text{g/ml}$, CMX: $47.3 \pm 5.9 \mu\text{g/ml}$)、以後漸減した。血中濃度半減期 ($t_{1/2\beta}$) は CFS, CMX それぞれ 1.69 ± 0.33 時間, 1.24 ± 0.43 時間であった。また AUC は CFS, CMX それぞれ $116 \pm 35.3 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, $50.8 \pm 6.56 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

尿中濃度は 0~2 時間が最高値を示し (CFS: $1,580 \pm 614.2 \mu\text{g/ml}$, CMX: $2,335.6 \pm 829.2 \mu\text{g/ml}$)、投与後 8 時間までの尿中回収率は CFS: $83.3 \pm 11.2\%$, CMX: $85.3 \pm 9.1\%$ であった。

なお、血中濃度について検討した単独投与と同時投与での薬動学的定数について対応のある平均値の差の検討 (t 検定) を行なったが有意の差は認められなかつ

Table 3 Serum levels of CFS and CMX
(lg i.v. n=5 Cross-over method)

Single

No.	Name	Age	Sex	CFS ($\mu\text{g/ml}$)						CMX ($\mu\text{g/ml}$)					
				15min.	30min.	1hr.	2hr.	4hr.	6hr.	15min.	30min.	1hr.	2hr.	4hr.	6hr.
1	H. I.	68	M	71.7	60.3	31.0	18.0	5.7	2.7	55.0	30.6	16.8	6.4	1.4	0.4
2	T. T.	53	M	108.5	76.0	41.0	21.0	6.9	2.5	57.0	33.4	14.8	5.1	0.8	0.5
3	F. Y.	28	M	73.0	58.0	32.0	16.0	5.0	2.2	56.3	23.2	9.4	3.3	0.5	0.2
4	S. T.	41	M	55.0	43.0	26.5	13.0	5.1	3.2	57.2	31.7	17.0	5.2	1.0	0.2
5	S. K.	66	M	56.5	29.5	23.0	12.0	4.7	3.0	49.3	29.9	18.7	6.5	2.2	0.5
Mean \pm S.D.				72.94 ± 21.55	53.36 17.74	30.70 6.80	16.00 3.67	5.48 0.87	2.72 0.40	55.96 ± 3.28	29.76 3.90	15.34 3.60	5.30 1.29	1.18 0.66	0.36 0.15

Concomitant

No.	Name	Age	Sex	CFS ($\mu\text{g/ml}$)						CMX ($\mu\text{g/ml}$)					
				15min.	30min.	1hr.	2hr.	4hr.	6hr.	15min.	30min.	1hr.	2hr.	4hr.	6hr.
1	H. I.	68	M	81.0	63.0	44.5	24.0	11.0	5.6	52.4	34.4	19.2	4.6	1.6	0.4
2	T. T.	53	M	82.0	61.0	39.5	22.0	7.3	3.0	43.0	22.1	11.9	4.4	1.2	—
3	F. Y.	28	M	53.0	34.0	19.0	14.0	2.9	2.3	44.0	31.3	13.8	6.1	0.7	—
4	S. T.	41	M	59.5	40.5	29.0	17.8	6.1	2.8	55.0	34.6	17.7	5.7	1.1	0.3
5	S. K.	66	M	44.5	30.5	19.5	12.0	6.8	2.7	42.2	29.1	15.4	6.3	1.8	1.1
Mean \pm S.D.				64.00 ± 16.84	45.80 15.23	30.30 11.54	17.80 5.12	6.82 2.90	3.28 1.32	47.32 ± 5.93	30.30 5.12	15.60 2.93	5.42 0.87	1.28 0.43	0.63 0.44

Table 4 Urinary excretions of CFS and CMX
(1g i.v. n=5 Cross-over method)

Single

No	Name	Age	Sex	CFS					CMX					
				Urinary conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Excretion (mg)	0-2	2-4	4-6	6-8hr.	Excretion rate (0-8hr.)	0-2	2-4	4-6	6-8hr.
1	H. I.	68	M	Urinary conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Excretion (mg)	2,150 473.0	731.7 182.9	544.0 81.6	286.0 18.9	75.6%	2,238.8 626.8	286.6 52.8	67.0 14.0	43.6 11.0	70.5%
2	T. T.	53	M	Urinary conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Excretion (mg)	1,800 720.0	1,066.7 234.7	585.0 57.3	381.0 44.2	105.6%	2,940.0 690.9	307.0 89.0	167.8 19.8	21.1 4.6	80.4%
3	F. Y.	28	M	Urinary conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Excretion (mg)	3,950 592.5	1,366.7 157.2	340.0 54.4	210.5 37.9	84.2%	3,470.0 763.4	474.0 109.0	32.9 6.6	39.3 13.8	89.3%
4	S. T.	41	M	Urinary conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Excretion (mg)	1,600 547.2	431.3 148.4	222.5 51.6	177.0 49.6	79.7%	1,340.0 670.0	189.0 105.8	29.7 16.0	6.5 3.9	79.6%
5	S. K.	65	M	Urinary conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Excretion (mg)	1,200 480	724.7 202.9	216.0 69.0	197.0 69.0	82.1%	1,350.0 513.0	199.0 79.6	68.1 30.6	18.5 8.3	63.2%
Mean \pm S.D.				Urinary conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Excretion (mg)	2,140 $\pm 1,068$ 562.5 ± 100.9	864.2 160.9 185.2 35.0	381.5 174.8 62.8 12.4	250.2 84.0 43.9 18.2	85.4 $\pm 11.7\%$	2,267.8 ± 948.8 672.8 ± 92.5	291.1 114.7 87.2 22.7	72.5 15.4 17.4 8.8	25.8 15.4 8.3 4.2	76.6 $\pm 10.0\%$

Concomitant

No	Name	Age	Sex	CFS					CMX					
				Urinary conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Excretion (mg)	0-2	2-4	4-6	6-8hr.	Excretion rate (0-8hr.)	0-2	2-4	4-6	6-8hr.
1	H. I.	68	M	Urinary conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Excretion (mg)	1,633.3 571.7	1,133.3 181.3	659.5 98.9	367.0 58.7	91.1%	2,507.4 864.8	539.2 86.2	171.4 25.8	75.6 12.0	98.9%
2	T. T.	53	M	Urinary conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Excretion (mg)	1,950 565.5	545.7 218.3	214.5 72.9	153.0 33.7	89.1%	2,320 671.8	227.0 90.8	51.1 17.4	16.6 3.7	78.5%
3	F. Y.	28	M	Urinary conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Excretion (mg)	2,266.7 521.3	338.7 220.2	286.5 57.3	178.0 37.4	83.6%	3,030.0 696.9	157.0 102.1	77.0 15.4	31.2 6.6	82.1%
4	S. T.	41	M	Urinary conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Excretion (mg)	1,100 358.4	594.0 178.2	118.5 72.3	45.0 29.3	63.8%	2,490 637.4	357.0 107.1	32.9 20.1	6.6 4.3	76.9%
5	S. K.	66	M	Urinary conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Excretion (mg)	649.7 552.2	433.7 216.9	176.0 88.0	68.0 30.6	88.8%	830.7 706.1	253.0 126.5	119.3 59.7	16.2 7.3	90.0%
Mean \pm S.D.				Urinary conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Excretion (mg)	1,580.0 ± 614.2 513.8 ± 89.0	609.1 309.4 203.3 21.3	291.0 214.9 77.9 16.0	162.2 127.4 37.9 12.0	83.3 $\pm 11.2\%$	2,235.6 ± 829.2 715.4 ± 87.7	306.4 148.5 102.5 15.8	90.3 55.7 27.7 18.3	29.2 27.4 6.8 3.3	85.3 $\pm 9.1\%$

た。また、尿中回収率においても、単独投与と同時投与に差は認められなかった。

副作用はいずれの投与においても認められなかった。

III. 考 案

感染症の治療には起炎菌に適合した抗生物質1剤を使用するのが原則であるが、混合感染では併用療法によるメリットを期待して2剤以上の併用療法が必要な場合がある。特に緑膿菌との混合感染症においては宿主の状態が不良な場合や種々の化学療法後に認められることがほとんどであり、併用療法を主体とした強力な化学療法が必要であり、適正な化学療法が行なわれないとこえって難治性となることは基礎的、臨床的に認められている^{5,6)}。CFSとCMXの特徴より、緑膿菌と他菌種の混合感染例、特に尿路感染症では⁷⁾、この両者の併用療法

による効果が期待される。

併用療法は抗菌力の増強、抗菌スペクトラムの拡大などいくつかの利点が期待されるが、薬剤の不活性化、予期されない副作用の出現などの不利な点も生ずるので併用療法を行なうにあたっては充分な検討が必要である。このためにまず両剤の併用における体内動態をcross-over法により薬動学的検討を行なった。その結果は前述のとおりであり、CFSとCMXを同時に静注しても各々を単独で投与した場合と差のない血中濃度推移および尿中排泄を示し、薬動学的検討において差は認められず、お互いに体内動態には影響をおよぼさないものと考えられた。

両剤共に単独使用ではその安全性は認められており、またラットにおけるCFS、CMX 5週間腹腔内に併用投

Table 5 Pharmacokinetic parameters of CFS

Single							
	H.I.	T.T.	F.Y.	S.T.	S.K.	Mean	S.D.
α (hr ⁻¹)	1.77	2.56	1.27	1.26	7.38	2.85	2.59
β (hr ⁻¹)	0.44	0.52	0.25	0.24	0.42	0.37	0.12
$t_{1/2\beta}$ (hr)	1.58	1.34	2.78	2.89	1.66	2.05	0.73
V_1 (l)	9.90	5.89	10.3	13.9	4.84	8.97	3.66
V_d (l)	19.4	12.7	33.5	41.5	24.2	26.3	11.4
C_R (ml/min)	142	110	139	166	169	145	23.9
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	118	152	120	100	98.9	118	21.5

Concomitant

	H.I.	T.T.	F.Y.	S.T.	S.K.	Mean	S.D.
α (hr ⁻¹)	1.44	2.69	3.64	5.96	3.23	3.39	1.66
β (hr ⁻¹)	0.33	0.51	0.44	0.48	0.35	0.42	0.08
$t_{1/2\beta}$ (hr)	2.11	1.37	1.57	1.44	1.96	1.69	0.33
V_1 (l)	9.87	8.49	10.2	7.80	13.6	10.0	2.24
V_d (l)	18.4	14.3	27.6	18.9	33.1	22.5	7.67
C_R (ml/min)	101	121	203	152	195	154	44.7
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	165	138	82.2	110	85.6	116	35.3

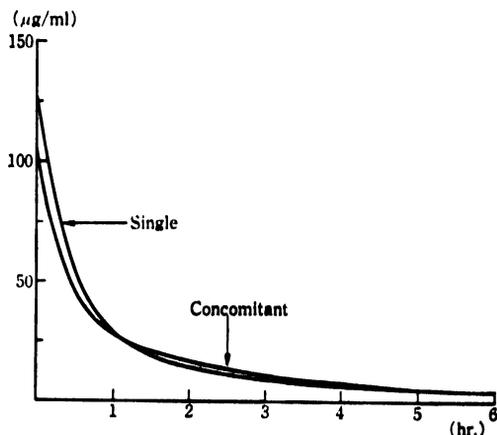
Table 6 Pharmacokinetic parameters of CMX

Single							
	H.I.	T.T.	F.Y.	S.T.	S.K.	Mean	S.D.
α (hr ⁻¹)	4.28	2.36	5.16	4.13	2.81	3.75	1.14
β (hr ⁻¹)	0.76	0.56	0.81	0.89	0.65	0.73	0.13
$t_{1/2\beta}$ (hr)	0.93	1.23	0.85	0.77	1.07	0.97	0.18
V_1 (l)	8.62	10.6	5.93	8.52	12.7	9.27	2.53
V_d (l)	21.9	31.6	23.9	19.0	26.2	24.5	4.76
C_R (ml/min)	276	297	324	283	283	293	19.1
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	61.2	56.1	51.4	59.0	58.9	57.3	3.77

Concomitant

	H.I.	T.T.	F.Y.	S.T.	S.K.	Mean	S.D.
α (hr ⁻¹)	1.65	4.86	2.33	2.27	1.73	2.57	1.31
β (hr ⁻¹)	0.43	0.74	0.77	0.73	0.39	0.61	0.19
$t_{1/2\beta}$ (hr)	1.62	0.94	0.90	0.94	1.78	1.24	0.43
V_1 (l)	13.1	9.53	14.4	11.7	16.5	13.1	2.64
V_d (l)	41.1	28.9	26.4	23.7	47.4	33.5	10.2
C_R (ml/min)	292	357	339	287	308	316	30.4
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	57.1	46.7	49.1	58.1	43.1	50.8	6.56

Fig.1 Serum levels of CFS(1 g i.v. n=5, cross-over method)



与した毒性試験では、両剤の併用によって毒性は増強されることはなく、併用によって、特に新たな毒性所見が発現することもないと報告されている⁸⁾。

今回、われわれの検討では副作用は認められなかったが、反復投与については言及することは困難である。

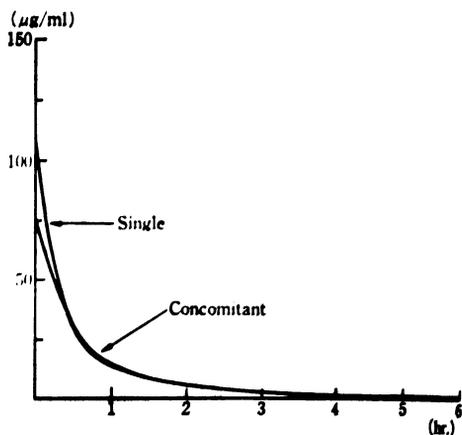
今後、両者の併用療法について、臨床効果のみならずその安全性についても検討する予定である。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲をいただきました東京女子医科大学清水喜八郎教授、御協力いただきました武田薬品工業株式会社中央研究所に対し感謝します。

文 献

- 1) 紺野昌俊：新化学療法ハンドブック。上田 泰，清水喜八郎編，pp.151～161，永井書店，1980
- 2) 国井乙彦：抗生物質の併用。臨床医 3：972～975，1977
- 3) K. ITAKURA, M. MITANI, A. AOKI & Y. USUI：High performance liquid chromatographic assay of Cefsulodin, Cefotiam and Cefmeno-

Fig.2 Serum levels of CMX(1g i.v. n=5, cross-over method)



xime in serum and urine. Chem. Pharm. Bull. 30：622～627，1982

- 4) 香野 剛，前田憲一：Cefmenoxime (SCE-1365) の体液内濃度測定法。Chemotherapy 29 (S-1)：194～199，1981
- 5) BODEY, G. P.; B. A. NIES & E. J. FREIRECH：Multiple organism septicemia in acute leukemia analysis of 54 septicemia. Arch. Intern. Med. 116：266～272，1965
- 6) 吉田 勇，小川正俊，宮崎修一，金子康子，五島 登智子：大腸菌，緑膿菌の実験的混合感染における各種 Cephem 系抗菌剤の感染防禦効果。Chemotherapy 30：861～870，1982
- 7) 河田幸道，他(7施設および関連施設)：複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) と Cefazolin の比較検討。Chemotherapy 29(S-1)：912～929，1981
- 8) 宮島宏彰，野野山孝，千葉祐広，須原郁男，高野 喜一：Cefsulodin と Cefmenoxime 併用のラットにおける5週間腹腔内投与毒性試験。武田研究所報 42：104～109，1983

PHARMACOKINETICS OF SINGLE AND/OR COMBINED
ADMINISTRATION OF CEFsulODIN AND CEFmenOXIME
IN CASES WITH NORMAL RENAL FUNCTION

HIROTO WASHIDA, MASAYUKI TSUGAYA, NORIAKI HIRAO
and YUSUKE HACHISUKA

Department of Urology, Anjo Kosei Hospital

In 5 cases with normal renal function, pharmacokinetics of single and/or combined administration of cefsulodin (CFS) and cefmenoxime (CMX) were studied. The dosages of each drug were 1.0 g and they were intravenously administered in this order; CFS, CMX and CFS+CMX, with one day interval. The serum and urinary levels were determined with high-performance liquid chromatography for CFS and bioassay using *P. mirabilis* ATCC 21100 as the test organisms for CMX. The parameters of pharmacokinetics were obtained by the two open compartment open model.

The conclusions were as follows :

1. single administration of CFS or CMX : The serum levels of CFS or CMX were reached peak 15 min. after administration and gradually decreased with the passage of time. The serum half-lives of the β -phase of CFS or CMX were 2.05 ± 0.73 hrs. and 0.97 ± 0.18 hrs. respectively. The 8-hr. urinary recovery was $85.4 \pm 11.7\%$ for CFS and $76.6 \pm 10.0\%$ for CMX.
2. Combined administration of CFS and CMX : The serum levels of CFS or CMX were reached peak 15 min. after administration and gradually decreased with the passage of time. The serum half-lives of the β -phase of CFS or CMX were 2.05 ± 0.73 hrs. and 0.97 ± 0.18 hrs. respectively. The 8-hr. urinary recovery was $85.4 \pm 11.7\%$ for CFS and $76.6 \pm 10.0\%$ for CMX.
3. There were no significant difference between single administration of CFS or CMX and combined administration of CFS and CMX in parameters of pharmacokinetics.
4. No side effects were observed in this investigation.