

MT-141 に関する研究

斎藤 篤・嶋田甚五郎・柴 孝也・山路武久・井原裕宣
北條敏夫・加地正伸・三枝幹文・奥田新一郎・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

MT-141 の *E. coli*, *K. pneumoniae* に対する抗菌力は, Cefotetan, Cefbuperazone とほぼ同等, Cefoxitin, Cefmetazole より 2~5 段階優れた成績であった。一方, *S. marcescens* には, Cefbuperazone, Cefotetan に次ぐ抗菌力を示した。

健康成人男子志願者に本剤 1g を 1 回静注した際の血中濃度は, 静注 5 分後に $134.0 \pm 22.3 \mu\text{g/ml}$ の値をとり, 以後は 2.25 ± 0.14 時間の血中半減期 (β 相) をもって比較的緩徐に推移した。この成績は Cefotaxime の血中濃度より高く, かつ持続的であった。本剤の 24 時間尿中回収率は $88.0 \pm 6.5\%$ で, Cefotaxime の $69.9 \pm 12.9\%$ より高率であった。

呼吸器感染症 2 例に本剤を使用し, ともに有効の結果を得た。副作用として 1 例に軽度の下痢を認めたが, 本剤使用中止後, 下痢は速やかに回復した。

新しく開発された cephamycin 系抗生剤の MT-141 は, 各種細菌が産生する β -lactamase に対して安定であり, gram 陽性・陰性菌に幅広い抗菌 spectrum を有するうえに, 優れた *in vivo* 効果を発揮するとされている。

以下, われわれが行なった MT-141 についての検討成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae* 各 54 株, *S. marcescens* 27 株に対する MT-141 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従い平板希釈法により測定した。すなわち, MT-141 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.05 $\mu\text{g/ml}$ までの 2 倍希釈系列で作製した pH 7.2 の heart infusion 寒天培地に, bouillon 1 夜培養した原液およびその 100 倍希釈液を 1 白金耳接種し, 37°C, 24 時間培養後に菌の発育が完全に阻止された最低濃度をもって MIC とした。

なお, 同じ cephamycin 系抗生剤である Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ), Cefotetan (CTT), Cefbuperazone (CBPZ) の MIC も併せて測定し, 本剤のそれと比較した。

2. 成 績

MT-141 の MIC に及ぼす接種菌量の影響を検討した成績は Fig. 1, 2, 3 のとおりである。被検 3 菌種ともに 100 倍希釈液接種により, MIC は 1~2 段階小さくなる

Fig. 1 Antibacterial activity of MT-141 against *E. coli*

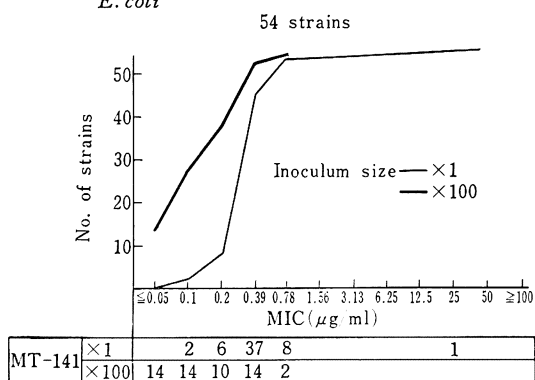


Fig. 2 Antibacterial activity of MT-141 against *K. pneumoniae*

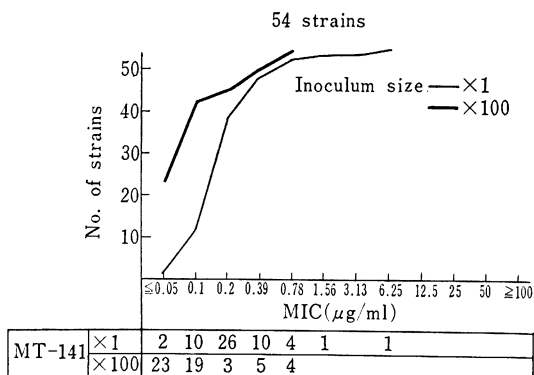


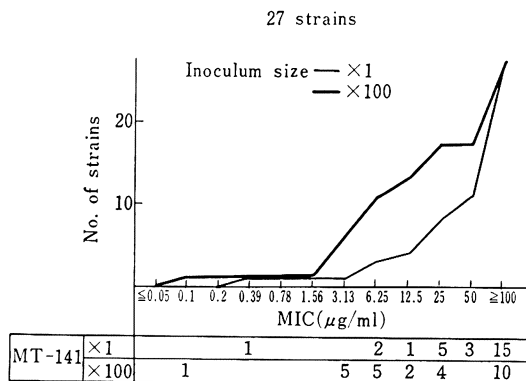
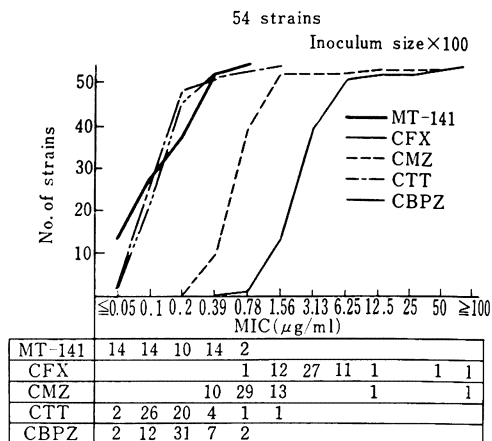
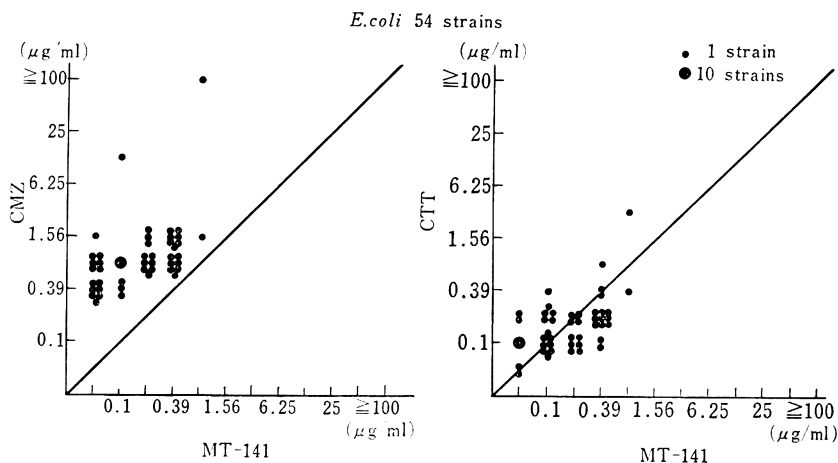
Fig. 3 Antibacterial activity of MT-141 against *S. marcescens*Fig. 4 Antibacterial activity of MT-141 and other cephamycin against *E. coli*

Fig. 5 Correlogram between MT-141 and CMZ or CTT



傾向が認められた。

以下、他の cephamycin 系抗生剤との比較では、100 倍希釈液接種時の成績を示す。

E. coli 54 株に対する MT-141 の抗菌力は Fig. 4, 5 のとおりである。本剤は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育を阻止し、CTT, CBPZ とほぼ同等、CMZ より 3~4 段階、CFX より 5 段階程度優れた成績であった。

K. pneumoniae 54 株に対しても、本剤は CTT, CBPZ と同様に $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育を阻止し、CMZ より 2~4 段階優れた成績であった。一方、CFX は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下ではわずかに 2 株 (3.7%) の発育が阻止されたにすぎなかった (Fig. 6, 7)。

S. marcescens 27 株に対する本剤の MIC 分布は、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ で発育が阻止された 1 株を除き他はすべて $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、10 株 (37.0%) は $100 \mu\text{g/ml}$

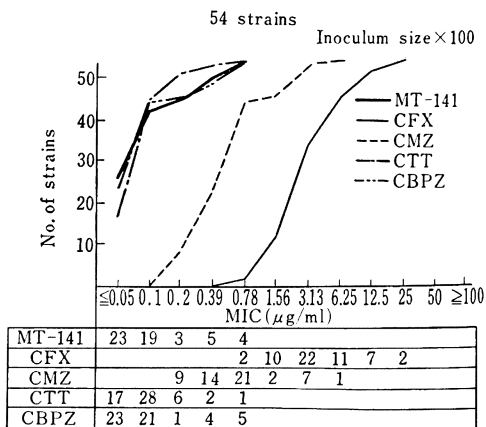
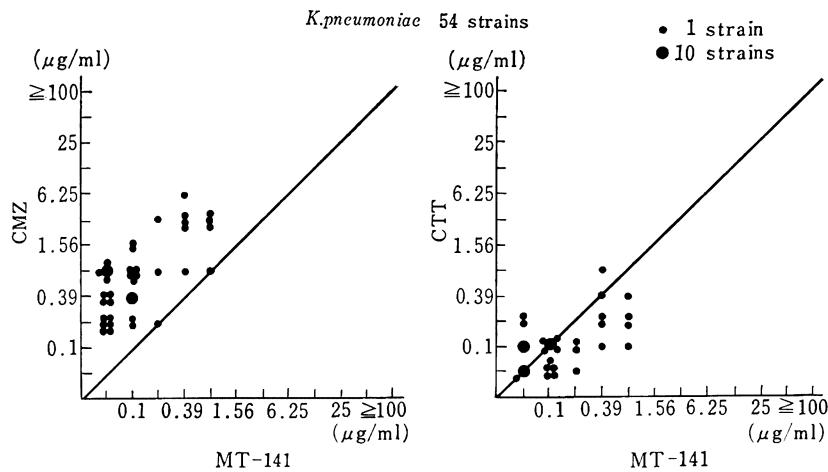
Fig. 6 Antibacterial activity of MT-141 and other cephamycin against *K. pneumoniae*

Fig.7 Correlogram between MT-141 and CMZ or CTT



以上の高い MIC を示した (Fig.8)。この成績は検討薬剤中の中間に位置し、CFX, CMZ よりは優れたものの、CBPZ, CTT よりは劣る結果であった (Fig.9)。

II. 血中濃度および尿中排泄

1. 測定方法

平均年齢 22 歳, 平均体重 64.4 kg の健康成人男子志願者 5 名 (Table 1) を対象に, cross over 法により MT-141 および Cefotaxime (CTX) 各 1g を注射用蒸留水 20 ml に溶解し, 約 3 分かけて静注したのち, 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 6, 12, 24 時間に採血して血中濃度を測定した。

また, 両剤静注後 0~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~12, 12~24 時間尿の尿中濃度を測定し, これに尿量乗じて尿中排泄量を算出して使用量との比から, それぞれ 24 時間尿中回収率を求めた。

濃度測定は *E. coli* NIHJ 株を検定菌とした薄層 cup

Fig. 8 Antibacterial activity of MT-141 and other cephamycin against *S. marcescens*

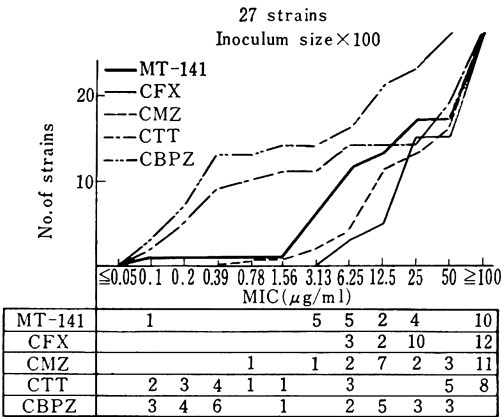


Fig.9 Correlogram between MT-141 and CMZ or CTT

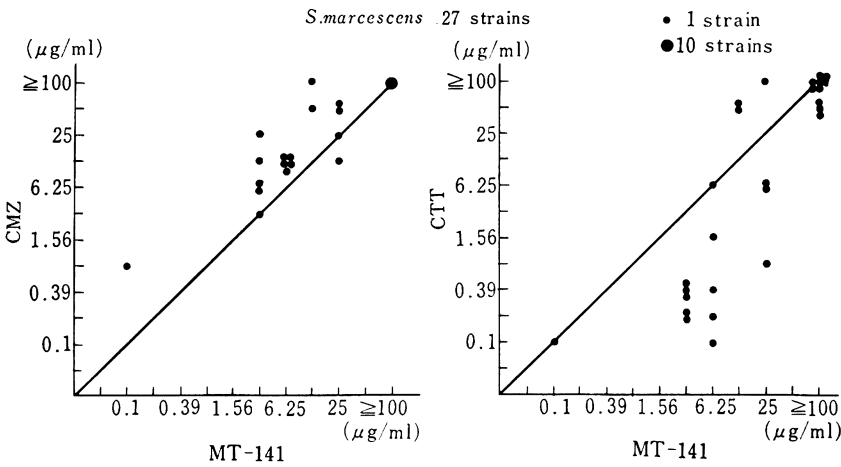


Table 1 Summary of healthy volunteers

Cases		Age	H	B.W.	BSA	Ccr.
Name	Sex	(yrs)	(cm)	(kg)	(cm ²)	(ml/min)
M.K.	Male	23	167	60	1.67	132.9
Y.A.	Male	24	176	63	1.76	153.8
M.T.	Male	24	179	68	1.85	153.0
K.K.	Male	19	176	66	1.81	110.7
T.I.	Male	20	171	65	1.76	128.8
Mean		22.0	173.8	64.4	1.77	135.8
±S.D.		±2.3	±4.8	±3.0	±0.07	±18.1

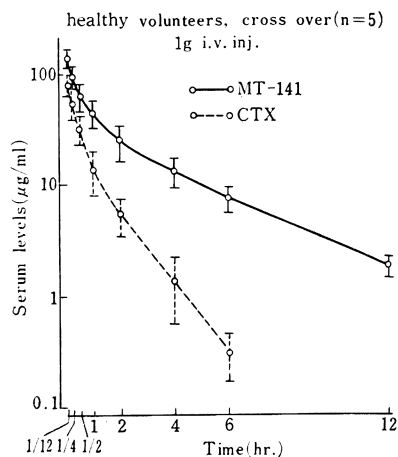
法により行ない、標準曲線は血中濃度測定にはヒト血清希釈、尿中濃度測定には pH 7.0 のリン酸緩衝液希釈を用いた。

2. 成績

MT-141, CTX 各 1g 宛, 1回静注したときの血中濃度推移は Table 2, Fig. 10 に示すとおりである。

MT-141 は静注 5 分後に平均 134.0 (109.6~163.5) $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度が得られ、以後は漸減しながら 1 時間後 44.4 (35.0~64.0) $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 13.0 (9.0~18.1) $\mu\text{g/ml}$ となり、12 時間後でも 1.83 (1.60~2.36) $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。一方、CTX は静注 5 分後に 78.9 (61.7~102.0) $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度値を示したのち、比較的速度やかに低下して 1 時間後 13.6 (8.0~21.2) $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 1.35 (0.86~2.72) $\mu\text{g/ml}$ となり、12 時間後には測定限界値以下となった。

Fig. 10 Serum levels of MT-141



この際における両剤の薬動学的定数を Table 3 に示す。

MT-141 の血中半減期は α 相で平均 0.22 (0.20~0.25) 時間, β 相で 2.25 (2.08~2.38) 時間, 血中濃度曲線下面積は 189.4 (148.8~260.5) $\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$, 総 clearance は 92.3 (64.0~112.0) ml/min , 腎 clearance は 81.7 (57.8~95.5) ml/min であった。これに対して CTX では、それぞれ順に 0.23 (0.17~0.28) 時間, 1.05 (0.81~1.35) 時間, 55.1 (41.9~81.3) $\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$, 323.1 (204.9~398.2) ml/min , 240.5 (112.3~338.8) ml/min であった。

Table 2 Serum levels of MT-141 healthy volunteers, cross over (n = 5)
— 1g, i.v. inj.—

Drug	Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)								
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	12	24hr
MT-141	M.K.	163.5	120.0	85.0	64.0	37.0	18.1	9.96	2.36	ND
	Y.A.	149.4	102.4	76.0	47.6	27.9	15.4	8.17	2.06	ND
	M.T.	117.9	78.5	52.8	36.0	21.4	12.6	6.88	1.54	ND
	K.K.	109.6	73.2	50.0	39.2	18.8	9.9	6.04	1.60	ND
	T.I.	129.5	84.0	49.2	35.0	17.0	9.0	5.66	1.60	ND
	Mean ± S.D.	134.0 ±22.3	91.6 ±19.3	62.2 ±17.1	44.4 ±12.0	24.4 ±8.2	13.0 ±3.8	7.34 ±1.75	1.83 ±0.36	—
CTX	M.K.	102.0	76.6	47.1	21.2	8.4	2.72	0.50	ND	ND
	Y.A.	86.2	58.2	34.2	16.4	5.4	1.03	0.20	ND	ND
	M.T.	78.3	50.4	27.6	14.0	5.8	1.20	0.26	ND	ND
	K.K.	66.4	40.6	24.3	8.0	3.6	0.86	0.18	ND	ND
	T.I.	61.7	43.2	26.1	8.2	4.2	0.94	0.40	ND	ND
	Mean ± S.D.	78.9 ±16.1	53.8 ±14.5	31.8 ±9.3	13.6 ±5.6	5.4 ±1.9	1.35 ±0.78	0.31 ±0.14	—	—

ND : Not detected

Table 3 Pharmacokinetic parameters of MT-141 healthy volunteers, cross over (n=5)
— 1 g, i.v. inj.—

Drug	Case	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	$T_{1/2}(\alpha)$ (hr)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	V_d (L)	AUC (h · μ g/ml)	$C_{tot.}$ (ml/min)	$C_{ren.}$ (ml/min)
MT-141	M.K.	3.147	0.334	0.22	2.08	10.04	260.5	64.0	57.8
	Y.A.	2.726	0.291	0.25	2.38	12.93	217.1	76.8	74.7
	M.T.	3.534	0.291	0.20	2.38	17.09	169.1	98.6	95.5
	K.K.	3.295	0.324	0.21	2.14	17.08	151.5	110.0	85.5
	T.I.	3.481	0.306	0.20	2.27	17.07	148.8	112.0	94.9
	Mean	3.237	0.309	0.22	2.25	14.84	189.4	92.3	81.7
	±S.D.	±0.3242	±0.019	±0.02	±0.14	±3.231	±48.3	±21.1	±15.8
CTX	M.K.	2.489	0.608	0.28	1.14	12.86	81.3	204.9	112.3
	Y.A.	3.286	0.857	0.21	0.81	14.09	58.9	282.9	178.5
	M.T.	4.055	0.776	0.17	0.89	17.40	53.4	311.9	224.2
	K.K.	3.244	0.658	0.21	1.05	21.18	39.9	417.7	348.8
	T.I.	2.708	0.513	0.26	1.35	23.65	41.9	398.2	338.8
	Mean	3.156	0.682	0.23	1.05	17.84	55.1	323.1	240.5
	±S.D.	±0.6080	±0.136	±0.04	±0.21	±4.582	±16.7	±87.0	±102.4

Table 4 Urinary excretion of MT-141 healthy volunteers, cross over (n=5) — 1 g, i.v. inj.—

Drug	Cases	0 ~ 1 hr.		1 ~ 2 hr.		2 ~ 4 hr.		4 ~ 6 hr.		6 ~ 12 hr.		12 ~ 24 hr.		0 ~ 24 hr.	
		Levels (μ g/ml)	Recovery (mg)	Levels (μ g/ml)	Recovery (mg)	Levels (μ g/ml)	Recovery (mg)	Levels (μ g/ml)	Recovery (mg)	Levels (μ g/ml)	Recovery (mg)	Levels (μ g/ml)	Recovery (mg)	Recovery rate	
														(mg)	(%)
MT-141	M.K.	5,520	375	3,100	130	1,970	236	930	86	216	48	16.1	8.7	884	88.4
	Y.A.	10,800	443	5,920	148	1,730	154	804	84	242	92	54.0	25.9	947	94.7
	M.T.	5,880	435	3,580	129	2,300	225	660	100	162	32	18.4	9.0	931	93.1
	K.K.	3,720	324	3,620	141	1,760	176	804	63	240	59	43.0	23.3	786	78.6
	T.I.	3,900	429	2,360	125	1,080	162	520	55	158	52	55.0	24.9	851	85.1
	Mean	5,964	401	3,716	135	1,768	191	744	77.6	204	56.6	37.3	18.4	880	88.0
	±S.D.	±2867	±51	±1333	±10	±447	±37	±157	±18.3	±41	±22.1	±18.9	±8.7	±65	±6.5
CTX	M.K.	9,120	365	4,080	98	1,070	56	206	14.0	5.3	0.7	4.5	1.6	535	53.5
	Y.A.	7,320	425	2,850	114	760	61	106	11.7	3.2	0.9	0.8	0.4	612	61.2
	M.T.	7,900	432	3,460	145	890	89	204	26.9	18.8	7.0	0.8	0.5	700	70.0
	K.K.	9,120	602	4,050	122	1,040	73	192	16.5	8.4	1.6	0.6	0.3	815	81.5
	T.I.	7,920	554	4,920	187	1,050	76	126	12.1	18.0	5.0	0.6	0.2	834	83.4
	Mean	8,276	476	3,872	133	962	71	167	16.2	10.7	3.0	1.5	0.6	699	69.9
	±S.D.	±807	±99	±773	±35	±134	±13	±47	±6.3	±7.2	±2.8	±1.7	±0.6	±129	±12.9

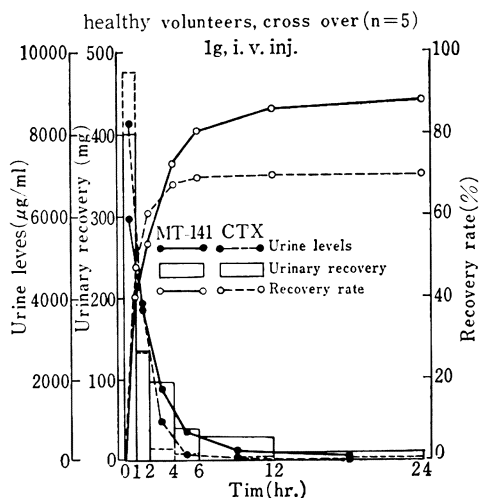
同時に測定した尿中濃度，尿中排泄量ならびに尿中回収率は Table 4, Fig. 11 のとおりである。

尿中濃度は MT-141, CTX とともに静注後 0~1 時間尿において最も高く，MT-141 では平均 5,964(3,720~10,800) μ g/ml, CTX では 8,276(7,320~9,120) μ g/ml の値をとり，以後は次第に低下したが，MT-141 は CTX より有効尿中濃度が長く維持される傾向がうかがわれ

た。

尿中には 0~1 時間までに MT-141 で 401(324~443) mg, CTX で 476(365~602)mg が排泄され，以後は尿中濃度の推移と類似の傾向をとりながら低下した。静注後 24 時間までの尿中排泄量および尿中回収率は，前者で 880(786~947)mg と 88.0(78.6~94.7)%，後者で 699(535~834)mg と 69.9(53.5~83.4)％であった。

Fig. 11 Urinary excretion of MT-141



III. 臨床検討

1. 対象および使用方法

高齢者の呼吸器感染症（肺炎，慢性気管支炎各1例）2例に MT-141 を使用した。

使用方法は本剤1回 0.5～1g，1日2回の静注ないしは点滴静注により，使用期間は症例1が10日，症例2が13.5日，総使用量はそれぞれ19gと21gであった。

静注時には生理食塩液 20 ml に溶解して約5分間で，点滴静注時には電解質液 100～200 ml に溶解して約30分間で注入した。

臨床効果の判定は，臨床症状および臨床検査所見の改善度をもとにした主治医判定に従った。

2. 成績

今回経験した2例は，ともに臨床効果は有効と判定されたが，原因菌種の確定には至らなかったため，細菌学的効果は判定不能であった（Table 5）。

副作用としては，症例1において本剤使用6日目より1日3～4回の下痢が認められたが，本剤の使用中止のみで3日後には正常に復した。

MT-141 使用前後での主要臨床検査値は Table 6 に示すとおりである。症例2において赤血球数，血色素量，Ht 値の軽度低下傾向を認めたが，本症例は慢性腎不全に合併したものであり，全経過中における臨床検査値の変動の程度からみて，原疾患の影響が大きく関与しているものと推察された。

IV. 考 按

MT-141 は明治製菓中央研究所で新しく開発された cephamycin 系抗生剤である¹⁾。

われわれは臨床分離の gram 陰性桿菌に対する MT-141 の抗菌力を同系剤の CFX，CMZ，CTT，CBPZ のそれと比較した。

E. coli および *K. pneumoniae* に対する MT-141 の

Table 5 Clinical results with MT-141

No.	Case	Age/Sex	Clinical diagnosis	Isolated organisms	MT-141		Response		Side effects	Remarks
					Daily dose	Duration (days)	Clinical	Bacteriological		
1	M.H.	71/M	Pneumonia	<i>Neisseria S. viridans</i> <i>S. non-hemolyt.</i> <i>E. cloacae</i>	1g × 2 d.i.	10	Good	Inevaluable	Diarrhea	DM
2	T.O.	81/M	Chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter S. faecalis</i> <i>H. parainfluenzae</i> <i>Neisseria S. non-hemolyt.</i>	1g × 2 d.i.	7.5	Good	Inevaluable	—	CRF
					0.5g × 2 i.v.	6				

Table 6 Laboratory findings before and after MT-141 administration

No.	Case		RBC ($\times 10^3$)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (BLU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	M.H.	B	465	14.8	27.9	19	29	1.1	12.0	1.0
		A	468	14.7	26.8	25	26	1.1	11.5	0.9
2	T.O.	B	313	9.5	20.5	19	6	—	70.0	5.3
		A	275	8.5	27.6	27	10	1.2	77	5.4

抗菌力は CTT, CBPZ とはほぼ同等, CFX, CMZ より 2~5 段階優れた成績であった。一方, *S. marcescens* には CBPZ の抗菌力が最も優れ, 以下, CTT, MT-141, CMZ, CFX の順であった。

MT-141 は構造上 7 位側鎖に amino 酸を含み, また methoxy 基をもつことで, β -lactamase に安定な広域 spectrum を示すとともに, *in vivo* 効果の優れていることが特徴のひとつとされている¹⁾。これらの点を勘案すれば, 本剤は *E. coli*, *K. pneumoniae* による感染症にはもちろんのこと, 抗菌力がやや劣る *S. marcescens* 感染症にも十分な臨床成果が期待される。

健康成人志願者を対象に, MT-141 1g を 1 回静注したときの血中濃度は, 静注 5 分後に平均 134 μ g/ml となり, 以後は時間の推移とともに漸減して 12 時間後には 1.83 μ g/ml となった。この際の血中半減期は α 相で 0.22 時間, β 相で 2.25 時間であった。この成績は cross over 法により検討した CTX 1g, 1 回静注時の血中濃度より高く, かつ長く推移し, また, 同系剤の血中半減期 (β 相) との比較でも, CFX の 0.78 時間²⁾, CMZ の 1.1 時間³⁾, CBPZ の 1.34 時間⁴⁾ より長く, CTT の 2.82 時間⁵⁾ に次ぐものであった。

MT-141 の尿中濃度は 0~1 時間尿において最も高く, 以後は漸次低下したが, 静注 12 時間後までは 200 μ g/ml の高濃度を維持し, 24 時間までに使用量の 88% が尿中に回収された。この良好な尿中回収率から類推する

と, 本剤は CTT, CBPZ より腎排泄機序が優位であろうと考えられる。したがって, 腎機能障害者に本剤を使用する際には, 腎機能障害の程度に応じた使用法の調整が必要となろう。

今回, われわれが経験した僅かな臨床検討では, *in vivo* 効果が優れているという本剤の特徴を見出すまでには至らなかった。

文 献

- 1) 第 31 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。MT-141 抄録集, 1983
- 2) 上田 泰, 松本文夫, 斎藤 篤, 大森雅久, 柴孝也, 山路武久, 井原裕宣: Cefoxitin にかんする臨床的研究。Chemotherapy 26 (S-1): 280~286, 1978
- 3) 上田 泰, 松本文夫, 斎藤 篤, 大森雅久, 柴孝也, 山路武久, 井原裕宣: CS-1170 にかんする臨床的研究。Chemotherapy 26 (S-5): 203~209, 1978
- 4) 上田 泰, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴孝也, 山路武久, 井原裕宣, 北條敏夫, 加地正伸, 三枝幹文, 宮原 正: T-1982 にかんする臨床的研究。Chemotherapy 30 (S-3): 426~442, 1982
- 5) 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴孝也, 山路武久, 井原裕宣, 北條敏夫, 宮原 正, 上田泰: Cefotetan (YM 09330) に関する臨床的研究。Chemotherapy 30 (S-1): 380~397, 1982

STUDIES ON MT-141

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI

HIRONOBU IHARA, TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI, MOTOFUMI SAIGUSA

SHINICHIRO OKUDA and TADASHI MIYAHARA

Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine

The antibacterial activity of MT-141 was found to be similar to that of cefotetan and cefbuparazone but slightly or markedly superior to that of cefoxitin or cefmetazole against *E. coli* and *K. pneumoniae*, while cefbuparazone and cefotetan had more excellent activity than MT-141 against *S. marcescens*.

Healthy adult male volunteers received intravenous injection of 1g of MT-141. The serum concentration of MT-141 was $134.0 \pm 22.3 \mu\text{g/ml}$ after 5 min. and was reduced relatively slowly with a half life (β -phase) of 2.25 ± 0.14 hr. The serum concentration of MT-141 was higher and more persistent than that of cefotaxime.

The urinary recovery rate within 24 hr was $88.0 \pm 6.5\%$, which was higher than $69.9 \pm 12.9\%$ of cefotaxime. MT-141 was administered to 2 cases of respiratory tract infections and found to be effective in both cases.

As with side-effects, mild diarrhea was noted in 1 case, which promptly disappeared following cessation of therapy.