

新セファマイシン系抗生物質 MT-141 の抗菌力, 吸収, 排泄,  
代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について

中山一誠・秋枝洋三・川村弘志  
川口 広・山地恵美子・石山俊次  
日本大学医学部第三外科学教室

MT-141 に関して基礎的臨床的検討を行なった。本剤は広域抗菌スペクトルを有し, 外科病巣由来菌に対する抗菌力のうち, *S. aureus* に対しては, Cefotetan や Latamoxef と同等であり, *S. epidermidis* では Cefoxitin や Latamoxef より劣る。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii* および *Proteus* に対しては, Cefoxitin や Cefmetazole より優れており, *B. fragilis* では, Cefotetan と同等である。*P. aeruginosa* に対しては抗菌力を示さなかった。

血清中および尿中濃度は, 健康成人に 1.0g を静注し, Bioassay および HPLC により測定を行なった。血清中濃度は投与後 5 分でピークとなり平均 126.7 $\mu$ g/ml (HPLC), 133 $\mu$ g/ml (Bioassay) の濃度を示した。尿中濃度は投与後 1 時間にピークを示し平均 9,433 $\mu$ g/ml (HPLC), 8,733 $\mu$ g/ml (Bioassay) の濃度を示し, 投与後 8 時間までの平均尿中回収率は 73.1% (HPLC), 60.4% (Bioassay) であった。HPLC による血清中濃度について薬動学的解析を行なった結果,  $K_{12}$  ( $\text{hr}^{-1}$ ): 1.16,  $K_{21}$  ( $\text{hr}^{-1}$ ): 2.24,  $K_{e1}$  ( $\text{hr}^{-1}$ ): 0.48,  $T_{1/2(\beta)}$  ( $\text{hr}$ ): 2.28,  $V_d$  (liter): 10.6, AUC ( $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$ ): 295.9 の値を得た。

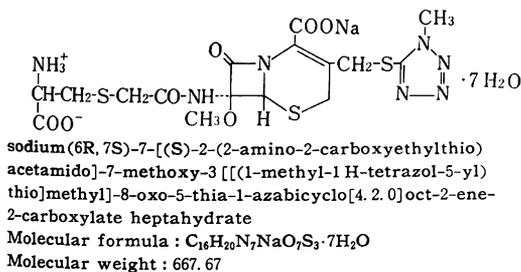
生体内代謝については, TLC および bioautography によりヒト尿を用いて検討した結果, MT-141 は生体内で代謝されることなく排泄されることを証明した。臓器内濃度は, SD 系ラットに本剤を 20mg/kg 筋注投与後の成績では腎, 血清, 肝, 肺の順であった。

臨床成績は外科感染症 17 例に使用し, 著効 2 例, 有効 11 例, 無効 4 例であり有効率 76.5% を示した。

副作用については GOT および GPT の上昇例を 2 例に認めた。

MT-141 は明治製菓中央研究所において開発された新しい注射用セファマイシン系抗生物質である。本剤の化学構造上の特徴は 7 位側鎖に D-システインおよびメトキシ基を有しており, 3 位側鎖にはテトラゾール環を有する (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



MT-141 の特徴はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌力を示し, スペクトルの面でも従来の第 1 および第 2 世代のセフェム系薬剤に比較して特に

*S. marcescens*, *Proteus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *A. calcoaceticus* および *B. fragilis* などに強い抗菌力を示す。本剤は各種細菌産生の  $\beta$ -lactamase に対し安定であり, 多剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有する。作用機率的にはペニシリン結合蛋白 (PBP) 1A, 5, 6 に強い親和性を示す。本剤は生体内では腎排泄型であるが, 筋注, 静注, 点滴静注により投与量に依存した血中濃度が得られ, その血中半減期は 2~2.5 時間である。生体内では代謝を受けずに未変化体のまま尿中へ排泄される。

MT-141 は白色の結晶または結晶性の粉末であり, 水に溶けやすく, メタノールにやや溶けにくく, エタノールに極めて溶けにくく, アセトン, 酢酸エチル, クロロホルムにほとんど溶けない。

本剤について昭和 57 年 5 月より昭和 58 年 6 月にかけて臨床応用に必要な基礎的検討とともに臨床検討を行なった。

## I. 実験方法

### 1. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する MT-141 の抗菌力を検討した。方法は、Mueller-Hinton broth (Difco) 2ml に 1 白金耳の菌液を用い、寒天平板希釈法 (agar plate dilution method) により感性ディスク用培地 (ニッスイ) pH 7.4±0.1 を使用し、マイクロプランターにより菌接種を行ない、37°C, 18~20 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。

### 2. 病巣分離菌の感受性

抗菌スペクトルと同様の方法を用い、主として、外科病巣からの分離菌、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Citrobacter*, *P. mirabilis*, indole positive *Proteus*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* について MIC を求めた。inoculum size はすべての菌種について、 $10^8$  cells/ml にて行なった。

### 3. MT-141 の吸収、排泄、代謝

#### 1) 標準曲線

MT-141 の標準曲線は、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) にて求めた。ポンプには、Waters 製 45 型、カラムには、TSK LS-410 を使用し、検出器として、紫外線検出器を用いた。測定波長は 270nm である。移動相には、2% 酢酸：メタノール：アセトニトリル = 90：7：3 を用いた。また Bioassay としては、*E. coli* NIHJ 株を検定菌とする cup 法および paper disc 法にて作製した。培地は HIA (Difco), pH 7.4±0.2 を用いた。菌数  $10^8$  cells/ml の double seed layer を用いた。血清中濃度には、ヒト血清を、また、尿中濃度には、1/15M PBS pH 7.0 を使用した。

#### 2) 血清中濃度、尿中濃度

血清中濃度、尿中濃度の測定は、上述の方法にて行なった。男子健康成人 3 名を対象とし、MT-141 1.0g を one shot 静注した。

その後、経時的に 8 時間後まで採血、採尿を行なった。

#### 3) MT-141 の pharmacokinetics

血清中濃度のデータを用い、two compartment open model method により、pharmacokinetic parameter を求めた。これらの parameter により simulation curve を求めた。

#### 4) 生体内代謝

MT-141 の生体内代謝を検討するため、薄層クロマトグラフィ (TLC) を用い、bioautography による抗菌活性物の検討と代謝産物の有無について検討した。検体は、MT-141 投与後のヒト尿を用いた。TLC 系は、支

持体には、DC-Fertigplatten kieselgel 60F<sub>254</sub> (Merck) を用い、溶媒系に、n-ブタノール：酢酸：水 = 2：1：1 を用いた。bioautography には、検定菌として、*E. coli* NIHJ 株を、培地には、HIA (Difco) pH 7.4±0.2 を用いた。37°C, 18~20 時間培養後における抗菌スポットの Rf 値を計測した。

#### 4. MT-141 の組織内濃度

Sprague-Dawley 系、雄性ラット、生後 4~5 週齢、体重 180~200g を用い、3 匹 1 群として、MT-141 20 mg/kg 筋注投与し、その臓器移行性を検討した。MT-141 投与後、1/4, 1/2, 1 および 2 時間に屠殺し、断頭窩血後、各臓器を摘出し、生理食塩液で洗浄後、1/5M PBS pH 7.0 を 2~3 倍量加え、テフロンホモジナイザーにて、ホモジナイズし、その遠沈上清を被検液として、paper disc 法にて測定した。測定方法は、標準曲線と同様の方法にて、Bioassay にて行なった。

#### 5. 臨床検討

外科感染症 17 例に本剤を使用し臨床検討を行なった。疾患別内訳は限局性腹膜炎 4 例、急性胆のう炎 3 例、尿路感染症 3 例、呼吸器感染症 2 例、汎発性腹膜炎 1 例、骨盤内腹膜炎 1 例、術後創感染 1 例、褥創感染 1 例、および化膿性膝関節炎 1 例の計 17 例である。年齢は 8 歳より 82 歳まで、平均 48.7 歳である。性別は男性 9 例、女性 8 例である。

MT-141 の臨床効果判定は教室の判定基準に従った。

## II. 成績

### 1. 抗菌スペクトル

グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、広範囲の抗菌スペクトルを示した。*S. faecalis* および *P. aeruginosa* に対して、100 $\mu$ g/ml 以上の耐性を示した (Table 1)。

### 2. 病巣分離菌の感受性分布

#### 1) *Staphylococcus aureus*

外科病巣分離株 *S. aureus* 27 株に対し Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ), Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ), Cefotetan (CTT), Cefotiam (CTM), Cefamandole (CMD), Cefuroxime (CXM), Cefoperazone (CPZ), Latamoxef (LMOX), Cefotaxime (CTX) および Ceftizoxime (CZX) などとともに、その感受性分布を比較検討した。MT-141 の抗菌力は、6.25~100 $\mu$ g/ml に分布し、12.5~25 $\mu$ g/ml にピークを示し、27 株中 19 株 (70.4%) が分布した。

他剤との比較では、CTT, LMOX とほぼ同程度であり、その他より劣る成績を示した (Table 2, Fig. 2)。

#### 2) *Staphylococcus epidermidis*

*S. epidermidis* 27 株に対し、CET, CER, CEZ, CFX,

Table 1 Antimicrobial spectrum

Bacteria	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	MT-141	CTT	CMZ
1. <i>S. aureus</i> JC-1	3.13	3.13	1.56
2. <i>S. aureus</i> 209-P	6.25	3.13	0.8
3. <i>S. aureus</i> TERAJIMA	1.56	12.5	1.56
4. <i>S. aureus</i> SMITH	25	100	3.13
5. <i>S. aureus</i> NEUMANN	12.5	3.13	0.8
6. <i>S. aureus</i> ATCC6538	12.5	6.25	1.56
7. <i>Streptococcus</i> COOK	100	100	100
8. <i>S. faecalis</i> ATCC8043	100	>100	>100
9. <i>M. lysodeikticus</i>	—	—	—
10. <i>M. luteus</i> ATCC9341	3.13	3.13	3.13
11. <i>K. pneumoniae</i> PCI602	0.4	0.2	0.8
12. <i>Bacillus pumilus</i> IFO3813	3.13	12.5	3.13
13. <i>B. subtilis</i> ATCC6633	0.4	1.56	0.8
14. <i>B. cereus</i> var <i>mycooides</i> ATCC9654	25	100	100
15. <i>B. cereus</i> var <i>mycooides</i> ATCC11778	25	100	100
16. <i>Corynebacterium</i> NOZI	0.2	0.4	0.1
17. <i>E. coli</i> K-12	0.8	0.4	1.56
18. <i>E. coli</i> B	0.8	0.1	0.8
19. <i>E. coli</i> BMW	0.8	0.1	0.4
20. <i>E. coli</i> C-14	0.2	0.1	0.2
21. <i>E. coli</i> NIHJ	0.4	0.1	1.56
22. <i>E. coli</i> JC-2	0.8	0.4	3.13
23. <i>S. sonnei</i> 1	0.8	0.2	1.56
24. <i>E. aerogenes</i> IAM1102	0.8	0.1	0.8
25. <i>P. morgani</i> No. 1001	25	1.56	6.25
26. <i>P. mirabilis</i> ATCC21100	0.8	0.4	1.56
27. <i>P. aeruginosa</i> NCTC10490	>100	100	>100

Table 2 Susceptibility of *S. aureus* to MT-141(27 strains  $10^6$  cells/ml)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MT-141								4	12	7	3	1	
CET	2	1	1	18	3						1	1	
CER	5	7	12	1				2					
CEZ	3			8	13	1		1	1				
CFX	1		1		1	1	18	3	2				
CMZ	2				1	20	2	1	1				
CTT	1	2						1	19	1	1	1	1
CTM	3	1		1	16	4	2						
CMD	3			7	14	1	2						
CXM	3	2			11	10				1			
CPZ	1			3	1	6	13	3					
LMOX	1							2	18	3	1	2	
CTX	2			2		10	8	2		2			1
CZX	1		1	1	3	7	9	2					3

CMZ および CPZ とともに比較検討した。MT-141 の抗菌力は、12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$  に分布し、そのピークは12.5~25 $\mu\text{g/ml}$  にあり、27 株中 18 株 (66.7%) が分布

した。100 $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示す株を 1 株認めた。他剤との比較では、最も劣る成績を示した (Table 3, Fig. 3)。

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to MT-141

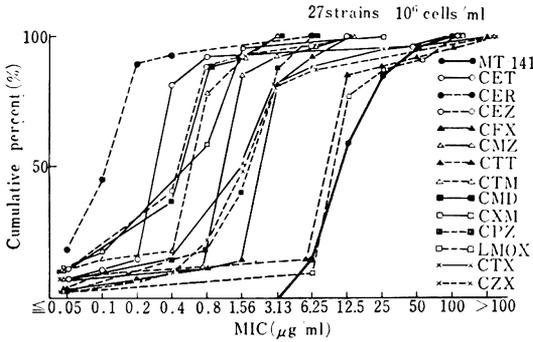


Fig. 3 Susceptibility of *S. epidermidis* to MT-141

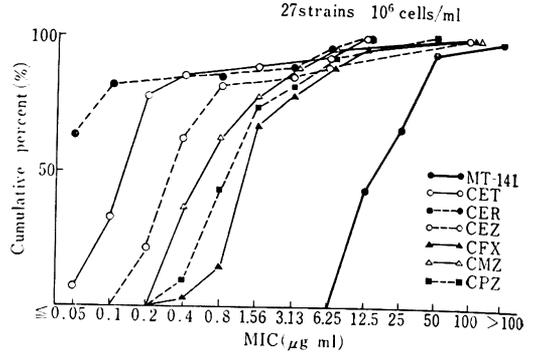


Table 3 Susceptibility of *S. epidermidis* to MT-141

(27 strains 10<sup>6</sup> cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MT-141	2	7	12	2		1			12	6	8		1
CET	17	5			1		1	1	2				
CER			6	11	5		1	1				3	
CEZ				1	3	14	3	3	2			1	
CFX				10	7	4	3	2				1	
CMZ				3	9	8	2	3			2		
CPZ													

Table 4 Susceptibility of *E. coli* to MT-141

(27 strains 10<sup>6</sup> cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MT-141				15	10	1	1						
CET							2	8	12	4	1		
CER							18	5	1	3			
CEZ							19	7	1				
CFX							8	14	5				
CMZ						2	18	7					
CTT		3	15	8	1								
CTM	1	14	10	2									
CMD				1	14	7	2	2	1				
CXM							8	17	2				
CPZ	1	10	6	3	3	2		1	1				
LMOX				13	11	3							
CTX	5	13	9										
CZX	4	18	5										

3) *Escherichia coli*

*E. coli* 27 株に対し、CET, CER, CEZ, CFX, CMZ, CTT, CTM, CMD, CXM, CPZ, LMOX, CTX および CZX とともに比較検討した。MT-141 の抗菌力は、0.4~3.13μg/ml に分布し、0.4~0.8μg/ml にピークを示し、27 株中 25 株 (92.6%) が分布した。他剤との

比較では、CFX, CMZ より 2~4 管程度優れ、CTT より 1 管劣る成績を示した (Table 4, Fig. 4)。

4) *Klebsiella pneumoniae*

*K. pneumoniae* 27 株に対し、CET, CER, CEZ, CFX, CMZ, CTT, CTM, CMD, CXM, LMOX, CTX, CZX および Cefmenoxime (CMX) とともに比較検討した。

Table 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to MT-141  
(27 strains 10<sup>6</sup> cells/ml)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MT-141			3	22	2								
CET							1	18	3		1	1	3
CER						1		12	9	1	1	1	2
CEZ						12	8	2	1		1		3
CFX						2	16	5					4
CMZ				4	17	2						1	3
CTT	1	12	9	1	1		1						2
CTM		3	13	6	1		1			1	1		1
CMD				1	11	10	1			1	1	1	1
CXM					1	5	14	2	1		1	1	2
LMOX	1	11	10	4						1			
CTX	14	10		1	1						1		
CZX	15	7	2		1	1						1	
CMX	1	3	10	9	1	1	2						

Table 6 Susceptibility of *E. cloacae* to MT-141  
(27 strains 10<sup>6</sup> cells/ml)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MT-141						1				2	1	3	20
CEZ								2				2	23
CFX												6	21
CMZ											4	2	21
CTM				4	5	4		1	2	4	1		6
CMD						5	2	4	4	4			8
CXM							2	3	9				13
CPZ		2	5	4	6				2	3	1	2	2
LMOX		10	7			2	2		6				

Fig. 4 Susceptibility of *E. coli* to MT-141

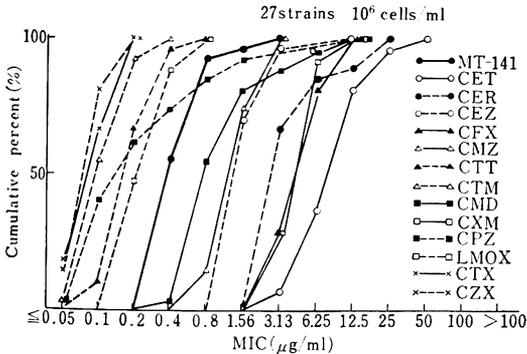
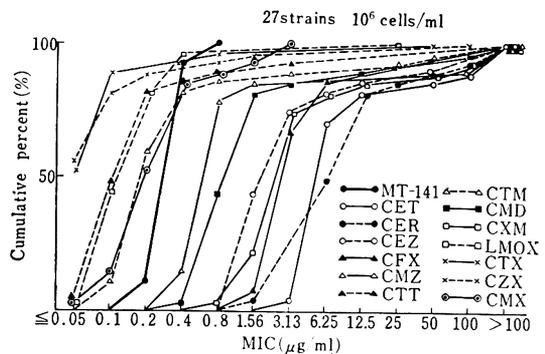


Fig. 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to MT-141



MT-141の抗菌力は0.2~0.8 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、0.4 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、27株中22株(81.5%)が分布した。他剤との比較では、CFX、CMZより1~3管程度優れた成績を示し、CTT、LMOX、CTX、CZXおよびCMXより1~2管程度劣る成績を示した (Table 5, Fig. 5)。

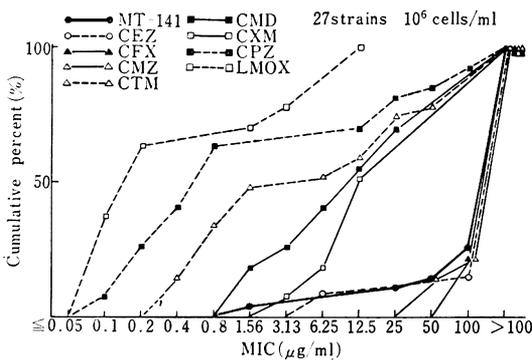
5) *Enterobacter cloacae*

*E. cloacae* 27株に対し、CEZ、CFX、CMZ、CTM、CMD、CXM、CPZおよびLMOXとともに比較検討した。MT-141の抗菌力は、1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にピークを示し、27株中20株

Table 7 Susceptibility of *S. marcescens* to MT-141 (27 strains 10<sup>6</sup> cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MT-141			2	2		4	3	4	6		1		5
CEZ													27
CFX								1	3	4	5	1	13
CMZ						1	3	4	3	4	1	3	8
CTT						9	3	1	2	4		3	5
CTM					2	2			4	1	1	1	11
CMD									1	2	8	4	12
CXM									1		3	8	15
CPZ					1	2	5	6	3	1	2	1	6
LMOX			6	6	2		4	2	2	2	2	2	1
CTX			2	9	4	2	3			3	2	1	1
CZX		12	2	2	2	2	5		1		1		
CMX							3	8	1	4	4		7

Fig. 6 Susceptibility of *E. cloacae* to MT-141



(74.1%) が分布した。100μg/ml 以上の耐性を示す株を 20 株認めた。他剤との比較では、CFX, CMZ および CEZ とほぼ同程度であり、その他より劣る成績を示した (Table 6, Fig. 6)。

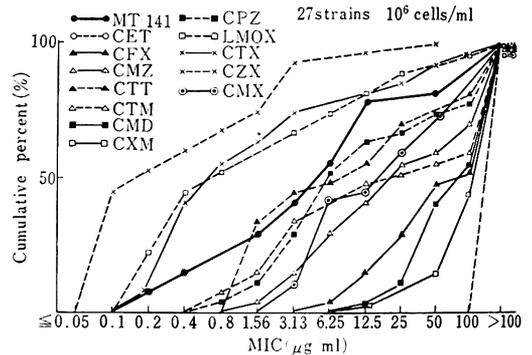
6) *Serratia marcescens*

*S. marcescens* 27 株に対し、CEZ, CFX, CMZ, CTT, CTM, CMD, CXM, CPZ, LMOX, CTX, CZX および CMX とともに比較検討した。MT-141 の抗菌力は、0.2~>100μg/ml に分布し、そのピークは、12.5μg/ml と 100μg/ml 以上にあり、それぞれ 27 株中 6 株 (22.2%), 5 株 (18.5%) が分布した。100μg/ml 以上の耐性を示す株を 5 株認めた。他剤との比較では、CZX, CTX および LMOX より 2~3 管程度劣り、その他より優れた成績を示した (Table 7, Fig. 7)。

7) *Citrobacter freundii*

*C. freundii* 27 株に対し、CFX, CMZ, CTT, CTM, CPZ, LMOX, CTX, CZX および CMX とともに比較

Fig. 7 Susceptibility of *S. marcescens* to MT-141



検討した。MT-141 の抗菌力は 0.4~>100μg/ml に分布し、100~>100μg/ml にピークを示し、27 株中 19 株 (70.4%) が分布した。100μg/ml 以上の耐性を示す株を 14 株認めた。他剤との比較では、CFX, CMZ と同程度であり、その他より劣る成績を示した (Table 8, Fig. 8)。

8) *Proteus mirabilis*

*P. mirabilis* 27 株に対し、CTM, LMOX, CTX, CZX および Cefsulodin (CFS) とともに比較検討した。MT-141 の抗菌力は 0.1~0.4μg/ml に分布し、0.2μg/ml にピークを示し、27 株中 18 株 (66.7%) が分布した。他剤との比較では CTX, CZX より劣り、LMOX より 1 管程度優れた成績を示した (Table 9, Fig. 9)。

9) Indole positive *Proteus*

インドール陽性 *Proteus* 27 株に対し、CFX, CMZ, CTT, CTM, CPZ, LMOX, CTX, CZX および CMX とともに比較検討した。MT-141 の抗菌力は 0.1~>

Table 8 Susceptibility of *C. freundii* to MT-141

(27 strains  $10^8$  cells/ml)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MT-141				1		1		2	1		3	5	14
CFX						2	1		3		3	3	15
CMZ				2		2			2	1	3	3	14
CTT			2	8			1		1	2	3	4	6
CTM		2	2	3	5						3		12
CPZ		3	7	10	1		2	1			3		
LMOX	4	7	1				2		2		7	4	
CTX	1	4	2	5				1	7	4	3		
CZX	3	3	4	1		2			6	2	4	1	1
CMX		4	4	4				1	3	10		1	

Table 9 Susceptibility of *P. mirabilis* to MT-141

(27 strains  $10^6$  cells/ml)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MT-141		1	18	8									
CTM	2		1	3	12	2	2	2		3			
LMOX		1	7	19									
CTX	25			2									
CZX	25			2									
CFS									16			10	1

Fig. 8 Susceptibility of *C. freundii* to MT-141

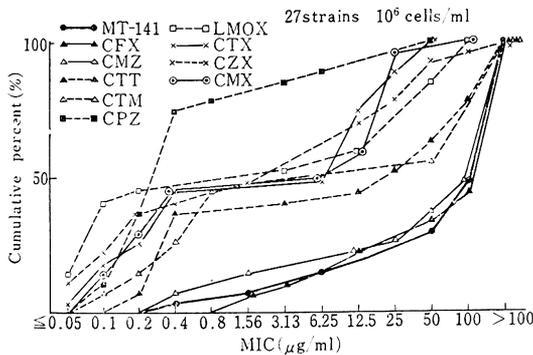
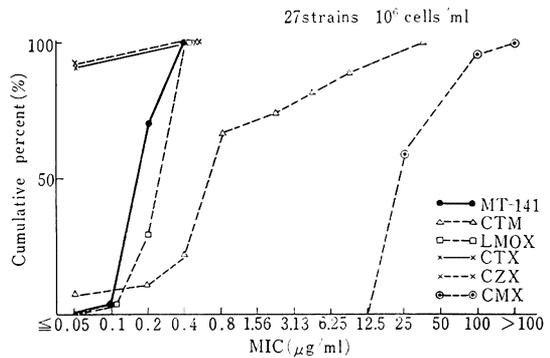


Fig. 9 Susceptibility of *P. mirabilis* to MT-141



100 $\mu\text{g/ml}$  に分布し、0.8~1.56 $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し、27 株中 11 株 (40.7%) が分布した。100 $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示す株を 5 株認めた。他剤との比較では CFX, CMZ, CTT とほぼ同程度であり、CPZ, CTX, CZX および CMX より劣る成績を示した (Table 10, Fig. 10)。

10) *Pseudomonas aeruginosa*

*P. aeruginosa* 27 株に対し、CPZ, LMOX, CTX, CMX および CFS とともに比較検討した。MT-141 の抗菌力は、27 株全株とも、100 $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示し、最も劣った成績を示した (Table 11, Fig. 11)。

11) *Bacteroides fragilis*

*B. fragilis* 27 株に対し、CFX, CMZ, CTT, CTX, LMOX, CPZ および CZX とともに比較検討した。MT-141 の抗菌力は、0.4~100 $\mu\text{g/ml}$  に分布し、1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し、27 株中 17 株 (63.0%) が分布した。他剤との比較では、CTX, LMOX, CZX より 1~2 管程度劣り、CTT と同等、その他より 1~2 管程度優れた成績を示した (Table 12, Fig. 12)。

3. MT-141 の吸収、排泄、代謝

1) 標準曲線

Table 10 Susceptibility of Indole (+) *Proteus* to MT-141  
(27 strains  $10^6$  cells/ml)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MT-141		1	2		5	6	2	1			3	2	5
CFX					2		4	9	8	3			1
CMZ						1	8	6		1		4	7
CTT				2	2	6	3		3		4		7
CTM		1		2		5	1	2	2	1	2	2	9
CPZ		2	5	2	12	1	1	2	2				
LMOX	7	5	2		1				2		2	8	
CTX	10	3		1	1		1			10	1		
CZX	10	4	1	1	1	1			4	3	1	1	
CMX	12	2		1			1	2	1	8			

Table 11 Susceptibility of *P. aeruginosa* to MT-141  
(27 strains  $10^6$  cells/ml)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MT-141													27
CPZ							2	10	12	2		1	
LMOX									2	17	6	1	1
CTX							1	2	8	14	1		1
CMX								1	8	9	6	2	1
CFS				1	5	15	5		1				

Fig. 10 Susceptibility of Indole (+) *Proteus* to MT-141

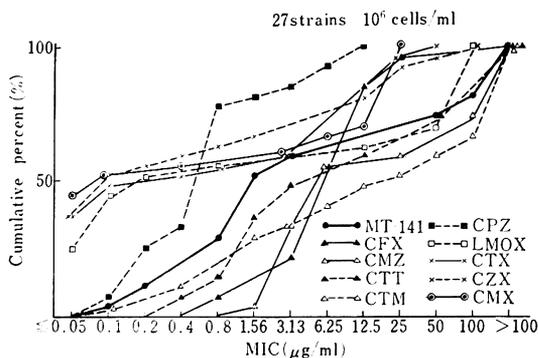
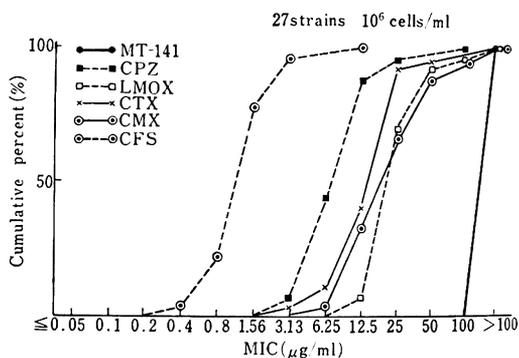


Fig. 11 Susceptibility of *P. aeruginosa* to MT-141



HPLC および Bioassay とともに、6.25~200 $\mu\text{g/ml}$  において直線関係を示した (Fig. 13, 14, 15)。

## 2) 血清中濃度, 尿中濃度

MT-141, 1.0g one shot 静注後の血清中濃度は、HPLCによる測定では、投与後5分でピークを示し、平均126.7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。投与後15分で102.7 $\mu\text{g/ml}$ , 30分82.7 $\mu\text{g/ml}$ , 1時間55.7 $\mu\text{g/ml}$ , 2時間46 $\mu\text{g/ml}$ , 4時間23 $\mu\text{g/ml}$ , 6時間15.8 $\mu\text{g/ml}$ および8時間7.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。また、Bioassay

での測定の結果、投与後5分でピークとなり、平均133 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。15分102.7 $\mu\text{g/ml}$ , 30分78.2 $\mu\text{g/ml}$ , 1時間47 $\mu\text{g/ml}$ , 2時間35.4 $\mu\text{g/ml}$ , 4時間15.5 $\mu\text{g/ml}$ , 6時間10.9 $\mu\text{g/ml}$ および8時間5.9 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Table 13, 14, Fig. 16, 17)。

MT-141, 1.0g one shot 静注後の尿中濃度は、HPLCによる測定の結果、投与後30分で平均7,167 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、1時間でピークを示し、9,433 $\mu\text{g/ml}$ , 2時間2,547 $\mu\text{g/ml}$ , 4時間1,097 $\mu\text{g/ml}$ , 6時間370 $\mu\text{g/ml}$

Table 12 Susceptibility of *B. fragilis* to MT-141  
(27 strains 10<sup>6</sup> cells/ml)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MT-141				1	1	7	10		2	2	1	3	
CFX				1		2	3	16	4	1			
CMZ					2		1	3	13	7	1		
CTT					1	1	12	10	2	1			
CTX			2	1	3	14	4			1		2	
LMOX		1		4	17	1	2	2					
CPZ							2	20	1	1		1	2
CZX					3	18	3			1	2		

Fig. 12 Susceptibility of *B. fragilis* to MT-141

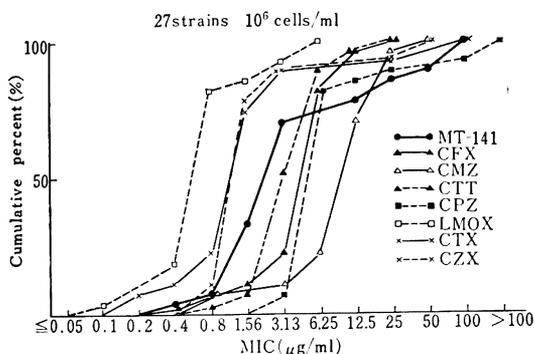


Fig. 13 Assay method for MT-141

HPLC :

0.5ml of serum or urine

↓ 0.5ml of 6%TCA

Centrifuge 3,500 rpm 5 min

↓ Filtration of sup.

↓ Inject 10-20 $\mu\text{l}$

pump ; Waters 45 model

column; TSK LS-410 (5 $\mu\text{m}$ ) 4.0 $\times$ 250 mm

mobile phase;

2 % Acetic acid : MeOH : Acetonitrile=90 : 7 : 3

detector; UV 270 nm

Bioassay :

serum, cup method, human serum

urine, paper disc method, 1/15M PBS pH7.0

test org.; *E. coli* NIHJ

test agar; HIA(Difco)pH7.4 $\pm$ 0.2

Table 13 Serum levels of MT-141

(1.0g i. v. HPLC)

	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8	hrs.
H. K. (15.2 mg/kg)	119	89	80	40	33	19	11	5.0	$\mu\text{g/ml}$
F. T. (15.4 mg/kg)	118	100	88	67	54	24	17.5	7.2	$\mu\text{g/ml}$
K. M. (19.2 mg/kg)	143	119	80	60	51	26	19	9.2	$\mu\text{g/ml}$
Mean (16.6 mg/kg)	126.7	102.7	82.7	55.7	46	23	15.8	7.1	$\mu\text{g/ml}$
S. D.	14.2	15.2	4.6	14.0	11.4	3.6	4.3	2.1	
S. E.	8.2	8.8	2.7	8.1	6.6	2.1	2.5	1.2	

Table 14 Serum levels of MT-141

	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8	hrs.
H. K. (15.2 mg/kg)	116	87	78	42	27	10	8.2	3.1	$\mu\text{g/ml}$
F. T. (15.4 mg/kg)	113	89	76.5	42	38	18	11.8	6.2	$\mu\text{g/ml}$
K. M. (19.2 mg/kg)	170	132	80	57	41.3	18.6	12.7	8.3	$\mu\text{g/ml}$
Mean (16.6 mg/kg)	133	102.7	78.2	47	35.4	15.5	10.9	5.9	$\mu\text{g/ml}$
S. D.	32.1	25.4	1.8	8.7	7.5	4.8	2.4	2.6	
S. E.	18.5	14.7	1.0	5.0	4.3	2.8	1.4	1.5	

Fig. 14 Chromatogram of MT-141

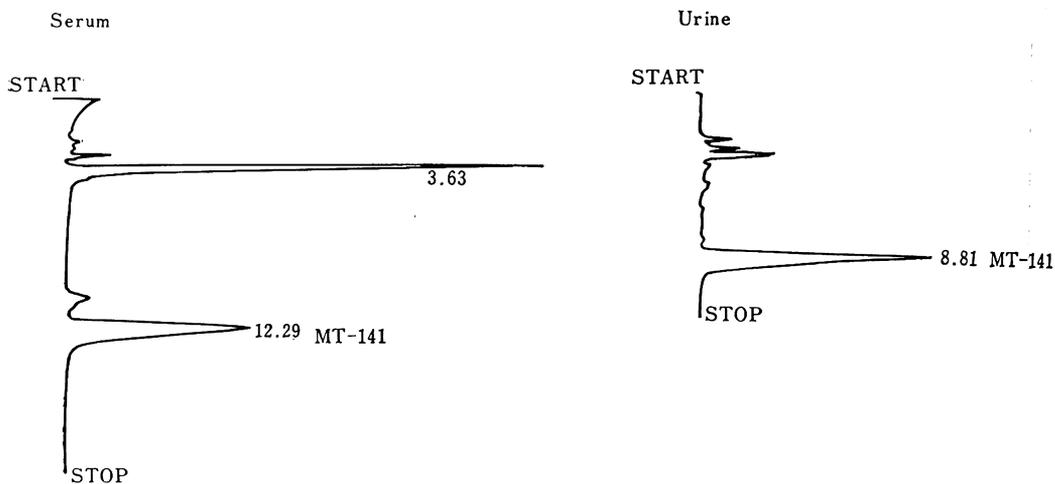


Fig. 15 Correlogram of MT-141 between HPLC and bioassay

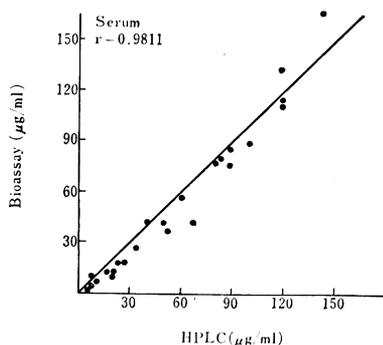


Fig. 16 Serum levels of MT-141

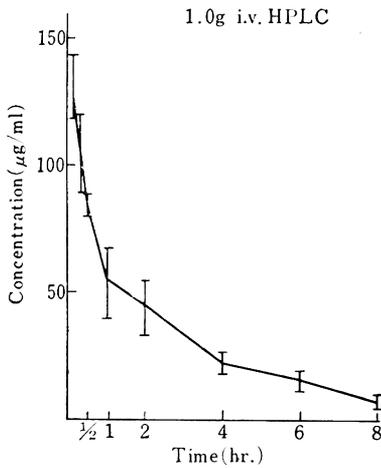


Fig. 17 Serum levels of MT-141

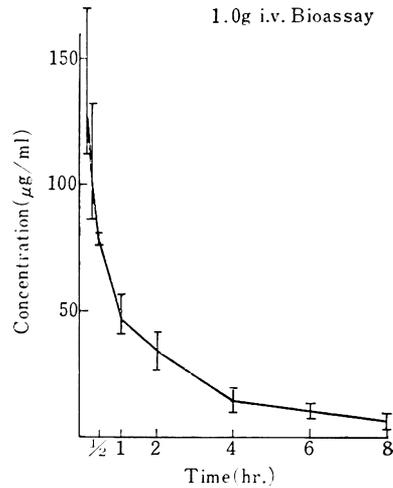


Table 15 Urinary excretions of MT-141

(1.0g i.v. HPLC)

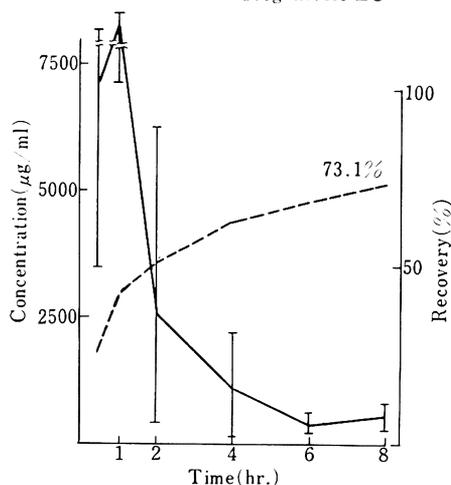
	1/2	1	2	4	6	8	hrs.	Recovery
H. K. (15.2 mg/kg)	8,400 20 168	7,200 9 64.8	6,300 20 126	2,200 65 143	580 125 72.5	510 85 43.4	µg/ml ml mg	617.7 mg 61.8 %
F. T. (15.4 mg/kg)	9,600 30 288	13,300 20 266	880 70 61.6	870 150 130.5	270 85 23	835 80 66.8	µg/ml ml mg	835.9 mg 83.6 %
K. M. (19.2 mg/kg)	3,500 90 315	7,800 20 156	460 175 80.5	220 360 79.2	260 255 66.3	285 150 42.8	µg/ml ml mg	739.8 mg 74.0 %
Mean (16.6 mg/kg)	7,167 257	9,433 162.3	2,547 89.4	1,097 117.6	370 53.9	543 51	µg/ml mg	731.2 mg 73.1 %

Table 16 Urinary excretions of MT-141

(1.0g i.v. Bioassay)

	1/2	1	2	4	6	8	hrs.	Recovery
H. K. (15.2 mg/kg)	6,400 20 128	7,200 9 64.8	6,400 20 128	1,580 65 102.7	470 125 58.8	380 85 32.3	µg/ml ml mg	514.6 mg 51.5 %
F. T. (15.4 mg/kg)	7,200 30 216	12,800 20 256	1,400 70 98	620 150 93	300 85 25.5	520 80 41.6	µg/ml ml mg	730.1 mg 73.0 %
K. M. (19.2 mg/kg)	2,200 90 198	6,200 20 124	460 175 80.5	186 360 67	260 255 66.3	200 150 30	µg/ml ml mg	565.8 mg 56.6 %
Mean (16.6 mg/kg)	5,267 180.7	8,733 148.3	2,753 102.2	795 87.6	343 50.2	367 34.6	µg/ml mg	603.6 mg 60.4 %

Fig. 18 Urinary excretions of MT-141  
1.0g i.v. HPLC

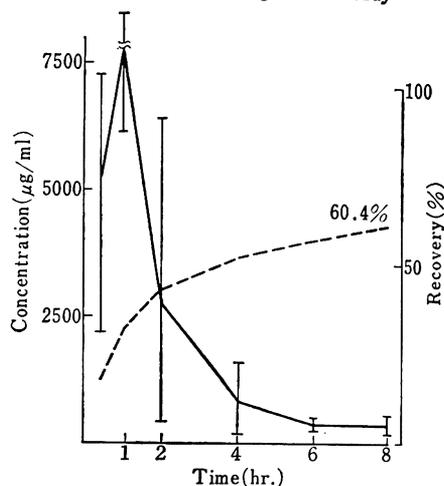


および8時間 543 $\mu$ g/ml の濃度を示した。投与後8時間までの平均尿中回収率は73.1%であった。

また、Bioassayによる測定の結果、投与後30分で平均5,267 $\mu$ g/ml、1時間でピークを示し、8,733 $\mu$ g/mlの濃度を示した。2時間2,753 $\mu$ g/ml、4時間795 $\mu$ g/ml、6時間343 $\mu$ g/mlおよび8時間367 $\mu$ g/mlの濃度を示した。投与後8時間までの平均尿中回収率は60.4%であった (Table 15, 16, Fig. 18, 19)。

### 3) MT-141 の pharmacokinetics

Fig. 19 Urinary excretions of MT-141  
1.0g i.v. Bioassay



MT-141, 1.0g one shot 静注後の薬動学的定数は、HPLCでの成績を用いた場合、 $K_{12}$ ; 1.16( $\text{hr}^{-1}$ ),  $K_{21}$ ; 2.24( $\text{hr}^{-1}$ ),  $K_{e1}$ ; 0.48( $\text{hr}^{-1}$ ),  $T_{1/2(\beta)}$ ; 2.28(hr),  $V_d$ ; 10.6(L), そして AUC; (295.9 $\text{hr}\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$ )であった。また同様に Bioassayでの成績を用いた場合、 $K_{12}$ ; 1.17( $\text{hr}^{-1}$ ),  $K_{21}$ ; 1.62( $\text{hr}^{-1}$ ),  $K_{e1}$ ; 0.61( $\text{hr}^{-1}$ ),  $T_{1/2(\beta)}$ ; 2.15(hr),  $V_d$ ; 11.3(L), そして AUC; 247.7( $\text{hr}\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$ )であった (Table 17, 18, Fig. 20, 21)。

これらの薬動学定数を用いて、本剤1.0g点滴静注

Table 17 Pharmacokinetic parameters of MT-141

(1.0g i.v. HPLC)

	$K_{12}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$K_{21}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$K_{e1}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	$V_d$ (L)	AUC ( $\text{hr}\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$ )
H. K. (15.2 mg/kg)	0.56	1.34	0.51	2.12	11.6	240.8
F. T. (15.4 mg/kg)	0.70	3.03	0.40	2.18	9.8	316.1
K. M. (19.2 mg/kg)	2.90	2.62	0.61	2.54	10.4	333.8
Mean (16.6 mg/kg)	1.16	2.24	0.48	2.28	10.6	295.9

Table 18 Pharmacokinetic parameters of MT-141

(1.0g i.v. Bioassay)

	$K_{12}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$K_{21}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$K_{e1}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	$V_d$ (L)	AUC ( $\text{hr}\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$ )
H. K. (15.2 mg/kg)	0.42	1.23	0.59	1.77	11.3	201.6
F. T. (15.4 mg/kg)	0.66	1.48	0.48	2.26	12.1	249.6
K. M. (19.2 mg/kg)	1.88	1.94	0.64	2.33	10.8	286.6
Mean (16.6 mg/kg)	1.17	1.62	0.61	2.15	11.3	247.7

Fig. 20 Serum levels of MT-141 1.0g i. v.

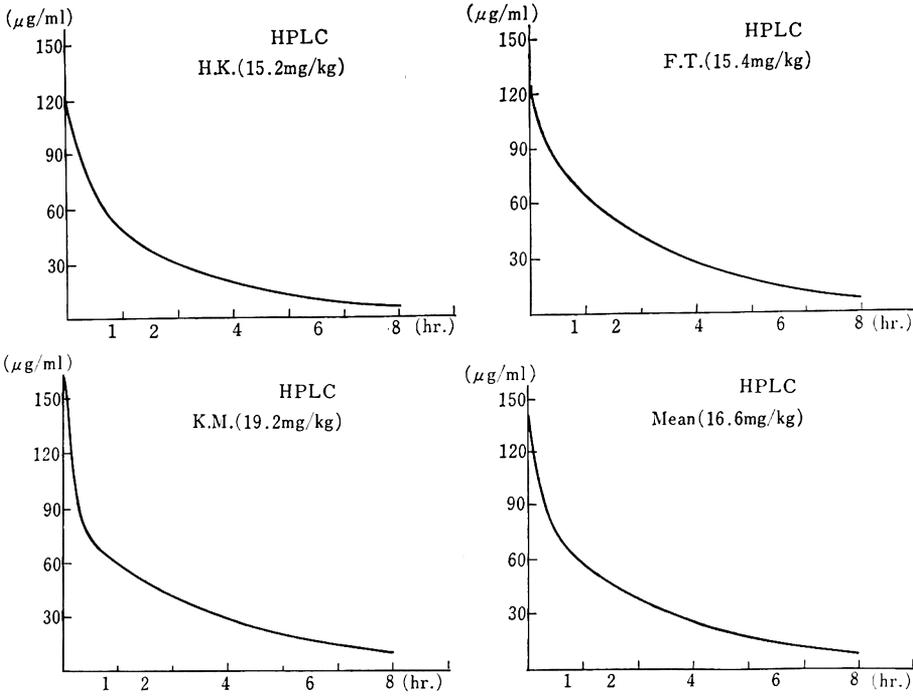


Fig. 21 Serum levels of MT-141 1.0g i. v.

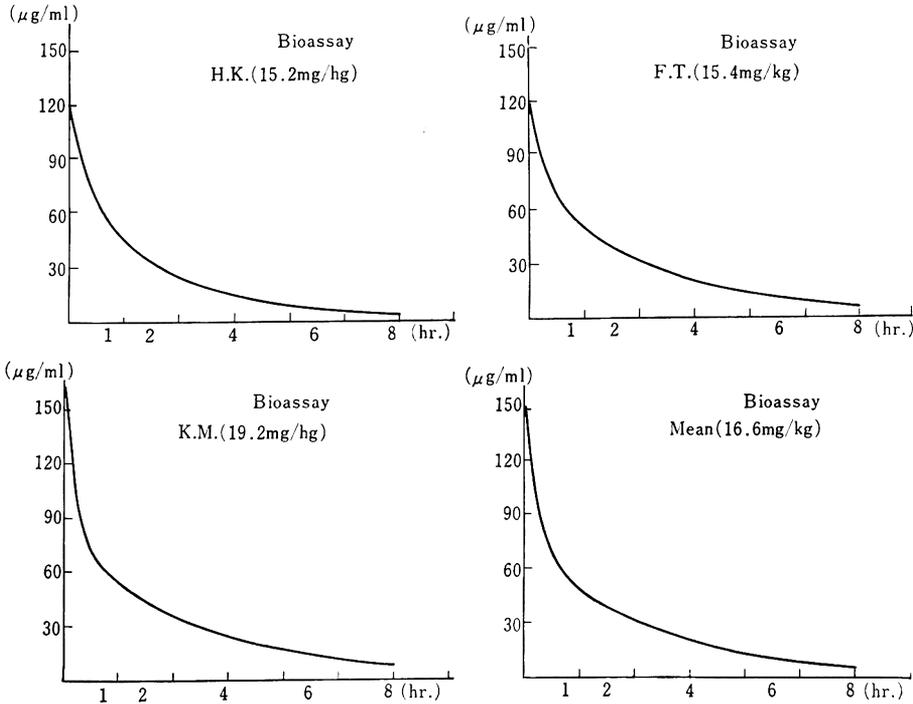
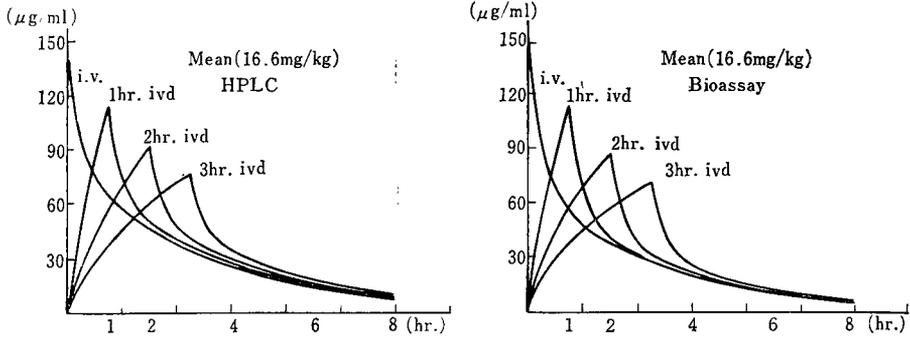


Fig. 22 Serum levels of MT-141 1.0g simulation



時の血清中濃度推移をコンピュータにてシミュレートした。その結果、血清中濃度のピークは、点滴終了時にあり、その濃度は、1時間点滴で 110µg/ml, 2時間点滴で 90µg/ml, そして、3時間点滴では 70µg/ml の血清中濃度が得られることが推定された (Fig. 22)。

4) 生体内代謝

標準物質の MT-141 およびヒト尿 3 検体ともに、Rf 値 0.3 に抗菌活性のある単独な spot を認め、その他には抗菌活性のある spot を認めなかった。MT-141 は、ヒト生体内においては、代謝されることなく尿中に排泄されることを確認した (Fig. 23)。

4. 組織内濃度

ラットにおける MT-141, 20mg/kg 筋注時の成績は、腎が最も高く、投与後 15 分で 72.6µg/g の濃度を示し

た。次いで、血清、肝、肺、心、筋肉、脾の順であった。腎では投与後 2 時間で、13.1µg/g の濃度を示した (Table 19, Fig. 24)。

5. 臨床成績

外科感染症 17 例に本剤を使用した。1 回使用量は 1g が 12 症例、2g が 5 症例であり、朝夕 2 回、静注もしくは点滴静注にて行なった。溶解液としては生食液を使用

Fig. 24 Tissue concentrations of MT-141

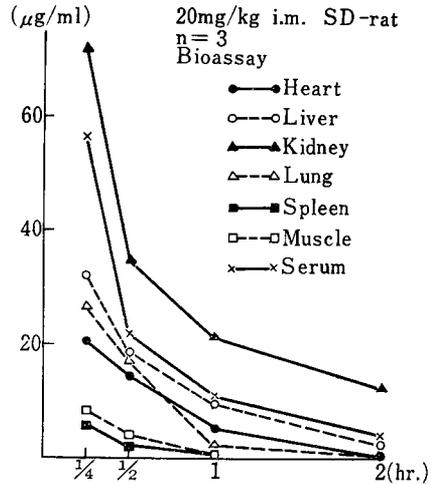


Table 19 Tissue concentrations of MT-141

(20 mg/kg i.m. SD-rat n=3)  
(Bioassay)

	1/4	1/2	1	2	hrs.
Brain	1.1	n. d.	n. d.	n. d.	µg/g
Heart	20.7	14.3	5.2	n. d.	µg/g
Liver	31.9	18.6	9.3	2.1	µg/g
Kidney	72.6	34.9	21.7	13.1	µg/g
Lung	26.7	17.9	3.0	n. d.	µg/g
Spleen	5.6	1.9	n. d.	n. d.	µg/g
Muscle	7.8	4.2	1.2	n. d.	µg/g
Muscle (Inj.)	103.3	78.3	46.2	30.8	µg/g
Serum	56.3	22.2	10.6	4.2	µg/ml

Fig. 23 Bioautogram of MT-141 (1g i.v. 1hr.)

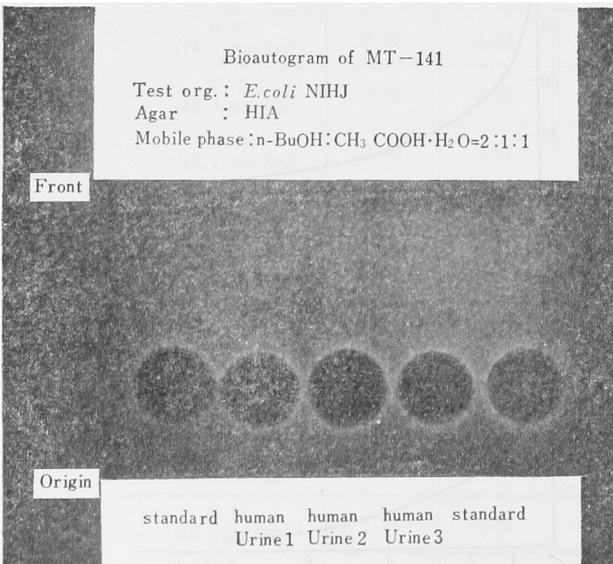


Table 20 Clinical responses to MT-141

No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Disease	Dosis/Day	Duration (days)	Total (g)	Organism	Adj. therapy	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
1	K. H.	70	F	50	Decubital infection	1.0g×2i.v.	7	14	<i>P. mirabilis</i> ( <i>P. terruginosa</i> <i>Pseudomonas</i> sp.)	K-wire Procedure	Super- infection	Failure	None
2	N. O.	68	M	60	Postoperative wound infection	1.0g×2i.v.	9	18	( <i>S. epidermidis</i> <i>Bacillus</i> sp. <i>B. fragilis</i> )	Appendectomy and Drainage	Decreased	Effective	None
3	T. S.	40	M	50	Suppurative gonitis	2.0g×2i.v.d.	12	48	<i>S. aureus</i>	Puncture	Eliminated	Effective	GOT↑ GPT↑
4	N. M.	12	M	47	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	1.0g×2i.v.	5	10	<i>E. coli</i>	Appendectomy	Eliminated	Effective	None
5	M. S.	14	F	48	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	1.0g×1i.v.d. 1.0g×2i.v.d.	1 6	13	<i>E. coli</i>	Appendectomy	Eliminated	Effective	None
6	T. H.	8	M	23	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	1.0g×1i.v. 1.0g×2i.v.	1 4	9	( <i>B. fragilis</i> <i>E. coli</i> )	Appendectomy	Eliminated	Effective	None
7	Y. K.	43	F	47	Pelvic peritonitis	2.0g×2i.v.	12	48	Unknown	None	Unknown	Effective	None
8	T. O.	44	M	60	Acute cholecystitis	2.0g×2i.v.	13	52	Unknown	None	Unknown	Excellent	None
9	U. S.	69	M		Pneumonia	1.0g×2i.v.	9	18	<i>S. epidermidis</i>	None	Unknown	Failure	None
10	T. M.	70	M	50	UTI (Pyelonephritis)	1.0g×2i.v.	11	22	<i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacter</i>	None	Super- infection	Excellent	None
11	S. O.	27	M	80	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	1.0g×1i.v. 1.0g×2i.v.	1 4	9	( <i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> )	Appendectomy	Eliminated	Effective	None
12	E. N.	32	F	90	Perforated appendicitis (Diffuse peritonitis)	2.0g×2i.v.	13	52	( <i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> )	Appendectomy and Drainage	Eliminated	Effective	GOT↑ GPT↑
13	S. I.	67	F	55	Acute cholecystitis	1.0g×1i.v.d. 1.0g×2i.v.d.	1 15	31	Unknown	None	Unknown	Effective	None
14	T. I.	82	F	35	Acute cholecystitis	1.0g×2i.v. 1.0g×2i.v.	1 8	17	Unknown	None	Unknown	Effective	None
15	T. T.	73	F	35	RTI	1.0g×2i.v.	10	20	Unknown	None	Unknown	Effective	None
16	Y. M.	31	M	83	UTI (Pyelonephritis)	1.0g×2i.v. 2.0g×2i.v. 2.0g×2i.v.d.	1 2 2	18	<i>Klebsiella</i> <i>Klebsiella</i>	None	Persisted	Failure	None
17	T. I.	78	F	35	UTI (Pyelonephritis)	1.0g×1i.v. 1.0g×2i.v.	1 11	23	Unknown <i>S. epidermidis</i>	Indwelling catheter	Unknown	Failure	None

し、5分間かけて静注を行なった。使用日数は5日間から最長16日間であり、平均9.4日間である。使用総量は最低9gから最高52gで平均24.7gである。起炎菌は17例中14例に菌検索を行ない、11例に菌を検出した。単独感染としては *E. coli* 2例、*S. aureus* 1例、*S. epidermidis* 1例、*Klebsiella* 1例、*Acinetobacter* 1例、*P. mirabilis* 1例であり、混合感染としては *E. coli* と *B. fragilis* 3例、*S. epidermidis*、*Bacillus* sp.、*B. fragilis* 1例である。

その結果、臨床効果は著効2例、有効11例、無効4例であり、有効率は76.5%であった。細菌学的効果は、消失6例、減少1例、菌交代2例、不変1例、不明1例であり、消失率は80.0%であった (Table 20, 21, 22, Fig. 25)。

Fig. 25 Clinical summary of MT-141

Age (Mean)	8 ~ 82 (48.7) years old
Sex Male	9
Female	8
Dose/day 1.0g × 2	12
2.0g × 2	5
Duration (days) ≤ 7	6
8 ~ 10	4
11 ~ 14	6
15 ≤	1
Total dose (Mean)	9.0 52.0 (24.8)g
17 cases Excellent	2
Effective	11
Failure	4
Side effect GOT ↑, GPT ↑	2
Efficacy rate	13/17 = 76.5%

Table 21 Clinical effect of MT-141

Disease	Excellent	Effective	Failure	Total
Decubital infection			1	1
Post-op. wound infection		1		1
Suppurative gonitis		1		1
Diffuse peritonitis		1		1
Localized peritonitis		4		4
Pelvic peritonitis		1		1
Acute cholecystitis	1	2		3
Pneumonia			1	1
R T I		1		1
U T I	1		2	3
Total	2	11	4	17

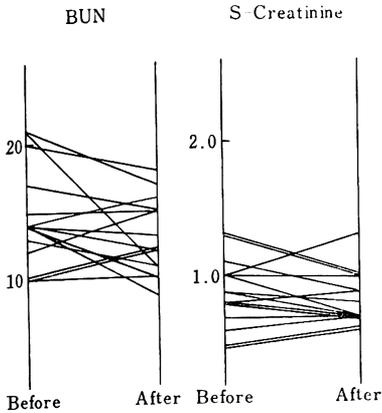
Efficacy rate : 13/17 = 76.5%

Table 22 Bacteriological effect of MT-141

Organism	Eliminated	Decreased	Super-infection	Persisted	Unknownn	Total
<i>S. aureus</i>	1					1
<i>S. epidermidis</i>					1	1
<i>E. coli</i>	2					2
<i>Klebsiella</i>				1		1
<i>Acinetobacter</i>			1			1
<i>P. mirabilis</i>			1			1
<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	3					3
<i>S. epidermidis</i> <i>Bacillus</i> sp. <i>B. fragilis</i>		1				1
Total	6	1	2	1	1	11

Eradication rate : 8/10 = 80.0%

Fig. 26 Laboratory data before and after administration of MT-141



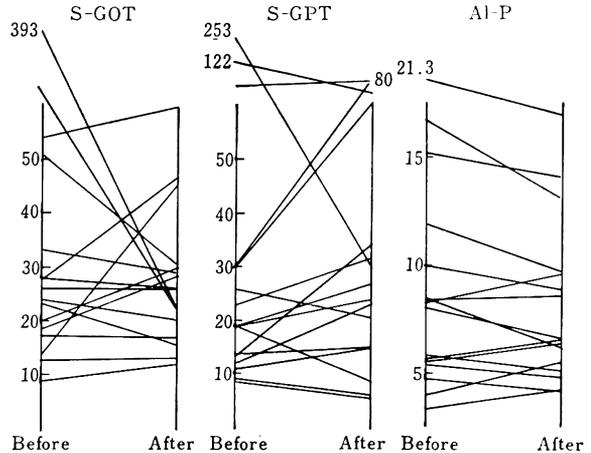
## 6. 副作用

副作用に関しては、検査値異常として GOT および GPT の上昇 2 例を認めた (Fig. 26, 27)。

## III. 考 案

MT-141 の抗菌スペクトルは CTT に類似しており、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌力を有する。さらに病原由来菌に対しては、従来の第 1 世代、第 2 世代の cephem 系薬剤と異なり、*N. gonorrhoeae*、*Proteus* および *B. fragilis* に対しても抗菌力を有する。しかし、*S. faecalis* および *P. aeruginosa* に対しては抗菌力は認められない。外科病原由来の菌に対しては、*S. aureus* では、CTT や LMOX と同等であり、*S. epidermidis* では、CFX や LMOX、その他の cephem 系薬剤より劣る。*E. coli*、*K. pneumoniae* に対しては、それぞれ、1.56 および 0.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で 27 株全株の発育を阻止した。LMOX、CTT より 1~2 段階劣る。*E. cloacae* に対しては CFX、CMZ と同等であり、100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の耐性を示す株が 20 株認められ、CFX、CMZ と同等であるが、他の第 2、第 3 世代より劣る。*S. marcescens* では、LMOX、CTX、CZX より劣るものの他の cephem 系薬剤より優れた抗菌力を示した。*C. freundii* では、CFX、CMZ と同等であるが耐性株が 14 株認められた。*P. mirabilis* に対しては、0.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下に 27 株全株の発育を阻止し、CTM、LMOX より優れた成績を示した。インドール陽性 *Proteus* では、CTT、CTM より優れており、CPZ、CTX、CZX より劣る。*P. aeruginosa* では、全株 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の耐性を示し、本剤の適応はないと考えられる。また、全国集計の成績では *N. gonorrhoeae* に対し、CMZ より優れており、LMOX と同等の成績を示した。*B. fra-*

Fig. 27 Laboratory data before and after administration of MT-141



*gilis* に対しては、CTT と同等であり優れた抗菌力を示した。

吸収、排泄に関しては、MT-141、1g 静注の成績では、ピーク時で CBPZ、CMZ より多少低値の血清中濃度を示すが、われわれの成績では、血清中半減期は 2.3 時間であり、CBPZ、CMZ および CFX より持続性を有するセファマイシン系抗生物質であることを示した。尿中排泄に関しては、投与後 8 時間以内に 60~70% が排泄され、また連続投与による蓄積は認められていない。

代謝に関しては、われわれの TLC および bioautography の成績では、本剤は代謝されることなく排泄される成績を得た。

胆汁中への移行に関しては、血清中濃度の約 20~50% の濃度で移行し、6 時間までの回収率は 0.1% 前後である。臓器内濃度に関しては腎、血清、肝、肺の順に高濃度に分布しており、CEZ、CPZ を除く cephem 系薬剤と大差はない<sup>1,5,6)</sup>。

臨床使用に関しては、グラム陽性菌およびグラム陰性菌感染症に対して優れた抗菌力を有するため幅広い適応が考えられる。また、嫌気性菌に対しても抗菌力を有することから好気・嫌気性菌混合感染症に対しては第一選択剤となり得る<sup>1,5)</sup>。

使用量に関しては中等症以上がその適応となり 1 日量 2.0g~4.0g までで充分と考えられる。副作用に関しては、肝障害、腎障害などに関しては従来の cephem 系薬剤と同程度の頻度であり特に問題はない<sup>1,5,6)</sup>。しかし、本剤は化学構造上 tetrazole 環を有するため Antabuse 様作用の発現に注意を要する。本剤投与後は 5 日ないし 7 日間は飲酒をさけるべきである。しかしながら現在までのところ Antabuse 作用の報告が 1 例もないことよ

り、本剤の7位側鎖 D-cystein が aldehyde dehydrogenase に対して何らかの作用のあることが推定される。

### 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法(1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 23(8): 1~2, 1975
- 3) 岩本英男, 石山俊次: カップ法による検討。最新医学 27(2): 287~292, 1972
- 4) 石山俊次, 坂部 孝, 潮沙都也, 古橋雅一, 高橋右一, 笠原 達, 長崎祥祐, 川上 郁, 坂本俊雄, 西岡伸也, 中山一誠, 岩井重富, 岩本英男: 合成cephalosporin Cの臨床研究。Jap. J. Antibiotics 18: 272~281, 1965
- 5) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 村山郁夫, 大橋 満, 水足裕子: Cefoxitinの抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行および外科臨床応用について。Chemotherapy 26(S-1): 389~399, 1978
- 6) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 秋枝洋三, 大橋 満, 村山郁夫, 水足裕子: 新cephamycin系抗生物質CS-1170の抗菌力, pharmacokinetics, 臓器移行性, 代謝と外科臨床応用。Chemotherapy 26(S-5): 381~393, 1978
- 7) 中山一誠, 岩井重富, 鷹取睦美, 大橋 満, 村山郁夫, 水足裕子, 坂部 孝, 石山俊次: 新Cephalosporin系抗生物質Cefamandoleの抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 27(S-5): 370~380, 1979
- 8) 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 秋枝洋三, 村山郁夫, 水足裕子, 石山俊次: 新半合成セファロsporin系抗生物質Cefuroximeの抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 27(S-6): 471~481, 1979
- 9) 中山一誠, 岩井重富, 鷹取睦美, 大橋 満, 村山郁夫, 秋枝洋三, 水足裕子, 石山俊次: 新セファロsporin系抗生物質Cefsulodin(SCE-129)の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および臨床応用。Chemotherapy 27(S-2): 240~252, 1979
- 10) 中山一誠, 秋枝洋三, 水足裕子, 坂尾啓子, 西本章子, 川口 広, 石山俊次: 新半合成セファロsporin系抗生物質Cefoperazone(T-1551)の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 28(S-6): 595~608, 1980
- 11) 中山一誠, 秋枝洋三, 田島華陽, 岩井重富, 川村弘志, 川口 広, 神野大乗, 坂部 孝, 石山俊次: 新Oxacephem系抗生物質6059-Sの抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用。Chemotherapy 28(S-7): 606~620, 1980
- 12) 中山一誠, 秋枝洋三, 田島華陽, 川村弘志, 川口 広, 西本章子, 石山俊次: 新セファロsporin系抗生物質Ceftizoxime(CZX)の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 28(S-6): 495~510, 1980
- 13) 中山一誠, 秋枝洋三, 川村弘志, 川口 広, 水足裕子, 坂尾啓子, 西本章子, 石山俊次: 新Cephalosporin系抗生物質Cefotaximeの抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 28(S-1): 606~622, 1980
- 14) 中山一誠, 秋枝洋三, 田島華陽, 川村弘志, 川口 広, 石山俊次: 新セファロsporin系抗生物質Cefmenoxime(SCE-1365)の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 29(S-1): 617~631, 1981
- 15) NAKAYAMA, I.; H. IWAMOTO, S. IWAI, H. MIZUASHI & S. ISHIYAMA: Comparative study of CS-1170 and Cefoxitin: Absorption, distribution and metabolism. Current Chemotherapy. Proceeding of the 10th International Congress of Chemotherapy 1973: 851~852
- 16) IWAMATSU, K.; S. INOUE, T. TSURUOKA, K. MIZUTANI, S. OMOTO, H. OGINO, K. MIYAUCHI, T. WATANABE & T. NIIDA: Synthesis and biological activity of 7 $\beta$ -(2-amino-2-carboxyethylthioacetamido)-7 $\alpha$ -methoxycephalosporin derivatives. J. Antibiotics 36(3): 229~241, 1983
- 17) WATANABE, T.; K. KAWAHARAJI, T. TSURUOKA, Y. KAZUNO & T. NIIDA: MT-141, a new bactericidal cephamycin I. Evaluation of *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities, 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract No. 161. New Orleans, 1980
- 18) YAMADA, Y.; H. GOI, T. WATANABE, T. TSURUOKA, K. MIYAUCHI, T. YOSHIDA, S. HOSHIKO, Y. KAZUNO, S. INOUE, T. NIIDA & M. MATSUHASHI: Studies on the bactericidal mechanism of a new cephamycin MT-141, 21st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract No. 53 Chicago, 1981
- 19) KAWAGUCHI, H.; I. NAKAYAMA, Y. AKIEDA, H. KAWAMURA, E. YAMAJI, & S. ISHIYAMA: COMPARATIVE PHARMACOKINETIC STUDY OF CEPHAMYCIN ANTIBIOTIC, MT-141, CEFOXITIN, CEFMETAZOLE, AND CEFBUPERAZONE, 13th International Congress of Chemotherapy. Abstract No. SE 4.2/5-5, Vienna, 1983
- 20) NAKAYAMA, I. & K. MASHIMO: CLINICAL STUDY OF A NEW CEPHAMYCIN ANTIBIOTIC MT-141 IN SURGICAL INFECTIONS, 13th International Congress of Che-

motherapy. Abstract No. SE 4. 2/5-4,

Vienna, 1983

## STUDIES ON MT-141 A NEW CEPHAMYCIN ANTIBIOTIC

ANTIBACTERIAL ACTIVITY, ABSORPTION, EXCRETION, METABOLISM,  
TISSUE DISTRIBUTION AND ITS CLINICAL APPLICATION IN SURGERYISSEI NAKAYAMA, YOZO AKIEDA, HIROSHI KAWAMURA, HIROSHI KAWAGUCHI,  
EMIKO YAMAJI and SHUNJI ISHIYAMA

The 3rd department of surgery, Nihon University, School of Medicine

Fundamental and clinical studies were carried out on MT-141. This drug proved to possess a broad antimicrobial spectrum similar to cefotetan, including antimicrobial activity against *B. fragilis*. But the antimicrobial activity against *P. aeruginosa* could not be recognized.

Its antimicrobial activity against clinical isolates of *S. aureus* was similar to CTT and LMOX, but was inferior to CFX and LMOX against *S. epidermidis*.

MT-141 was stronger active against *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *Proteus* than CFX and CMZ, and was similar to CTT against *B. fragilis*. It had no activity against *P. aeruginosa*.

MT-141 was intravenously administered at a single dose of 1.0 g to three healthy male volunteers to determine serum and urine concentrations by HPLC and bioassay. Mean peak serum level of MT-141 was 126.7  $\mu\text{g/ml}$  by HPLC and 133  $\mu\text{g/ml}$  by bioassay at 5 minutes after administration. At 8 hours, it was 7.1  $\mu\text{g/ml}$  by HPLC and 5.9  $\mu\text{g/ml}$  by bioassay. Mean peak urine level was 9433  $\mu\text{g/ml}$  (HPLC) and 8733  $\mu\text{g/ml}$  (bioassay) at 1 hour, and its urinary recovery rate was 73.1% (HPLC) and 60.4% (bioassay).

Pharmacokinetic studies were carried out by use of twocompartment open model method. The parameters by HPLC data demonstrated that it was 1.16  $\text{hr}^{-1}$  for  $K_{12}$ , 2.24  $\text{hr}^{-1}$  for  $K_{21}$ , 0.48  $\text{hr}^{-1}$  for  $K_{e1}$ , 2.28 hr for  $T_{1/2(\beta)}$ , 10.6 liters for  $V_d$  and 295.9  $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$  for AUC. Analysis of human urine by use of TLC and bioautography showed that MT-141 was not metabolized in the body.

Following intramuscularly administration of 20 mg/kg to SD strains of rat, high levels were detected in descending order of kidney, serum, liver and lung.

The drug was administered to 17 cases with surgical infection and the clinical responses were excellent in 2 cases, effective in 11 cases, and failure in 4 cases, with the effective rate of 76.5%.

As side effects, the elevation of both GOT and GPT were observed in 2 cases.