MT-141 の吸収・分布・代謝および排泄

第1報 血清中濃度および尿中排泄

友野法子・千葉文子・桜井 孝・仲由武實
新開祥彦・藤田正敬・小宮 泉[1]
明治製菓株式会社薬品開発研究所
[1]明治製菓株式会社薬理安全性研究所

新しく合成されたセファマイシン系抗生物質である MT-141[1] をウサギおよびイヌに 20mg(力価)/kg, 40mg(力価)/kg 静脈内投与した時の血清中濃度および尿中排泄を調べ, Cefmetazole(CMZ) ならびに Cefotaxime (CTX) と比較検討した。

1) MT-141 の血清中濃度はイヌの方がウサギより高い値を示し, また, CMZ, CTX の血清中濃度より高い値であった。

2) MT-141 の血清中濃度半減期はウサギでは約 41 分, イヌでは約 44 分と種差はなかったが, CMZ ではウサギで約 16 分, イヌで約 36 分と種差があった。また, CTX はイヌで約 34 分であり, MT-141 と大差はなかった。

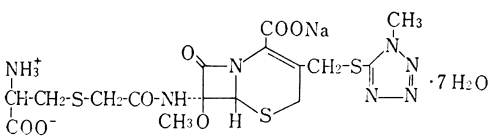
3) イヌに MT-141, 40mg(力価)/kg を1日2回, 14日間連続点滴静注しても血清中濃度の上昇, 半減期の変化は認められなかった。

4) MT-141 はウサギおよびイヌのいずれにおいても投与後 24 時間までの累積で約 90% 以上が尿中へ排泄され, 腎排泄型であった。

5) ヒトの尿中には MT-141 の活性代謝物は認められていない[7] が, ウサギおよびイヌの尿中には少量の N-アセチル-MT-141 が代謝物としてウサギでは 0.32% (MT-141 換算), イヌでは 3.21% (MT-141 換算) 認められた。

MT-141[1] は明治製菓株式会社中央研究所において合成されたセファマイシン系新抗生物質で, Fig. 1 に示したように7位側鎖にD型アミノ酸を含むことが構造上の特徴であり, Gram 陽性菌, Gram 陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを示す他, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* などの嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を有する。

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



sodium(6R, 7S)-7-[(S)-2-(2-amino-2-carboxyethylthio) acetamido]-7-methoxy-3 [[(1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl)thio] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4. 2. 0]oct-2-ene-2-carboxylate heptahydrate

今回, 我々はウサギおよびイヌを用いて静脈内投与時の血清中濃度および尿中排泄等を調べるとともに, 構造的に類似する Cefmetazole および第三世代のセフェム系抗生物質である Cefotaxime をそれぞれ対照薬剤として選び, 比較検討したので報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用薬剤

MT-141 は明治製菓株式会社で合成したものを用いた。対照薬剤としては CMZ (三共株式会社) および CTX (ヘキストジャパン株式会社) を用いた。

2. 実験動物

日本白色在来種, 雌雄の家兎, 体重 2.5～3.4 kg および雌性ビーグル犬, 体重 8.7～12.6 kg をそれぞれ被験動物として使用した。

3. 投与方法および投与量

MT-141, CMZ および CTX はいずれも用時, 生理食塩液に溶解し, ウサギの場合は耳介静脈より, また, イヌの場合は前腕皮静脈より投与した。投与量に関しては, ヒト, 1 回の投与量を 1g(力価)/man～2g(力価)/man と想定し, 動物での投与量を 20mg(力価)/kg および 40 mg(力価)/kg とした。実験区は Table 1 に示したとおりである。なお, 点滴静注の場合には PERFUSOR® (B. Braun 社製) を用いて定速注入した。

4. 生体試料の採取

血液はウサギでは耳介動脈より, イヌでは前腕皮静脈

Table 1 Experimental schedule

Animal	Administration schedule		Drug	Dose (mg/kg)	Number of animals
Rabbit	i.v. bolus (0.4ml/kg, 10sec/animal)		MT-141	40	3
			CMZ		
	i.v. infusion (16.5ml/hr/animal)		MT-141	40	3
				20	
			CMZ	40	3
				20	
Dog	i.v. bolus (0.8ml/kg, 10sec/animal)		MT-141	40	6
			CMZ		
			CTX		
	i.v. infusion	(8.25ml/0.5hr/animal)	MT-141	40	6
		(16.5ml/hr/animal)	MT-141	40	4
				20	
			CMZ	40	3
				20	4
		(13.2ml/2hr/animal)	MT-141	40	6
	[a] repetitive i.v. infusion (16.5ml/hr/animal)		MT-141	40	3

[a] The drug was administered twice a day at 5 hr. interval for 14 days.

より，1回 3ml を経時的に採取し，1,600×G で 10 分遠心分離後得られた血清を測定試料とした。

尿はウサギ，イヌいずれも導尿カテーテルを用い，24 時間まで経時的に採取した。

5. 濃度測定法

MT-141[2] については *Vibrio percolans* ATCC 8461, CMZ[3] は *Micrococcus luteus* ATCC 9341, また, CTX[4] は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 をそれぞれ検定菌とする微生物検定法により測定した。検定培地はいずれの場合も Nutrient agar 培地 (Difco) を用いた。血清中濃度の測定にはウサギあるいはイヌの血清と緩衝液 (MT-141 および CTX では 0.05M-phosphate buffer, pH 7.0, CMZ では 1% phosphate buffer, pH 6.0) で作製した検量線を，また，尿中濃度の測定には緩衝液のみで作製した検量線をそれぞれ用いた。

6. 尿中代謝物の検索

MT-141 をウサギおよびイヌに 40mg(力価)/kg 静脈内投与後 24 時間までの尿中 MT-141 およびその代謝物について TLC-bioautography を行なうとともに高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により定量した。

1) バイオオートグラム

MT-141, 250μg/ml, N-アセチル-MT-141, 2,500 μg/ml の水溶液および尿各 1μl ずつをバイオオートグラフィーで検定した。バイオオートグラフィーの条件は以下に示すとおりである。

TLC プレート：セルロース (6065 Eastman 社)

展開溶媒：*n*-ブタノール：酢酸：水=8：1：3

検定菌：*Vibrio percolans* ATCC 8461

2) 高速液体クロマトグラフィー

蒸留水を用いて適宜希釈した尿をメンブランフィルター (FG 0.2μm) で沪過し，その 10μl を注入した。HPLC の条件は以下に示すとおりである。

カラム：4φ×250mm (TSK-gel ODS-120A 5μ)

プレカラム：4φ×50mm (TSK-gel ODS-120A 5μ)

移動相：MT-141 は 2% 酢酸：メタノール：アセトニトリル=98：1：1

N-アセチル-MT-141 はメタノール．水：0.5M-テトラブチルアンモニウムホスフェイト=29：70：1 (酢酸にて pH 4.0 に調整)

流速：1.0ml/min

検出器：紫外線検出器

測定波長：270nm

II. 実 験 成 績

1. ウサギでの検討

1) 急速静注

MT-141, 40mg(力価)/kg を急速静注 (10sec/animal) した場合の血清中濃度は Fig. 2 に示したように，5 分では 228.0μg(力価)/ml を示し，CMZ での 160.6μg(力価)/

Fig. 2 Serum concentrations and urinary excretion of MT-141 and cefmetazole after single i. v. bolus injections of 40 mg/kg to rabbits. (Mean±standard error)

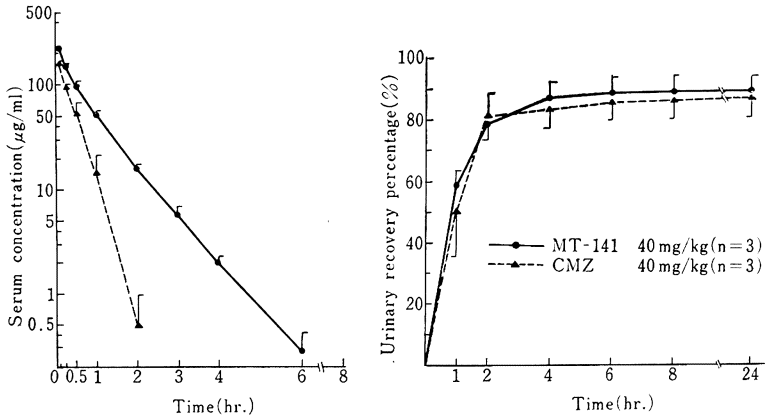


Table 2 Pharmacokinetic parameters[a] of MT-141 and cefmetazole after single i.v. bolus injections and 1 hr. i.v. infusions of 20 and 40mg/kg to rabbits (n=3)

(Mean±standard error)

Method		Drug	Dose (mg/kg)	K_{el} (hr^{-1})	V_{dss} (ml/kg)	Cl (ml/min/kg)	AUC (μg·hr/ml)	$t_{1/2\beta}$ (hr.)	Max. concn. (μg/ml)	Recovery in urine 0~24hr. (%)
i.v. bolus	10sec.	MT-141	40	1.93 ±0.15	195.9 ±12.17	4.06 ±0.16	164.8 ± 6.59	0.65 ±0.06	228.0 ± 4.10	89.08 ± 5.20
		CMZ		3.08 ±0.23	212.8 ±11.32	9.09 ±1.41	77.81 ±14.26	0.33 ±0.07	160.6 ± 5.42	86.45 ± 5.76
i.v. infusion	1.0hr.	MT-141	40	2.76 ±0.84	192.1 ± 8.00	3.89 ±0.33	173.7 ±13.47	0.74 ±0.03	117.2 ± 4.81	94.31 ± 4.81
			20	3.36 ±0.93	173.3 ± 4.24	3.62 ±0.22	92.97 ± 6.04	0.67 ±0.06	65.59 ± 2.56	89.37 ± 2.58
		CMZ	40	3.62 ±0.20	145.8 ±10.08	7.50 ±0.45	89.54 ± 5.65	0.23 ±0.01	87.02 ± 5.54	95.58 ± 2.08
			20	4.57 ±0.71	139.9 ± 4.00	7.28 ±0.08	45.80 ± 0.53	0.25 ±0.01	43.39 ± 0.82	97.25 ± 1.18

[a] Parameters for MT-141 and cefmetazole were derived from a two-compartment model.

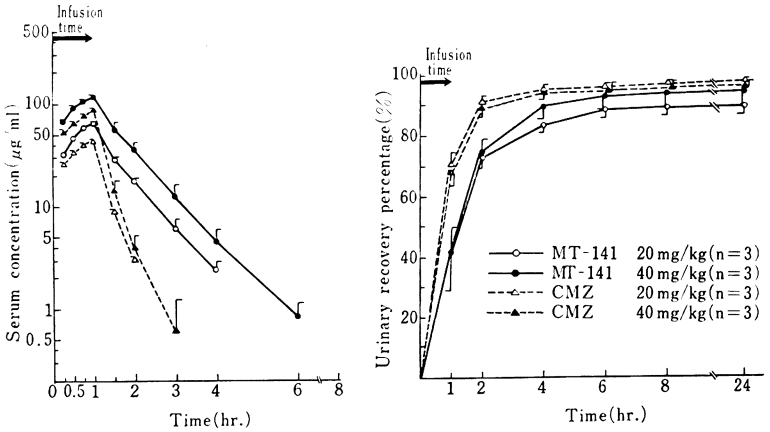
ml よりも有意に高かった。その後も MT-141 は CMZ よりも高い濃度を維持しながら減少し，6 時間後で約 0.3μg(力価)/ml が検出されたが，CMZ は 3 時間以降では検出されなかった。それぞれの血清中濃度の半減期は Table 2 に示したように MT-141 は 39 分，CMZ は 20 分であり，MT-141 は CMZ の約 2 倍であった。AUC は MT-141 が 164.8μg·hr/ml で CMZ の約 2.1 倍であった。

尿中排泄率は Fig. 2 に示したように，投与後 24 時間までの累積で MT-141，CMZ がそれぞれ約 89%，約 86% とほぼ同等の良好な値を示した。

2) 点滴静注

MT-141，20 mg(力価)/kg，40 mg(力価)/kg をそれぞれ 1 hr/animal で点滴静注した時の血清中濃度は Fig. 3 に示したように，投与終了直前でピークに達し，その値は MT-141，20 mg(力価)/kg 投与では 65.6μg(力価)/ml，40

Fig. 3 Serum concentrations and urinary excretion of MT-141 and cefmetazole after single 1 hr. i. v. infusions of 20 and 40 mg/kg to rabbits. (Mean±standard error)



mg(力価)/kg 投与では 117.2μg(力価)/ml であり，投与量に比例した。

CMZ もそれぞれ 43.4μg(力価)/ml，87.0μg(力価)/ml と同様に投与量に比例したが，いずれの投与量でも急速静注時と同様，MT-141 の方が CMZ より有意に高い血清中濃度を示した。また，その後も急速静注時と同様に MT-141 の方が高い値を維持しながら減少し，Table 2 に示したように MT-141 の半減期は約 42 分で CMZ の約 3 倍であった。AUC は MT-141, 20 mg(力価)/kg では 93.0μg·hr/ml, 40 mg(力価)/kg では 173.7μg·hr/ml と投与量にほぼ比例した。CMZ ではそれぞれ 45.8μg·hr/ml, 89.5μg·hr/ml と投与量にほぼ比例したが，MT-141 の約 1/2 で MT-141, 20mg(力価)/kg と CMZ 40 mg(力価)/kg とがほぼ同等であった。

尿中排泄率は Fig. 3, Table 2 に示したように，急速静注時と同様に 24 時間までの累積で MT-141 では 20 mg(力価)/kg で約 89%，40 mg(力価)/kg で約 94%，CMZ では 20 mg(力価)/kg で約 97%，40 mg(力価)/kg で約 96% と良好な値を示した。

2. イヌでの検討

1) 急速静注

MT-141, 40 mg(力価)/kg を急速静注 (10 sec/animal) した場合の血清中濃度は Fig. 4, Table 3 に示したように，5 分では 321.1μg(力価)/ml で CMZ の 198.3μg(力価)/ml および CTX の 255.1μg(力価)/ml より高かった。その後も MT-141 は CMZ, CTX よりも高い濃度を維持しながら減少し，6 時間後でも約 0.3μg(力価)/ml が検出されたが，CMZ, CTX では 6 時間以降検出され

Fig. 4 Serum concentrations and urinary excretion of MT-141, cefmetazole and cefotaxime after single i. v. bolus injections of 40 mg/kg to beagle dogs. (Mean±standard error)

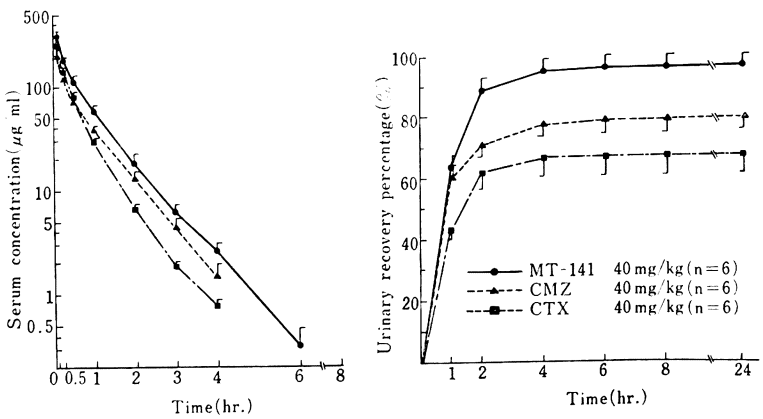


Table 3 Pharmacokinetic parameters[a] of MT-141, cefmetazole and cefotaxime after single i.v. bolus injections and i.v. infusions of 20 and 40 mg/kg to beagle dogs

(Mean±standard error)

Method		Drug	Dose (mg/kg)	Number	K_{el} (hr^{-1})	V_{dss} (ml/kg)	Cl (ml/min/kg)	AUC ($\mu g \cdot hr/ml$)	$t_{1/2\beta}$ (hr.)	Max. concn. ($\mu g/ml$)	Recovery in urine 0~24hr. (%)
i.v. bolus	10sec.	MT-141	40	6	2.70 ±0.40	146.1 ±13.08	3.52 ±0.46	202.2 ±20.46	0.59 ±0.04	321.1 ±30.01	97.46 ±4.05
		CMZ			2.37 ±0.28	237.9 ± 5.90	5.29 ±0.50	132.1 ±13.11	0.67 ±0.07	198.3 ±10.90	80.55 ±3.99
		CTX			3.79 ±0.62	165.5 ±18.12	5.29 ±0.47	132.6 ±15.08	0.56 ±0.15	255.1 ±39.12	67.83 ±5.57
i.v. infusion	0.5hr.	MT-141	40	6	1.62 ±0.16	212.3 ± 6.78	4.12 ±0.30	166.3 ±12.11	0.84 ±0.12	162.0 ± 8.41	94.71 ±2.09
	1.0hr.	MT-141	40	4	2.07 ±0.23	214.8 ±14.99	4.04 ±0.29	167.5 ±11.55	0.78 ±0.07	111.4 ± 5.22	93.51 ±3.68
			20		1.90 ±0.27	206.3 ±14.64	3.65 ±0.44	95.19 ±10.92	0.76 ±0.07	62.66 ± 6.24	92.13 ±3.05
		CMZ	40	3	3.03 ±1.15	336.4 ± 3.91	8.19 ±0.08	81.46 ± 0.82	0.55 ±0.03	62.82 ± 1.93	87.59 ±1.82
			20	4	2.81 ±1.02	244.9 ± 4.51	5.68 ±0.42	59.65 ± 4.52	0.60 ±0.06	40.50 ± 2.72	75.32 ±3.19
	2.0hr.	MT-141	40	6	2.76 ±0.70	201.9 ±16.77	4.21 ±0.37	164.1 ±13.44	0.73 ±0.09	75.56 ± 7.03	95.36 ±1.96

[a] Parameters for MT-141, cefmetazole and cefotaxime were derived from a two-compartment model.

なかった。それぞれの半減期は Table 3 に示したように MT-141 で約 35 分，CMZ で約 40 分，CTX で約 34 分で薬剤間の差はほとんどなかった。また，MT-141 ではイヌとウサギの血清中濃度半減期に差がなかったが，CMZ ではウサギよりもイヌの方が長く種差がみられた。

尿中排泄率は Fig. 4, Table 3 に示したように 24 時間までの累積で，MT-141 が約 97% と高い値を示した。また，CMZ では約 81%，CTX では約 68% の尿中排泄率であった。

2) 点滴静注

i. 単回投与

MT-141, 20 mg(力価)/kg, 40 mg(力価)/kg をそれぞれ 1hr/animal で点滴静注した時の血清中濃度は Fig. 5, Table 3 に示したように投与終了直前でピークに達し，MT-141, 20mg(力価)/kg 投与では 62.7μg(力価)/ml, 40 mg(力価)/kg 投与では 111.4μg(力価)/ml と投与量にほぼ比例した。

一方，CMZ はそれぞれ 40.5μg(力価)/ml, 62.8μg(力価)/ml と MT-141 より低かった。また，点滴静注終了後も MT-141 の方が高い血清中濃度を維持しながら減少し，Table 3 に示したように半減期は MT-141 では約 46 分，CMZ では約 35 分でいずれの薬剤も急速静注の場合と大差なかった。AUC は MT-141, CMZ いずれもほぼ投与量に比例し，MT-141 の値は CMZ の値の約 1.6~2.1 倍であった。

尿中排泄率は Fig. 5, Table 3 に示したように 24 時間までの累積で MT-141 では 20 mg(力価)/kg, 40 mg(力価)/kg それぞれ 92%, 94% であった。CMZ では 20 mg(力価)/kg で 75%, 40 mg(力価)/kg で 88% であった。

次に投与量を一定とし，点滴時間を変えた場合の血清中濃度，尿中排泄について検討した。MT-141, 40 mg(力価)/kg を動物当り 0.5, 1.0 および 2.0 時間でそれぞれ点滴静注した時の血清中濃度は Fig. 6, Table 3 に示したように投与終了直前でピークに達し，それぞれ 162.0μg(力価)/ml, 111.4μg(力価)/ml, 75.6μg(力価)/ml と注入時間が長くなるとともに最高値が低くなり，注入時間を 2 倍延長した場合，約 30% 減少した。

半減期はそれぞれ約 50 分，約 47 分，約 44 分と殆ど同じであった。また，AUC もそれぞれ 166.3μg·hr/ml, 167.5μg·hr/ml, 164.1μg·hr/ml であり，点滴時間による影響はほとんどなかった。

尿中排泄率は Fig. 6, Table 3 に示したように 24 時間までの累積で 90% 以上を示し，急速静注とほぼ同じであった。

Fig. 5 Serum concentrations and urinary excretion of MT-141 and cefmetazole after single 1 hr. i. v. infusions of 20 and 40 mg/kg to beagle dogs. (Mean±standard error)

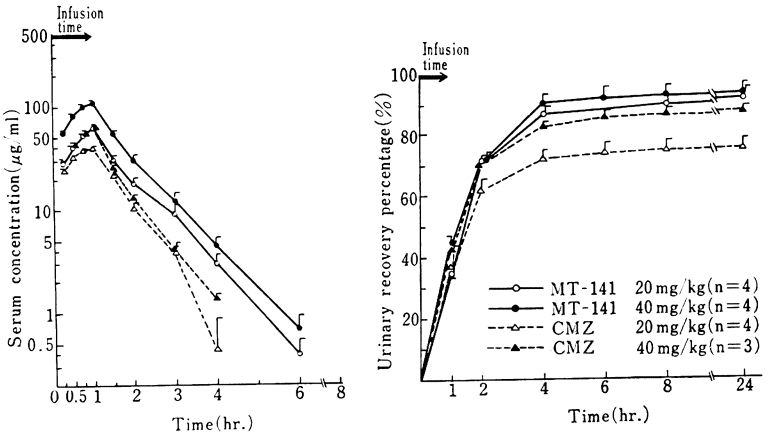
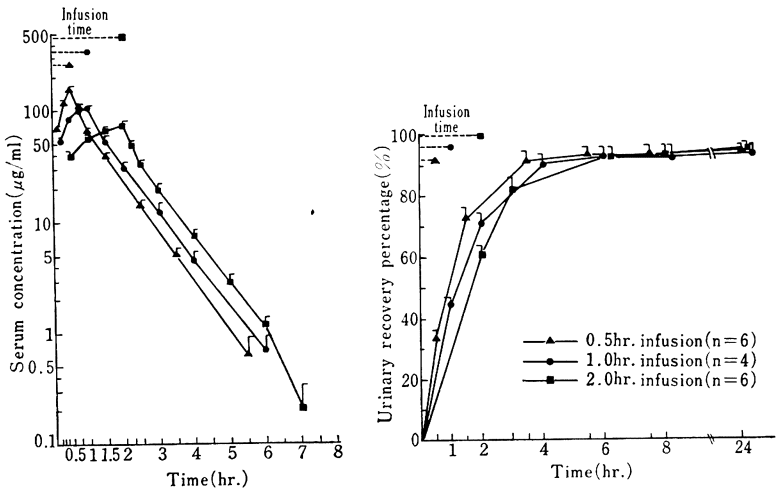


Fig. 6 Serum concentrations and urinary excretion of MT-141 after single 0.5, 1 and 2 hr. i. v. infusions of 40 mg/kg to beagle dogs. (Mean±standard error)



ii. 連続投与

MT-141, 40 mg(力価)/kg を 1 hr/animal の速度で5時間ごと，1日2回，14日間連続投与した時の1日目，7日目，14日目の血清中濃度は Fig. 7 に示したように殆ど同様に推移した。

また，血清中濃度ピーク値，AUC および半減期は Table 4 にまとめたように1日目と7日目および 14 日目の値に差がなく連続投与の影響は認められなかった。

3. 尿中代謝物の検索

MT-141, 40 mg(力価)/kg をウサギおよびイヌに急速静注して得たそれぞれの尿について抗菌活性をもつ代謝物の有無を TLC-bioautogram で確認し，HPLC で定量した。

ウサギでは TLC-bioautogram で MT-141 本体以外に抗菌活性を有するスポットは検出されなかったが，イヌでは Fig. 8 に示したように1時間以降の尿中に MT-141 本体以外に抗菌活性を示すスポットが1つみられ，Rf 値から N-アセチル-MT-141 と同定された。

これを HPLC により定量すると 24 時間までの累積で MT-141 に換算してイヌでは 3.21%，TLC-Bioautogram では検出されなかったウサギで 0.32% が尿中に排泄された。

III. 考　　察

新たに合成されたセファマイシン系抗生物質である

Table 4 Pharmacokinetic parameters[a] of MT-141 after repetitive 1 hr. i.v. infusions of 40mg/kg, twice a day at 5 hr. interval to beagle dogs

(Mean±standard error)

Day	Peak concn. (μg/ml)		$t_{1/2\beta}$ (hr.)		AUC (μg·hr/ml)	
	1 st infusion	2 nd infusion	1 st infusion	2 nd infusion	1 st infusion	2 nd infusion
1	127.2 ± 6.74	106.5 ± 11.68	0.62 ±0.02	0.54 ±0.05	174.8 ± 17.15	142.4 ± 22.75
7	105.3 ± 11.40	111.1 ± 9.91	0.69 ±0.09	0.59 ±0.04	147.8 ± 16.12	151.1 ± 16.85
14	102.9 ± 2.03	102.4 ± 10.72	0.72 ±0.06	0.58 ±0.04	155.5 ± 5.38	133.2 ± 14.50

[a]Parameters for MT-141 were derived from a two-compartment model.

Fig. 7 Serum concentrations of MT-141 after repetitive 1 hr. i.v. infusions of 40 mg/kg, twice a day at 5 hr. interval to beagle dogs. (Mean±standard error)

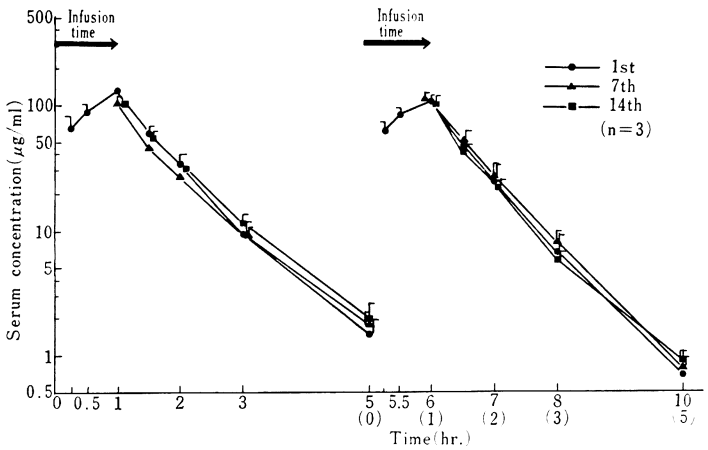
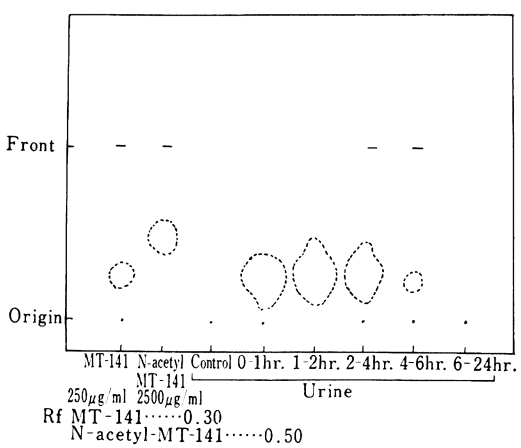


Fig. 8 TLC-bioautogram of urine obtained after single i.v. bolus injection of 40 mg/kg of MT-141 to beagle dog.



MT-141[1] の静脈内投与時の体内移行性をウサギおよびイヌを用いて調べ，CMZ あるいは CTX と比較した。

MT-141 の血清中濃度はウサギ，イヌともに急速静注，点滴静注いずれの場合でも CMZ より高い値を示した。また，MT-141 と CTX の血清中濃度を，イヌに急速静注した場合で比較すると，MT-141 の方が CTX より高い血清中濃度を示した。

血清中濃度半減期は，イヌの場合，MT-141，CMZ，CTX ともほぼ同じ値であったが，ウサギの場合，MT-141 が CMZ より 2～3 倍長い半減期を示した。また，CMZ ではウサギでの半減期がイヌの約 1/3～1/2 と短く種差がみられたが，MT-141 では半減期に種差は認められなかった。長い半減期を示すことに関与すると思われる因子の一つに血清蛋白結合率が考えられる。MT-141 の血清蛋白結合率はウサギの場合30.9%でイヌの11.1%に比べ約 3 倍高い値を示している[5]が，半減期に種差はなくほぼ同じ値を示していることから，血清蛋白結合率

だけでは血清中濃度の持続性を説明することはできなかった。

MT-141 は投与後 24 時間までにウサギ，イヌともに約 90% 尿中に排泄され，本剤が腎排泄型薬剤であることを示している。なお，腎排泄機構に関して小宮らは，probenecid 併用によって MT-141 の排泄に影響が認められなかったことから，主として糸球体沪過により排泄されることを報告している[6]。CMZ[7]の場合，尿中排泄率に種差がみられた（ウサギ＞イヌ）がこれは CMZ の胆汁中排泄率の種差（イヌ＞ウサギ）が反映していると考えられる[7]。また，CTX のイヌ尿中排泄率は MURAKAWA らの成績[8] と同様約 68% で他の 2 剤に比べ低い値であったが，これは CTX の一部が体内で代謝されてより抗菌活性の弱い desacetyl-CTX に変換されるためと考えられる[8~11]。

連続投与による本剤の蓄積性を検討したが，本剤を長期連続投与（14 日間）した場合でも血清中濃度やその半減期に特に変化は認められず，本剤の体内蓄積性はないと考えられる。

尿中活性代謝物は，ヒトの尿中では全く認められていない[12]が，動物の尿について検討したところ，N-アセチル-MT-141 がウサギでは 0.32% (MT-141 換算)，イヌでは 3.21% (MT-141 換算) 認められた。Bioassay による検定において，その定量に影響を与えることが考えられるが，N-アセチル-MT-141 は MT-141 に比べ活性が 1/2 以下であり，また，尿中にごく少量しか含まれていないことから，その影響は無視しうるものと考えられる。

文　献

1) IWAMATSU, K.; S. INOUYE, T. TSURUOKA, K. MIZUTANI, S. OMOTO, H. OGINO, K. MIYAUCHI, T. WATANABE & T. NIIDA: Synthesis and biological activity of 7 β-(2-amino-2-carboxy)-ethylthioacetamido-7 α-methoxycephalosporin derivatives. The Journal of Antibiotics XXXVI (3) : 229～241, 1983
2) 新開祥彦，小川輝美，藤田正敬，小宮　泉，村田信二郎：MT-141 の体液内濃度測定法に関する研究。Chemotherapy 32(S-5) : 59～66, 1984
3) 佐橋佳郎，小島敏昌，市川正人，笹原邦宏：CS-1170 の体液内濃度測定法に関する研究。Chemotherapy 26 (S-5) : 127～137, 1978
4) 第 27 回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウムⅢ。Cefotaxime (HR-756), 1979, 福岡
5) KOMIYA, I.; M. NISHIO, S. MURATA, F. CHIBA, T. SAKURAI, S. SHINKAI & M. FUJITA : A novel method to predict the elimination half-lives and the renal excretion mechanisms of cephalosporins. Journal of Pharm. Dynamics. 投稿中
6) 小宮　泉，米山彰二，仲由武實，新開祥彦，藤田正敬，西尾元宏：イヌおよびラットにおける MT-141 の腎排泄機構に関する研究。Chemotherapy 32(S-5) : 81～86, 1984
7) 進藤英世，河合賢司，前田敏彦，五十嵐　勇，田島政三，菅原眞一：新セファマイシン系抗生物質 CS-1170 の各種動物における吸収，分布，代謝ならびに排泄。Chemotherapy 26 (S-5) : 99～114, 1978
8) MURAKAWA, T.; H. SAKAMOTO, S. FUKADA, S. NAKAMOTO, T. HIROSE, N. ITOH & M. NISHIDA: Pharmacokinetics of ceftizoxime in animals after parenteral dosing. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 17(2) : 157～164, 1980
9) TSUCHIYA, K.; Y. KITA, I. YAMAZAKI, M. KONDO, Y. NOJI & T. FUGONO: Absorption, distribution and excretion of cefmenoxime (SCE-1365) a novel broad-spectrum cephalosporin, in mice, rats, rabbits and dogs. The Journal of Antibiotics XXXIII (12) : 1532～1544, 1980
10) CHAMBERLAIN, J.; J. D. COOMBES, D. DELL, J. M. FROMSON, R. J. INGS, C. M. MACDONALD & J. MCEWEN : Metabolism of cefotaxime in animals and man. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 6(Suppl. A) : 69～78, 1980
11) KEMMERICH, B.; H. LODE, G. BELMEGA, T. JENDROSCHEK, K. BORNER & P. KOEPPE: Comparative pharmacokinetics of cefoperazone, cefotaxime, and moxalactam. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 23(3) : 429～434, 1983
12) 中山一誠，秋枝洋三，川村弘志，川口　広，山地恵美子，石山俊次：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。Chemotherapy 32(S-5) : 319～337, 1984

PHARMACOKINETICS OF MT-141

. SERUM LEVELS AND URINARY EXCRETIONS

Noriko Tomono, Fumiko Chiba, Takashi Sakurai, Takemi Nakayoshi
Sachihiko Shinkai and Masataka Fujita
Pharmaceutical & Development Laboratories, Meiji Seika Kaisha Ltd.

Izumi Komiya
Pharmacology & Toxicology Laboratories, Meiji Seika Kaisha Ltd.

MT-141 was intravenously administered to rabbits and dogs at a dose of 20 or 40 mg/kg in order to compare its pharmacokinetics with that of cefmetazole (CMZ) and cefotaxime (CTX), and following results were obtained.

1) The serum level of MT-141 was higher than those of CMZ and CTX in either rabbits or dogs. In MT-141, dogs showed higher serum level than rabbits did.

2) Dogs and rabbits showed similar biological half-life of about 43 minutes in MT-141. In CMZ, however, the half-lives in dogs and rabbits were 36 minutes and 15 minutes respectively. CTX showed similar biological half-life in dogs of 34 minutes to that of MT-141.

3) Successive administration of MT-141 to dogs at a dose of 40 mg/kg twice a day for 14 days did not affect its serum level and biological half-life.

4) Urinary excretion of MT-141 in rabbits and dogs after 24 hours accounted for 90% or more showing that MT-141 was mainly excreted through the kidney.

5) A small amount of bioactive urinary metabolite, N-acetyl-MT-141, which had not been found in human urine, was found in rabbits (0.32%) and dogs (3.21%).