

## AC-1370に関する臨床的研究

嶋田甚五郎・斉藤 篤・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  
 東京慈恵会医科大学第二内科学教室  
 上田 泰  
 東京慈恵会医科大学

## 要 旨

新 cephem 系抗生剤 AC-1370について抗菌力、吸収・排泄などの基礎的検討ならびに臨床的検討を行った。

## 1) 抗菌力

臨床分離菌に対する AC-1370の MIC を測定し、cefotaxime(CTX), cefoperazone(CPZ), ceftizoxime(CZX), latamoxef(LMOX), cefmenoxime(CMX), cefpiramide(CPM)と比較した。*P. mirabilis*, Indole(+) *Proteus* spp. に対する抗菌力は cefpiramide(CPM) とほぼ同等であったが、*E. coli* に対してはやや劣っていた。*P. aeruginosa* に対しては cefoperazone(CPZ), cefpiramide(CPM) にやや劣るも、他 4 剤に優る抗菌力を示した。

## 2) 吸収・排泄

健康志願者 5 名に AC-1370 1.0g を 1 回静注した際の血中および尿中濃度を、cefoperazone (CPZ) との cross-over 法にて比較するとともに、probenecid の影響についても検討した。本剤の血中濃度は静注 5 分後に平均 146.1 $\mu$ g/ml を示し、以後 1.71 時間の血中半減期( $\beta$ -phase) をもって減少し、8 時間後には 1.4 $\mu$ g/ml であった。この血中濃度は静注 15 分後までは cefoperazone (CPZ) よりやや低値であったが、以後はほぼ同等であった。12 時間までの尿中回収率は平均 88.6% で、本剤が腎排泄型の cephem 剤であることが示唆された。本剤の総 clearance は 134.0 ml/min で cefoperazone (CPZ) よりわずかに高値であったが、腎 clearance は 114.7 ml/min と cefoperazone (CPZ) の 3 倍を示した。Probenecid を併用しても血中濃度、血中半減期ならびに尿中回収率のいずれも非併用時と有意差は認められなかった。

## 3) 臨床成績

肺炎 4 例、胆のう炎 1 例、慢性腎盂腎炎 1 例の計 6 例に対し本剤を 1 日 2 ~ 4 g, 6 ~ 19 日間使用し、著効 2 例、有効 3 例、やや有効 1 例の臨床効果を得た。副作用としては軽度の食欲不振を 1 例に認めたが、臨床検査値の異常変動は認められなかった。

AC-1370 は味の素(株)中央研究所で合成され、味の素(株)と持田製薬(株)の両社で新しく開発された注射用 cephem 剤である。本剤はグラム陽性菌から *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトラムを有し、 $\beta$ -lactamase にも安定な第三世代 cephem の特質をもつとされている<sup>1)</sup>。さらに、血清添加による殺菌能の向上、喰細胞の貪食能の増加等の感染防禦能への影響、あるいは動物での感染実験での成績などから *in vitro* より *in vivo* での効力発揮が期待される薬剤であるともいわれている<sup>2-4)</sup>。

今回、われわれは AC-1370 について基礎的検討を行うとともに、内科系感染症に対する臨床評価を試みたので、以下その成績を報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 対象ならびに測定方法

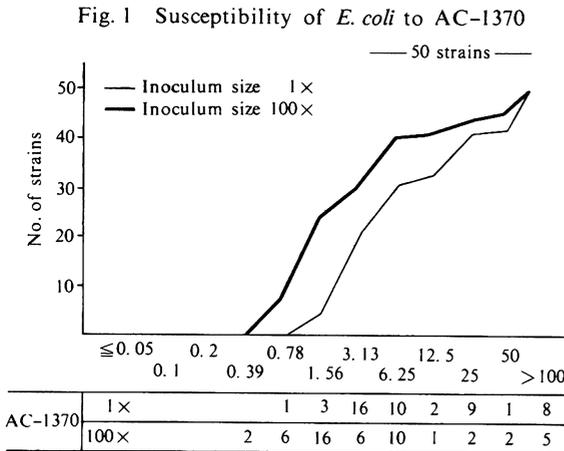
臨床分離の *E. coli* 50 株、*P. mirabilis*, Indole(+) *Proteus* spp. 各 25 株、*P. aeruginosa* 50 株に対する AC-1370 の抗菌力を化学療法学会標準法による平板希釈法で測定した。すなわち、AC-1370 の濃度 100 $\mu$ g/ml から 0.05 $\mu$ g/

ml までの2倍希釈系列で作成した pH7.2の heart infusion agar に、bouillon に1夜培養した菌原液 (約 $10^8$  cells/ml), またはこれを bouillon にて100倍に希釈した菌液1白金耳を接種し、37°C, 24時間培養し最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。同時に cefotaxime (CTX), cefoperazone (CPZ), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX), cefmenoxime (CMX), cefpiramide (CPM) に対する MIC もあわせて測定し、本剤のそれと比較検討した。

2. 成績

各菌株に対する AC-1370 の菌原液および100倍希釈菌液接種での抗菌力、100倍希釈菌液接種時の AC-1370 および他剤の抗菌力、ならびに CPZ, LMOX との correlogram を Fig. 1~12 に示す。

1) *E. coli* 50株に対する AC-1370 の MIC 分布の



peak は菌原液ならびに100倍希釈菌液でそれぞれ3.16, 1.56 $\mu$ g/ml にあり、6.25 $\mu$ g/ml またはそれ以下で発育が阻止される株数は50株中30株 (60%), 40株 (80%) であった。本剤の *E. coli* に対する抗菌力は CPM にやや劣り、その他比較薬剤より劣っていた (Fig. 1~3)。

2) *P. mirabilis* 25株に対する AC-1370 の MIC 分布は100倍希釈菌液で CPM と類似の分布を示し、1.56から100 $\mu$ g/ml までほぼ均等な分布を示した (Fig. 4~6)。

3) Indole(+) *Proteus* spp. 25株に対する AC-1370 の

Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to AC-1370

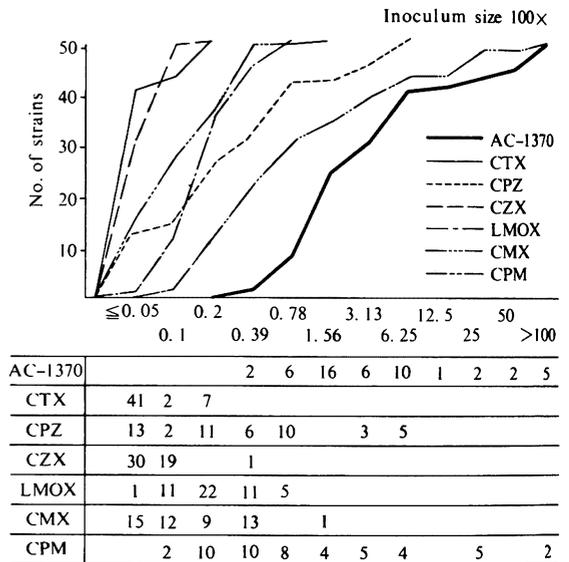
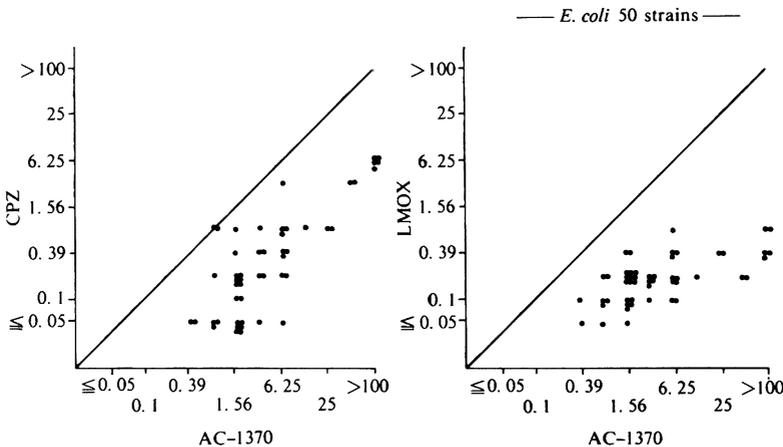


Fig. 3 Correlogram between AC-1370 and CPZ or LMOX



菌原液ならびに100倍希釈液での MIC 分布の peak はそれぞれ10ならびに1.56 $\mu$ g/ml であり、希釈液接種での本剤の抗菌力は CPM と同等ないしやや優れていたが、他剤より劣っていた。しかし、3.13 $\mu$ g/ml またはそれ以下の濃度で発育を阻止する菌株数は AC-1370 の22株 (88%) に対し、CTX, CZX, LMOX, CMX, CPM もそれぞれ22株 (88%), CPZ は24株 (96%) であり、同等の成績であった (Fig. 7~9)。

4) *P. aeruginosa* 50株に対する AC-1370 の MIC 分布は希釈液接種で二峯性分布を示したが、peak は100ならびに6.25 $\mu$ g/ml であった。希釈液接種時の本剤の抗菌力は CPZ, CPM には1~2段階劣っていたが、他の CTX, LMOX, CZX, CMX より1~2段階優れていた。*P. aeruginosa* に対する本剤と CPZ, LMOX との corre-

logram (Fig. 12) より明らかとなっており、CPZ, LMOX に対して100 $\mu$ g/ml 耐性菌は本剤に対しても耐性を示し、交叉耐性の傾向が認められた (Fig. 10~12)。

II. 吸収・排泄

1. 測定方法

平均年齢22.0歳、平均体重58.2kg、平均 Ccr 125.0ml/min の健康成人男子志願者5名 (Table 1) を対象に、AC

Fig. 4 Susceptibility of *P. mirabilis* to AC-1370

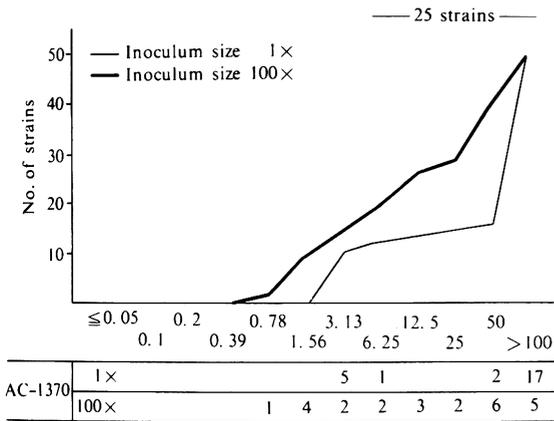


Fig. 5 Susceptibility of *P. mirabilis* to AC-1370

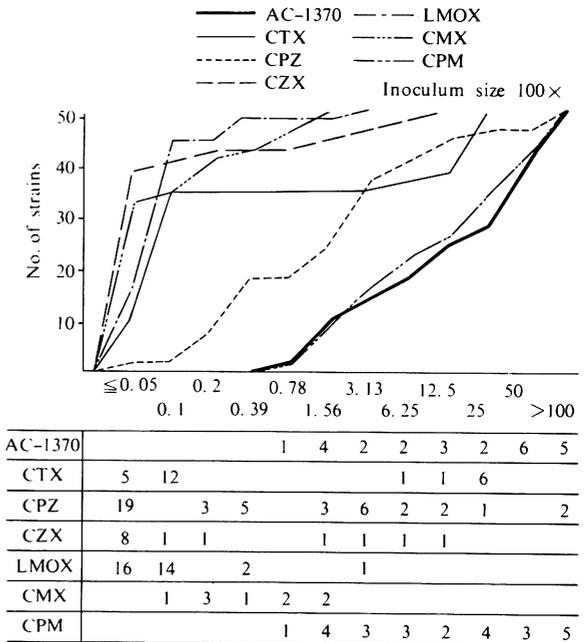
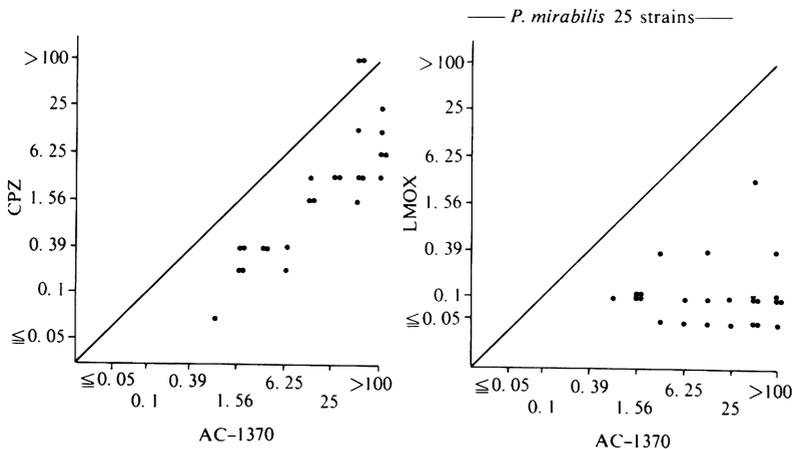


Fig. 6 Correlogram between AC-1370 and CPZ or LMOX



-1370 および CPZ 1.0g を生理食塩水20ml に溶解し、約 3 分間かけて 1 回静注した際の血中濃度、尿中濃度をそれぞれ cross-over 法によって測定した。血中濃度測定は静注5, 15, 30分, 1, 2, 4, 6, 8, 12時間後に採血し、その血清を濃度測定に供した。また、血中濃度測定に際して、静注後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間尿の尿量ならびに尿中濃度を測定し、尿中排泄量ならびに使用量との比から静注12時間までの尿中回収率を求めた。

また、本剤の血中濃度、尿中排泄に及ぼす probenecid の影響を知る目的で同一志願者 5 名について AC-1370 静注前30分に probenecid 1,000mg を 1 回内服させ、前記と同一のスケジュールにて血中濃度、尿中濃度を測定

し、probenecid 非併用時のそれと比較検討した。

濃度測定は bioassay 法にて行うとともに、AC-1370 単独投与群については HPLC 法にても測定した。Bioassay 法は、AC-1370 に対しては *P. mirabilis* 4, CPZ に対しては *P. aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とする薄層カップ法により heart infusion agar (栄研) を用いて行った。標準曲線は血中濃度測定には正常ヒト血清を、尿中濃度測定には pH7.4 の phosphate buffer solution (PBS) 希釈を用いた。

Fig. 7 Susceptibility of Indole(+) *Proteus* spp. to AC-1370

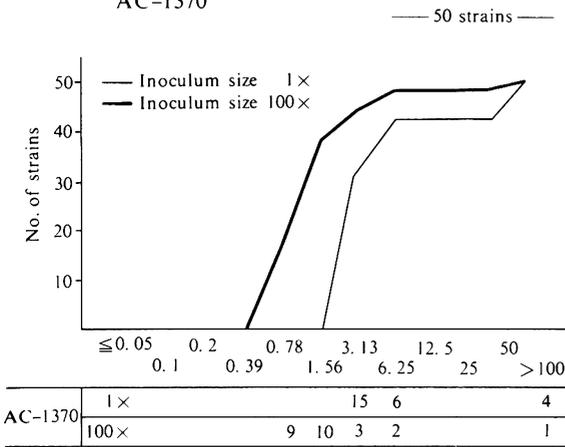


Fig. 8 Susceptibility of Indole(+) *Proteus* spp. to AC-1370

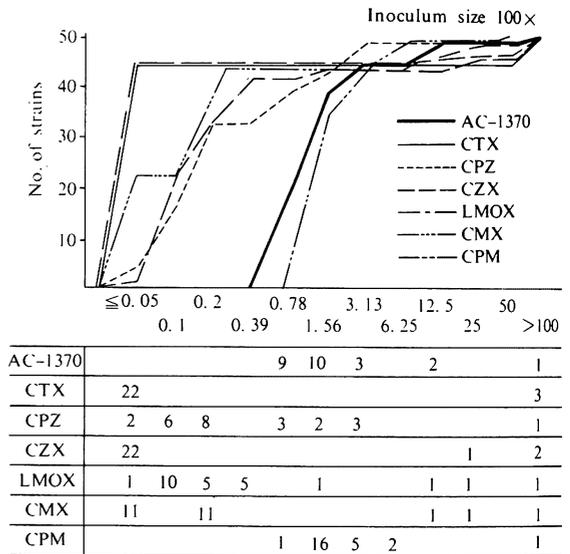
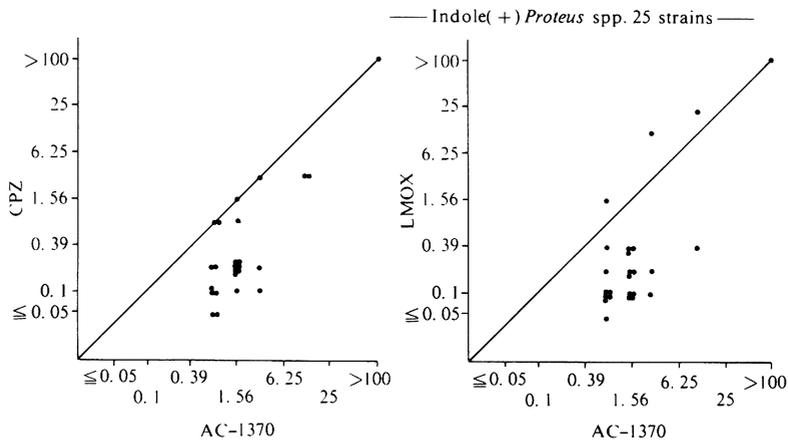


Fig. 9 Correllogram between AC-1370 and CPZ or LMOX



一方、HPLC法は次の方法にて行った。

固定相として Unicil QC<sub>18</sub> (4 mmφ×250mm), 移動相として緩衝液: MeOH (血清: 90:15, 尿: 80:15) を使用した。緩衝液は Et<sub>3</sub>N 10ml, EDTA 0.01ml を蒸留水980ml に溶解後, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> を加え pH6.0 に調整し, 蒸留水にて 1 L に調製した。カラム温度 50°C, 検出波長 260 nm, 流速 1 ml/min にて測定した。なお, 血清は YMB 限外濾過膜 (アミコン) にて 3,000rpm 20分遠心しその上清を, 尿は適宜上記尿用溶出液にて希釈後測定に供した。

2. 成績

1) 健康成人における血中濃度, 尿中排泄

(1) 血中濃度

健康志願者 5 名に AC-1370 および CPZ 1.0g を 20ml の生理食塩水に溶解し, 3 分間かけて 1 回静注した際の

血中濃度推移は Table 2, Fig. 13 に示すとおりであった。静注 5 分に AC-1370 で平均 146.9±28.9μg/ml, CPZ で 196.0±12.8μg/ml の最高血中濃度を示し, 1 時間後までは両者ともやや急速に低下し, その後は比較的ゆるやかに低下した。8 時間後では前者は 1.4±0.2μg/ml, 後者は 1.7±1.3μg/ml の血中濃度を示した。両剤の血中濃度は, 静注 15 分後までは AC-1370 の方がやや低値であったが, 以後はほぼ同等の濃度推移を辿った。この時の薬動力学定数を Table 3 に示す。α-phase および β-phase の血中半減期は AC-1370 でそれぞれ 0.21±0.03, 1.71±

Fig. 10 Susceptibility of *P. aeruginosa* to AC-1370

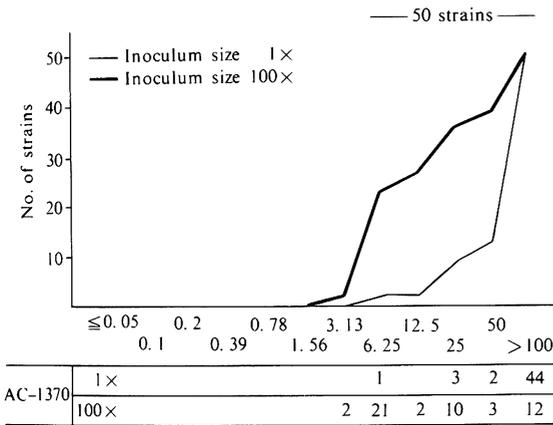


Fig. 11 Susceptibility of *P. aeruginosa* to AC-1370

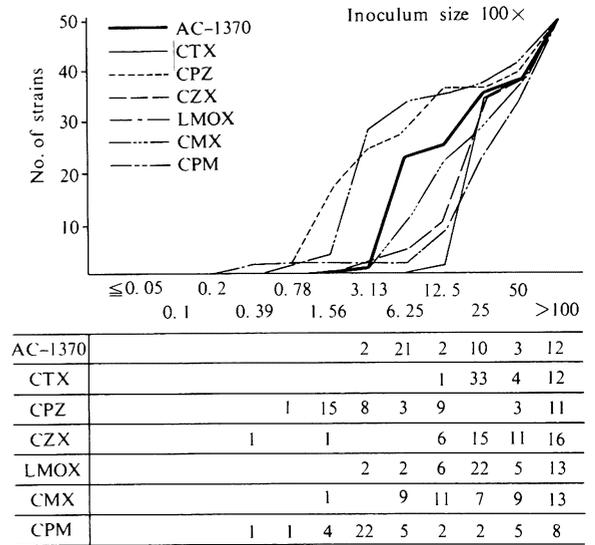
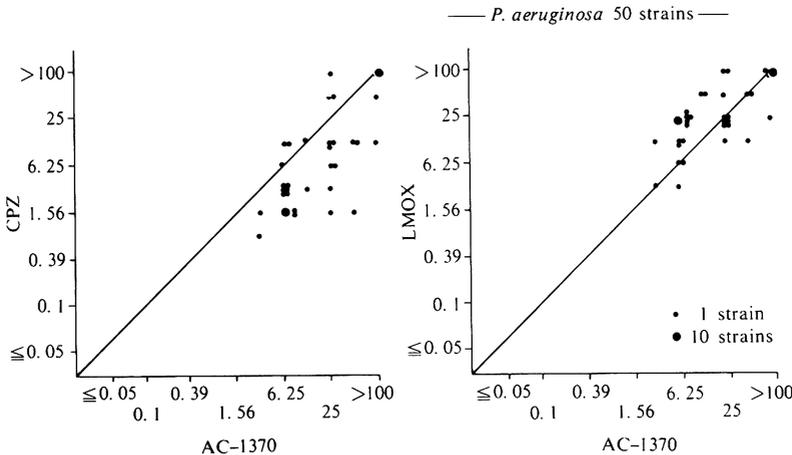


Fig. 12 Correllogram between AC-1370 and CPZ or LMOX



0.19時間, CPZで $0.15 \pm 0.04$ ,  $1.70 \pm 0.52$ 時間で,  $\beta$ -phaseでの血中半減期は両剤間に有意差はなかった。総clearanceはAC-1370で $134.0 \pm 28.4$ ml/minとなり, CPZの $121.3 \pm 28.3$ ml/minよりわずか高値であったが, 腎clearanceはAC-1370で $114.7 \pm 27.8$ ml/min, CPZで $37.9 \pm 3.8$ ml/minと大きな差が認められた。

(2) 尿中排泄

血中濃度測定時に測定した尿中排泄の結果は Table 4, Fig. 14 のとおりであった。静注後0~2時間までの

Table 1 Characteristics of healthy volunteers - AC-1370 -

Case	Sex	Age (yrs)	BL (cm)	BW (kg)	Ccr (ml/min)
M.K.	Male	22	168	58	124.5
T.A.	Male	23	165	58	127.4
M.O.	Male	22	167	58	115.6
Y.H.	Male	21	168	57	120.1
T.T.	Male	22	168	60	137.5
Mean±SD		$22.0 \pm 0.7$	$167.2 \pm 1.3$	$58.2 \pm 1.1$	$125.0 \pm 8.3$

Table 2 Serum levels of AC-1370  
1,000 mg, IV inj., Healthy volunteers, cross over (n = 5)  
- Bioassay -

Antibiotics	Case	Serum levels (µg/ml)								
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8	12 hr
AC-1370	M.K.	189.0	100.0	75.0	43.2	22.0	7.1	2.8	1.2	ND
	T.A.	140.7	88.0	61.2	30.0	15.5	8.2	3.2	1.4	ND
	M.O.	143.4	95.6	56.5	31.2	18.7	8.2	3.3	1.7	ND
	Y.H.	149.4	79.2	49.8	24.1	15.7	5.6	2.9	1.5	ND
	T.T.	108.0	68.2	40.0	22.2	11.4	4.2	2.2	1.2	ND
	Mean ±SD		$146.1 \pm 28.9$	$86.2 \pm 12.8$	$58.5 \pm 13.1$	$30.1 \pm 8.2$	$16.7 \pm 4.0$	$6.7 \pm 1.7$	$2.9 \pm 0.4$	$1.4 \pm 0.2$
CPZ	M.K.	187.0	137.0	46.0	26.6	12.4	4.3	1.1	0.9	ND
	T.A.	203.5	161.5	61.0	42.8	25.5	14.3	7.9	4.1	2.12
	M.O.	196.0	153.5	64.0	30.0	14.7	5.4	2.6	1.3	ND
	Y.H.	210.0	149.5	40.8	29.0	16.9	7.9	3.1	1.7	ND
	T.T.	183.5	136.0	30.0	18.4	12.1	4.2	1.0	0.5	ND
	Mean ±SD		$196.0 \pm 12.8$	$147.5 \pm 10.9$	$48.4 \pm 14.2$	$29.4 \pm 8.8$	$16.3 \pm 5.5$	$7.2 \pm 4.2$	$3.1 \pm 2.8$	$1.7 \pm 1.3$

Fig. 13 Serum levels of AC-1370

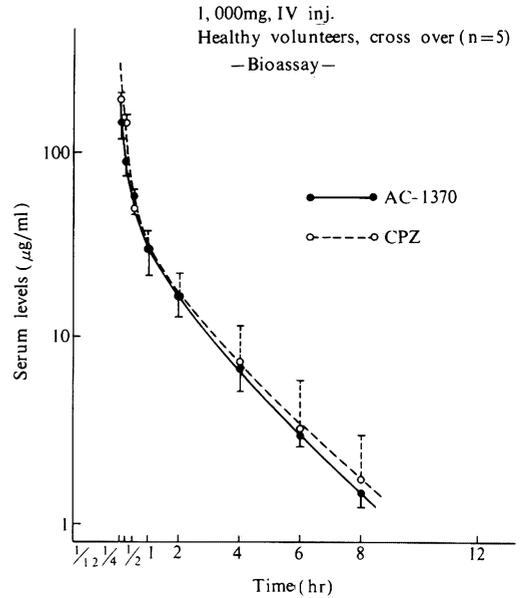


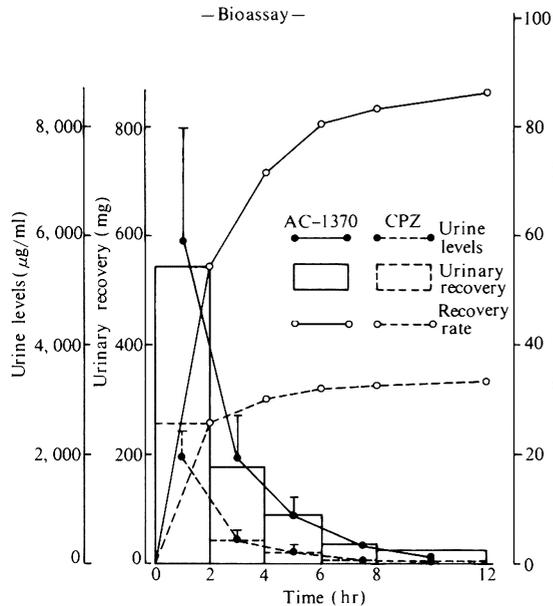
Table 3 Pharmacokinetic parameters of AC-1370  
- Bioassay -

Antibiotics	Case	$\alpha$ (hr <sup>-1</sup> )	$\beta$ (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> ( $\alpha$ ) (hr)	T <sub>1/2</sub> ( $\beta$ ) (hr)	Vd (L)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ )	C tot (ml/min)	C ren (ml/min)
AC-1370	M.K.	3.28	0.49	0.21	1.41	9.73	158.8	105.0	90.4
	T.A.	3.11	0.40	0.22	1.71	13.47	132.7	125.6	120.3
	M.O.	3.57	0.41	0.19	1.71	13.21	140.2	118.7	115.8
	Y.H.	3.77	0.38	0.18	1.81	15.30	117.9	141.4	89.5
	T.T.	2.67	0.36	0.26	1.92	19.29	93.1	179.1	157.6
	Mean ±SD	3.28 ±0.43	0.41 ±0.05	0.21 ±0.03	1.71 ±0.19	14.23 ±3.48	128.5 ±24.7	134.0 ±28.4	114.7 ±27.8
CPZ	M.K.	4.78	0.58	0.15	1.20	9.13	119.3	139.7	36.0
	T.A.	3.89	0.27	0.18	2.61	12.81	215.4	77.4	37.4
	M.O.	3.21	0.40	0.22	1.72	9.71	145.1	114.9	44.0
	Y.H.	5.90	0.40	0.12	1.75	11.35	147.5	113.0	32.7
	T.T.	6.46	0.53	0.11	1.31	10.86	103.2	161.5	39.5
	Mean ±SD	4.85 ±1.21	0.43 ±0.11	0.15 ±0.04	1.70 ±0.52	10.77 ±1.29	146.1 ±38.4	121.3 ±28.3	37.9 ±3.8

Table 4 Urinary excretion of AC-1370  
1,000 mg, IV inj., Healthy volunteers, cross over (n = 5)  
- Bioassay -

Antibiotics	Case	0 ~ 2 hr		2 ~ 4 hr		4 ~ 6 hr		6 ~ 8 hr		8 ~ 12 hr		0 ~ 12 hr	
		Levels ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)								
AC-1370	M.K.	7,600	582.0	2,750	143.0	1,280	105.0	450	45.9	141	86.1	861.4	86.1
	T.A.	7,200	590.4	1,660	245.7	582	72.2	240	24.0	153	26.2	958.4	95.8
	M.O.	5,420	650.4	1,800	176.4	634	82.4	353	41.7	176	23.2	974.1	97.4
	Y.H.	6,800	353.6	2,560	130.6	1,260	99.5	321	17.3	128	31.7	632.8	63.3
	T.T.	2,400	561.6	740	183.5	480	89.8	122	29.3	58	15.9	880.1	88.0
	Mean ±SD	5,904 ±2,072	540.3 ±112.7	1,902 ±802	175.8 ±44.9	847 ±390	89.8 ±13.1	297 ±123	31.6 ±12.0	131 ±45	26.5 ±7.6	861.4 ±136.7	86.1 ±13.6
CPZ	M.K.	1,500	201.0	315	32.1	75	9.0	19.5	4.0	11.8	2.7	257.8	25.8
	T.A.	2,175	339.3	775	72.9	466	42.9	143	14.3	65.0	13.8	483.1	48.3
	M.O.	2,650	328.6	375	31.5	143	14.6	52.5	4.8	16.4	3.1	382.6	38.3
	Y.H.	1,950	222.3	425	36.1	290	19.1	63.0	5.5	28.2	5.1	288.2	28.8
	T.T.	1,500	193.5	290	37.7	61.5	5.3	31.8	3.8	15.8	3.6	243.9	24.4
	Mean ±SD	1,955 ±435	256.9 ±63.7	436 ±176	42.1 ±15.6	207.1 ±152.7	18.2 ±13.2	62.0 ±43.3	6.5 ±4.3	27.4 ±19.6	5.7 ±4.2	331.1 ±90.1	33.1 ±10.1

Fig. 14 Urinary excretion of AC-1370  
1,000mg, IV inj.  
Healthy volunteers, cross over (n=5)  
- Bioassay -



尿中濃度は AC-1370, CPZ とも最高値を示したが, AC-1370 で平均  $5,904 \pm 2,072 \mu\text{g/ml}$ , CPZ で  $1,955 \pm 435 \mu\text{g/ml}$  であり, 両剤間で大きな濃度差を示した。この傾向は以後も同様で, 8~12時間尿にあっては AC-1370 で  $131 \pm 45 \mu\text{g/ml}$ , CPZ では  $27.4 \pm 19.6 \mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。静注後12時間までの尿中回収率においても AC

Fig. 15 Serum levels of AC-1370

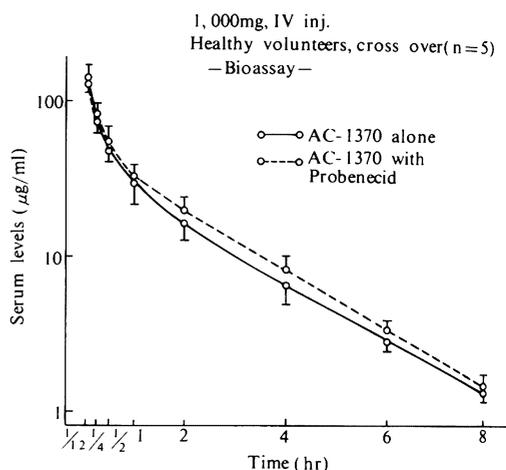


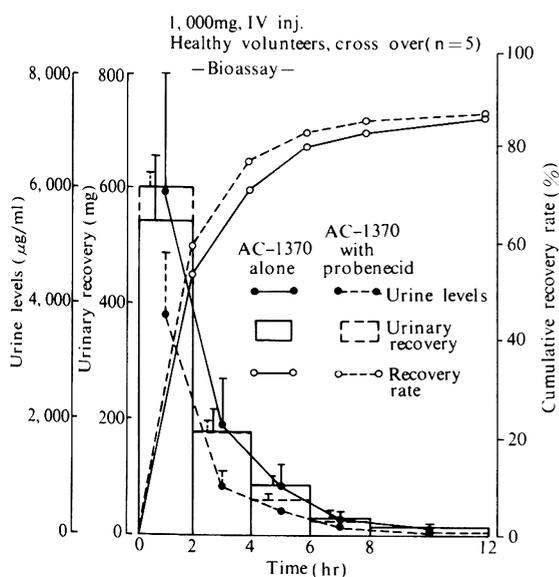
Table 5 Serum levels of AC-1370  
1,000 mg, IV inj., Healthy volunteers, cross over (n = 5)  
- Bioassay -

	Case	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )								
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8	12 hr
AC-1370 alone	M.K.	189.0	100.0	75.0	43.2	22.0	7.1	2.8	1.2	ND
	T.A.	140.7	88.0	61.2	30.0	15.5	8.2	3.2	1.4	ND
	M.O.	143.4	95.6	56.5	31.2	18.7	8.2	3.3	1.7	ND
	Y.H.	149.4	79.2	49.8	24.1	15.7	5.6	2.9	1.5	ND
	T.T.	108.0	68.2	40.0	22.2	11.4	4.2	2.2	1.2	ND
	Mean ±SD	146.1 ±28.9	86.2 ±12.8	56.5 ±13.1	30.1 ±8.2	16.7 ±4.0	6.7 ±1.7	2.9 ±0.4	1.4 ±0.2	-
AC-1370 with probenecid	M.K.	153.0	86.2	48.0	31.8	19.6	6.8	2.5	1.1	ND
	T.A.	114.0	79.6	52.0	34.5	16.5	7.1	3.5	1.6	ND
	M.O.	122.4	87.6	60.1	43.2	27.4	11.0	4.3	1.8	ND
	Y.H.	135.0	61.8	39.6	28.0	17.1	7.4	3.3	1.7	ND
	T.T.	126.3	72.2	46.0	32.0	20.0	9.6	3.2	1.3	ND
	Mean ±SD	130.1 ±14.8	77.5 ±12.7	49.1 ±7.6	33.9 ±5.7	20.1 ±4.3	8.4 ±1.8	3.4 ±0.6	1.5 ±0.3	-

Table 6 Urinary excretion of AC-1370  
1,000 mg, IV inj., Healthy volunteers, cross over (n = 5)  
- Bioassay -

	Case	0 ~ 2 hr		2 ~ 4 hr		4 ~ 6 hr		6 ~ 8 hr		8 ~ 12 hr		0 ~ 12 hr	
		Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
AC-1370 alone	M.K.	7,600	582.0	2,750	143.0	1,280	105.0	450	45.9	141	86.1	861.4	86
	T.A.	7,200	590.4	1,660	245.7	582	72.2	240	24.0	153	26.2	958.4	95.8
	M.O.	5,420	650.4	1,800	176.4	634	82.4	353	41.7	176	23.2	974.1	97.4
	Y.H.	6,800	353.6	2,560	130.6	1,260	99.5	321	17.3	128	31.7	632.8	63.3
	T.T.	2,400	561.6	740	183.5	480	89.8	122	29.3	58	15.9	880.1	88.0
	Mean $\pm$ SD	5,904 $\pm$ 2,072	540.3 $\pm$ 112.7	1,902 $\pm$ 802	175.8 $\pm$ 44.9	847 $\pm$ 390	89.8 $\pm$ 13.1	297 $\pm$ 123	31.6 $\pm$ 12.0	131 $\pm$ 45	26.5 $\pm$ 7.6	861.4 $\pm$ 136.7	86.1 $\pm$ 13.6
AC-1370 with probenecid	M.K.	4,800	624.0	1,140	148.2	480	52.8	221	30.5	71	14.9	870.4	87.0
	T.A.	4,660	568.5	460	198.7	366	79.1	105	22.3	80	19.7	888.2	88.2
	M.O.	4,220	624.6	1,040	185.1	400	63.2	125	24.8	47	8.4	906.0	90.6
	Y.H.	2,880	573.1	870	170.5	508	58.4	186	20.5	49	9.5	832.0	83.2
	T.T.	2,420	605.0	710	171.8	408	53.9	131	19.9	63	14.7	865.3	86.5
	Mean $\pm$ SD	3,796 $\pm$ 1,000	599.04 $\pm$ 27.0	844 $\pm$ 270	174.9 $\pm$ 18.8	432 $\pm$ 59	61.5 $\pm$ 10.7	154 $\pm$ 48	23.8 $\pm$ 4.7	81 $\pm$ 14	13.4 $\pm$ 4.6	872.4 $\pm$ 27.7	87.2 $\pm$ 2.8

Fig. 16 Urinary Excretion of AC-1370



-1370 の  $88.6 \pm 13.6\%$  に対し、CPZ は  $33.1 \pm 10.1\%$  と大きな相違が認められた。

### (3) Probenecid の影響

前記健康成人男子志願者 5 名に AC-1370 の静注 30 分前に probenecid 1,000mg を 1 回内服させた際の血中濃度推移は Table 5, Fig. 15 のとおりであった。Probenecid 併用の有無にかかわらず、血中濃度推移は極めて類似の pattern をとり、また静注後 12 時間までの尿中回収率も AC-1370 単独投与群の  $86.1 \pm 13.6\%$  に対し probenecid 併用群で  $87.2 \pm 2.8\%$  であった (Table 6, Fig. 16)。薬動力学定数 (Table 7) を比較すると、probenecid 併用群の  $\alpha$ 、 $\beta$ -phase 血中半減期  $0.15 \pm 0.08$ ,  $1.60 \pm 0.16$  時間で、非併用群の  $0.21 \pm 0.03$ ,  $1.71 \pm 0.19$  時間と有意差はなく、probenecid 併用群での腎 clearance の低下も認められなかった。すなわち、ヒトにおける AC-1370 の腎排泄機序としては糸球体濾過が主体をなすものと考えられた。

### (4) HPLC 法による AC-1370 の血中濃度、尿中排泄

HPLC 法にて測定した AC-1370 の血中濃度、尿中排泄の結果を Table 8, 9 に示す。これらの結果を bioassay 法と比較すると高濃度域 (約  $60 \mu\text{g/ml}$  以上) にあっては bioassay 法が HPLC 法よりやや高値を示し、低濃度域

Table 7 Pharmacokinetic parameters  
– Bioassay –

	Case	$\alpha$ (hr <sup>-1</sup> )	$\beta$ (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> ( $\alpha$ ) (hr)	T <sub>1/2</sub> ( $\beta$ ) (hr)	Vd (L)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ )	C tot (ml/min)	C ren (ml/min)
AC-1370 alone	M.K.	3.28	0.49	0.21	1.41	9.73	158.8	105.0	90.4
	T.A.	3.11	0.40	0.22	1.71	13.47	132.7	125.6	120.3
	M.O.	3.57	0.41	0.19	1.71	13.21	140.2	118.7	115.8
	Y.H.	3.77	0.38	0.18	1.81	15.30	117.9	141.4	89.5
	T.T.	2.67	0.36	0.26	1.92	19.29	93.1	179.1	157.6
	Mean ±SD	3.28 ±0.43	0.41 ±0.05	0.21 ±0.03	1.71 ±0.19	14.23 ±3.48	128.5 ±24.7	134.0 ±28.4	114.7 ±27.8
AC-1370 with probenecid	M.K.	5.68	0.49	0.12	1.43	12.36	132.0	126.3	109.9
	T.A.	2.41	0.38	0.29	1.81	15.35	127.3	131.0	116.3
	M.O.	4.87	0.45	0.14	1.53	11.97	165.8	100.5	91.1
	Y.H.	7.14	0.41	0.10	1.71	16.53	121.8	136.8	113.9
	T.T.	6.53	0.46	0.11	1.51	14.09	133.1	125.3	108.4
	Mean ±SD	5.33 ±1.84	0.44 ±0.04	0.15 ±0.08	1.60 ±0.16	14.06 ±1.94	156.0 ±17.7	124.0 ±13.9	107.9 ±9.9

Table 8 Serum levels of AC-1370  
1,000 mg, IV inj., Healthy volunteers, cross over (n = 5)  
– HPLC –

	Case	Serum levels ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )								
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8	12 hr
AC-1370 alone	M.K.	103.3	83.4	39.8	27.3	18.6	6.9	2.4	–	0.5
	T.A.	112.1	72.3	63.0	29.6	14.2	6.1	3.0	0.8	0.3
	M.O.	90.9	65.4	52.1	30.7	13.5	6.7	3.8	1.1	0.2
	Y.H.	89.3	60.5	39.5	31.7	16.7	5.9	2.9	1.4	0.3
	T.T.	83.1	47.7	38.6	23.8	12.8	4.6	2.4	–	0.1
	Mean ±SD	95.7 ±11.7	65.9 ±13.3	43.6 ±14.8	28.6 ±3.2	15.2 ±2.4	6.0 ±0.9	2.9 ±0.6	1.1 ±0.3	0.3 ±0.1
AC-1370 with probenecid	M.K.	125.0	72.9	52.7	36.5	20.8	8.8	2.5	1.5	0.5
	T.A.	117.2	63.6	41.7	35.7	18.5	6.4	3.1	1.3	0.4
	M.O.	100.2	82.8	66.7	37.5	28.0	10.5	4.9	2.4	0.6
	Y.H.	76.2	48.1	28.9	21.0	19.1	9.6	3.7	1.7	0.8
	T.T.	86.4	55.8	30.8	25.2	14.2	6.1	2.0	0.7	–
	Mean ±SD	101.0 ±20.4	64.6 ±13.7	44.2 ±15.8	31.2 ±7.6	20.1 ±5.0	8.3 ±2.0	3.2 ±1.3	1.5 ±0.6	0.6 ±0.2

Table 9 Urinary excretion of AC-1370  
1,000 mg, IV inj., Healthy volunteers, cross over (n = 5)  
- HPLC -

	Case	0 ~ 2 hr		2 ~ 4 hr		4 ~ 6 hr		6 ~ 8 hr		8 ~ 12 hr		0 ~ 12 hr	
		Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
AC-1370 alone	M.K.	9,070	698.3	2,260	117.4	1,030	84.1	307	31.3	9.0	5.5	936.6	93.7
	T.A.	7,030	576.3	1,070	158.4	522	64.8	181	18.1	82.6	14.1	831.7	83.2
	M.O.	5,040	604.3	1,930	189.1	622	80.9	364	42.9	116.1	15.3	932.5	93.3
	Y.H.	5,340	277.7	2,010	102.4	1,109	87.6	265	14.3	81.6	20.2	502.2	50.2
	T.T.	1,960	458.6	581	144.0	506	94.6	137	32.8	22.8	6.2	736.2	73.6
	Mean $\pm$ SD	5,690 $\pm$ 2,350	523.0 $\pm$ 145.5	1,570 $\pm$ 637	142.3 $\pm$ 30.5	758 $\pm$ 259	82.4 $\pm$ 9.9	251 $\pm$ 82.5	27.9 $\pm$ 10.4	62.4 $\pm$ 4.0	12.3 $\pm$ 6.3	787.8 $\pm$ 179.7	78.8 $\pm$ 16.1
AC-1370 with probenecid	M.K.	4,850	630.8	1,240	161.5	380	41.8	92	12.6	71.0	14.9	846.7	84.7
	T.A.	4,560	555.7	430	186.8	314	67.8	171	36.2	79.4	19.5	866.0	86.6
	M.O.	3,790	560.2	810	143.8	437	69.0	175	34.6	43.6	7.8	815.4	81.5
	Y.H.	2,980	593.4	960	188.9	591	68.0	296	32.5	62.7	12.2	895.0	89.5
	T.T.	2,330	583.1	529	128.1	283	37.4	158	24.0	70.0	16.3	788.9	78.9
	Mean $\pm$ SD	3,702 $\pm$ 945	584.6 $\pm$ 27.0	794 $\pm$ 293	161.8 $\pm$ 23.7	401 $\pm$ 109	56.8 $\pm$ 14.1	178 $\pm$ 66.0	28.0 $\pm$ 8.8	65.3 $\pm$ 12.1	14.1 $\pm$ 4.0	842.4 $\pm$ 37.2	84.2 $\pm$ 3.7

ではその逆の傾向が認められた。また、血中濃度と尿中排泄を比較すると前者の方がより良好な相関( $r=0.95$ )を示した。

### III. 臨床成績

#### 1. 対象

内科系一般細菌感染症に対する AC-1370 の臨床効果を検討した。疾患の内訳は細菌性肺炎 4 例 (基礎疾患; 肺癌, 慢性骨髄性単球性白血病, 肺結核・心筋梗塞, なし), 胆のう炎 1 例 (基礎疾患; 胆石症), 慢性腎盂腎炎 1 例 (基礎疾患; 膀胱尿管逆流) の計 6 例, 性別は男性 4 例, 女性 2 例, 年齢分布は 31~79 歳であった。

全症例とも本剤使用前の間診により同系抗生剤に対し allergy の既往症のないこと, ならびに皮内反応陰性であることを確認した後対象とした。

#### 2. 使用方法

AC-1370 の 1 日使用量は疾患の重症度, 腎機能の程度に応じ 2~4 g とし, 1 日 2 回に分けて投与した。使用期間は 6~19 日間, 総使用量 14~59g であった。

点滴静注に際しては, 本剤を 100~500ml の生理食塩水, 電解質液または 5%ブドウ糖液に溶解して 30分~1

時間かけて注入し, 静注時には 20ml の生理食塩水に溶解し緩徐に注入した。

#### 3. 成績

臨床効果判定基準は本剤使用開始 3 日以内に自, 他覚所見の改善を認めたものを著効, 4~7 日で改善したものを有効, それ以上を要して改善のみられたものをやや有効, 全く改善の認められないか悪化したものを無効とした。

各症例ごとの成績は Table 10 のとおりであった。肺炎の 4 例では著効 1 例, 有効 3 例, 胆のう炎の 1 例はやや有効, 慢性腎盂腎炎の 1 例は著効で, 全 6 例をまとめると著効 2 例, 有効 3 例, やや有効 1 例で有効率 5/6 (83.3%) の好成績を得た。

原因菌が確認されたのは 1 例 (症例 1) のみであったが, 本例では *Klebsiella* 属および *Enterobacter* 属菌が除菌された。

副作用は 1 例に軽度の食欲不振 (症例 1) が認められたが, 投与中止後 1 日目に消失した。本剤との因果関係は必ずしも否定できないと考えられた。臨床検査値の異常変動は全例に認められなかった (Table 11)。

Table 10 Clinical response with AC-1370

No.	Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying dis.)	Causative organisms	Administration				Result		Side effect
					Daily dose	Dura- tion (days)	Route	Total dose (g)	Bacterio- logical	Clinical	
1	U.T.	61 F	Pneumonia (CM MoL)	<i>Klebsiella Enterobacter</i>	1g×2	7	DI	14	Eradicated	Good	Anorexia
2	N.K.	73 M	Pneumonia (Pulmonary TB Myocardial infarct.)	Normal flora	1g×2	10.5	DI	21	Inevaluable	Good	-
3	N.I.	74 M	Pneumonia (Pulmonary Ca)	Normal flora	1g×2	12	DI	24	Inevaluable	Good	-
4	N.K.	31 M	Pneumonia	Normal flora	2g×2 1.5g×2 1g×2	10 1 8	DI	59	Inevaluable	Excellent	-
5	S.M.	79 F	Cholecystitis (Cholelithiasis)	NT	1g×2 2g×2	4.5 2.5	IV	19	Inevaluable	Fair	-
6	T.T.	39 F	Chronic pyelonephritis (VUR)	ND	1g×2	7	DI	14	Inevaluable	Excellent	-

Table 11 Laboratory findings before and after AC-1370 administration

No.	Case		RBC (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/d)	Plat. (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	S-GOT (KU/ml)	S-GPT (KU/ml)	Al-P (Blu/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	U.T.	B	254	7.5	12.1	12	13	2.9	15.3	0.6
		A	263	7.6	6.8	15	16	2.8	10.1	0.9
2	N.K.	B	478	14.1	32.0	12	7	1.6	21.3	1.0
		A	442	13.1	20.8	14	5	1.3	16.1	1.1
3	N.I.	B	383	12.1	36.2	31	37	2.4	12.0	1.0
		A	377	11.9	59.6	30	43	2.1	9.0	0.7
4	N.K.	B	500	14.6	27.9	43	76	5.0	17.0	1.2
		A	486	14.2	25.0	20	25	2.0	15.0	1.1
5	S.M.	B	474	14.1	7.6	19	68		20.8	0.7
		A	425	13.0	22.4	36	38	8.0	10.1	0.6
6	T.T.	B	472	14.3	19.6	14	12	1.4	10.0	0.7
		A	460	13.8	26.0	25	22	1.6	5.0	0.5

B : before administration

A : after administration

## IV. 考 按

AC-1370の抗菌力、吸収・排泄ならびに臨床効果を検討した結果について若干の考察を加えたい。

## 1. 抗菌力

AC-1370はβ-lactamaseに安定であり、グラム陽性菌から*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトラムを有するいわゆる第3世代 cephem

剤に属する薬剤といわれている<sup>1)</sup>。われわれの臨床分離株での検討でも *E. coli* に対しては CPM よりやや劣るも、*P. mirabilis*, Indole(+) *Proteus* spp. に対してはほぼ同等の成績であった。また、*P. aeruginosa* に対する本剤の抗菌力は CPZ, CPM にやや劣るも、CTX, LMOX, CZX, CMX より優れていた。

以上のわれわれの成績と、今回検討するに至らなかったが本剤が *in vitro* より *in vivo* で優れた効果を発揮するといわれている特性<sup>2-4)</sup>を考慮すると、*P. aeruginosa* を含む各種グラム陰性桿菌による各種感染症に対し臨床効果が期待し得るものと考えられた。

## 2. 吸収・排泄

健康成人に AC-1370 1.0g を 1 回静注時の血中濃度推移を経時的にみると、5 分後で 146.1 $\mu$ g/ml の血中濃度が得られ、以後はやや急速に  $\alpha$ -phase 血中半減期 0.21 時間、次いで比較的緩徐に  $\beta$ -phase 血中半減期 1.71 時間にて低下した。CPZ との血中濃度比較では、本剤は静注 15 分後までは CPZ よりやや低値であったが、以後はほぼ同等の濃度推移を示し、 $\beta$ -phase 血中半減期についても CPZ の 1.70 時間と有意差のない成績であった。

AC-1370 の尿中排泄は CPZ より良好であり、静注後 12 時間までに 88.6% が尿中に回収され、本剤の主排泄経路は腎であることが示された。これに対して腎外排泄型の CPZ では 33.1% の尿中回収率を示すにとどまった。両剤の尿中回収率の相違については腎 clearance が AC-1370 の 114.7 ml/min に対し、CPZ のそれは 37.9 ml/min であったことから明らかである。

本剤の血中半減期 ( $\beta$ -phase) 1.71 時間は、他の同世代の cephem の半減期、たとえば CTX の 0.80 時間<sup>5)</sup>、LMOX の 1.6 時間<sup>6)</sup>、CMX の 0.96 時間<sup>7)</sup> と比較して長い。 $\beta$ -lactam 剤の腎排泄機序、特に尿管分泌への関与については、probenecid 併用時の血中濃度および尿中排泄量を測定することにより推定することができる。Probenecid 併用時における血中濃度は静注 5 分後で 130  $\pm$  14.8 $\mu$ g/ml の値をとり、本剤単独使用時の 146.9  $\pm$  28.9  $\mu$ g/ml との間に有意な差は認められず、血中半減期および静注後 12 時間までの尿中回収率にも両剤間で有意差は認められなかった。この成績より、本剤の腎排泄機序としては糸球体濾過が主体であり、尿管分泌の少ないことが示唆された。

## 3. 臨床成績

内科系一般細菌感染症のうち細菌性肺炎 4 例、胆のう炎 1 例、慢性腎盂腎炎 1 例の計 6 例に本剤を 1 日 2.0 ~ 4.0g、6 ~ 19 日間使用し、著効 2 例、有効 3 例、やや有

効 1 例 (有効率: 5/6, 83.3%) の好成績を得た。やや有効の 1 例は 79 歳と高齢の胆石による慢性胆のう炎の急性増悪症例であった。

臨床効果としては、症例数が少なく早計な判断は差し控えるべきであるが、対象中に重篤な基礎疾患を有するものが多いことを考えると有効率 83.3% は評価すべき成績であるといえよう。この成績と本剤が有するといわれている感染防禦能への影響との関連性については更なる検討を待ちたい。

副作用としては軽度の食欲不振が 1 例に認められたが、本剤投与中止後すみやかな消退をみたことより、本剤との因果関係のあることが示唆された。臨床検査値の異常変動は全例に認められなかった。他には特に重大な副作用を経験していないが、他 cephem 剤にみられる副作用については注意深い監視が必要であろう。

## 文 献

- 1) MURATA, T.; N. YASUDA, Y. HIROSE, M. INOUE & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AC-1370, a new parenterally active cephalosporin. 20th ICCAC, Abst. No. 150, 1980
- 2) KATO, N.; Y. SASAKI, Y. YUGARI, H. KOSUZUME, H. INABA, H. OHNISHI, T. MURATA, M. INOUE & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AC-1370, a new third generation cephalosporin. 22nd ICAAC, Abst. No. 205, 1982
- 3) 加藤伸朗, 村田定三, 馬場利恵子, 村上真理子, 弓狩康三, 三橋進, 上田泰: 新セフェム系抗生物質 AC-1370 抗菌力の血清による増強効果。第 30 回日本化学療法学会西日本総会, 抄録第 82 号, 1982
- 4) OHNISHI, H.; H. KOSUZUME, H. INABA, M. OKURA, H. MOCHIZUKI, Y. SUZUKI & R. FUJII: Effects of AC-1370, a new semisynthetic cephalosporin, on phagocyte functions. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 23 (6), 874 ~ 880, 1983
- 5) 上田泰, 松本文夫, 斉藤篤, 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: Cefotaxime に関する臨床的研究。 *Chemotherapy* 28 (S-1), 218 ~ 227, 1980
- 6) 上田泰, 嶋田甚五郎, 松本文夫, 斉藤篤, 大森雅久, 柴孝也, 山路武久, 井原裕宣, 北條敏夫, 宮原正: 6059-S にかんする臨床的研究。 *Chemotherapy* 28 (S-7), 370 ~ 387, 1980
- 7) 上田泰, 斉藤篤, 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: Cefmenoxime (SCE-1365) にかんする臨床的研究。 *Chemotherapy* 29 (S-1), 356 ~ 366, 1981

## CLINICAL STUDIES ON AC-1370

JINGORO SHIMADA, ATSUSHI SAITO, KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA,  
TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI, TOMOFUMI SAEGUSA and TADASHI MIYAHARA  
The Second Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine  
YASUSHI UEDA  
Jikei University School of Medicine

AC-1370, a new cephem antibiotic, was studied clinically, and the following results were obtained:

### 1. Antibacterial activity

MICs of AC-1370 for clinical isolates were determined and compared with those of cefoperazone, ceftizoxime, latamoxef, cefotaxime, cefmenoxime and cefpiramide. Antibacterial activity of AC-1370 against such clinical isolates as *P. mirabilis* and Indole (+) *Proteus* was almost on the same level as those of cefpiramide, and against *E. coli* was its activity slightly inferior to cefpiramide. Antibacterial activity of AC-1370 against *P. aeruginosa* was slightly inferior to those of cefoperazone and cefpiramide, but stronger than cefotaxime, latamoxef, ceftizoxime and cefmenoxime.

### 2. Absorption and excretion

The serum and urinary concentrations of AC-1370 were determined in 5 healthy volunteers after 1.0 g intravenous administration and were compared, in a cross-over manner, with those of cefoperazone. Influence of probenecid on the concentrations was also investigated.

The serum concentration of AC-1370 at 5 minutes after administration averaged 146.1  $\mu\text{g/ml}$ , and after that the concentration decreased with the half-life ( $\beta$ -phase) of 1.71 hours. The serum concentration of AC-1370 was slightly lower than that of cefoperazone until 15 minutes after administration, but was almost the same as cefoperazone after such period. The urinary recovery rate up to 12 hours averaged 88.6%, which was 2.7 times as high as that of cefoperazone. The average total clearance of AC-1370 was 134.0 ml/min slightly higher than that of cefoperazone, but renal clearance of 114.7 ml/min was 3.0 times higher than cefoperazone.

The combination use of probenecid with AC-1370 showed no significant difference on the serum concentration, half-life and urinary recovery rate when compared with single administration of AC-1370.

### 3. Clinical results

AC-1370 was administered to 6 patients including 4 cases of pneumonia, 1 case of cholecystitis and 1 case of chronic pyelonephritis at a daily dose of 2 to 4 grams for 6 to 19 days. The clinical response was excellent in 2 cases, good in 3 cases and fair in 1 case. In the course of clinical study, slight anorexia was observed in one case as a side effect but no abnormal laboratory findings were noted.