

## Cefodizime(THR-221)に関する臨床的研究

斎藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也  
山路武久・北條敏夫・加地正伸・奥田新一郎

堀 誠治・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

新規開発 cephem 系抗生剤 Cefodizime(THR-221)の吸収・排泄ならびに内科領域の諸感染症に対する臨床効果について検討した。

吸収・排泄:健康成人男子志願者 6 名を対象として, THR-221, Cefotetan(CTT)各 1 g を 1 回静注したときの血中濃度, 尿中排泄を cross-over 法により比較した。また, THR-221 の腎尿管分泌の有無を知る目的で, probenecid 併用時の体内動態についても検討を加えた。

THR-221 1 g 静注 5 分後の血中濃度は 179.25  $\mu\text{g/ml}$  であり, 以後は 1.98 時間の血中半減期 ( $\beta$  相) をもって低下して, 12 時間後には 1.93  $\mu\text{g/ml}$  となった。一方, 同量静注時の CTT は 5 分後に 153.03  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃度を示したのち, 2.54 時間の血中半減期をもって THR-221 よりやや緩徐に血中から消退した。この際の 12 時間累積尿中回収率は THR-221 の 67.68% に対して, CTT では 53.16% であった。また, probenecid との併用により THR-221 の血中半減期は延長 (1.98 $\rightarrow$ 2.64 時間) し, 血中濃度曲線下面積は増大 (308 $\rightarrow$ 485  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) し, 12 時間累積尿中回収率は低下 (67.68 $\rightarrow$ 48.03%) したことなくより, 本剤には尿管分泌機能のあることが示唆された。

臨床成績:肺炎 3 例, 胆嚢炎, 慢性腎盂腎炎各 1 例の計 5 例に THR-221 を 1 日 1 $\sim$ 2 g, 10 $\sim$ 14 日間使用し, 著効 2 例, 有効 3 例の結果をえた。また, 起炎菌として明らかな *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli* はいずれも除菌された。本剤によるとと思われる自・他覚的な副作用および臨床検査値異常は全例で経験されなかった。

Cefodizime (THR-221) は Hoechst 社 (西独) および Roussel 社 (仏) が共同開発した新しい注射用 cephem 系抗生剤である<sup>1)</sup>。本剤はグラム陽性菌・陰性菌に対して広域スペクトルを有するとともに, 各種  $\beta$ -lactamase にも安定であり, すぐれた殺菌効果を発揮する。また, 体内動態のうえからも, 本剤は比較的長い血中半減期と良好な体液・組織移行性を示すという<sup>2)</sup>。

今回, われわれは THR-221 の体内動態について若干の検討を行い, 併せて内科系諸感染症に対する本剤の臨床効果を検討したので, 以下にそれらの成績を報告する。

### I. 血中濃度・尿中排泄

#### 1. 対象および測定方法

##### 1) Cefodizime (THR-221) および Cefotetan (CTT) の cross-over 試験

健康成人男子志願者 6 名 (Table 1) を対象に THR-221 および CTT 各 1 g を 1 回静注したときの血中濃度, 尿中排泄を cross-over 法により測定した。

採血時間は静注後 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間で, その血清を血中濃度測定に供した。同時に静注後 0 $\sim$ 2, 2 $\sim$ 4, 4 $\sim$ 6, 6 $\sim$ 8, 8 $\sim$ 12 時間尿の尿中濃度を測定し, これに各時間帯の尿量を乗じて尿中排泄量を算出し, 使用量との比から尿中回収率を求めた。

血中濃度および尿中濃度の測定は *E. coli* JCM 6255 株を検定菌とした薄層カップ法により, 標準曲線は血中濃度測定にはヒトプール血清, 尿中濃度測定には 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) 希釈により作製した。また同一検体を指定の前処理および条件により HPLC 法でも測定した<sup>3)</sup>。

ついで, THR-221 および CTT の血中濃度実測値をもとに, two compartment open model にしたがって, 両剤の薬力学的定数を求めた。

##### 2) THR-221 の血中濃度・尿中排泄におよぼす probenecid の影響

Probenecid が THR-221 の血中濃度, 尿中排泄におよぼす影響を知る目的で, 先述の健康成人 6 名を対象に,

THR-221 1g 静注30分前に probenecid 1g を内服させ、前記と同様の方法で血中濃度、尿中排泄を測定するとともに、薬動学的定数を求めて THR-221 単独静注時との比較を行った。

## 2. 成績

以下、HPLC 法の測定結果を中心に述べる。

### 1) THR-221 と CTT の cross-over 試験

健康成人志願者 6 名に THR-221 および CTT 各 1g を 1 回静注した際の血中濃度推移は Table 2, 3, Fig. 1 のとおりである。

THR-221 は静注 5 分後に平均 179.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の血中濃度を示し、以後は漸減して 12 時間後には 1.93  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に低下した。

一方、CTT の静注後 5 分値は 153.03  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と THR-221 より低値をとったものの 2 時間以降は逆転し、12 時間後でも 3.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の血中濃度を維持していた。

以上の実測値から求めた薬動学的定数は Table 4 のとおりであり、 $\beta$  相での血中半減期 ( $T_{1/2}(\beta)$ )、分布容積 ( $V_{dss}$ )、血中濃度曲線下面積 (AUC)、血漿クリアランス (Clp) は、THR-221 での 1.98 時間、8.38 L、308  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、55.5 ml/min に対して、CTT ではそれぞれ 2.54 時間、10.10 L、338  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、50.7 ml/min であった。

THR-221 および CTT を、それぞれ 1g 静注したときの尿中濃度、尿中排泄量ならびに尿中回収率は Table 5, 6, Fig. 2 のとおりである。尿中には THR-221 の方が CTT より静注 6 時間後まで高濃度に排泄され、12 時間累積尿中回収率も本剤の 67.68% に対して CTT では 53.16% であった。

### 2) THR-221 の血中濃度・尿中排泄におよぼす probenecid の影響

同一健康成人 6 名に probenecid 1g を内服させ、30 分後に THR-221 1g を 1 回静注したときの血中濃度推移

および薬動学的定数は Table 7~9, Fig. 3 のとおりである。本剤は probenecid との併用により、Clp の低下 (55.5→35.1 ml/min)、 $T_{1/2}(\beta)$  の延長 (1.98→2.64 時間) ならびに AUC の増大 (308→485  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ) が認められた。この際の尿中濃度、尿中排泄量ならびに尿中回収率は Table 10, 11, Fig. 4 のとおりで、THR-221 は probenecid との併用により 12 時間尿中回収率は 48.03% となり、本剤単独使用時の 67.68% に比して有意に低値をとった。

## II. 臨床成績

### 1. 対象および使用方法

内科領域の諸感染症 5 例を対象に、THR-221 の臨床検討を行った。症例の内訳は肺炎 3 例、胆嚢炎および慢性腎盂腎炎各 1 例の計 5 例であり、年齢分布は 27~87 歳、性別は男性 4 例、女性 1 例であった。

症例はすべて本剤使用前の間診により  $\beta$ -lactam 系抗生剤に対して過敏症のないこと、皮内反応陰性を確認したのちに対象とした。

THR-221 の 1 日使用量は 1~2g で、これを 2 回に分けて静注あるいは点滴静注した。使用期間は 10~14 日間、総使用量は 11.5~22g であった。

### 2. 効果判定基準

THR-221 の臨床効果は自・他覚所見および臨床検査値の改善度をもとにした主治医判定にしたがい、細菌学的効果は本剤使用前後での原因菌の消長によって判定した。

### 3. 成績

各症例に対する THR-221 の臨床成績は Table 12 のとおりである。臨床効果は著効 2 例、有効 3 例で、全例が有効以上の結果であった。細菌学的効果は判定可能な 3 例 3 菌種 (*S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*) はすべて除菌されたが、症例 3 では本療法終了時点で *Candida spp.* が交代菌として認められた。

臨床的な副作用は全例に認められなかった。また、本

Table 1 Summary of healthy volunteers

Subject	Sex	Age (yrs)	B.L. (cm)	B.W. (kg)
A	M	21	176.3	78.5
B	M	21	171.8	79.5
C	M	21	180.1	68.3
D	M	21	169.0	64.7
E	M	21	165.7	60.6
F	M	21	168.7	66.2
Mean $\pm$ S.D.	—	21	171.9 $\pm$ 5.4	69.6 $\pm$ 7.7

Table 2 Serum levels of THR-221 and CTT in healthy volunteers, cross-over (n=6)

Drug	Subject	Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ )								
		1/12*	1/4	1/2*	1.0*	2.0	4.0*	6.0**	8.0**	12.0**(h)
THR-221	A	153.92	122.42	90.15	60.36	34.96	14.13	7.47	3.94	1.14
	B	162.04	130.20	98.27	69.31	38.15	19.60	10.18	5.81	1.96
	C	199.62	138.06	103.03	79.26	51.20	21.72	10.54	6.34	2.29
	D	236.72	179.91	144.97	103.07	59.54	25.90	12.53	7.09	2.02
	E	189.27	139.14	112.07	81.34	50.02	24.91	11.77	6.07	2.23
	F	133.94	101.36	85.74	70.25	49.56	26.30	11.73	6.26	1.96
	Mean ± S.D.	179.25 ± 36.90	135.18 ± 25.91	105.71 ± 21.38	77.27 ± 14.73	47.24 ± 9.09	22.09 ± 4.69	10.70 ± 1.80	5.92 ± 1.06	1.93 ± 0.41
CTT	A	127.47	102.23	74.07	53.84	36.15	18.81	10.76	6.25	2.53
	B	148.40	110.17	92.30	65.82	48.06	24.76	15.09	8.57	3.31
	C	152.88	127.54	93.33	72.87	50.24	27.47	16.61	8.99	3.90
	D	189.71	152.56	123.97	89.91	65.14	34.88	20.50	11.97	4.99
	E	157.95	123.46	94.57	79.62	50.89	30.20	16.40	10.77	4.37
	F	141.79	117.00	88.92	66.95	43.30	24.62	15.39	9.05	3.58
	Mean ± S.D.	153.03 ± 20.84	122.16 ± 17.45	94.53 ± 16.27	71.50 ± 12.42	48.96 ± 9.63	26.79 ± 5.48	15.79 ± 3.14	9.27 ± 1.96	3.78 ± 0.85

\* :  $p < 0.05$ \*\* :  $p < 0.01$ 

Table 3 Serum levels of THR-221 and CTT in healthy volunteers, cross-over (n=6)

Drug	Subject	Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ )								
		1/12*	1/4	1/2	1.0	2.0	4.0*	6.0**	8.0**	12.0**(h)
THR-221	A	167.27	128.20	86.60	66.42	38.35	13.38	6.16	2.26	1.83
	B	169.89	139.96	103.44	65.23	39.29	20.64	9.19	5.17	2.20
	C	226.49	139.44	96.62	88.93	47.33	19.15	10.28	6.13	1.60
	D	247.64	188.95	144.70	99.31	55.79	24.40	13.16	6.97	2.39
	E	199.14	155.50	107.58	73.00	44.97	22.57	10.98	5.44	1.79
	F	129.60	101.03	89.18	74.68	45.76	22.64	12.02	5.99	2.13
	Mean ± S.D.	190.01 ± 43.14	142.18 ± 29.21	104.69 ± 21.18	77.93 ± 13.47	45.25 ± 6.31	20.46 ± 3.91	10.30 ± 2.45	5.33 ± 1.63	1.99 ± 0.30
CTT	A	124.86	114.07	77.44	45.91	32.30	17.71	10.70	5.60	2.85
	B	139.90	113.20	83.63	61.43	51.57	22.82	13.26	8.41	3.00
	C	152.04	137.41	88.90	70.06	50.62	26.93	16.62	8.30	3.37
	D	182.65	151.55	114.73	82.42	67.85	35.59	21.38	11.30	4.88
	E	161.71	127.02	96.15	85.95	54.94	32.78	15.96	10.49	4.84
	F	142.80	114.17	96.31	63.84	42.97	22.11	14.78	9.73	3.00
	Mean ± S.D.	150.66 ± 19.95	126.24 ± 15.68	92.86 ± 12.96	68.27 ± 14.71	50.04 ± 11.90	26.32 ± 6.81	15.45 ± 3.59	8.97 ± 2.02	3.66 ± 0.95

\* :  $p < 0.05$ \*\* :  $p < 0.01$

Fig. 1 Serum levels of THR-221 and CTT in healthy volunteers, cross-over (n=6)

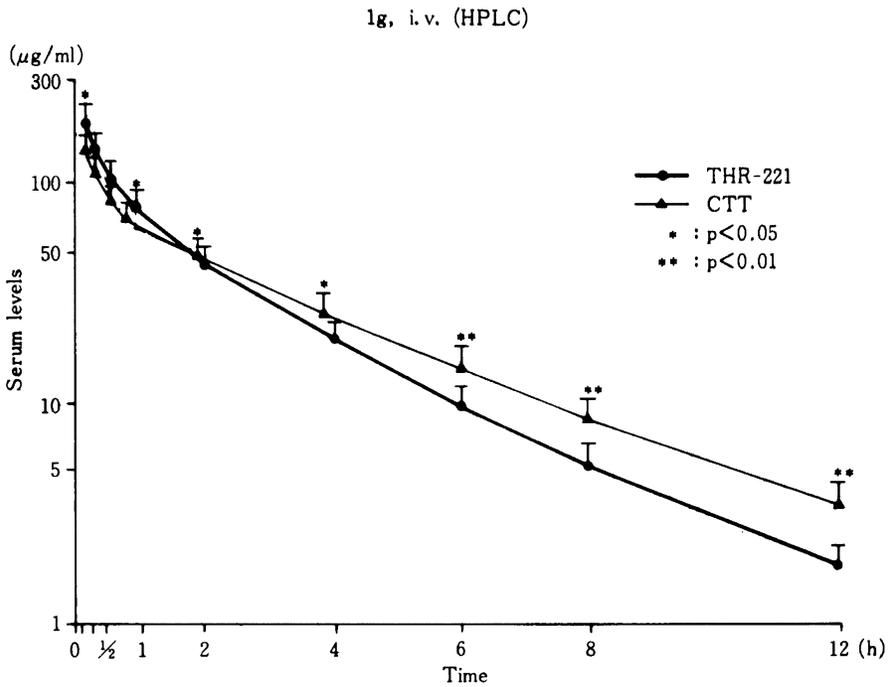


Table 4 Pharmacokinetic parameters of THR-221 and CTT in healthy volunteers, cross-over (n=6)

1g, i. v. (HPLC)

Drug	Subject	$\alpha$ (h <sup>-1</sup> )	$\beta$ ** (h <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> ( $\alpha$ ) (h)	T <sub>1/2</sub> ( $\beta$ )** (h)	Vd <sub>ss</sub> ** (L)	AUC** ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ )	Cl <sub>p</sub> ** (ml/min)
THR-221	A	2.10	0.361	0.331	1.92	9.76	233	71.5
	B	1.84	0.304	0.377	2.28	9.71	277	60.2
	C	5.20	0.381	0.133	1.82	7.59	318	52.4
	D	2.26	0.369	0.307	1.88	6.06	390	42.7
	E	3.34	0.359	0.207	1.93	7.71	329	50.7
	F	7.61	0.343	0.091	2.02	9.47	298	55.9
	Mean ± S.D.	3.73 ± 2.27	0.353 ± 0.027	0.241 ± 0.115	1.98 ± 0.16	8.38 ± 1.50	308 ± 53	55.5 ± 9.7
CTT	A	2.65	0.286	0.262	2.43	12.48	249	66.9
	B	3.27	0.284	0.212	2.44	10.23	318	52.4
	C	2.75	0.274	0.252	2.53	9.71	344	48.4
	D	2.56	0.272	0.271	2.55	7.73	437	38.1
	E	3.34	0.274	0.208	2.53	9.39	363	45.9
	F	2.14	0.254	0.324	2.73	11.04	317	52.6
	Mean ± S.D.	2.79 ± 0.45	0.274 ± 0.011	0.255 ± 0.043	2.54 ± 0.11	10.10 ± 1.60	338 ± 62	50.7 ± 9.6

\* : p < 0.05

\*\* : p < 0.01

Table 5 Urinary excretion of THR-221 and CTT in healthy volunteers, cross-over (n=6)

lg. i.v. (HPLC)

Drug	Sub- ject	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 12		0 ~ 12 (h)	
		Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery* (mg)	Level* ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery* (mg)	Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Recovery** (mg)	Rate** (%)
THR-221	A	4884.90	449.41	1822.72	153.11	1023.63	71.65	473.88	32.70	97.43	21.04	727.91	72.79
	B	6024.20	373.50	2269.88	143.00	769.38	63.09	393.58	38.57	94.71	30.69	648.85	64.89
	C	7064.51	388.55	2895.72	156.37	1174.82	74.01	505.26	35.87	155.01	31.31	686.11	68.61
	D	6689.55	394.68	3942.54	149.82	1800.59	82.83	564.74	37.27	162.29	24.99	689.59	68.96
	E	6057.99	357.42	3039.88	148.95	977.82	70.40	390.02	35.88	197.40	27.64	640.29	64.03
	F	4616.52	337.01	1153.33	179.92	246.55	80.13	173.37	40.57	59.11	30.50	668.13	66.81
	Mean $\pm$ S.D.	5889.61 $\pm$ 969.22	383.43 $\pm$ 38.56	2520.68 $\pm$ 985.05	155.20 $\pm$ 12.91	998.80 $\pm$ 508.61	73.69 $\pm$ 7.11	416.81 $\pm$ 136.74	36.81 $\pm$ 2.69	127.66 $\pm$ 51.98	27.70 $\pm$ 4.04	676.81 $\pm$ 31.79	67.68 $\pm$ 3.18
CTT	A	3401.63	360.57	1459.19	137.16	246.21	56.63	359.27	43.47	42.45	29.55	627.38	62.74
	B	2521.67	55.48	1021.22	136.84	318.59	79.97	368.50	43.11	73.82	41.19	356.59	35.66
	C	3038.03	273.42	1606.52	114.06	757.39	62.11	531.86	36.70	190.13	29.85	516.14	51.61
	D	2893.82	321.21	1475.73	135.77	456.19	49.27	279.55	38.02	119.29	32.45	576.72	57.67
	E	5022.32	296.32	2184.45	126.70	814.80	66.81	422.99	39.34	60.71	34.79	563.96	56.40
	F	3175.45	279.44	943.16	136.76	300.41	68.19	299.67	35.06	45.65	29.31	548.76	54.88
	Mean $\pm$ S.D.	3342.15 $\pm$ 874.18	264.41 $\pm$ 107.19	1448.38 $\pm$ 448.42	131.22 $\pm$ 9.31	482.27 $\pm$ 245.98	63.83 $\pm$ 10.54	376.97 $\pm$ 91.61	39.28 $\pm$ 3.41	88.68 $\pm$ 56.96	32.86 $\pm$ 4.60	531.59 $\pm$ 93.19	53.16 $\pm$ 9.32

\* :  $p < 0.05$ \*\* :  $p < 0.01$ 

Table 6 Urinary excretion of THR-221 and CTT in healthy volunteers, cross-over (n=6)

lg. i.v. (Bioassay)

Drug	Sub- ject	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 12		0 ~ 12 (h)	
		Level** ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Level* ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Level* ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery** (mg)	Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery* (mg)	Recovery* (mg)	Rate* (%)
THR-221	A	4762.05	438.11	1697.05	142.55	838.41	58.69	493.15	34.03	88.72	19.16	692.54	69.25
	B	5584.60	346.25	2055.55	129.50	647.53	53.10	300.13	29.41	115.08	37.28	595.54	59.55
	C	6762.00	371.91	2670.95	144.23	1217.56	76.71	422.58	30.00	145.50	29.39	652.24	65.22
	D	6405.30	377.91	3202.58	121.70	1311.07	60.31	404.47	26.70	136.04	21.00	607.62	60.76
	E	5615.82	331.33	2497.20	122.36	893.85	64.36	341.05	31.38	144.76	20.27	569.70	56.97
	F	4231.60	308.91	1079.13	168.34	278.30	90.45	140.66	32.91	52.52	27.10	627.71	62.78
	Mean $\pm$ S.D.	5560.23 $\pm$ 955.45	362.40 $\pm$ 45.06	2200.41 $\pm$ 754.38	138.11 $\pm$ 17.68	864.45 $\pm$ 378.50	67.27 $\pm$ 13.84	350.34 $\pm$ 122.57	30.74 $\pm$ 2.63	113.77 $\pm$ 37.00	25.70 $\pm$ 6.99	624.23 $\pm$ 43.67	62.42 $\pm$ 4.37
CTT	A	3406.13	361.05	1282.11	120.52	262.45	60.36	300.65	36.38	38.80	27.00	605.31	60.53
	B	2608.66	57.39	1191.83	159.71	288.87	72.51	380.44	44.51	64.41	35.94	370.06	37.07
	C	3027.28	272.46	1662.71	118.05	761.52	62.44	588.32	40.59	176.41	27.70	521.24	52.12
	D	2825.19	313.60	1654.75	152.24	405.22	43.76	282.14	38.37	106.03	28.84	576.81	57.68
	E	4612.56	272.14	2099.00	121.74	897.00	73.55	425.34	39.56	56.12	32.16	539.15	53.92
	F	3458.79	304.37	972.08	140.95	307.73	69.85	330.80	38.70	52.69	33.83	587.70	58.77
	Mean $\pm$ S.D.	3323.10 $\pm$ 711.88	263.50 $\pm$ 106.14	1477.08 $\pm$ 406.75	135.54 $\pm$ 17.97	487.13 $\pm$ 272.75	63.75 $\pm$ 11.16	384.62 $\pm$ 112.80	39.69 $\pm$ 2.75	82.41 $\pm$ 51.37	30.91 $\pm$ 3.61	533.38 $\pm$ 85.87	53.34 $\pm$ 8.58

\* :  $p < 0.05$ \*\* :  $p < 0.01$

Fig. 2 Urinary excretion of THR-221 and CTT in healthy volunteers, cross-over (n=6)

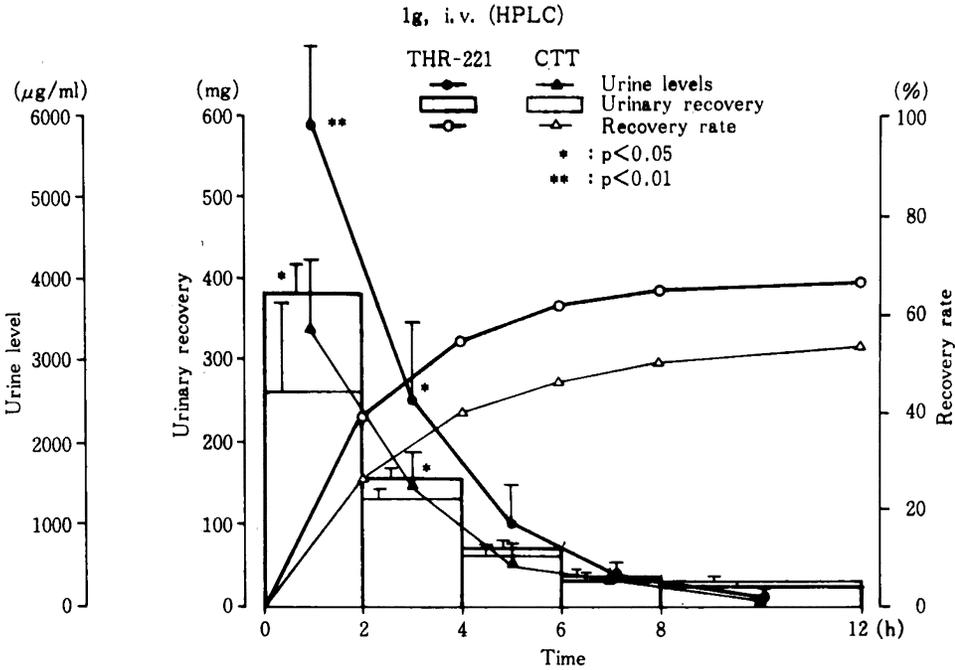


Table 7 Serum levels of THR-221 in healthy volunteers, cross-over (n=6)

1g, i.v. (HPLC)

Drug	Subject	Serum level (µg/ml)								
		1/12	1/4	1/2	1.0*	2.0**	4.0**	6.0**	8.0**	12.0** (h)
THR-221 alone	A	153.92	122.42	90.15	60.36	34.96	14.13	7.47	3.94	1.14
	B	162.04	130.20	98.27	69.31	38.15	19.60	10.18	5.81	1.96
	C	199.62	138.06	103.03	79.26	51.20	21.72	10.54	6.34	2.29
	D	236.72	179.91	144.97	103.07	59.54	25.90	12.53	7.09	2.02
	E	189.27	139.14	112.07	81.34	50.02	24.91	11.77	6.07	2.23
	F	133.94	101.36	85.74	70.25	49.56	26.30	11.73	6.26	1.96
	Mean ± S.D.	179.25 ± 36.90	135.18 ± 25.91	105.71 ± 21.38	77.27 ± 14.73	47.24 ± 9.09	22.09 ± 4.69	10.70 ± 1.80	5.92 ± 1.06	1.93 ± 0.41
THR-221 with probenecid	A	181.27	126.36	101.72	77.32	58.42	36.59	19.51	11.27	3.41
	B	188.14	157.61	116.92	99.63	63.73	44.20	27.31	16.53	6.28
	C	183.73	153.08	109.69	80.85	64.77	37.04	20.98	12.88	4.74
	D	226.27	157.08	138.05	108.24	83.60	43.17	27.29	15.51	5.95
	E	223.37	157.22	140.35	113.08	86.61	53.10	31.79	20.11	7.49
	F	198.18	153.94	126.78	87.90	66.35	36.27	19.52	12.13	5.14
	Mean ± S.D.	200.16 ± 19.98	150.88 ± 12.16	122.25 ± 15.53	94.50 ± 14.73	70.58 ± 11.60	41.73 ± 6.57	24.40 ± 5.12	14.74 ± 3.32	5.50 ± 1.40

\* p<0.05

\*\* p<0.01

Table 8 Serum levels of THR-221 in healthy volunteers, cross-over (n=6)

1g. i.v. (Bioassay)

Drug	Subject	Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ )								
		1/12	1/4	1/2*	1.0	2.0**	4.0**	6.0**	8.0**	12.0** (h)
THR-221 alone	A	167.27	128.20	86.60	66.42	38.35	13.38	6.16	2.26	1.83
	B	169.89	139.96	103.44	65.23	39.29	20.64	9.19	5.17	2.20
	C	226.49	139.44	96.62	88.93	47.33	19.15	10.28	6.13	1.60
	D	247.64	188.95	144.70	99.31	55.79	24.40	13.16	6.97	2.39
	E	199.14	155.50	107.58	73.00	44.97	22.57	10.98	5.44	1.79
	F	129.60	101.03	89.18	74.68	45.76	22.64	12.02	5.99	2.13
	Mean $\pm$ S.D.	190.01 $\pm$ 43.14	142.18 $\pm$ 29.21	104.69 $\pm$ 21.18	77.93 $\pm$ 13.47	45.25 $\pm$ 6.31	20.46 $\pm$ 3.91	10.30 $\pm$ 2.45	5.33 $\pm$ 1.63	1.99 $\pm$ 0.30
THR-221 with probenecid	A	186.74	135.05	107.45	75.51	57.39	35.63	20.30	11.87	3.62
	B	197.29	159.46	116.71	99.92	66.46	46.42	25.64	14.80	5.83
	C	200.88	161.11	123.70	81.95	63.12	38.36	21.65	14.21	5.41
	D	222.69	157.03	132.92	102.79	88.75	42.19	26.78	17.18	6.30
	E	192.50	150.71	131.54	115.67	81.61	49.70	29.00	18.65	6.50
	F	198.81	153.50	126.34	85.92	61.87	36.25	20.35	11.90	4.51
	Mean $\pm$ S.D.	199.82 $\pm$ 12.30	152.81 $\pm$ 9.50	123.11 $\pm$ 9.64	93.63 $\pm$ 15.06	69.87 $\pm$ 12.42	41.43 $\pm$ 5.72	23.95 $\pm$ 3.69	14.77 $\pm$ 2.75	5.36 $\pm$ 1.11

\* :  $p < 0.05$ \*\* :  $p < 0.01$ 

Table 9 Pharmacokinetic parameters of THR-221 in healthy volunteers, cross-over (n=6)

1g. i.v. (HPLC)

Drug	Subject	$\alpha$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$\beta^*$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$T_{1/2}(\alpha)$ (h)	$T_{1/2}(\beta)^*$ (h)	Vdss (L)	AUC* ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ )	Clp** (ml/min)
THR-221 alone	A	2.10	0.361	0.331	1.92	9.76	233	71.5
	B	1.84	0.304	0.377	2.28	9.71	277	60.2
	C	5.20	0.381	0.133	1.82	7.59	318	52.4
	D	2.26	0.369	0.307	1.88	6.06	390	42.7
	E	3.34	0.359	0.207	1.93	7.71	329	50.7
	F	7.61	0.343	0.091	2.02	9.47	298	55.9
	Mean $\pm$ S.D.	3.73 $\pm$ 2.27	0.353 $\pm$ 0.027	0.241 $\pm$ 0.115	1.98 $\pm$ 0.16	8.38 $\pm$ 1.50	308 $\pm$ 53	55.5 $\pm$ 9.7
THR-221 with probenecid	A	5.47	0.277	0.127	2.50	8.58	397	42.0
	B	2.72	0.234	0.255	2.96	7.94	501	33.3
	C	3.26	0.258	0.213	2.68	8.29	433	38.5
	D	7.45	0.283	0.093	2.45	6.33	538	31.0
	E	7.82	0.254	0.089	2.73	6.34	603	27.6
	F	2.87	0.275	0.241	2.52	7.61	440	37.9
	Mean $\pm$ S.D.	4.93 $\pm$ 2.32	0.264 $\pm$ 0.018	0.170 $\pm$ 0.075	2.64 $\pm$ 0.19	7.52 $\pm$ 0.97	485 $\pm$ 77	35.1 $\pm$ 5.4

\* :  $p < 0.05$ \*\* :  $p < 0.01$

Fig. 3 Serum levels of THR-221 in healthy volunteers, cross-over (n=6)

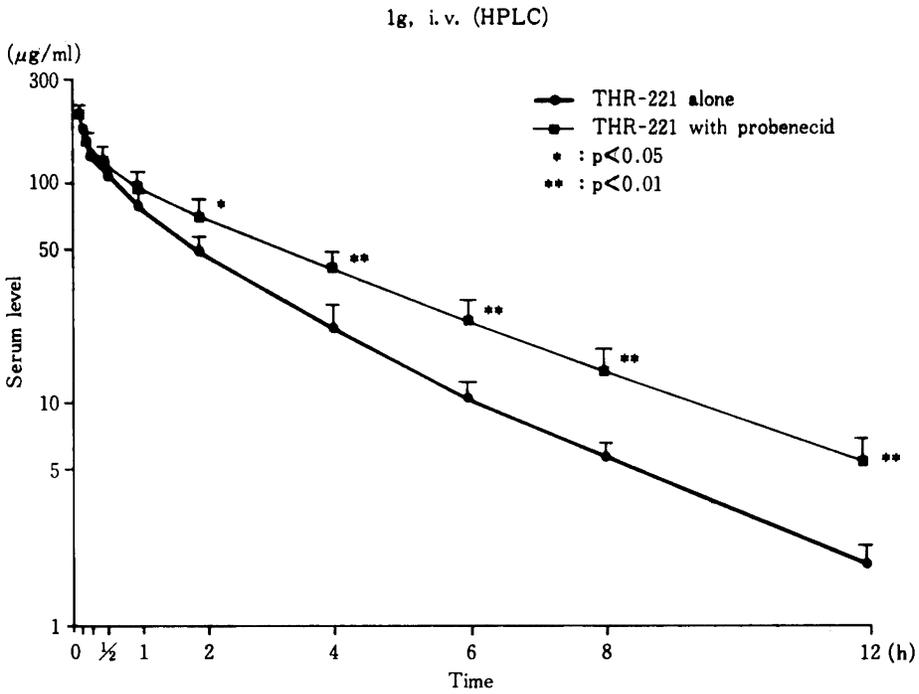


Table 10 Urinary excretion of THR-221 in healthy volunteers, cross-over (n=6)

		1g, i.v. (HPLC)											
Drug	Sub- ject	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 12		0 ~ 12 (h)	
		Level** (µg/ml)	Recovery** (mg)	Level** (µg/ml)	Recovery** (mg)	Level** (µg/ml)	Recovery** (mg)	Level (µg/ml)	Recovery (mg)	Level (µg/ml)	Recovery* (mg)	Recovery** (mg)	Rate** (%)
THR-221 alone	A	4884.90	449.41	1822.72	153.11	1023.63	71.65	473.88	32.70	97.43	21.04	727.91	72.79
	B	6024.20	373.50	2269.88	143.00	769.38	63.09	393.58	38.57	94.71	30.69	648.85	64.89
	C	7064.51	388.55	2895.72	156.37	1174.82	74.01	505.26	35.87	155.01	31.31	686.11	68.61
	D	6689.55	394.68	3942.54	149.82	1880.59	82.83	564.74	37.27	162.29	24.99	689.59	68.96
	E	6057.99	357.42	3039.88	148.95	977.82	70.40	390.02	35.88	197.40	27.64	640.29	64.03
	F	4616.52	337.01	1153.33	179.92	246.55	80.13	173.37	40.57	59.11	30.50	668.13	66.81
	Mean	5889.61	383.43	2520.68	155.20	998.80	73.69	416.81	36.81	127.66	27.70	676.81	67.68
±S.D.	±969.22	± 38.56	±985.05	± 12.91	±508.61	± 7.11	±136.74	± 2.69	± 51.98	± 4.04	± 31.79	±3.13	
THR-221 with probenecid	A	1901.13	231.94	720.65	92.96	334.29	66.52	267.83	45.00	123.65	53.17	489.59	48.96
	B	1360.45	246.24	603.50	101.99	317.40	57.45	145.06	44.97	121.40	43.95	494.60	49.46
	C	1743.43	242.34	829.91	86.31	491.99	55.59	345.56	33.86	167.58	44.91	463.01	46.30
	D	2441.80	295.46	819.77	91.81	515.64	53.63	288.11	33.42	172.09	34.07	508.39	50.84
	E	2362.95	231.57	1135.17	94.22	267.83	57.05	220.53	37.93	156.32	40.96	461.73	46.17
	F	1090.11	240.91	419.90	94.06	106.76	54.66	311.76	38.03	68.80	37.01	464.67	46.47
	Mean	1816.65	248.08	754.82	93.56	338.99	57.48	263.14	38.87	134.97	42.35	480.33	48.03
±S.D.	±536.23	± 23.94	±241.15	± 5.05	±151.06	± 4.65	± 71.50	± 5.12	± 38.96	± 6.71	± 19.84	±1.98	

\* : p<0.05

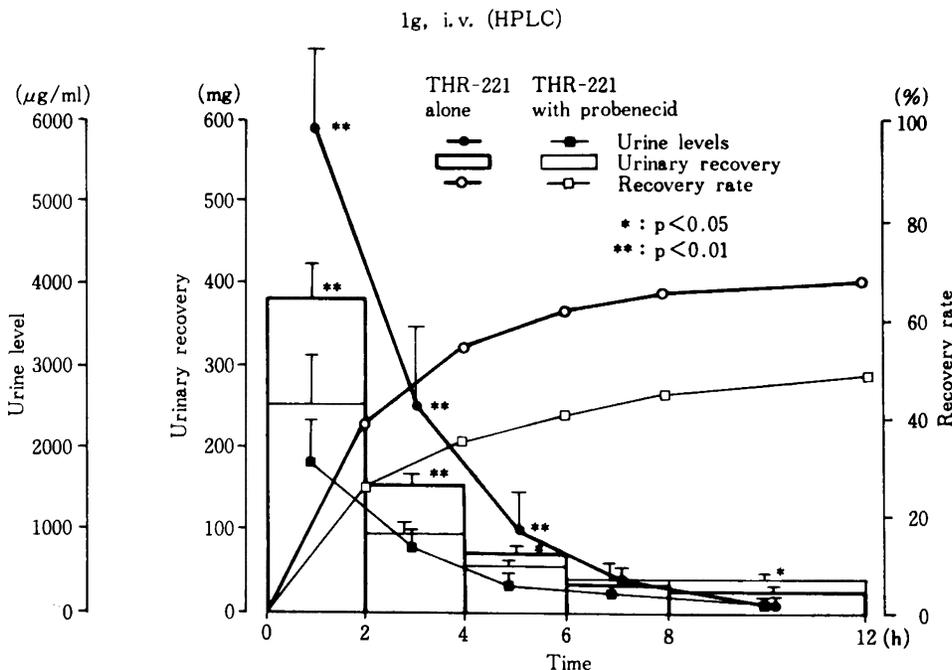
\*\* p<0.01

Table 11 Urinary excretion of THR-221 in healthy volunteers, cross-over (n=6)

		1g. i.v. (Bioassay)											
Drug	Sub- ject	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 12		0 ~ 12 (h)	
		Level** ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Recovery* (mg)	Level** ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Recovery* (mg)	Level** ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Recovery (mg)	Level ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Recovery** (mg)	Level** ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Recovery* (mg)	Recovery** (mg)	Rate** (%)
THR-221 alone	A	4762.05	438.11	1697.05	142.55	838.41	58.69	493.15	34.03	88.72	19.16	692.54	69.25
	B	5584.60	346.25	2055.55	129.50	647.53	53.10	300.13	29.41	115.08	37.28	595.54	59.55
	C	6762.00	371.91	2670.95	144.23	1217.56	76.71	422.58	30.00	145.50	29.39	652.24	65.22
	D	6405.30	377.91	3202.58	121.70	1311.07	60.31	404.47	26.70	136.04	21.00	607.62	60.76
	E	5615.82	331.33	2497.20	122.36	893.85	64.36	341.05	31.38	144.76	20.27	569.70	56.97
	F	4231.60	308.91	1079.13	168.34	278.30	90.45	140.66	32.91	52.52	27.10	627.71	62.78
	Mean	5560.23	362.40	2200.41	138.11	864.45	67.27	350.34	30.74	113.77	25.70	624.23	62.42
$\pm$ S.D.	$\pm 955.45$	$\pm 45.06$	$\pm 754.38$	$\pm 17.68$	$\pm 378.50$	$\pm 13.84$	$\pm 122.57$	$\pm 2.63$	$\pm 37.00$	$\pm 6.99$	$\pm 43.67$	$\pm 4.37$	
THR-221 with proben- ecid	A	1912.95	233.38	813.84	104.99	358.46	71.33	250.43	42.07	123.61	53.15	504.92	50.49
	B	1436.33	260.00	658.71	111.32	323.74	58.60	150.26	46.58	124.75	45.16	521.66	52.17
	C	1853.46	257.63	945.35	98.32	526.06	59.44	356.07	34.89	165.61	44.38	494.66	49.47
	D	2724.20	329.63	958.86	107.39	511.29	53.17	276.13	32.03	157.27	31.34	553.56	55.36
	E	2546.70	249.58	1239.42	102.87	288.58	61.47	245.16	42.17	162.39	42.55	498.64	49.86
	F	1341.75	296.53	532.93	119.38	121.51	62.21	331.38	40.43	66.63	35.85	554.40	55.44
	Mean	1969.23	271.13	858.19	107.38	354.94	61.04	268.24	39.70	133.38	42.07	521.31	52.13
$\pm$ S.D.	$\pm 565.28$	$\pm 35.39$	$\pm 249.25$	$\pm 7.32$	$\pm 150.74$	$\pm 5.96$	$\pm 72.85$	$\pm 5.32$	$\pm 37.62$	$\pm 7.64$	$\pm 26.94$	$\pm 2.69$	

\* p<0.05  
\*\* p<0.01

Fig. 4 Urinary excretion of THR-221 in healthy volunteers, cross-over (n=6)



剤使用前後での臨床検査成績は Table 13のとおりで、本剤の使用による臨床検査値の異常変動はみられなかった。

### Ⅲ. 考 察

THR-221は Hoechst 社および Roussel 社によって共同開発された cephem 系抗生剤である<sup>1)</sup>。本剤の抗菌スペクトルは腸内細菌群のほか、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* などにもおよび、また cefuroxime 以外の各種  $\beta$ -lactamase にも極めて安定である。体内動態の面での本剤の特徴は、構造上 cephalosporin 骨格の 3 位に thiazolythiomethyl 基を有しているために代謝を受けず、また比較的長い血中半減期と良好な体液・組織移行性を示すことにあるという<sup>2)</sup>。

健康成人に THR-221 を 1g 静注したときの血中濃度は、

静注 5 分後に 179.25  $\mu\text{g/ml}$  の値をとったのち、1.98 時間の  $T_{1/2}(\beta)$  をもって漸減して 12 時間後には 1.93  $\mu\text{g/ml}$  に低下した。一方、同量を静注した CTT は静注 5 分後に 153.03  $\mu\text{g/ml}$  と THR-221 に比してやや低値をとったものの、以後の血中濃度推移はより緩徐に低下し ( $T_{1/2}(\beta)$ : 2.54 時間)、12 時間後でも 3.78  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を維持していた。本剤の約 2 時間という  $T_{1/2}(\beta)$  は、Cefotaxime, Cefmenoxime, Ceftizoxime, Latamoxef, Cefpimizole, Ceftazidime などの  $T_{1/2}(\beta)$  より長く、Ceftriaxon (CTRX), Cefpiramide (CPM), CTT などよりは短いものと考えられた。

THR-221 の健康成人における 12 時間累積尿中回収率は 67.68% で、同時に検討した CTT の 53.16% より高率に回収され、本剤の排泄は主として腎臓を介して行われるものと推察された。また、腎排泄機序についての検討で

Table 12 Clinical results with THR-221

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Organism	Administration		Response		Side-effects	Remarks
					Daily dose (g $\times$ times)	Duration (days)	Clinical	Bacteriological		
1	27	M	Pneumonia	<i>S. aureus</i>	1.0 $\times$ 2 d.i.	11	Good	Eradicated	—	Idiopathic cardiomyopathy
2	78	M	Pneumonia	N.D.	1.0 $\times$ 1 0.5 $\times$ 2 i.v.	1 13	Excellent	Inevaluable	—	Diabetes mellitus Cerebral infarction
3	87	M	Pneumonia	<i>H. influenzae</i>	1.0 $\times$ 1 d.i. ↓ 0.5 $\times$ 2 i.v.	1 11	Good	Replaced	—	Hypertension
4	58	M	Cholecystitis	N.D.	1.0 $\times$ 2 d.i.	11	Excellent	Inevaluable	—	Gallstone Diabetes mellitus
5	48	F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.0 $\times$ 2 d.i.	10	Good	Eradicated	—	Diabetes mellitus

N.D.: Not detected

Table 13 Laboratory data on THR-221 administration

Case No.	Before or After	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	WBC ( $\times 10^3$ )	PLTS ( $\times 10^4$ )	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (BLU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	542	16.4	8.3	16.9	12	2	3.3	13	1.1
	After	541	16.3	4.7	17.4	19	13	4.7	14	1.0
2	Before	430	12.3	22.7	16.8	8	2	2.2	12	0.8
	After	425	12.2	8.2	23.4	8	4	2.4	19	0.8
3	Before	353	11.3	6.3	28.2	9	6	1.2	16	1.1
	After	389	12.2	4.8	25.4	15	5	1.7	18	1.2
4	Before	440	14.1	11.0	19.0	13	10	2.4	18	1.1
	After	451	13.8	4.9	25.4	21	41	2.9	20	1.3
5	Before	395	12.4	4.0	31.8	11	5	1.6	15	0.8
	After	429	13.2	3.9	29.9	11	3	1.5	10	0.7

は、probenecidとの併用により本剤の血中濃度は単独使用時に比べて有意に高く、かつ遅延し、尿中回収率は有意に低下したことから、本剤には尿細管分泌のあることが示唆された。

血清蛋白との結合率が高い薬剤は、一般に血中半減期が長い。しかし、血中半減期は腎臓での排泄様式によっても規制されることは、よく知られた事実である。たとえば、血清蛋白結合率が高く、また腎排泄機構として糸球体濾過型とされているCTR $X(T_{1/2}(\beta): 6.80$ 時間)<sup>6)</sup>、CPM $(T_{1/2}(\beta): 3.99$ 時間)<sup>6)</sup>、CTT<sup>7)</sup>などは、いずれも血中半減期が長い。THR-221はヒト血清蛋白との結合率が86%とCTTの93.1%に比してやや低く<sup>2)</sup>、そのうえ腎臓を介しての排泄に糸球体濾過だけでなく近位尿細管からの分泌もあることから、本剤の血中半減期がCTTのそれより若干短く算出されたものと推察された。

われわれは肺炎3例、胆嚢炎および慢性腎盂腎炎各1例の計5例にTHR-221を臨床使用し、全例に有効以上の成績をえた。自・他覚的な副作用は全例にみられず、また本剤によると思われる臨床検査値の異常変動も認められなかった。

今後さらに臨床検討が重ねられ、その有効性および忍容性が確認されるならば、THR-221は従来の同系剤に勝るとも劣らないcephem系抗生剤であると考えられる。

## 文 献

1) JONES, R. N.; A. L. BARRY, C. THORNSBERRY & H. W. WILSON: *In vitro* antimicrobial activity evaluation

of cefodizime (HR 221), a new semisynthetic cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 760~768, 1981

- 2) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムV。THR-221(Cefodizime), 盛岡, 1987
- 3) T. MARUNAKA, E. MATSUSHIMA and M. MANIWA: Determination of Cefodizime in biological materials by high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 420: 329~339, 1987
- 4) KIESEL, N., M. LIMBERT, K. SEEGER, G. SEIBERT, L. WINKLER & E. SCHRINNER: Cefodizime, an aminothiazolylcephalosporin II comparative studies on the pharmacokinetic behavior in laboratory animals. *J. Antibiotics* 37: 901~909, 1984
- 5) 山路武久, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴孝也, 井原裕宣, 北條敏夫, 加地正伸, 宮原 正, 上田 泰: Ceftriaxon (Ro 13-9904)に関する臨床的研究。Chemotherapy 32(S-7): 259~278, 1984
- 6) 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: Cefpiramide (SM-1652)に関する基礎的及び臨床的研究。Chemotherapy 31(S-1): 246~258, 1983
- 7) 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

## CLINICAL STUDIES ON CEFODIZIME(THR-221)

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OMORI, KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, TOSHIO HOJO,  
MASANOBU KAJI, SHINICHIRO OKUDA, SEJI HORI and TADASHI MIYAHARA  
Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine, Tokyo

Cefodizime(THR-221), a newly developed cephem antibiotic, was investigated for its absorption, excretion and efficacy in the treatment of various infections in the field of internal medicine.

Absorption and excretion: THR-221 and cefotetan(CCT) were given i.v. at 1g each to 6 healthy adult volunteers, and blood levels and urine excretion were compared for the 2 drugs by cross-over method. The pharmacokinetics of THR-221 in combination with probenecid were also studied to confirm secretion by the renal tubules.

The blood level of THR-221 5 min after administration of 1g was 179.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and decreased with a half-life ( $\beta$ -phase) of 1.98 h and 1.93  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 12 h. On the other hand, the blood level of the equivalent dose of CTT was 153.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 5 min and decreased more gradually than THR-221, with a half-life of 2.54 h. The cumulative recovery rate in urine over 12 h was 67.68% for THR-221 and 53.16% for CTT. The half-life of THR-221 in combination with probenecid was prolonged(1.98 $\rightarrow$ 2.64 h), AUC was expanded(308 $\rightarrow$ 485  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) and urinary cumulative recovery decreased(67.68 $\rightarrow$ 48.03%). We therefore suspect that this drug is secreted by the renal tubules.

Clinical outcome: THR-221 1~2g daily was given to a total of 5 patients for 10~14 days: 3 cases of pneumonia, 1 each of cholecystitis and chronic pyelonephritis. Clinical efficacy was excellent in 2 and good in 3 patients. Distinct pathogens, — *S. aureus*, *H. influenzae* and *E. coli* — were eliminated. No subjective or objective adverse reactions, and no abnormal laboratory findings were observed.