

新注射用セフェム剤の臨床薬理学的検討

—臨床第一相試験における薬物動態の系統的比較—

中島 光好・松林 久一・植松 俊彦・金丸 光隆

浜松医科大学薬理学教室*

(平成2年1月26日受付・平成2年4月5日受理)

最近開発中あるいは上市された新規第三世代注射用セフェム系抗生物質のうち我々の施設で一定条件のコントロール下に実施した5種について健常成人における体内動態を、臨床第一相試験により系統的に比較した。

静脈内注射後の血清中濃度推移では、減衰の速い cefuzonam (CZON)、やや遅い E-1040, cefepime, DQ-2556, そして非常に遅い ceftriaxone (CTRX) の3つのグループに分かれた。排泄経路は E-1040, cefepime, DQ-2556 が腎排泄型であり、CTRX, CZON が肝排泄型であった。

血清蛋白結合率と尿中排泄率から KOMIYA らの式により血清中濃度の半減期の予測を行ったが良く適合した。

これらの抗生物質の代表的臨床分離株に対する有効血中濃度持続時間についての比較では、*Escherichia coli* に対して CTRX が、*Staphylococcus aureus* に対して DQ-2556 が、*Pseudomonas aeruginosa* に対して E-1040 が最も長いと推定された。

実験動物の体内動態のデータからヒトの体内動態を予測するアニマル・スケールアップを試み、血中半減期、全身クリアランス等でヒトと動物の間に高い相関性が認められた。

Key words : 注射用セフェム系抗生物質, 臨床第一相試験, 体内動態, アニマル・スケールアップ

臨床第一相試験は、新薬をヒトに最初に投与し、ヒトでの毒性、代謝、吸収、排泄およびその他の薬理作用、安全な投与経路、安全な投与量幅を決定することを目的として実施される。この成績はヒトに関する貴重な基礎データであり、多くの場合これらのデータは直接第二相試験以降の適切な投与量、投与間隔の設定や市販後の用法、用量の重要な基本情報となる。また肝障害、腎障害等の体内動態に影響を与える病態を持つ患者のファーマコキネティクスを推定する基礎データとしても重要である¹⁾。しかしながら臨床試験は動物実験と基本的に異なり、単に生物学的なヒトとして被験者を扱うのではなく、被験者の人権、安全性の保証、自由意志の尊重など倫理的な面を重視して行われなければならない。このようにして得られたデータは貴重であり、有効に活かされることが望まれる。我々は過去数年間にわたり数多くの新薬候補化合物の臨床第一相試験に携わってきており、その中にはセフェム系抗生物質も多く含まれている。今回これらの中から最近の注射用セフェム系抗生物質を取り上げ、健常人における薬物動態を系統的に比

較検討し、さらに前臨床試験の成績との関連について検討を加え、臨床薬理的な観点から考察した。

セフェム系抗生物質は有力な抗菌化学療法剤として活発に研究、開発が行われてきたが、近年はその抗菌活性が飛躍的に高められ抗菌スペクトルも拡大していわゆる第三世代のセフェム系抗生物質が次々に開発、上市されている。これら第三世代のセフェム系抗生物質についての総説、解説書はすでにいくつも出版されている^{2,3)}。しかし体内動態のより正確な比較のためには同一施設で一定の基準で系統的に薬剤を比較することが重要であるが、このような報告は少ない。この報告では開発段階にある最近の薬剤も含めて、当研究室において厳密なコントロールの下に臨床試験を実施できた抗生物質に限って体内動態を比較検討した。

I 解析方法

健常成人男子におけるセフェム系抗生物質の静脈内注射の試験は、1981年から1989年にわたって当研究室で臨床第一相試験として実施したものである。これらの試験において被験者は各抗生物質のメーカーの成

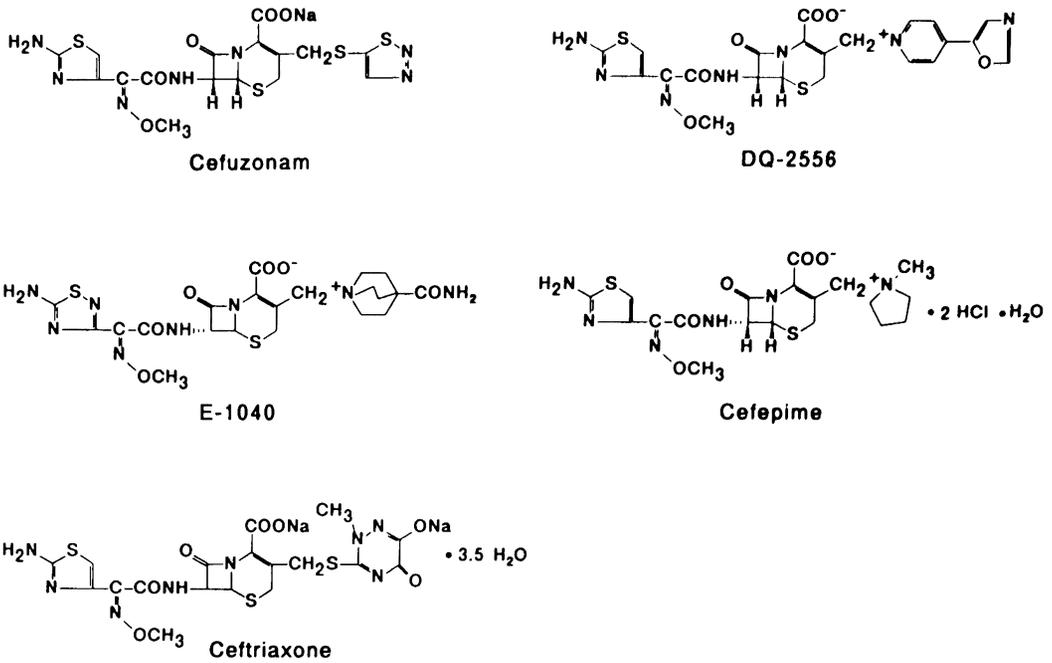


Fig. 1. Chemical structures of the new cephem antibiotics

人男子社員で、試験に先立ち被験薬剤、試験の目的および内容の説明を受け、血液学的検査、血液生化学的検査、血圧、心電図、尿検査等のスクリーニング試験で異常を認めなかった者とし、文書による同意を得た上で試験を実施した。比較の都合上各薬剤 1 g 注射時の体内動態の結果を用いた。検討したセフェム系抗生物質は cefuzonam (CZON, L-105, 日本レグラー)⁴⁾, E-1040 (エーザイ)⁵⁾, cefepime (プリストル・マイヤーズ)⁶⁾, ceftriaxone (CTRX, 日本ロッシュ)⁷⁾ および DQ-2556 (第一製薬)⁸⁾ である (Fig. 1)。血清中濃度の生物学的半減期の予測法は K_{OMIYA} ら⁹⁾ の方法によった。すなわち腎排泄率 (f_R)、血漿中非結合分率 (f_p)、糸球体濾過速度 (GFR, 0.139 l/h/kg) から式 $T_{1/2\beta} = 0.693 f_R (0.103 + 0.111 f_p) / (f_p \cdot GFR)$ により計算した。ただし $T_{1/2\beta}$ は排泄相の半減期である。セフェム系薬剤の実験動物における体内動態のデータおよび抗菌力については日本化学療法学会雑誌および学会抄録等から引用した¹⁰⁻²¹⁾。また実験動物からヒトへの体内動態の外挿は Adolph-Dedrick 法、Boxenbaum-II 法により行った²²⁾。すなわちファルマコキネティックスのパラメーターの対数を前者では動物の体重の対数と、後者ではヒトのパラメーターの対数との相関を調べた。Boxenbaum-II 法に使用した他セフェム系薬剤のデータは沢田らの報告²³⁾から引用した。

またデータの推計学的有意差検定は対応のある t 検定で行った。

II. 結 果

1. 健常人における体内動態の系統的比較

各抗生物質 1 g をヒトに静脈内注射後の血中濃度推移を Fig. 2 に示す。濃度の減衰の速さにより 3 種類に大別された。CZON では血中濃度の減衰は比較的速く注射後 4 時間ですでに 1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度以下となっ

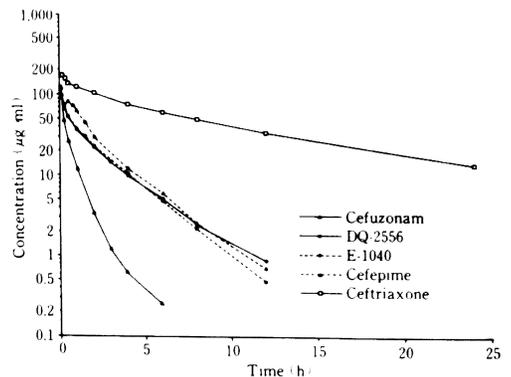


Fig. 2. Serum concentration profiles of five new cephem antibiotics in humans after intravenous administration of 1 g of each drug

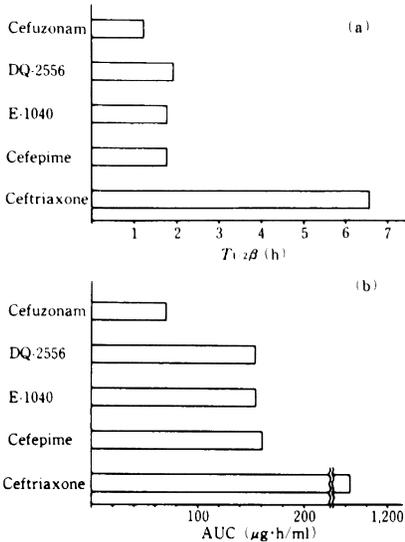


Fig. 3. Pharmacokinetic parameters of five new cephem antibiotics in humans after intravenous administration of 1 g of each drug. (a) : Elimination half-lives and (b) : areas under the serum concentration versus time curves

た。E-1040, cefepime, DQ-2556 の3種の抗生物質では血中濃度の減衰はCZONより遅く12時間後に $1\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の濃度となった。CTRAXは他の抗生物質に比較して減衰が著しく遅く、12時間後も $33.5\ \mu\text{g}/\text{ml}$ と高い血中濃度を維持した。この血中濃度推移から求められた生物学的半減期($T_{1/2\beta}$)はFig. 3 aに示すごとくCZONは1.21時間、E-1040, cefepime, DQ-2556ではそれぞれ1.75, 1.75, 1.88時間であった。これに対しCTRAXでは6.56時間と非常に長い半減期を示した。このような血中濃度推移の違いを反映して血中濃度-時間曲線下面積(AUC)はFig. 3 bに示すごとくCZONが $60.9\ \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ と最も小さく、E-1040, cefepime, DQ-2556では153.4, 161, $154\ \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ とやや大きく、CTRAXでは非常に大きく $1,164.9\ \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。

各抗生物質注射後の累積尿中回収率をFig. 4に示す。DQ-2556, E-1040およびcefepimeは83%が尿中に回収され、尿中排泄型であることを示している。他方CZON, CTRAXは尿中には投与量のはほぼ50%が回収されるにとどまり、尿と胆汁にはほぼ同じ割合で排泄された。

各抗生物質の血清蛋白結合率をFig. 5に示す。

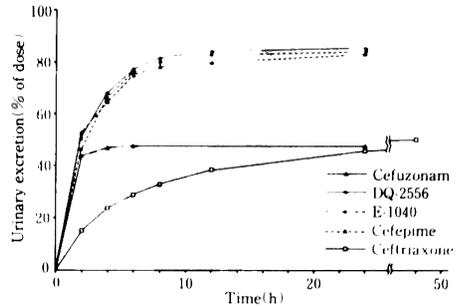


Fig. 4. Urinary excretion of five new cephem drugs in humans after intravenous administration of 1 g of each drug

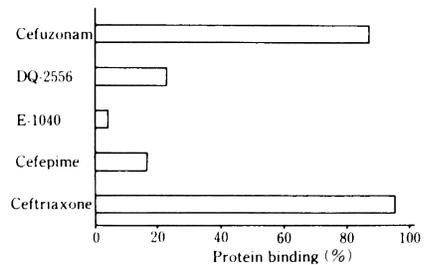


Fig. 5. Serum protein binding of five new cephem antibiotics in humans

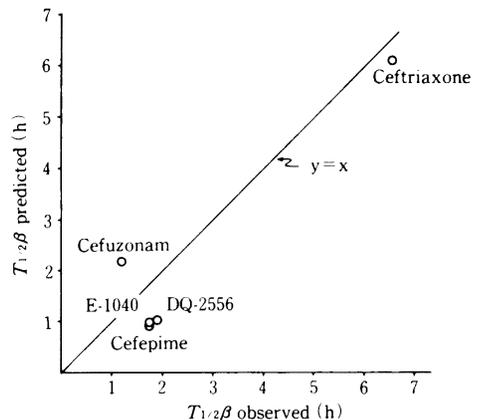


Fig. 6. Comparison of predicted and observed elimination half-lives of five new cephem antibiotics in humans

CZON, CTRAXは高い結合率を示すが、他の3剤は23%以下の低い結合率であった。KOMIYAら⁹⁾の方法により予測した $T_{1/2\beta}$ を実際の値と比較してFig. 6に示す。CTRAXでは実測値と近似した値であったが、他の

Table 1. *In vitro* activity of new β lactam antibiotics

| | | MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^a | |
|-------------------------------|-------------|---------------------------------------|--------|
| | | 50% | 90% |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Cefuzonam | 0.39 | 25.0 |
| | DQ 2556 | 1.56 | 1.56 |
| | E 1040 | 6.25 | 12.5 |
| | Cefepime | 4.0 | 8.0 |
| | Ceftriaxone | 3.13 | 6.25 |
| <i>Escherichia coli</i> | Cefuzonam | 0.10 | 0.20 |
| | DQ 2556 | <0.05 | ≤0.05 |
| | E 1040 | 0.05 | 0.10 |
| | Cefepime | ≤0.03 | 0.12 |
| | Ceftriaxone | <0.10 | 0.20 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Cefuzonam | 25.0 | ≥100.0 |
| | DQ 2556 | 6.25 | 25.0 |
| | E-1040 | 0.78 | 3.13 |
| | Cefepime | 2.0 | 8.0 |
| | Ceftriaxone | 25.0 | >100.0 |

^a Data are from 17), 18), 19), 20) and 21) for cefuzonam, DQ 2556, E 1040, cefepime and ceftriaxone, respectively.

4 薬物では実測値よりもやや大きくはずれた値であった。

2. 体内動態から予測されるセフェム系抗生物質の有効性

5 種の新抗生物質について血清中濃度と蛋白結合率より血清中遊離薬物濃度を求め、いくつかの代表的な菌の臨床分離株に対する最小発育阻止濃度 (MIC₅₀および MIC₉₀, Table 1) と比較した。対象とした菌種はグラム陽性菌から *Staphylococcus aureus*, グラム陰性菌から *Escherichia coli* および *Pseudomonas aeruginosa* とした。各抗生物質 1 g を静脈内注射した時血漿中遊離薬物濃度が MIC₅₀ および MIC₉₀ を超えている時間を Fig. 7 に示す。この結果から *S. aureus* に対しては DQ-2556 と cefepime が 8~9 時間と他の抗生物質よりかなり長い時間 MIC₉₀ 以上であった。血清中濃度が長く持続する CTRX においては血清蛋白結合率が高いため遊離薬物濃度が MIC₉₀ を超える時間は 1 時間程度であった。*E. coli* に対しては CZON を除いて 4 種の抗生物質では 16 時間以上にわたって MIC₉₀ を超える濃度が得られることが分かった。

CTRX に対しては MIC₉₀ を超える時間が 38.6 時間も続き、その抗菌作用の持続は他の抗生物質に比較して著しく長いものであった。*P. aeruginosa* に対し、現在開発段階にある E-1040, DQ-2556, cefepime にのみ MIC₉₀ 以上の濃度の持続時間が見られ、中で E-1040 が 7.1 時間と最も長かった。

3. 体内動態の実験動物からヒトへの予測

各セフェム系抗生物質に Adolph-Dedrick 法を適用し、相関性を調べた。解析結果を CZON については Fig. 8 に、その他の抗生物質については Table 2 に示す。CZON では血清中濃度の $T_{1/2\beta}$, 全身クリアランス (Cl_{tot}), 腎クリアランス (Cl_R) で高い相関がみられ、相関係数 (r) はそれぞれ 0.9563, 0.9663, 0.9636 であった。一方 CTRX では $T_{1/2\beta}$, Cl_{tot}, Cl_R のパラメーターに有意な相関はみられなかったが、腎尿管分沁固有クリアランス (Cl_{Runit}) には有意な相関が認められた。

血清中濃度の $T_{1/2\beta}$ についてサルとヒトおよびラットとヒトの間の相関性を調べた結果を Fig. 9 に示す。ラット、サルいずれの動物の $T_{1/2\beta}$ もヒトの値と良く

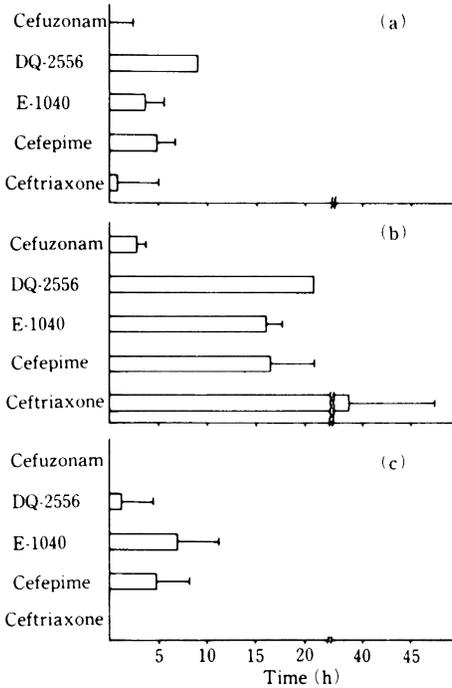


Fig. 7 The interval during which serum concentrations exceeded the MIC_{90} (□) or MIC_{50} (■) after intravenous administration of 1 g of cephem antibiotics to humans. (a) : against *Staphylococcus aureus*, (b) : against *Escherichia coli* and (c) : against *Pseudomonas aeruginosa*

相関し、 r は0.9258および0.9269であった。ちなみにSAWADAら²³⁾によって他のセフェム系抗生物質について計算されたサルとヒトの間の回帰直線を破線で図中に示すが、今回検討した新規セフェム系抗生物質についての回帰直線と良い一致を示した。

III. 考 察

近年新しいセフェム系抗生物質が開発され、高い抗菌活性と広い抗菌スペクトルを特徴としている。体内動態の面でも特徴のある薬剤が開発されている。今回調べた5薬剤についてもCZONのごとく血液中濃度の半減期が短いものからCTRXのごとく半減期が約7時間と非常に長い薬剤までであった。これに対応してAUCも大きく変化していた。このように構造の類似しているセフェム系抗生物質の中においても半減期に非常に大きな差がある原因はまだまだ明らかになっていない。血清蛋白結合率は半減期に何らかの関係があるとされながら直接の相関は認められていない²⁴⁾。最近

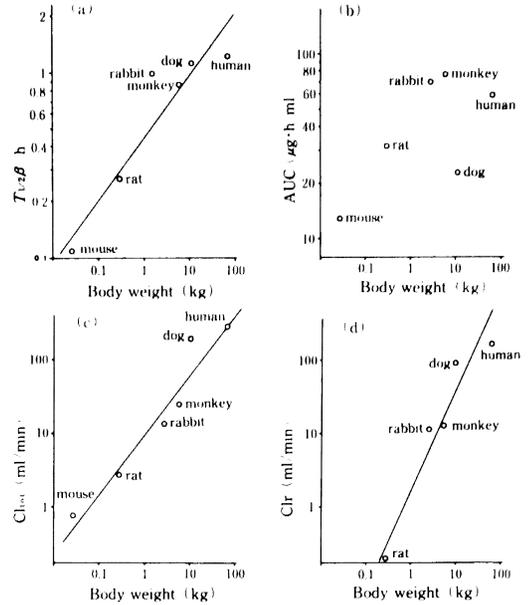


Fig. 8. The pharmacokinetic parameters of cefuzonam as functions of body weights of animals, (a) : elimination half-life, (b) : area under the serum concentration versus time curve, (c) : total clearance, (d) : renal clearance. The solid lines represent the regression line calculated by the least squares method using unweighted logarithmically transformed data

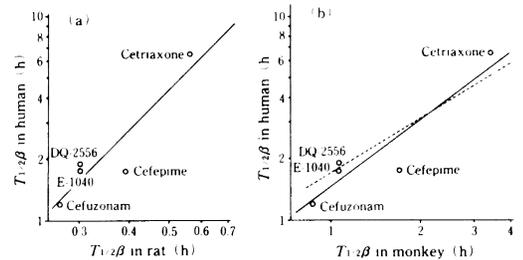


Fig. 9. Correlation between elimination half-life for five new cephem antibiotics in man and in (a) rat or (b) monkey. The solid lines represent the regression line calculated by the least squares method using unweighted logarithmically transformed data [($T_{1/2\beta}$) human = $17.32 \times (T_{1/2\beta})$ rat^{1.995}, $r = 0.9258$, $p < 0.05$; ($T_{1/2\beta}$) human = $1.466 \times (T_{1/2\beta})$ monkey^{1.099}, $r = 0.9269$, $p < 0.05$]. The dotted line represents the regression line calculated by SAWADA et al¹⁹⁾. for six other cephem antibiotics [($T_{1/2\beta}$) human = $1.715 \times (T_{1/2\beta})$ monkey^{0.891}, $r = 0.844$, $p < 0.05$]

Table 2. Correlation between body weight of animals and pharmacokinetic parameters for cephem antibiotics

| Antibiotics | Parameters | No. of species | Regression line* | r** | Significance |
|-------------|---------------------|----------------|------------------------|--------|--------------|
| Cefuzonom | $T_{1/2\beta}$ | 6 | $y = 0.3414x - 0.3561$ | 0.9563 | $p < 0.01$ |
| | AUC | 6 | | | n.s. |
| | Cl _{tot} | 6 | $y = 0.8197x + 0.9903$ | 0.9663 | $p < 0.01$ |
| | Cl _r | 6 | $y = 1.291x + 0.2338$ | 0.9636 | $p < 0.01$ |
| | Cl _{ruint} | 6 | | | n.s. |
| E-1040 | $T_{1/2\beta}$ | 6 | $y = 0.2374x - 0.2418$ | 0.9394 | $p < 0.01$ |
| Cefepime | $T_{1/2\beta}$ | 4 | $y = 0.2771x - 0.1593$ | 0.9514 | $p < 0.05$ |
| DQ-2556 | $T_{1/2\beta}$ | 5 | $y = 0.3275x - 0.2837$ | 0.9667 | $p < 0.01$ |
| Ceftriaxone | $T_{1/2\beta}$ | 5 | | | n.s. |
| | AUC | 5 | | | n.s. |
| | Cl _{tot} | 4 | | | n.s. |
| | Cl _r | 4 | | | n.s. |
| | Cl _{ruint} | 4 | $y = 0.7171x + 0.6458$ | 0.9723 | $p < 0.05$ |

* y: Logarithmic values of body weights of animals, x: logarithmic values of pharmacokinetic parameters for cephem antibiotics, ** correlation coefficient. $T_{1/2\beta}$: elimination half-life, AUC: area under serum concentration versus time curve, Cl_{tot}: total clearance, Cl_r: renal clearance, Cl_{ruint}: renal secretory intrinsic clearance.

KOMIYA ら⁹⁾により半減期の予測法が提起されており、この方法で予測した結果は Fig. 6 のごとくであった。CTR_X では実測値の 93.1% で精度の良い予測値であったが、他の 4 剤ではやや誤差が大きかった。この点に関して KOMIYA らは腎尿管における分泌、再吸収が関与しているためとしている。CZON については柴ら²⁵⁾のプロベネシドとの併用の結果の報告をもとにし、推計学的に検定したところ、5% の危険率で Cl_r、尿中回収率が有意に低下しており、CZON の排泄には尿管分泌が関与していることが分かった。しかし他の抗生物質についてはさらに検討が必要である。

このように半減期の概算が血清蛋白結合率と尿中排泄率から可能であることが新規セフェム系抗生物質でも確認された。また半減期には血清蛋白結合率だけでなく尿中排泄率、言い換えれば腎での消失速度 (Cl_r) も別の大きな要因として関係していることが示された。

抗菌剤が有効性を発揮するためには基本的には病巣部位において、遊離型薬物濃度が原因菌の発育阻止あるいは殺菌するのに必要な濃度以上、必要な時間持続す

ることが重要である²⁴⁾。しかし実際には患者の組織内濃度を測定することは不可能であり、血中濃度から類推せざるを得ない。幸いにして予測法としては生理学的薬物速度論的解析による方法等があり²²⁾、血漿中の遊離薬物濃度と通常非消失組織の組織間液中の遊離薬物濃度は迅速に平衡に達するとされている。 β -ラクタム系抗生物質は一般に組織間液中まで分布できるが細胞の中には分布できないとされており、病巣においても菌に作用するのは組織間液中の遊離薬物であろう。すなわち血清中遊離薬物濃度を知ることにより組織での有効性が推定できると考えられる。腎、肝、消化管等の消失組織については他の非消失組織と細胞膜透過性が異なっておりこのような単純な仮定で推測はできないのでここでは考えないこととする。抗菌力の指標として使用されている MIC は生体内での抗菌作用の場とは異なった条件で測定されたものではあるが、*in vitro* で比較的容易に測定でき、体内動態の成績と関連させて検討するに適した指標として採用されている²⁶⁾。このような観点から、血清中遊離薬物濃度を、いくつ

かの代表的な菌の臨床分離株に対する MIC₆₀ および MIC₉₀ と比較した。S. aureus に対しては DQ-2556 と cefepime が 8～9 時間と他の抗生物質よりかなり長時間 MIC₉₀ 以上であった。ただこの検討ではメシチリン感受性株 (MSSA) および最近臨床問題となってきたメシチリン耐性株 (MRSA) とともに含んでおり、これらの新抗生物質の第二相以降の臨床試験にあたっては耐性菌に対して充分注意する必要がある。血清中濃度が長く持続する CTRX にあっては、血清蛋白結合率が高いため遊離薬物濃度が MIC₉₀ を超える時間は AUC が大きい割には短かった。E. coli に対しては CZON を除いてどの薬剤も長時間の効果が期待できるが、特に CTRX にあっては MIC₉₀ を超える時間が 38.6 時間も続き、E. coli に対しては 1 回/日の投薬計画も充分期待できる結果であった。最近重症感染症等で問題になっている P. aeruginosa に対しては、E-1040, DQ-2556, cefepime を除いては MIC 濃度の持続時間はほとんど無かったが、3 薬剤の中では E-1040 が MIC₉₀ を超える時間が 7.1 時間と最も長かった。このことは E-1040 の非常に高い *in vitro* 抗緑膿菌活性を反映しており、今後の臨床における成績が期待される。有効性には post antibiotic effect²⁷⁾ 等他の要因も関係するとされているが本報では簡単のため無視した。

医薬品を開発するにあたって、ヒトでの薬効と安全性を動物実験の結果を使って推測する必要がある。特に新薬を初めてヒトに適用する第一相臨床試験においてはその計画に際して細心の注意をもって前臨床試験の結果を十分に検討されなければならない。近年実験動物からヒトへの外挿に関する予測性を高める研究が進み、生理学的ファーマコキネティクスやトキシコキネティクスという考え方も取り入れられてきた。これらにより薬物の作用、副作用がより定量的に扱えることとなった。すなわち薬物作用の差異はファーマコダイナミクスの要因よりも、ファーマコキネティクスの要因によるところが大きいことが最近広く認められるようになり、種差や正常と病態による差も定量的に解析する試みがなされている²²⁾。β-ラクタム系抗生物質の体内動態の種差についても検討されている²³⁾、その中で取り上げられている抗生物質は 6 種にすぎず一般的適用性を確認するにはなお例数が不十分と思われる。我々は臨床研究に携わった最近のセフェム系抗生物質 5 種に対してこれらの方法の適用性を検討した。Adolph-Dedrick 法においては血清蛋白結合に大きな種差がない場合は高い相関性が確認された (Fig. 8, Table 2)。血清蛋白結合に種差がある場合には Cl_R のようないくつかの体内動態の要素の複合結

果を示す hybrid パラメーターよりも、Cl_Runit のごとく組織に固有の intrinsic パラメーターを用いた方がより高い相関性が得られることが知られている²²⁾。事実 CTRX は蛋白結合が 24.9～95.5% と大きな種差があるため、この効果が顕著に見られた。他の 3 種の抗生物質については報告されている T_{1/2β} についてのみ検討したが、いずれの薬物も有意の相関を示した。Adolph-Dedrick 法でヒトの体内動態のパラメーターを予測するためには多種類の実験動物の体内動態が調べられていなければならない。しかし新薬の開発途上ではそのように多種類の動物について体内動態を調べることは、薬物の必要量や労力から考えて容易なことではない。このような困難を軽減できる方法として Boxenbaum-II 法は非常に有利である²²⁾。血清中濃度の T_{1/2β} についてサルとヒトおよびラットとヒトの間の相関性を調べた結果を Fig. 9 に示す。ラット、サルいずれの動物の T_{1/2β} もヒトの値と良く相関し、r は 0.9258 および 0.9269 であった。これらはまた SAWADA ら²³⁾によって他のセフェム系抗生物質について計算されたサルとヒトの間の回帰直線と良い一致を示した。

以上のごとく新規のセフェム系抗生物質について 2 つの方法を用いて実験動物からヒトへの外挿の可能性を検討した結果、いずれの方法によっても蛋白結合性に大きな種差がなければ体内動態のパラメーターの予測が可能であることが分かった。我々は新しく開発中のピリドンカルボン酸系抗菌剤についても臨床薬理的考察を加え、Boxenbaum-II 法による実験動物からヒトへの外挿の有用性を確認しているが、別に発表する²⁸⁾。本報でこの方法がセフェム系抗生物質に広い応用範囲があることが認められたことにより、前臨床での体内動態研究からヒトへのより正確な外挿の可能性が示された。

文 献

- 1) 森下亘通, 長谷川二郎, 朝野芳郎, 石崎高志: 臨床第 I 相試験におけるファーマコキネティクス実験法。ファーマコキネティクス実験法 (花野学, 梅村甲子郎, 伊賀立二編) ソフトサイエンス社, 515～542, 1985
- 2) 上田 泰, 清水喜八郎編: β-ラクタム系薬。南江堂, 1987
- 3) BALANT L, DAYER P, AUCKENTHALER R: Clinical pharmacokinetics of the third-generation cephalosporins. Clin. Pharmacokinet. 10: 101～143, 1985
- 4) 中島光好, 橋本久邦, 滝口祥令, 水野淳宏, 渡辺邦友, 上野一恵, 吉住完治: L-105 の臨床第一相試験。Chemotherapy 34 (S-3): 133～148, 1986
- 5) NAKASHIMA M, UEMATSU T, KANAMARU M, UENO

- K, SETOYAMA T, TOMONO Y, OHNO T, OKANO K, MORISHITA N : Phase I study of E 1040, a new parenteral cephem antibiotic. *J. Clin. Pharmacol* 29 : 144~150, 1989
- 6) NAKASHIMA M, KANAMARU M, UEMATSU T, MUGIKURA K: Clinical phase I study of cefepime (BMJ-28142 · 2HCl/L-arginine). 16th International Congress of Chemotherapy (Jerusalem), Abstracts pp.308, 1989
- 7) 中島光好, 西嶋憲治: Ceftriaxone (Ro13-9904) の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 32 (S-7) : 178~196, 1984
- 8) NAKASHIMA M, UEMATSU T, KANAMARU M, MIZUNO A, OKAZAKI O, HASHIMOTO S, HAKUSUI H : Pharmacokinetics of DQ 2556, a new cephem, in healthy volunteers. 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Houston). Abstract No. 354, 1989
- 9) KOMIYA I, NISHIO M, MURATA S, CHIBA F, SAKURAI T, SHINKAI S, FUJITA M : A novel method to predict the elimination half-lives and the renal excretion mechanisms of cephalosporins. *J. Pharm. Dyn.* 7 : 545~555, 1984
- 10) 井之川芳之, 山下憲昭, 武井啓司, 比留間秀雄 : L-105の実験動物における体内動態. *Chemotherapy* 34 (S-3) : 105~118, 1986
- 11) TOYOSAWA T, SATOH M, SUGIHARA Y, WATANABE N, MORIYAMA M, HIRUMA R, KATSU K, KITOH K, SUGIYAMA I, YAMAUCHI H : E 1040, a novel cephalosporin ; *in vivo* activity and pharmacokinetics in experimental animals. 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New York), Abstract No.641, 1987
- 12) FORGUE S T, SHYU W C, GLEASON C R, PITTMAN K A, BARBHAIYA R H : Pharmacokinetics of the novel cephalosporin cefepime (BMJ-28142) in rats and monkeys. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31 : 799~804, 1987
- 13) BARBHAIYA R H, FORGUE S T, SHYU W C, PAPP E A, PITTMAN K A : High-pressure liquid chromatographic analysis of BMJ-28142 in plasma and urine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31 : 55~59, 1987
- 14) 春田恒和, 大倉完悦, 黒木茂一, 小林 裕 : Ceftriaxone (Ro 13-9904) に関する基本的研究—抗菌力ならびに実験的家兎髄膜炎における髄液中移行について—. *Chemotherapy* 32 (S-7) : 126~135, 1984
- 15) MATSUI H, KOMIYA M, IKEDA C, TACHIBANA A : Comparative pharmacokinetics of YM-13115, ceftriaxone, and ceftaxidime in rats, dogs, and rhesus monkeys. *Antimicrob. Agents Chemother.* 26 : 204~207, 1984
- 16) MATSUBAYASHI K, SHINTANI S, YOSHIOKA M, TACHIZAWA H : Metabolic disposition of DQ-2556, a broad spectrum cephalosporin. 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Los Angeles), Abstract No.426, 1988
- 17) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム : L 105 (東京), 1985
- 18) FUJIMOTO T, OJANI T, NAKAJIMA R, UNE T, OADA Y: *In vitro* activity of DQ 2556, a New Cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30 : 611~613, 1986
- 19) WATANABE N, KATSU K, MORIYAMA M, KITOH K : *In vitro* evaluation of E 1040, a new cephalosporin with potent anti-pseudomonal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32 : 693~701, 1988
- 20) CONRAD D A, SCRIBNER R K, WEBER A H, MARKS M I : *In vitro* activity of BMJ-28142 against pediatric pathogens, including isolates from cystic fibrosis sputum. *Antimicrob. Agents Chemother.* 28 : 58~63, 1985
- 21) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム : Ceftriaxone (仙台), 1982
- 22) 沢田康文 : アニマルスケールアップ。ファーマコキネティックス実験法 (花野 学, 梅村甲子郎, 伊賀立二編) ソフトサイエンス社, 474~514頁, 1985
- 23) SAWADA Y, HANANO M, SUGIYAMA Y, IGA T: Prediction of the distribution of β -lactam antibiotics in humans from pharmacokinetic parameters in animals. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 12 : 241~261, 1984
- 24) 清水喜八郎 : 体内動態。β-ラクタム系薬 (上田 泰, 清水喜八郎編), 南江堂, 77~85頁, 1987
- 25) 柴 孝也, 齊藤 篤, 嶋田甚五郎, 山路武久, 北條敏夫, 加地正伸, 奥田新一郎, 南雲久美子, 宮原正, 上田 泰 : L-105に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 34 (S-3) : 227~235, 1986
- 26) 五島瑳智子 : これからの抗生物質の使い方 (清水喜八郎, 嶋田甚五郎編), メディカル・ジャーナル社, 17~30頁, 1981
- 27) VOGELMAN B, GUDMUNDSSON S, TURNIDGE J, LEGGETT J, GRAIG W A : *In vivo* postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. *J. Infect. Dis.* 157 : 287~298, 1988
- 28) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 長沼英夫 : ピリドンカルボン酸系抗菌剤の臨床薬理学的検討. *Chemotherapy* 38 : 533~539, 1990

CLINICAL PHARMACOLOGY OF NEW PARENTERAL CEPHEM ANTIBIOTICS :
A COMPARATIVE EVALUATION OF THE PHARMACOKINETIC
DATA IN PHASE I TRIALS FROM THE SAME INSTITUTE

MITSUYOSHI NAKASHIMA, KYUICHI MATSUBAYASHI, TOSIHIKO UEMATSU and MITSUTAKA KANAMARU
Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine, 3600, Handa-cho,
Hamamatsu-city 431 31, Japan

We studied the pharmacokinetics of the five third-generation cephem antibiotics which are under development or have been marketed recently under well-controlled comparable conditions. The pharmacokinetics of the five drugs in healthy volunteers were systematically compared.

The profiles of the drug concentration in serum or plasma after administration were classified into three groups: cefuzonam (CZON), in the first group, showed a fast decline; E-1040, cefepime and DQ-2556, in the second group, showed slower elimination; and ceftriaxone (CTRX), classified in the third group, showed very slow elimination. E-1040, cefepime and DQ-2556 were excreted primarily by a renal mechanism, while CZON and CTRX were excreted by both renal and hepatic mechanisms. The elimination half-lives of the drugs were predicted by calculating the serum protein binding and renal excretion ratio. On the bases of the free fraction levels of each drug in plasma, CTRX was effective for the longest period against *Escherichia coli*, DQ-2556 against *Staphylococcus aureus* and E-1040 against *Pseudomonas aeruginosa*.

Animal scale-up methods were successfully applied to the pharmacokinetics of these new cephem antibiotics and high correlations were observed among the parameters for half-life, total clearance and body weight.