

FK037 と ceftazidime の体内動態および血漿中殺菌価の比較

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部*

中道 昇

東京慈恵会医科大学第一薬理学教室

小原 正雄・渡辺 裕二・坂本 博・寺川 雅人

藤沢薬品工業株式会社

新規セフェム系抗生物質 FK037 と ceftazidime (CAZ) の体内動態および血漿中殺菌価を比較するため、健康成人男子志願者 6 名を対象に FK037 1g (力価) および CAZ 1g (力価) を 2-way crossover 法により静脈内に 1 時間 infusion 投与した。

FK037 および CAZ とも、infusion 終了後の未変化体の血漿中濃度は 2 相性で消失し、それぞれ投与量の 91.9% および 90.9% が 24 時間までに尿中に排泄された。FK037 の血漿中の消失半減期は 2.21 h であり、CAZ の 1.62 h に比べ有意に長く ($p < 0.01$)、投与後 12 時間の平均血漿中濃度は FK037 で 1.11 $\mu\text{g/ml}$ 、CAZ で 0.40 $\mu\text{g/ml}$ であった。その他には、 C_{max} 、AUC、総クリアランス、腎クリアランス、定常状態下の分布容積、血漿蛋白結合率に有意な差はみられず、両薬剤とも類似の体内動態を示した。

FK037 の血漿中殺菌価は、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Klebsiella pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* に対してピーク時に 57 以上の値を示し、投与後 8 時間以上の持続を示した。また、*Enterobacter cloacae* および *Pseudomonas aeruginosa* に対してもピーク時に 18 以上の値であった。CAZ との比較では FK037 が *P. aeruginosa* を除く上記の 5 菌種でより高い血漿中殺菌価を示し、血漿中濃度および MBC を反映した結果が得られた。

Key words : FK037, ceftazidime, 体内動態, 血漿中殺菌価

FK037 は藤沢薬品工業株式会社に創製された注射用セファロsporin 剤である。

本剤は好気性および嫌気性のグラム陽性菌、陰性菌に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示し、ブドウ球菌および緑膿菌にも良好な活性を有している¹⁻³⁾。特に、メチシリン高度耐性ブドウ球菌に対しては既存のセフェム剤より強い抗菌力を示し⁴⁾、さらに ceftazidime (CAZ) 耐性の弱毒グラム陰性桿菌に対しても活性を有することが報告されている¹⁻³⁾。

本剤の第 I 相試験として 125, 250, 500, 1,000, 2,000 mg の単回投与および 2,000 mg を 1 日 2 回 5 日間 (合計 9 回投与) の連続投与が行われ、体内動態は線形であり、単回投与試験の消失半減期は 2.30 h、尿中排泄率は約 95% であることが報告されている⁵⁾。

今回、我々は健康成人男子志願者 6 名を対象に 2-way

crossover 法で本剤および既存のセフェム剤 CAZ を静脈内に infusion 投与し、薬物体内動態および血漿中殺菌価について検討を行ったので、その成績を報告する。

なお、本試験の治験実施計画書は関野病院倫理委員会において審議され、承認された後、1993 年 3 月に関野病院内科で実施した。

I. 試験方法

1. 治験薬

FK037 および CAZ を用いた。FK037 は 1g (力価) 含有バイアル (Lot No. 73242 YK) を、CAZ はモダシン[®] 静注用 1g (力価) バイアル (Lot No. 2 A 661, 日本グラクソ株式会社) を使用した。なお、以下の含量表示は全て力価で示した。

2. 被験者

1) 被験者の選定

* 〒060 札幌市北区北 12 条西 5 丁目

健康な成人男子志願者の中から、事前の健康診断、臨床検査において臨床的に問題のなかった6名を被験者として採用した。さらに投与前日に被験者全員の皮内反応が陰性であることを確認した。被験者の年齢、身長および体重はそれぞれ平均21.3歳(20~23歳)、171.8cm(166.5~177.5cm)および59.3kg(53.5~72.0kg)であった(Table 1)。

2) 同意

被験者は、本剤の非臨床試験成績、臨床試験成績、本治験の目的、方法および安全性について十分な説明を受け、文書による同意の後、治験に参加した。なお、治験の参加および途中脱退は被験者の自由意志とした。

3. 投与量および投与方法

投与量はFK037 およびCAZ いずれも1gとした。被験者6名を体重層別化後、無作為に3名ずつの2群に分け、Table 1の2-way crossover法に従い、1週間の間隔で第I期、第II期にFK037またはCAZを投与した。FK037またはCAZは注射用生理食塩液で用時溶解した投与液100ml(FK037またはCAZ1g含有)を定速注入ポンプを用い、午前9時から1時間かけて静脈内にinfusion投与した。

なお、投与前夜22時から投与開始後(以下、投与後と略す)2時間の測定終了時までには絶食とし、その後軽食をとらせた。また、投与前日の夕食、投与日の軽食、昼食および夕食の内容は第I、II期ともに同一とし、昼食は投与後4時間、夕食は投与後10時間にとらせた。

4. 検査項目

Fig. 1に示した試験スケジュールに従い、以下の検

査項目について安全性、薬物体内動態および抗菌活性の検討を行った。さらに、抗菌活性の検討においては、別途*in vitro*におけるMICおよびMBCの測定も行った。

なお、薬物濃度、血漿中殺菌価、MICおよびMBCの測定は藤沢薬品工業株式会社研究所において実施した。

1) 安全性

(1) 自覚症状

投与前から投与後24時間までに何らかの症状がみられた場合、被験者各自に症状の内容、程度、出現日時および消失日時を自覚症状記録表に記録させた。

(2) 問診および聴打診

投与前、投与後1, 4, 24時間に実施した。

(3) 臨床検査

投与前、投与後24時間の空腹時にTable 2に示した項目について臨床検査を実施し、検査値に異常が認められた場合は正常に戻るまで追跡検査を行った。さらにCcrは投与後0~24時間の尿中クレアチニン量を投与後0, 24時間の血清クレアチニン濃度の平均値で除して算出した。

(4) 理学的検査

血圧、脈拍数を投与前、投与後1.5, 4, 24時間に、体温を投与前、投与後24時間に測定した。また、標準12誘導心電図を投与前、投与後24時間に記録した。

2) 薬物体内動態

(1) 血漿中薬物濃度

血漿中FK037およびCAZ濃度測定のため、投与前、投与後0.25, 0.5, 1(投与終了直前)、1.08(1時間5分)、1.25, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間に採血

Table 1. Background characteristics and allocation of 6 healthy male subjects

Group	Subject No.	Age (yr)	Body height (cm)	Body weight (kg)	Treatment	
					Period I	Period II
1	1	22	177.5	72.0	FK037	ceftazidime
	2	21	166.5	55.0		
	3	22	170.0	56.0		
	Mean ±SD	21.7 0.6	171.3 5.6	61.0 9.5		
2	4	20	169.5	60.5	ceftazidime	FK037
	5	23	173.0	58.5		
	6	20	174.5	53.5		
	Mean ±SD	21.0 1.7	172.3 2.6	57.5 3.6		
Mean (n=6) ±SD		21.3 1.2	171.8 3.9	59.3 6.7		

	Day 1												Day 2	
	Time after dosing (h)													
	0	0.25	0.5	1	1.08	1.25	1.5	2	4	6	8	10	12	24
Administration	-----													
Meal								○	○			○		○
Body height and body weight	○													
Subjective symptoms	-----													
Interview, auscultation and percussion	○			○					○					○
Clinical laboratory test	○													○
Blood pressure and pulse rate	○						○		○					○
Body temperature	○													○
ECG	○													○
Plasma drug concentration	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Urinary drug concentration	-----													
Plasma bactericidal activity	○			○				○	○	○	○		○	

Fig 1. Study schedule

Table 2. Parameters of clinical laboratory tests

Hematology	RBC, Hb, Ht, WBC, WBC differential, Platelets
Blood chemistry	GOT, GPT, ALP, LDH, γ -GTP, LAP, T. bilirubin, Triglyceride, T. cholesterol, T. protein, Albumin, A/G ratio, Creatinine, BUN, Glucose
Urinalysis	Protein, Glucose, Urobilinogen

を行った。血液はヘパリン添加の真空採血管を用いて肘静脈より 5 ml 採取し、速やかに冷却遠心によって血漿 2 ml 以上を分取し、測定時まで凍結保存した。なお、血漿蛋白結合率の検討のため投与後 1, 2, 6 時間にはさらに 2 ml を追加採血した。

(2) 尿中薬物排泄

尿中 FK037 および CAZ 濃度測定のため、投与後 0 ~ 1, 1 ~ 2, 2 ~ 4, 4 ~ 6, 6 ~ 8, 8 ~ 12, 12 ~ 24 時間に蓄尿を行った。蓄尿中の尿は冷蔵保存し、尿量を測定後約 10 ml を尿中薬物濃度測定時まで凍結保存した。

(3) 血漿蛋白結合率の測定

FK037 および CAZ の血漿蛋白結合率の測定は遠心限外濾過法により行った。すなわち、FK037 または CAZ 投与後 1, 2 および 6 時間の血漿 0.4 ml をウル

トラフリー C3 LGC (ミリポア社) に入れ、遠心により約 0.1 ml の限外濾液を得た。血漿蛋白結合率は限外濾液中の非結合型 FK037 または CAZ 濃度 (Cf) と血漿中 FK037 または CAZ 濃度 (Ct) とから、血漿蛋白結合率 (%) = $(1 - Cf/Ct) \times 100$ の式で算出した。

(4) 薬物濃度の測定

血漿中、尿中および限外濾液中の FK037 濃度は濾紙ディスク (8 mm 直径, アドバンテック, トーヨー社) を用いる寒天平板拡散法 (ペーパー・ディスク法) により bioassay 法で測定した。検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633, 培地はクエン酸ナトリウム培地 (クエン酸ナトリウム 1.0%, ポリペプトン 0.5%, 肉エキス 0.3%, 寒天末 1.0%) を用いた。この時の測定限界は 0.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。本法では CAZ の測定感度が劣ったため、CAZ については *Escherichia coli*

ATCC 39188 を検定菌とし、nutrient agar (Difco) を培地とするディスク法によって測定した。この時の測定限界は $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。測定では、血漿、限外濾液および尿検体は原液または 0.067 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で適宜希釈したものを試料とし、標準液は血漿中濃度の測定では新鮮ヒト血漿および 0.067 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で調製し、尿および限外濾液中濃度の測定では 0.067 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で調製した。

(5) 薬物体内動態の解析および統計処理

血漿中 FK037 および CAZ 濃度の測定値のうち最高濃度を C_{max} とした。 $T_{1/2}$ は投与後 4 時間以降の血漿中濃度を対数変換し、線形最小二乗法により得られた勾配 (β) を用いて $\ln 2/\beta$ で算出した。AUC については、投与後 24 時間までの AUC ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) を台形公式で算出し、投与後無限大時間までの AUC ($\text{AUC}_{0-\infty}$) は常法により台形公式と β を用いた外挿法で算出した。全身クリアランス (CL_T) は投与量を $\text{AUC}_{0-\infty}$ で除して算出し、腎クリアランス (CL_R) は投与後 24 時間までの尿中排泄量を $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ で除して算出した。また、定常状態の分布容量 (V_{SS}) については平均滞留時間と CL_T の積として求めた⁶⁾。

FK037 および CAZ 間の薬物速度論的パラメータの有意差検定は分散分析で行い、有意水準は 5% とした。また、本文中の値は平均値 \pm SD で示した。

3) 抗菌活性

(1) 試験菌

1987~1990 年に分離された臨床株¹⁾のうち、FK037 および CAZ について MIC_{80} を示す *Staphylococcus aureus* 10025 (メチシリン感受性株)、*Streptococcus pneumoniae* 8007、*Klebsiella pneumoniae* 7009、*Enterobacter cloacae* 7025、*Pseudomonas aeruginosa* 7022 および *Haemophilus influenzae* 8009 を用いた。

(2) MIC および MBC の測定

MIC および MBC は NCCLS の方法⁷⁾ に準じて微量液体希釈法で測定し、接種菌濃度を約 7.5×10^5 CFU/ml とした。

(3) 血漿中殺菌価の測定

臨床分離株に対する血漿中殺菌価の測定のため、前述の薬物濃度測定のための採血と同様の手法で、投与前、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間に 4 ml 採血し、血漿 1.2 ml 以上を分取し、測定時まで凍結保存した。

血漿中殺菌価は NCCLS の方法⁸⁾ に準じて測定した。すなわち、まず血漿検体の希釈用血清として、市販健康人プール血清のコンセラ[®] (日本製薬) を 55°C で 30 分間加熱し非働化した後、濾過滅菌し、さらに

1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) の添加により pH を中性に調整した。次いで、各血漿検体について 96 ウェルマイクロプレート内で希釈用血清を用いて 2 倍希釈で 8 段階の希釈系列を 2 系列 (液量 $50 \mu\text{l}$) 作製した。

接種菌株は、最終濃度が約 7.5×10^5 CFU/ml となるように菌液 $50 \mu\text{l}$ を各ウェルに分注した。その後、 37°C で 18 時間培養し、MIC 2000 Inoculator (Dynatech) を用いて培養液の約 $1.5 \mu\text{l}$ を Mueller-Hinton agar プレート上に接種し、さらに 37°C で 24 時間培養した。

血漿中殺菌価の判定では、まず各希釈系列それぞれについて菌が発育しなかった最大希釈度 (この希釈度以下のウェルでは接種菌量の 99.9% 以上の殺菌がみられたことを示す) を得、2 系列の一組のウェルから得られた最大希釈度の幾何平均値を血漿中殺菌価とした。

II. 結 果

1 安全性

FK037 および CAZ 投与時ともいづれの被験者にも自覚症状の訴えはなく、問診、聴打診においても異常所見は認められなかった。また、臨床検査結果 (Table 3) および血圧、脈拍数、体温、心電図等の理学的所見においても異常変動は認められなかった。

2. 薬物体内動態

FK037 および CAZ 投与後の各被験者での血漿中濃度の測定値を Table 4 に、その平均血漿中濃度の推移を Fig. 2 に示した。FK037 および CAZ とも、infusion 終了時に血漿中濃度は最高濃度に達し、その後見かけ上 2 相性で消失した。FK037 および CAZ の薬物速度論的パラメータを Table 5 に示したが、FK037 の $T_{1/2}$ は $2.21 \pm 0.19 \text{ h}$ であり、CAZ の $1.62 \pm 0.12 \text{ h}$ に比べ有意に長く ($p < 0.01$)、投与後 12 時間の平均血漿中濃度は FK037 で $1.11 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$ 、CAZ で $0.40 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 4)。一方、FK037 で C_{max} は $69.3 \pm 6.6 \mu\text{g/ml}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $174 \pm 25 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、 CL_T は $97.3 \pm 14.5 \text{ ml/min}$ 、 V_{SS} は 17.0 ± 2.01 であり、CAZ では C_{max} は $66.3 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $157 \pm 15 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、 CL_T は $107 \pm 10 \text{ ml/min}$ 、 V_{SS} は 15.4 ± 1.21 と、いづれのパラメータ値も類似した値を示し、両薬剤間で有意な差はみられなかった。また、血漿蛋白結合率は、いづれの薬剤とも蛋白結合率が測定された投与後 1, 2, 6 時間の血漿中濃度の範囲においてほぼ一定であり、その平均値は FK037 で $16.7 \pm 1.7\%$ 、CAZ で $17.1 \pm 1.1\%$ と、有意な差はみられなかった。

FK037 および CAZ の尿中濃度、投与後 24 時間ま

Table 3-1. Clinical laboratory findings

Parameter	Subject No.	1						2						3					
		Period I		Period II		Period I		Period II		Period I		Period II		Period I		Period II			
		Time after dosing (h)		Time after dosing (h)		Time after dosing (h)		Time after dosing (h)		Time after dosing (h)		Time after dosing (h)		Time after dosing (h)		Time after dosing (h)			
Hematology	RBC	410~550 (×10 ⁴ /mm ³)	501	493	512	509	501	498	521	493	521	493	521	493	521	493	521		
	Hb	13.6~18.0 (g/dl)	15.0	14.8	15.2	15.4	15.1	14.9	15.3	15.0	15.8	15.0	15.8	16.2	16.3	16.3	16.3		
	Ht	38~52 (%)	46.3	45.4	46.0	46.1	44.4	44.0	45.2	43.2	46.5	43.2	46.5	46.3	46.6	46.2	46.2		
	WBC	4000~8500 (/mm ³)	5400	4600	3800 ↓	4200	4900	3300 ↓	5700	5500	4500	4600	4500	4600	4500	4000	4000		
	Neutrophils(Stab)	0~10 (%)	1	3	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
	Neutrophils(Seg)	27~70 (%)	54	50	38	53	52	34	40	54	38	53	38	53	38	43	43		
	Lymphocytes	19~59 (%)	36	39	55	39	37	54	57	45	55	44	55	44	57	57	57		
	Monocytes	0~10 (%)	4	3	4	1	2	4	1	1	4	1	1	4	1	3	0		
	Eosinophils	0~10 (%)	4	5	2	4	6	7	2	0	2	0	2	0	1	0	0		
	Basophils	0~3 (%)	1	0	1	1	1	1	0	0	1	2	0	1	2	0	0		
Platelets	18~35 (×10 ⁴ /mm ³)	31.8	30.1	37.7 ↑	27.9	20.9	23.5	42.2 ↑	39.3 ↑	24.3	25.6	27.1	24.3	25.6	27.1	24.8			
GOT	8~40 (IU/l)	14	14	15	16	18	21	21	17	17	17	17	17	17	17	17			
GPT	5~35 (IU/l)	16	16	18	19	16	25	38 ↑	32	14	14	14	14	16	16	16			
ALP	31~149 (IU/l)	81	78	80	80	82	87	88	85	101	104	101	104	101	96	96			
LDH	169~401 (IU/l)	237	205	224	230	383	329	300	261	283	233	235	233	235	232	232			
γ-GTP	4~60 (IU/l)	17	16	16	17	15	19	15	15	19	18	18	18	18	18	18			
LAP	36~79 (IU/l)	55	57	57	60	60	68	64	62	61	66	65	65	65	65	65			
T. bilirubin	0.2~1.3 (mg/dl)	0.6	0.5	0.4	0.4	0.6	0.5	0.5	0.6	0.5	1.0	0.8	1.1	1.1	1.1	1.1			
Triglyceride	28~142 (mg/dl)	88	69	62	78	101	68	98	98	89	98	112	107	107	107	107			
T. cholesterol	110~234 (mg/dl)	178	172	171	175	124	131	157	163	176	178	173	172	173	172	172			
T. protein	6.5~8.0 (g/dl)	6.8	6.5	6.7	7.0	6.5	6.6	6.4 ↓	6.5	7.0	7.0	6.8	7.0	6.8	7.0	7.0			
Albumin	4.3~5.3 (g/dl)	4.3	4.3	4.4	4.5	4.1 ↓	4.2 ↓	4.1 ↓	4.3	4.6	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7			
A/G ratio	1.3~2.1	1.72	1.95	1.91	1.80	1.71	1.75	1.78	1.95	1.92	2.04	2.24 ↑	2.04	2.24 ↑	2.04	2.04			
Creatinine	0.6~1.2 (mg/dl)	0.81	0.80	0.73	0.78	0.87	0.84	0.95	0.91	0.83	0.87	0.87	0.87	0.87	0.93	0.93			
BUN	8~22 (mg/dl)	13.7	12.8	11.7	11.7	11.1	14.8	15.8	17.4	12.0	14.2	14.4	14.6	14.6	14.6	14.6			
Glucose	75~109 (mg/dl)	90	93	91	89	85	89	85	82	82	82	83	88	88	88	88			
Protein	(- ~ ±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)			

↑/↓ : above/below normal range

Table 3-2. Clinical laboratory findings

Parameter	Subject No.	4			5			6							
		Time after dosing (h)			Time after dosing (h)			Time after dosing (h)							
		Period I	Period II	Period I	Period II	Period I	Period II	Period I	Period II						
Hematology	Normal range	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24
		RBC	464	465	476	473	500	477	478	493	493	455	455	452	
		Hb	14.5	14.6	14.6	14.7	15.2	14.8	14.7	15.2	14.8	14.8	13.6	13.7	
		Ht	43.0	43.1	43.4	43.3	47.1	45.0	44.0	45.3	44.9	44.6	40.6	40.7	
		WBC	3400 ↓	3700 ↓	3100 ↓	3200 ↓	4500 ↓	4500	5400	4700	8600 ↑	6900	4200	3500 ↓	
		Neutrophils(Stab)	1	0	0	0	0	0	1	0	2	6	0	0	
		Neutrophils(Seg)	56	65	61	59	45	49	50	55	73	49	29	46	
		Lymphocytes	40	32	37	37	41	38	39	39	20	33	66	50	
		Monocytes	3	3	2	0	2	5	3	2	3	9	2	1	
		Eosinophils	0	0	0	3	10	8	5	4	2	2	3	3	
		Basophils	0	0	0	1	2	0	2	0	0	1	0	0	
		Platelets	20.6	21.3	22.9	21.6	22.8	22.1	27.3	26.4	34.0	31.9	27.1	25.9	
		GOT	14	12	14	13	14	13	13	12	12	13	15	13	
		GPT	10	8	11	10	12	11	10	9	6	7	7	8	
		ALP	101	103	113	104	130	125	124	118	73	71	64	60	
LDH	365	249	266	250	296	272	277	274	224	203	238	207			
Blood chemistry	Normal range	8	8	7	7	15	14	13	14	10	10	9	9		
		LAP	58	61	62	61	62	64	66	67	56	59	54	54	
		T. bilirubin	0.9	0.5	0.6	0.7	0.9	0.9	1.1	1.1	0.9	0.4	0.6	0.5	
		Triglyceride	54	56	62	54	147 ↑	109	123	143 ↑	131	80	104	90	
		T. cholesterol	118	120	114	120	208	201	193	201	158	152	136	140	
		T. protein	6.9	6.9	6.8	7.0	7.1	6.9	6.9	7.3	7.4	7.3	6.9	6.9	
		Albumin	4.4	4.5	4.5	4.5	4.3	4.3	4.3	4.4	4.4	4.5	4.2 ↓	4.3	
		A/G ratio	1.76	1.88	1.96	1.80	1.54	1.65	1.65	1.52	1.47	1.61	1.56	1.65	
		Creatinine	0.63	0.74	0.61	0.68	0.81	0.84	0.87	0.93	0.70	0.73	0.69	0.80	
		BUN	11.6	13.9	12.7	15.3	16.5	17.7	13.7	13.8	11.5	11.6	8.4	10.8	
		Glucose	86	92	91	93	77	80	80	79	81	89	88	89	
		Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	
		Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
		Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(+)	(±)	(±)	

↑ / ↓ : above/below normal range

Table 4. Plasma concentrations of FK037 and ceftazidime in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 or ceftazidime 1g

Drug	Subject No.	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)												
		Time after dosing (h)												
		0	0.25	0.5	1	1.08	1.25	1.5	2	4	6	8	12	24
FK037	1	—	25.89	41.21	59.01	53.40	38.63	36.79	26.20	8.57	5.55	2.14	0.68	—
	2	—	23.86	34.62	66.80	63.09	48.68	38.01	28.55	11.71	6.49	3.52	1.09	—
	3	—	29.62	47.08	78.66	75.21	60.12	44.97	32.38	16.15	8.98	4.04	0.94	—
	4	—	27.22	35.37	67.33	55.58	45.23	38.15	32.08	12.94	6.36	3.02	1.35	—
	5	—	28.28	48.84	72.26	66.39	55.81	47.09	40.50	18.10	8.85	4.11	1.39	—
	6	—	28.02	46.43	71.42	62.01	43.99	36.45	37.56	14.18	6.98	3.59	1.20	—
	Mean \pm SD	—	27.15 2.03	42.26 6.18	69.25 6.59	62.61 7.85	48.74 7.96	40.24 4.58	32.88 5.37	13.61 3.36	7.20 1.41	3.40 0.73	1.11 0.27	—
ceftazidime	1	—	31.46	43.11	66.89	61.72	47.20	32.98	25.53	10.06	3.28	1.12	0.25	—
	2	—	30.24	40.00	69.98	67.65	59.66	50.27	36.37	13.09	4.94	2.40	0.45	—
	3	—	25.44	38.61	61.79	60.56	47.98	41.98	29.96	11.91	5.20	1.98	0.36	—
	4	—	27.49	39.41	63.38	54.78	44.65	35.64	29.91	12.09	5.16	2.58	0.56	—
	5	—	30.46	46.98	67.88	63.55	54.04	44.63	36.63	14.32	5.41	2.68	0.47	—
	6	—	24.88	49.03	67.86	61.95	48.36	39.84	30.51	12.09	4.36	1.81	0.28	—
	Mean \pm SD	—	28.33 2.79	42.86 4.32	66.30 3.09	61.70 4.20	50.32 5.52	40.89 6.24	31.49 4.28	12.26 1.41	4.73 0.79	2.10 0.59	0.40 0.12	—

— : below assay limit of $0.25\mu\text{g/ml}$ for FK037 and $0.2\mu\text{g/ml}$ for ceftazidime

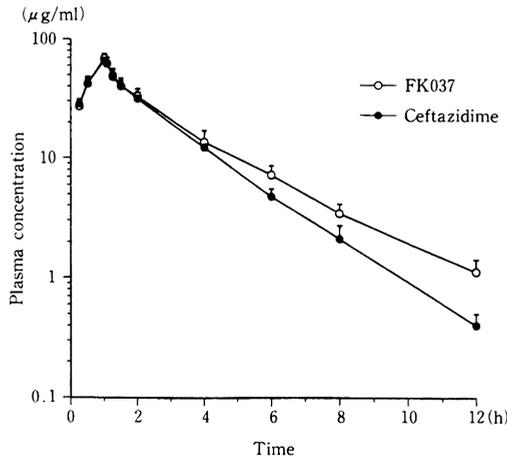


Fig. 2. Mean (\pm SD) plasma concentrations of FK037 and ceftazidime in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 or ceftazidime 1g.

での尿中排泄率($X_{u_{0-24h}}$)を Table 5~7 および Fig. 3 に示した。FK037 で投与量の $91.9 \pm 4.8\%$ 、CAZ で $90.9 \pm 5.5\%$ が 24 時間までの尿中に排泄され、両薬剤間に有意な差はみられなかった。また、 CL_R は FK037 で $88.0 \pm 15.6 \text{ ml/min}$ 、CAZ で $96.0 \pm 9.2 \text{ ml/min}$ 、 C_{cr} は FK037 で $131 \pm 19 \text{ ml/min}$ 、CAZ で 132 ± 27

ml/min となり (Table 5)、有意な差はみられなかった。

3. 抗菌活性

血漿中殺菌価の測定に用いた *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* および *H. influenzae* の臨床分離株に対する

Table 5. Pharmacokinetic parameters and creatinine clearance of FK037 and ceftazidime in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 or ceftazidime 1g

Drug	Subject No.	C _{max} (μg/ml)	AUC _{0-∞} (μg·h/ml)	T _{1/2} (h)	CL _T (ml/min)	V _{ss} (l)	Protein binding(%)	Xu _{0-24h} (%)	CL _R (ml/min)	Ccr (ml/min)
FK037	1	59.0	138	2.12	120	19.0	18.9	93.4	111	134
	2	66.8	159	2.33	105	18.9	17.3	93.8	96.5	139
	3	78.7	194	1.92	85.8	14.9	15.9	84.8	71.7	113
	4	67.3	165	2.47	101	18.4	14.2	98.1	96.8	162
	5	72.3	208	2.16	80.2	14.6	18.2	93.8	73.8	113
	6	71.4	182	2.26	91.6	16.1	15.8	87.7	78.8	123
	Mean ±SD	69.3 6.6	174 25	2.21** 0.19	97.3 14.5	17.0 2.0	16.7 1.7	91.9 4.8	88.0 15.6	131 19
ceftazidime	1	66.9	136	1.51	122	15.7	15.6	89.1	108	149
	2	70.0	173	1.67	96.1	14.0	16.6	94.0	89.5	107
	3	61.8	151	1.58	110	16.2	18.1	83.7	91.4	93.0
	4	63.4	152	1.82	110	17.2	16.5	98.8	107	154
	5	67.9	176	1.64	94.5	14.2	18.6	93.1	87.2	125
	6	67.9	155	1.48	108	14.9	17.2	86.6	92.7	160
	Mean ±SD	66.3 3.1	157 15	1.62 0.12	107 10	15.4 1.2	17.1 1.1	90.9 5.5	96.0 9.2	132 27

**p<0.01

C_{max}, AUC_{0-∞}, CL_T, V_{ss}, protein binding, Xu_{0-24h}, CL_R, Ccr: statistically not significant

Table 6. Urinary concentrations of FK037 and ceftazidime in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 or ceftazidime 1g

Drug	Subject No.	Urinary concentration (μg/ml)						
		Time after dosing (h)						
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24
FK037	1	3610	2870	704	837	338	188	49.6
	2	6860	1570	660	956	483	164	59.1
	3	2570	813	2200	667	403	99.2	39.1
	4	595	701	945	938	464	236	88.1
	5	4670	2200	644	948	478	292	68.5
	6	6130	6790	3610	1410	268	179	48.6
	Mean ±SD	4070 2320	2490 2260	1460 1210	960 248	405 87	193 66	58.8 17.5
ceftazidime	1	3330	3500	537	663	299	91.7	12.6
	2	3110	789	798	621	270	58.8	50.8
	3	2540	1090	1170	603	338	87.3	9.90
	4	1840	731	2040	719	369	151	35.5
	5	4760	3950	1270	1210	566	158	23.1
	6	6340	6030	590	1260	461	112	23.2
	Mean ±SD	3650 1640	2680 2160	1070 564	847 305	384 111	110 39	25.9 15.2

FK037 および CAZ の MBC は MIC に非常によく一致しており、差がみられた菌株でも、その差は 2 倍程度であった (Table 8)。

FK037 および CAZ 投与後の各被験者におけるこれらの菌株に対する血漿中殺菌価を Table 9~14 に、ま

たその幾何平均値の推移を Fig. 4 に示した。S. pneumoniae, K. pneumoniae および H. influenzae に対する FK037 の血漿中殺菌価は、ピーク時には 256 以上、また投与後 12 時間後でも 15 以上の高い値を示し、12 時間以上の持続がみられた。S. aureus に対して

Table 7. Urinary recoveries of FK037 and ceftazidime in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 or ceftazidime 1g

Drug	Subject No.	Urinary recovery (% of dose)						
		Time after dosing (h)						
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24
FK037	1	27.07	27.28	15.85	12.64	5.07	3.10	2.36
	2	17.83	31.43	20.79	12.72	5.31	2.95	2.78
	3	27.77	22.78	21.12	2.34	5.64	3.67	1.45
	4	25.60	27.71	19.85	10.50	6.03	5.42	2.95
	5	21.96	25.90	20.93	12.89	7.45	2.92	1.78
	6	23.28	22.40	18.05	9.75	7.23	5.00	1.97
	Mean ±SD	23.92 3.71	26.25 3.38	19.43 2.09	10.14 4.04	6.12 1.00	3.84 1.10	2.21 0.59
ceftazidime	1	27.33	29.06	19.06	7.82	3.22	2.05	0.57
	2	26.71	29.57	19.94	10.00	4.22	2.12	1.45
	3	29.98	29.90	12.40	5.12	4.12	1.92	0.23
	4	28.70	30.69	22.08	8.06	4.62	3.55	1.14
	5	25.68	25.66	19.32	14.45	4.52	2.76	0.72
	6	25.36	24.71	18.27	11.46	3.69	2.02	1.11
	Mean ±SD	27.30 1.78	28.26 2.46	18.51 3.26	9.48 3.24	4.07 0.53	2.40 0.64	0.87 0.44

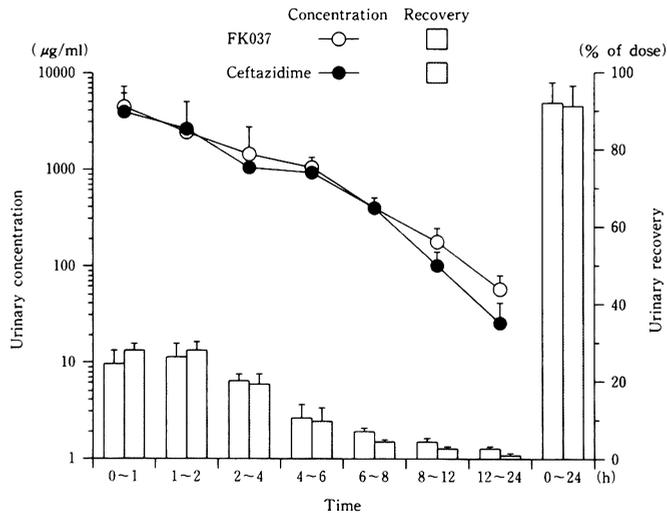
Fig. 3. Mean (\pm SD) urinary concentrations and recoveries of FK037 and ceftazidime in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 or ceftazidime 1g.

Table 8. Antimicrobial activities of FK037 and ceftazidime against 6 strains

Strain	MIC (μ g/ml)		MBC (μ g/ml)	
	FK037	ceftazidime	FK037	ceftazidime
<i>Staphylococcus aureus</i> 10025	1.56	6.25	1.56	12.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 8007	≤ 0.1	0.39	≤ 0.1	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 7009	≤ 0.1	≤ 0.1	0.2	0.2
<i>Enterobacter cloacae</i> 7025	3.13	50	6.25	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 7022	12.5	6.25	12.5	6.25
<i>Haemophilus influenzae</i> 8009	0.2	0.2	0.2	0.2

Table 9. Plasma bactericidal activities of FK037 and ceftazidime against *Staphylococcus aureus* 10025 in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 or ceftazidime 1g

Drug	Subject No.	Plasma bactericidal titer						
		Time after dosing (h)						
		0	1	2	4	6	8	12
FK037	1	<2	32	11.3	8	2	2	<2
	2	<2	64	32	16	8	4	<2
	3	<2	64	32	16	8	4	<2
	4	<2	64	22.6	16	8	4	<2
	5	<2	64	32	11.3	5.7	4	<2
	6	<2	64	32	11.3	8	2	2
	Geometric mean	<2	57	25	13	6.0	3.2	<2
ceftazidime	1	<2	8	2.8	<2	<2	<2	<2
	2	<2	8	4	<2	<2	<2	<2
	3	<2	8	4	<2	<2	<2	<2
	4	<2	8	4	<2	<2	<2	<2
	5	<2	8	4	<2	<2	<2	<2
	6	<2	8	4	<2	<2	<2	<2
	Geometric mean	<2	8.0	3.8	<2	<2	<2	<2

Table 10. Plasma bactericidal activities of FK037 and ceftazidime against *Streptococcus pneumoniae* 8007 in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 or ceftazidime 1g

Drug	Subject No.	Plasma bactericidal titer						
		Time after dosing (h)						
		0	1	2	4	6	8	12
FK037	1	<2	≥256	≥256	≥256	128	64	22.6
	2	<2	≥256	≥256	≥256	≥256	128	32
	3	<2	≥256	≥256	≥256	≥256	≥181	32
	4	<2	≥256	≥256	≥256	≥256	128	64
	5	<2	≥256	≥256	≥256	≥256	≥181	64
	6	<2	≥256	≥256	≥256	≥256	128	32
	Geometric mean	<2	≥256	≥256	≥256	≥228	≥128	38
ceftazidime	1	<2	≥256	128	32	8	4	<2
	2	<2	≥256	90.5	64	16	8	<2
	3	<2	≥256	128	45.3	16	8	<2
	4	<2	≥256	64	45.3	16	8	<2
	5	<2	≥256	90.5	64	16	5.7	<2
	6	<2	≥256	128	32	11.3	4	<2
	Geometric mean	<2	≥256	102	45	13	6.0	<2

Table 11. Plasma bactericidal activities of FK037 and ceftazidime against *Klebsiella pneumoniae* 7009 in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 or ceftazidime 1g

Drug	Subject No.	Plasma bactericidal titer						
		Time after dosing (h)						
		0	1	2	4	6	8	12
FK037	1	2	≥256	≥256	64	64	32	11.3
	2	≤2	≥256	≥256	≥181	128	64	11.3
	3	2	≥256	≥256	128	64	64	16
	4	2	≥256	≥256	128	90.5	45.3	16
	5	2	≥256	≥256	128	64	64	22.6
	6	<2	≥256	≥256	128	90.5	64	16
	Geometric mean	<2	≥256	≥256	≥121	81	54	15
ceftazidime	1	2	128	64	32	11.3	8	2.8
	2	2	128	64	32	11.3	8	4
	3	<2	128	64	32	16	5.7	2
	4	2	128	64	32	16	8	4
	5	<2	128	64	45.3	16	8	<2
	6	<2	128	64	32	16	5.7	<2
	Geometric mean	<2	128	64	34	14	7.1	≤2.1

Table 12. Plasma bactericidal activities of FK037 and ceftazidime against *Enterobacter cloacae* 7025 in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 or ceftazidime 1g

Drug	Subject No.	Plasma bactericidal titer						
		Time after dosing (h)						
		0	1	2	4	6	8	12
FK037	1	<2	32	8	2	<2	2	2
	2	2	32	4	4	2	2	2
	3	<2	32	8	4	2	2	2
	4	<2	16	16	4	2	2	2
	5	<2	16	16	4	2	2	<2
	6	<2	16	16	4	2	2	2
	Geometric mean	<2	23	10	3.6	<2	2	<2
ceftazidime	1	<2	2	<2	2	2	2	2
	2	2	<2	2	2	2	2	2
	3	<2	2	2	2	2	2	<2
	4	2	2	<2	2	2	<2	2
	5	<2	2	<2	2	<2	2	<2
	6	2	2	2	2	<2	<2	2
	Geometric mean	<2	<2	<2	2	<2	<2	<2

Table 13. Plasma bactericidal activities of FK037 and ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* 7022 in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 or ceftazidime 1g

Drug	Subject No.	Plasma bactericidal titer						
		Time after dosing (h)						
		0	1	2	4	6	8	12
FK037	1	<2	16	8	4	<2	<2	<2
	2	2	16	16	4	2	2	2
	3	<2	16	2	2	<2	2	2
	4	<2	16	8	4	<2	<2	<2
	5	2	16	8	4	4	2	<2
	6	2	32	4	4	2	2	2
	Geometric mean	<2	18	6.3	3.6	<2	<2	<2
ceftazidime	1	<2	64	16	8	4	<2	<2
	2	<2	32	16	8	4	4	2
	3	<2	64	16	8	4	<2	2
	4	<2	32	16	8	4	<2	<2
	5	<2	64	32	16	4	4	2
	6	<2	32	16	8	4	2	<2
	Geometric mean	<2	45	18	9	4	<2	<2

Table 14. Plasma bactericidal activities of FK037 and ceftazidime against *Haemophilus influenzae* 8009 in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 or ceftazidime 1g

Drug	Subject No.	Plasma bactericidal titer						
		Time after dosing (h)						
		0	1	2	4	6	8	12
FK037	1	5.7	≥256	≥256	128	64	32	16
	2	4	≥256	≥256	128	64	32	11.3
	3	4	≥256	≥256	128	64	45.3	11.3
	4	<2	≥256	≥256	128	64	32	16
	5	<2	≥256	≥256	128	64	22.6	16
	6	8	≥256	≥256	≥256	64	64	32
	Geometric mean	≤3.0	≥256	≥256	≥144	64	36	16
ceftazidime	1	4	≥256	≥256	64	32	16	5.7
	2	4	≥256	128	64	32	16	5.7
	3	4	≥256	≥256	64	32	16	4
	4	<2	≥256	≥256	64	32	16	4
	5	<2	≥256	128	64	32	16	4
	6	5.7	≥256	≥256	64	32	16	8
	Geometric mean	≤2.7	≥256	≥203	64	32	16	5.1

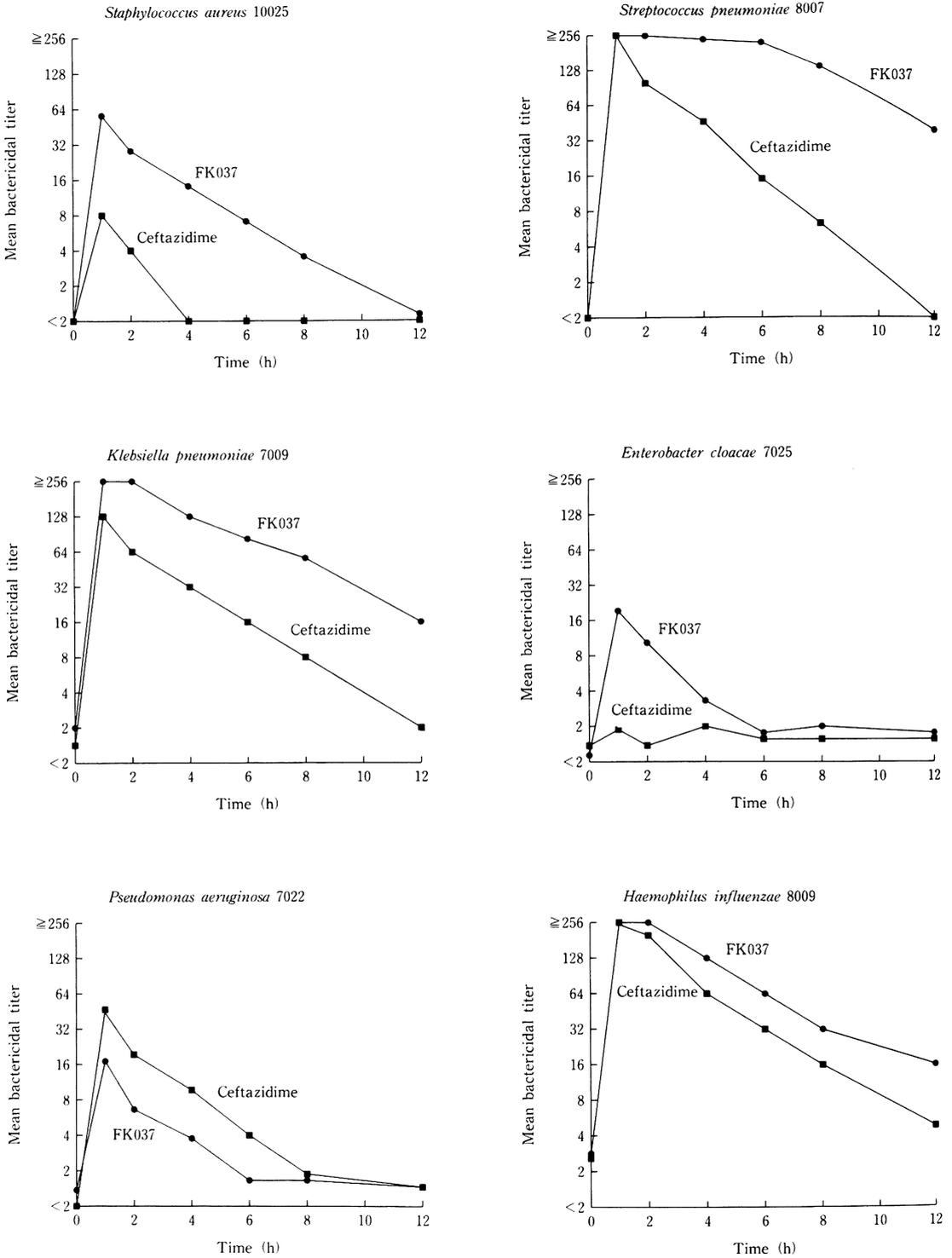


Fig. 4. Mean plasma bactericidal titers of FK037 and ceftazidime in 6 subjects after intravenous infusion of FK037 or ceftazidime Ig.

もピーク時に 57 の値を示し、投与後 8 時間では 3.2 と、8 時間の持続がみられた。*E. cloacae* および *P. aeruginosa* に対してはピーク時でそれぞれ 23 および 18 を示し、投与後 4 時間ではいずれも 3.6 と 4 時間の持続がみられた。また、CAZ との比較では、FK037 の血漿中殺菌価は *P. aeruginosa* に対して CAZ の 1/2 ~ 1/3 であったが、他の 5 菌種に対しては CAZ より高い血漿中殺菌価を示した。

III. 考 察

FK037 の第 I 相試験において今回と同用量の FK037 1 g が 1 時間 infusion 投与されており、その時の C_{max} は $60.0 \pm 8.4 \mu\text{g/ml}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は $163 \pm 24 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、 $T_{1/2}$ は $2.27 \pm 0.20 \text{ h}$ であった⁵⁾。さらに別途、腎排泄機序の検討のため FK037 1 g が 1 時間 infusion 投与された時の C_{max} は $67.5 \pm 11.5 \mu\text{g/ml}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は $170 \pm 42 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、 $T_{1/2}$ は $2.10 \pm 0.21 \text{ h}$ であった⁹⁾。いずれの試験においても、今回のパラメータ値 (Table 5) とほぼ同程度の値であり、再現性のある結果が得られた。また、CAZ についても今回の結果と同程度の値が得られている^{10,11)}。

今回、我々は FK037 に類似した幅広い抗菌スペクトラムを持ち、既に有効性および安全性において高い評価が得られ汎用されている CAZ を比較薬剤として選択した。本試験においては、FK037 および CAZ 投与時の体内動態をより精度よく比較検討するため、同一被験者に両薬剤を 2-way crossover 法でそれぞれ 1 g 静脈内 infusion 投与した。その結果、 $T_{1/2}$ は CAZ の $1.62 \pm 0.12 \text{ h}$ に比べ FK037 では $2.21 \pm 0.19 \text{ h}$ と、有意に長い値が得られたが、その他の薬物速度論的パラメータに差はなく、両薬剤は類似の体内動態を示すことが認められた。また、FK037 では、CAZ に比べて MBC が優れるか同等の菌種に対して血漿中殺菌価は高く推移し、さらに CAZ より長い $T_{1/2}$ を反映して持続する傾向がみられ、血漿中殺菌価は血漿中濃度と MBC を反映した結果が得られた。従って、これらの菌種に対しては FK037 は CAZ と同等かそれ以上の

臨床効果を示すと予想される。

以上、FK037 および CAZ の体内動態は類似していたが、 $T_{1/2}$ は FK037 の方が長く、血漿中殺菌価もより持続した。また、血漿中殺菌価は血漿中濃度と MBC を反映することが確認された。

文 献

- 1) Mine Y, et al: *In vitro* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. J Antibiot 46: 71~87, 1993
- 2) 東 康之, 宮崎修一, 金子康子, 山口恵三, 五島瑛智子: 新しい注射用セフェム剤 FK037 の細菌学的評価。Chemotherapy 41: 841~858, 1993
- 3) Mine Y, et al: *In vivo* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. J Antibiot 46: 88~98, 1993
- 4) Mine Y, et al: Excellent activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant staphylococci. J Antibiot 46: 99~119, 1993
- 5) 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 小原正雄, 坂本 博, 寺川雅人: FK037 の第 I 相臨床試験。Chemotherapy 42 (S-3): 72~113, 1994
- 6) Gibaldi M, Perrier D: Pharmacokinetics. Ed 2. New York and Basel, Marcel Dekker Inc, 1982
- 7) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents. NCCLS Document M 26-P, Vol. 7, No. 2, Villanova, 1987
- 8) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methodology for the serum bactericidal test. NCCLS Document M21-P, Vol. 7, No. 1, Villanova, 1987
- 9) 柴 孝也, 酒井 紀, 小原正雄, 坂本 博, 寺川雅人: FK037 の体内動態に及ぼす probenecid の影響。Chemotherapy 42 (S-3): 129~139, 1994
- 10) 齊藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 小田柿栄之輔, 篠原正英, 富沢磨須美, 中山一朗, 佐藤 清: Ceftazidime の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 31 (S-3): 199~210, 1983
- 11) 斎藤 篤, 他: Ceftazidime に関する臨床的研究。Chemotherapy 31 (S-3): 306~321, 1983

Pharmacokinetics and serum bactericidal titers of FK037
and ceftazidime in healthy volunteers

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University
Nishi 5 chome, Kita 12-jo, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

Noboru Nakamichi

The 1st Department of Pharmacology, The Jikei University School of Medicine

Masao Obara, Yuji Watanabe, Hiroshi Sakamoto
and Masato Terakawa

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

The pharmacokinetics and serum bactericidal titers of FK037, a new cephalosporin antibiotic, were compared with ceftazidime (CAZ) in a 2-way crossover design in 6 healthy volunteers. Single 1 g doses of FK037 and CAZ were given intravenously as a 60-min infusion.

Plasma concentrations of FK037 and CAZ decreased in biexponential manner after the end of infusion. Urinary recoveries of FK037 and CAZ within 24 h were 91.9 and 90.9 %, respectively. Compared with CAZ, FK037 had a significantly longer elimination half-life (2.21 versus 1.62 h, $p < 0.01$), resulting in higher plasma concentrations of FK037 at 12 h after dosing (1.11 versus 0.40 $\mu\text{g/ml}$). No significant differences were observed in C_{max} , AUC, total clearance, renal clearance, volume of distribution at steady state or protein binding.

The mean serum bactericidal titers of FK037 against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, which lasted more than 8 h after dosing, were higher than 57 at the peak, and against *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas aeruginosa* were higher than 18 at the peak. Compared with CAZ, FK037 showed higher serum bactericidal titers against above 5 strains except *P. aeruginosa*, which reflected both plasma concentrations and MBC of FK037 and CAZ.