

Cefotiam (SCE-963) の体内動態および臨床効果

齋藤 玲・加藤康道・石川清文・上村裕樹・小田柿栄之輔

北海道大学医学部第二内科学教室

富 沢 磨 須 美

札幌北辰病院内科

中 山 一 朗

札幌鉄道病院内科

木 下 与 四 男

札幌通信病院内科

松 井 克 彦

滝川市立病院内科

Cefotiam (CTM, SCE-963) は武田薬品中央研究所で開発された cephalosporin 系抗生物質である。本剤は, cephalosporin 核の 7 位側鎖に, aminothiazole 環を有し, 3 位側鎖には tetrazole 環を有する, 全く新規の cephalosporin 剤である。その抗菌力は, 既存の Cephalothin, Cephaloridine, Cefazolin などと比し, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* などに対し, 数倍の抗菌力を有し, さらに *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, indole 陽性 *Proteus* などにも, 抗菌スペクトルを拡大している¹⁾。この優れた抗菌力を有する CTM について, 体内動態と感染症患者に対する臨床成績について, 検討を行ったので報告する。

方 法

1) 体内動態

a) 6名の健康男子 volunteer (年齢20~26歳), 平均22歳, 体重58~78 kg, 平均65.8 kg) に, 皮内反応陰性を確かめて後, CTM 500 mg を10 ml の生理食塩液に溶解し, 3分間で静注し, 血中濃度および尿中排泄の推移をみた。得られた血中濃度の結果より, 最小自乗法により, 血中半減時間を算出した。また採血各検体について, GOT および GPT の測定を行った。

b) 3名の女子感染症患者 (1. 80歳, 40 kg, 2. 65歳, 42 kg, 3. 59歳, 50 kg) に, CTM 500 mg を静注し, 血中濃度, 血中半減時間, 尿中排泄をみた。なお, これらの患者は, 腎機能の軽度の低下をみている。

c) 採取各検体の薬剤濃度測定は, *Proteus mirabilis* ATCC 21100株を用いる薄層平板カップ法, またはディ

スク法によって行った。本菌は, trypticase soy 寒天培地に, 一昼夜培養後, 注射用蒸留水に懸濁したものをを用い, 基層培地は DST 寒天培地 (pH 7.4) を用いた。標準曲線は, 血清はヒト血清, 尿は pH 7.0 磷酸緩衝液を用いた。なお尿は, この緩衝液で10倍以上に希釈して測定を行った。

2) 臨床成績

北大第二内科および関連施設における内科的感染症に対して, CTM を投与し, その臨床効果を検討した。投与量, 投与方法は, 1日1~4g を, 2~3回に分け症例によって, 筋注, 静注, 点滴静注などの方法によって投与された。投与期間は7日間を原則としたが, それより長期間の使用も行った。効果判定は, 細菌学的効果と, 臨床効果に別けて検討した。細菌学的効果については, 薬剤投与前後における細菌学的検査により, 菌消失, 再排菌を伴った菌消失, 菌減少, 菌不変, 菌交代症などの判定を行った。喀痰, 胆汁, 尿などより得られた分離菌については, Cefazolin のディスク感受性を調べ, 参考とした。分離菌には, 起炎菌と決定し得ないものも含まれている。特に, 喀痰においては, 不明なものが多いが, 喀痰の喀出がなくなったものについては, 菌消失として, 取り扱った。臨床効果については, 薬剤投与開始時の臨床症状の改善の程度と, 細菌学的効果も含めて, 主治医の判断によって, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で判定した。本剤による臨床検査値に対する影響をみるため, 投与前後において, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 白血球数, 血小板数, GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine などについて, 検査を

Table 1 Serum concentrations and half-lives ($t_{1/2}$) of CTM following 500 mg intravenous administration in 6 healthy male volunteers

Case	Age	B.W. (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)							$t_{1/2}$ (hr.)
			Before	15 min	30 min	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	
1	20	62	—	32.0	13.5	5.7	1.6	0.3	0.18	0.79
2	20	65	—	21.5	10.5	4.1	1.5	0.25	0.12	0.79
3	22	60	—	27.5	13.0	4.1	1.7	0.35	0.1	0.72
4	21	72	—	27.0	12.5	4.1	1.7	0.46	0.1	0.74
5	23	58	—	22.5	11.0	4.5	1.3	0.29	<0.1	0.68
6	26	78	—	21.0	9.5	3.8	0.9	0.15	<0.1	0.60
Mean	22	65.8	—	25.3	11.7	4.4	1.45	0.3	0.12	0.72

Table 2 GOT and GPT value in serum of 6 healthy male volunteers administered 500 mg of CTM intravenously

		Before	15 min	30 min	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
1	GOT	28	26	24	23	24	24	24
	GPT	13	13	12	11	10	11	13
2	GOT	22	22	20	30	22	20	22
	GPT	15	16	12	12	14	13	12
3	GOT	25	26	34	24	27	28	24
	GPT	12	18	19	19	17	17	15
4	GOT	26	26	23	22	24	23	23
	GPT	16	19	19	17	17	19	14
5	GOT	22	20	17	16	19	18	18
	GPT	16	13	13	14	15	13	12
6	GOT	28	28	30	28	26	27	28
	GPT	12	20	19	19	20	27	24

行った。

結 果

1) 体内動態

a) 6名の健康男子 volunteer に CTM 500 mg 静注後の血中濃度と血中半減時間について Table 1 に示した。静注後15分で、21.0~32.0 $\mu\text{g/ml}$ で、平均25.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。以後漸減し、平均値では、30分11.7 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間4.4、2時間1.45、4時間0.3であった。6時間では、測定限界値 (0.1 $\mu\text{g/ml}$) 以下のものもあった。血中半減時間は、0.6~0.79時間で、平均0.72時間であった。なおこの各時点における血清の GOT, GPT の測定値を Table 2 に示した。すべて正常範囲内であった。尿中排泄については、Table 3 にまとめて示した。尿中濃度は尿量に影響されるが、0~2時間で高い濃度を示し、600~3,800 $\mu\text{g/ml}$ であった。この間の排泄率は、73.5%であった。その後、排泄は急減し

ており、6時間までの合計では、71.6~89.2%で、平均78.8%であった。尿中への排泄は極めて速く、2時間までにその90%以上のものが排泄された。

b) 患者3名についての成績は Table 4 に示した。年齢、体重、腎機能に差があり、平均を求められないが、血中濃度は、15分で38.0~125.0 $\mu\text{g/ml}$ という高い値を示した。以後減少し、6時間でも0.6~1.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中半減時間は、1.03~1.15時間であり、延長傾向を示した。尿中排泄率は、6時間までで、症例1で79.5%、症例2で41.6%であった。症例2は低い値であった。症例3は、測定時、薬剤濃度を殆ど検出することができなかった。この尿は、強いアルカリ性を示し、保存中に薬剤が不活性化、または破壊されたものと考えた。

2) 臨床成績

呼吸器感染症14例 (肺炎3例、急性気管支炎5例、慢性気管支炎2例、細気管支炎3例、急性扁桃炎1例)、

Table 3 Urinary excretion of CTM following 500 mg intravenous administration in 6 healthy male volunteers

Case	Time (hr.)	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	0 ~ 6 mg (%)
1	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,300	185	40	389.0 (77.8)
	Urine volume (ml)	155	140	165	
	Recovery (mg)	356.5	25.9	6.6	
2	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	650	140	30	385.35 (77.1)
	Urine volume (ml)	560	115	175	
	Recovery (mg)	364.0	16.1	5.25	
3	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2,100	27	31	357.83 (71.6)
	Urine volume (ml)	160	665	125	
	Recovery (mg)	336.0	17.955	3.875	
4	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	3,800	200	38	445.99 (89.2)
	Urine volume (ml)	110	120	105	
	Recovery (mg)	418.0	24.0	3.99	
5	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	600	59	20	401.43 (80.3)
	Urine volume (ml)	625	370	230	
	Recovery (mg)	375.0	21.83	4.6	
6	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	830	45	18	385.43 (77.1)
	Urine volume (ml)	430	520	285	
	Recovery (mg)	356.9	23.4	5.13	
Mean	Recovery (mg) (Recovery rate %)	367.7 (73.5)	21.5 (4.3)	4.9 (1.0)	394.2 (78.8)

Table 4 Serum concentrations, half-lives ($t_{1/2}$) and urinary recoveries of CTM following 500 mg intravenous administration in 3 patients with infections

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)						$t_{1/2}$ (hr.)	Urinary recovery (%)
				15 min	30 min	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.		0 ~ 6 hr.
1	80	f	40	45.0	22.5	13.5	9.6	2.9	1.0	1.15	79.5
2	65	f	42	38.0	22.0	12.0	9.0	2.1	0.6	1.03	41.6
3	59	f	50	125.0	45.0	31.0	19.5	6.0	1.8	1.08	?

急性胆嚢炎5例，尿路感染症15例，(急性膀胱炎4例，慢性膀胱炎6例，急性腎盂炎1例，急性腎盂腎炎3例，慢性腎盂腎炎1例)の計34例について検討を行った。これらの症例についての概要を Table 5 に示した。なお，症例の1~2，11~12，28~29は同一症例ではあるが，3ヵ月以上の間隔をおいての使用であり，それぞれ1症例としてあつた。症例は男12例，女22例で，年齢は21~84歳であった。高齢者が多く，高血圧，糖尿病などの基礎疾患をもつものが多かった。投与量は1日1.0 g (0.5×2，1.0×1) 8例，1.5 g (0.5×3) 1例，2.0 g

(1.0×2) 21例，3.0 g (1.0×3) 3例，4.0 g (2.0×2) 1例であった。投与期間は7~16日間であり，7日間が20例であった。筋注4例，静注4例，点滴静注26例であった。

疾患別の臨床効果を Table 6 に示した。呼吸器感染症の14例では，著効3例，有効6例，やや有効4例，無効1例であった。無効の1例は，症例8の急性気管支炎で，喀痰中の *S. pneumoniae* は消失したが，9日間の投与でも，発熱，咳嗽などの臨床症状が改善しなかったものである。急性胆嚢炎の5例は全例有効であつた。

Table 5-a Summary of 34 cases treated with CTM (Respiratory tract infections and biliary tract infections)

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Organisms isolated (CEZ disc)	CTM			Responses		Remarks
								Dose (g)	Days	Route	Bacteriological	Clinical	
1	T. S.	83	f	37	Pneumonia	Apoplexy	<i>Klebsiella</i> (CER #)	1 × 2	10	d.i.	Persistence	Fair	GOT 31-44-31
2	T. S.	84	f	34	"	Apoplexy	<i>Cloaca</i> (CER +) <i>Enterococcus</i> (CER #)	1 × 3	16	d.i.	Superinfection	Fair	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>
3	S. K.	54	f	56	"	Diabetes mellitus	<i>H. influenzae</i>	1 × 2	14	d.i.	Cure	Excellent	
4	Y. W.	76	f	48	Bronchitis acuta	Hypertension Osteoporosis	<i>α-Streptococcus</i>	1 × 2	8	d.i.	Cure	Good	
5	H. H.	61	m	58	"	Hypertension l-Hemiplegia	<i>Pseudomonas</i> group	1 × 2	13	d.i.	Cure	Excellent	
6	S. M.	64	m	56	"	Hypertension Subarachnoidal bleeding	<i>S. pneumoniae</i> (##)	1 × 2	7	d.i.	Cure	Good	15-40-12 100-33-33
7	K. I.	56	f	47	"	Diabetes mellitus	<i>H. parainfluenzae</i> (-)	1 × 2	7	d.i.	Cure	Good	
8	S. N.	75	f	62	"	Hypertension Coronary insufficiency Rheumatoid arthritis	<i>S. pneumoniae</i> (##)	1 × 2	9	d.i.	Cure	Poor	
9	S. T.	58	m	60	Bronchitis chronica	Hypertension	<i>S. aureus</i> (##)	0.5 × 3	8	i.v.	Cure	Good	
10	S. I.	53	m	65	"		<i>E. coli</i> (-)	1 × 2	7	d.i.	Persistence	Fair	
11	K. A.	68	m	70	Bronchiolitis	Mitral insufficiency	Normal flora	1 × 2	14	d.i.	Cure	Excellent	GOT 23-45-35
12	K. A.	69	m	74	"	Mitral insufficiency	Normal flora	1 × 3	10	d.i.	Cure	Good	201 100-33-33
13	K. A.	61	m	63	"		Normal flora	1 × 2	12	d.i.	Persistence	Fair	100-33-33
14	K. K.	25	f	57	Tonsillitis acuta		<i>α-Streptococcus</i> (##)	0.5 × 2	7	i.m.	Cure	Good	ASLO 5,120 u
15	S. I.	22	m	56	Cholecystitis acuta	Cholelithiasis	<i>E. coli</i> (##)	1 × 3	10	d.i.	Cure	Good	
16	H. N.	49	m	75	"	Cholelithiasis	<i>E. coli</i> (##)	1 × 2	10	d.i.	Cure	Good	
17	R. M.	65	f	51	"	Diabetes mellitus Hypertension	<i>E. coli</i> (##)	2 × 2	7	d.i.	Decreased	Good	
18	Y. K.	55	m	68	"		<i>E. coli</i> (##)	1 × 2	10	d.i.	Cure	Good	
19	K. T.	60	f	44	"	Diabetes mellitus Hypertension	<i>Klebsiella</i> (##) <i>E. coli</i> (##)	1 × 2	7	d.i.	Decreased	Good	100-33-33

Table 5-b Summary of 34 cases treated with CTM (Urinary tract infections)

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Organisms isolated (CEZ disc)	CTM			Responses		Remarks
								Dose (g)	Days	Route	Bacteriolo- gical	Clinical	
20	K. K.	70	f	58	Cystitis acuta	Hypertension	<i>E. coli</i> (##) <i>Klebsiella</i> (##)	1 × 2	7	d.i.	Cure	Excellent	
21	T. N.	73	m	60	"	Diabetes mellitus Hypertension	<i>P. morganii</i> (-) <i>Enterococcus</i> (##)	1 × 2	7	d.i.	Cure	Excellent	
22	M. S.	69	f	50	"	Hypertension	<i>Cloaca</i> (-)	0.5 × 2	7	i.m.	Cure	Excellent	
23	N. T.	65	f	41	"	Chronic hepatitis	<i>E. coli</i> (##)	0.5 × 2	7	i.v.	Cure	Good	
24	Y. T.	63	f	51	Cystitis chronica	Diabetes mellitus Hypertension	<i>Enterococcus</i> (##)	1 × 2	7	d.i.	Cure with relapse	Good	After 4th day <i>Enterococcus</i> GOT 23-27-51-29
25	H. M.	70	m	54	" (cathet)	Diabetes mellitus Hypertension	<i>Serratia</i> (##)	0.5 × 2	7	i.m.	Super- infection	Poor	<i>P. morganii</i> (-) <i>Pseud.</i> <i>aeruginosa</i> (-)
26	T. I.	58	f	50	" (cathet)	Apoplexy Diabetes mellitus	<i>Serratia</i> (-) <i>P. mirabilis</i> (-)	0.5 × 2	7	i.v.	Decreased	Fair	
27	K. K.	71	f	51	"	Neurogenic bladder Diabetes mellitus	<i>P. vulgaris</i> (-) <i>Enterococcus</i> (##)	1 × 2	7	d.i.	Cure with relapse	Good	After 3rd day <i>Enterococcus</i>
28	Y. Y.	80	f	40	"	Neurogenic bladder Cerebral thrombosis	<i>E. coli</i> (##) <i>Citrobacter</i> (##)	0.5 × 2	7	i.v.	Cure	Excellent	
29	Y. Y.	81	f	41	"	Neurogenic bladder Cerebral thrombosis	<i>E. coli</i> (##)	0.5 × 2	7	i.m.	Cure with relapse	Fair	After 6th day <i>E. coli</i>
30	K. I.	35	f	45	Pyelitis acuta		<i>E. coli</i> (##)	1 × 2	7	d.i.	Cure	Excellent	GOT 23-43-22 GPT 18-43-15
31	K. N.	38	f	45	Pyelonephritis acuta		<i>E. coli</i> (##)	1 × 2	7	d.i.	Cure	Good	
32	A. K.	21	f	49	"		<i>E. coli</i> (##)	1 × 2	7	d.i.	Cure	Good	
33	J. I.	21	f	44	"		<i>E. coli</i> (##)	1 × 1	7	d.i.	Cure	Excellent	
34	F. T.	56	f	48	Pyelonephritis chronica	γ-Hydronephrosis	<i>E. coli</i> (##)	1 × 2	14	d.i.	Cure	Good	

Table 6 Clinical responses to CTM treatment by diseases

Diseases	No. of cases	Clinical responses			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<u>Respiratory tract infections</u>	<u>14</u>	<u>3</u>	<u>6</u>	<u>4</u>	<u>1</u>
Pneumonia	3	1		2	
Bronchitis acuta	5	1	3		1
Bronchitis chronica	2		1	1	
Bronchiolitis	3	1	1	1	
Tonsillitis acuta	1		1		
<u>Cholecystitis acuta</u>	<u>5</u>		<u>5</u>		
<u>Urinary tract infections</u>	<u>15</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
Cystitis acuta	4	3	1		
Cystitis chronica	6	1	2	2	1
Pyelitis acuta	1	1			
Pyelonephritis acuta	3	1	2		
Pyelonephritis chronica	1		1		
Total	34	9	17	6	2
		76.5%			

Table 7 Bacteriological responses to CTM treatment by diseases

Diseases	No. of cases	Bacteriological responses				
		Cure	Cure with relapse	Decreased	Persistence	Super-infection
<u>Respiratory tract infections</u>	<u>14</u>	<u>10</u>			<u>3</u>	<u>1</u>
Pneumonia	3	1			1	1
Bronchitis acuta	5	5				
Bronchitis chronica	2	1			1	
Bronchiolitis	3	2			1	
Tonsillitis acuta	1	1				
<u>Cholecystitis acuta</u>	<u>5</u>	<u>3</u>		<u>2</u>		
<u>Urinary tract infections</u>	<u>15</u>	<u>10</u>	<u>3</u>	<u>1</u>		<u>1</u>
Cystitis acuta	4	4				
Cystitis chronica	6	1	3	1		1
Pyelitis acuta	1	1				
Pyelonephritis acuta	3	3				
Pyelonephritis chronica	1	1				
Total	34	23 (67.6%)	3	3	3	2

た。尿路感染症の15例は、著効6例、有効6例、やや有効2例、無効1例であった。やや有効、無効の3例は、いずれも慢性膀胱炎の例で、膀胱機能障害をもった難治性のものであった。全例34例で著効9例、有効17例で、有効率は76.5%であった。

疾患別にみた細菌学的効果を Table 7 に示した。呼吸器感染症の14例では、菌消失10例、菌不変3例、菌交代1例であった。急性胆嚢炎の5例では、菌消失3例、

菌減少2例であった。尿路感染症の15例では、菌消失10例、菌消失後の再排泄3例、菌減少1例、菌交代1例であった。再排菌、菌不変、菌交代のみられた症例は、いずれも慢性の疾患であった。全例34例中、菌消失したものが23例で、菌消失率は67.6%であった。

分離菌別の細菌学的効果をまとめたのを Table 8 に示した。2種以上の菌が分離されたものは、それぞれの菌で記載している。グラム陽性球菌では、*Enterococcus*

Table 8 Bacteriological responses to CTM treatment by isolated organisms

Organisms	No. of strains	Bacteriological response				
		Cure	Cure with relapse	Decreased	Persistence	Super infection
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2				
<i>α-Streptococcus</i>	1	1				
<i>Enterococcus</i>	4	1	2		1	
<i>Escherichia coli</i>	15	11	1	2	1	
<i>Klebsiella</i>	3	1		1	1	
<i>Proteus</i> spp.	3	2		1		1(<i>E. coli</i>)
<i>Cloaca</i>	2	1				
<i>Citrobacter</i>	1	1				
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1				
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	1				
<i>Serratia</i>	2			1		1(<i>P. morgani</i>) 1(<i>P. aeruginosa</i>)
Total	36	23	3	5	3	2

を除いた他のものは、すべて菌消失をみている。慢性膀胱炎の2例で、*Enterococcus* が分離されたが、いずれも再排菌していた。グラム陰性桿菌は、*E. coli* が主体であり、15例あった。そのうち11例が菌消失であった。他の4例は、急性胆嚢炎の2例が菌減少、慢性膀胱炎例が再排菌、慢性気管支炎例が菌不変であった。*Klebsiella* の3例は、1例のみ菌消失であった。*Haemophilus influenzae*, *Citrobacter* は各1例であったが、ともに菌消失した。

副作用としては特別なものは認められなかった。薬剤の投与前後において検査した臨床成績を Table 9 に示した。GOT, GPT を除いては、全く異常を認めなかった。GOT, GPT は、40単位以下を正常値とすると、投与中、投与後で、その値を越えたものは、症例1, 11, 24, 30で認められた。その変化については、Table 5 の倒考欄に記載した。GOT 上昇3例、GOT, GPT 上昇が1例であった。これからはいずれも43~51単位という軽度の上昇であり、測定上のバラツキもあり、薬剤との因果関係は不明瞭であった。

考案および結語

新しい cephalosporin 系抗生物質の Cefotiam(SCE-963)について、体内動態と臨床成績について、検討を行った。

体内動態は、健康男子 volunteer に500 mg 静注後の血中濃度と尿中排泄をみた。血中濃度は15分で25.3 μg/ml と最高値を示し、以後漸減し、4時間で0.3 μg/ml であった。この値は、他の報告¹⁾と較べて、やや低い値

であった。血中半減時間は、0.72時間であった。この値は Cephalothin, Cephaloridine, Cefazolin に較べると²⁾短かく、体内からの減少が速いものと推察される。尿中排泄率は、6時間で78.8%であったが、0~2時間にその90%以上のものが排泄されており、腎からの排泄が極めて速い薬剤であろう。volunteer の血清について、GOT, GPT の変動をみたが、静注後の変化は認められなかった。患者における体内動態では、高年齢、腎機能異常の影響と思われる、血中濃度の上昇と、血中半減時間の延長が認められた。本剤は、腎が排泄経路の主体であり、腎機能の影響は大きいと考えられた。

臨床成績については、34例の内科的感染症で検討を行った。有効率は76.5%であった。急性胆嚢炎、急性の尿路感染症によい効果を示した。分離菌の細菌学的効果では、*Enterococcus* を除くグラム陽性球菌、*E. coli*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Haemophilus* などによる効果を示した。*Enterococcus* に対しては、感受性が低いためか、効果は少なかった。*Klebsiella* は3例中1例のみで菌消失をみただけで、抗菌力の強さに比し、結果は悪かった。臨床的にも、細菌学的にも、効果の悪かった症例は、慢性難治のものが大部分であり、薬剤効果の判定には、一考を要するものであろう。本剤は胆道感染症によい効果を示したが、それは胆汁移行性がよい³⁾ためであろう。今後、この疾患群に対する効果が、期待されるところである。

副作用に関しては、臨床的に認められるものはなかった。検査成績よりみて、GOT 上昇が3例、GOT, GPT 上昇が1例あったが、いずれも軽度であり、本剤との関

Table 9 Laboratory findings of 34 cases before and after CTM treatment

(11)

No.	Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Platelet ($\times 10^4$)		GOT		GPT		Al-P		BUN(mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	T. S.	392	356	12.3	11.3	36	32	10500	10700		22	31	31	14	19	9	10	14	10	0.7	0.6
2	T. S.	436	394	13.3	12.2	38	34.3	10000	5500			36	25	14	15	6.9	8.0	14	10	0.5	0.4
3	S. K.	418	420					11100	4800			24	18	18	8	6.6	8.0	18	12		
4	Y. W.	417	419	11.8	11.7	34.0	33.4	2800	5900	26.6	27.0	60	11	24	11	7.6	6.6	13	16	1.4	1.5
5	H. H.	445	468	14.0	14.6	37.9	41.1	8900	9400	26	28	38	23	19	24	5.8	8.2	18	17	1.3	1.3
6	S. M.	420	416	12.8	12.6	38	37	7400	5400	18.2	24.9	15	18	13	13	7.9	7.1	18.1	18.4	1.1	0.84
7	K. I.	465	455	13.8	13.6	40.5	40	6700	6300	23.7	16.5	18	22	13	13	9.6	8.0	20.7	16.1	0.97	0.75
8	S. N.	369	370	9.7	9.6	30.7	32	10500	12100	32.2	34.4	26	25	1	6	6.6	5.8	13.2	10.3	1.64	1.06
9	S. T.	497	485	15.2	15			10300	6300			24	26	21	28	6	6	13	10	0.9	0.8
10	S. I.	453		13.0		37.6		11400	7400				17		12		6.9	14	0.8	1.3	
11	K. A.	427	466	13.4	14.2	39	41.2	14000	5100	17		23	35	18	30	12.0	9.3	25	30	1.2	1.0
12	K. A.	398	435	11.8	13.4	34.1	39.2	9700	6400	17											
13	K. A.	468	448	15.1	14.9	44.0	41.4	10100	12000	8.7		26		18	18	8.1		16		0.7	
14	K. K.	465	392	14.2	12.4	44	36	9600	6300	21.8	20.0	16	24	12	26	4.7	4.5	13.2	13.9	0.79	0.82
15	S. I.	502	514	16	16	42	42	22400	8400	18	21	37	18	23	20	6	8	13	10	0.9	0.9
16	H. N.	466	508	14.3	15	40	41	10300	6700	18	21	30	28	44	30	8	7	15	13	0.9	0.8
17	R. M.	419	450	13.2	14.1	40	38	5500	4600	12.8	15.5	34	31	31	26	7.7	6.8	15.3	15.0	0.98	0.90

(2)

No.	Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Platelet ($\times 10^4$)		GOT		GPT		Al-P		BUN(mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
18	Y. K.	478	503	14.0	14.5	43	43	10600	6900	17	20	33	30	37	33	10	7	12	10	1.0	0.9
19	K. T.	406	395	12.8	12.2	40	37	7000	5100	24.8	21.8	37	17	39	7	11.4	5.7	10.9	8.8	0.94	0.51
20	K. K.	411	399	13.4	12.8	39	37	5800	5900	23.9	25	24	18	14	10	10.2	9.6	13.2	10.0	0.60	0.70
21	T. N.	415	408	13.1	13.0	39	38	7100	7200	22.4	22.0	22	21	16	16	6.7	5.5	15.0	17.2	1.12	1.08
22	M. S.	460	460	13.9	13.6	42	42	5900	5400	24.6	27.3	14	19	6	10	8.0	7.1	12.2	10.5	0.73	0.78
23	N. T.	370	315	9.7	8.5	30	28	3400	2800	16.4	12	29	27	10	7	12.2	12.0	14.4	14.0	0.89	0.44
24	Y. T.	435	425	12.8	12.8	39	38	6500	6700	20.3	19.7	23	29	14	25	13.4	10.1	18.3	15.1	1.26	1.16
25	H. M.	383	381	11.4	10.2	37	33	9700	8900	19.2	22.4	59	19	91	22	9.8	8.4	11.8	10.8	0.73	0.93
26	T. I.	386	385	11.9	11.5	36	35	6800	8000	39.6	40.8	18	19	8	9	9.0	5.4	14.5	13.8	0.45	0.50
27	K. K.	420	450	13.0	13.2	39	40	4800	5000	21.8	20.7	31	32	23	25	7.7	7.5	15.0	12.9	1.06	0.79
28	Y. Y.	381	360	11.0	10.6	33	32	6400	4900	24.7	22.3	16	21	3	4	3.7	4.1	10.8	11.7	0.68	0.77
29	Y. Y.	430	410	11.4	10.9	36	33	4300	4100	22.1	24.4	18	23	4	15	8.1	6.9	12.3	11.1	1.05	0.66
30	K. I.	405	401	13.5	13.2	42	41	17000	8800	20.3	18.4	23	43	18	43	6.3	6.7	7.2	10.2	0.57	0.68
31	K. N.	463	480	14.5	14.6	41	42	12100	7900	18	20	10	15	18	27	6	6	17	10	0.9	0.8
32	A. K.	481	465	15	14.7	40	39	11200	6700	21	19	20	25	23	30	5	5	13	10	0.9	0.8
33	J. I.	414	418	16.0	16.2	42	40	10100	4800			18	12	12	8	4.6	5.8	16	10		
34	F. T.	384	410	12.4	14.0	38	40	14200	4000			36	26	18	12	14.0	8.8	22	16		

係も明瞭でなかった。

以上, Cefotiam について体内動態および臨床成績についで検討を行い, 本剤が新しい cephalosporin 製剤として, 特異な位置をしめ, 臨床に使用し得るものと考

える。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム SCE-963. 1978

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EVALUATION ON CEFOTIAM (SCE-963)

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA,

HIROKI UEMURA and EINOSUKE ODAGAKI

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Hokkaido University

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

YOSHIO KINOSHITA

Department of Internal Medicine, Sapporo Teishin Hospital

KATSUHIKO MATSUI

Department of Internal Medicine, Takikawa City Hospital

Cefotiam (SCE-963), a new cephalosporin antibiotic, has been investigated to give the following results.

As to the pharmacokinetics, serum concentrations and urinary recoveries of cefotiam were measured in 6 healthy male volunteers following intravenous administration of 500 mg. The mean serum concentration was 25.3 $\mu\text{g/ml}$ after 15 minutes, 11.7 after 30 minutes, 4.4 after 1 hour and 1.45 after 2 hours, respectively. The mean half life in blood was 0.72 hour. Urinary recovery was 78.8% within 6 hours. The serum concentration and the half life in blood in 3 patients with mild renal impairment was determined following 500 mg of intravenous administration. The serum concentration was higher than normal volunteers and the half life was 1.03 to 1.15 hours.

As to the clinical evaluation, 34 patients with various infections (14 respiratory, 5 biliary and 15 urinary tract infections) were treated with cefotiam in daily doses of 1 to 4 g for 7 to 16 days. Clinical responses were excellent in 9 cases, good in 17, fair in 6 and poor in 2. The effective rate was 76.5%. As for the bacteriological effect, organisms disappeared in 23 of 34 cases, and the rate of disappearance was 67.6%.

No side effect was observed clinically. On the laboratory finding, GOT elevation in 3 cases and both GOT and GPT elevation in 1 case were observed.