

Cefotiam (SCE-963) の基礎的、臨床的研究

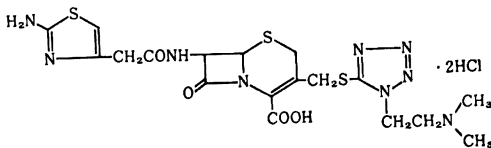
和志田裕人・上田公介・渡辺秀輝

安城更生病院泌尿器科

武田薬品中央研究所において、新たに開発された Cefotiam (CTM, SCE-963) は Fig. 1 の構造式、化学名を有する新しい cephalosporin 系抗生物質である。

本剤はグラム陽性菌およびインドール陽性 *Proteus* を含むグラム陰性菌に抗菌力を有する広域抗菌スペクトラムを示し、特にグラム陰性菌に対する抗菌力は既存のものよりも著しく強いとされている¹⁾。

Fig. 1 1) Chemical structure



2) Chemical name

7β-[2-(2-aminothiazol-4-yl) acetamido]-3-[[[(2-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl] thio] methyl]-ceph-3-em-4-carboxylic acid, dihydrochloride

以下、本剤について行った基礎的、臨床的研究を報告する。

I. 吸収、排泄

1. 血中・尿中濃度測定法

CTM は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を、Cefazolin (CEZ) は *Bacillus subtilis* PCI-219 を試験菌とする薄層カップ法により測定した。

2. 被検対象および投与方法

老人を対象として検討した。

i) One shot 静注

平均年齢63歳の8例について、CTM 500mg を20%ブドウ糖 20ml に溶解し、約1分にて右肘静脈より静注し、静注後5, 30, 60, 120分にて左肘静脈より採血した。また静注後2時間毎に蓄尿し、尿量を測定し、その濃度を測定した。

上記試験終了4日後に CEZ 1000mg を同様の方法で投与し、採血・採尿し、検査に供した。

8例中4例は creatinine clearance (以後 Ccr) 70ml/min 以上の腎機能正常者であり、残りの4例の Ccr はそれぞれ 36.7, 48.7, 55.0, 56.0ml/min であった。

ii) 点滴静注

平均年齢71歳の9例にまず CTM 1000mg を200 ml

の電解質溶液に溶解し2時間で右肘静脈より点滴投与し投与開始後30, 60, 120, 150, 180, 210分にて左肘静脈より採血し、直ちに血清に分離した。また投与開始後2時間毎に蓄尿し、尿量を測定し濃度測定に供した。

上記終了後4日目に CEZ 2000mg について同様の実験を行った。

これらの9例中 Ccr 70ml/min 以上は6例で、残り3例はそれぞれ 34.3, 35.7, 52.7ml/min の Ccr であった。

one shot 静注、点滴投与のいずれも試験中はカテーテルを留置し、closed drainage system で蓄尿し、この system は2時間毎に交換した。

血中濃度半減期は computerized simulation を用いた薬動学的計算法により計算した。

3. 成績

i) One shot 静注

Fig. 2 は Ccr 70ml/min 以上の腎機能正常者群と Ccr がそれ以下の腎機能低下群の血中濃度推移を比較したものである。

Fig. 2 Blood level of CTM and CEZ after intravenous administration of CTM 500mg and CEZ 1000mg
-Comparison between normal renal function group and abnormal function group-
(Serum dilution)

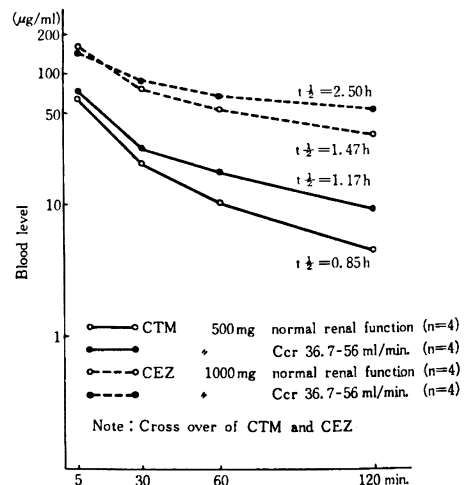


Fig. 3 Excretion in urine of CTM and CEZ after intravenous infusion of CTM 500mg and CEZ 1000mg
-Cross over of 8 cases-

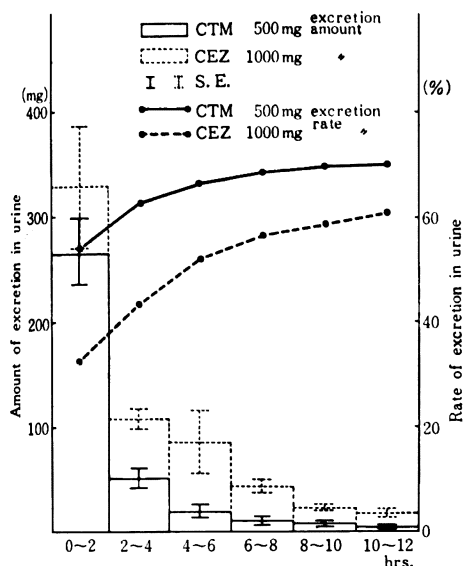
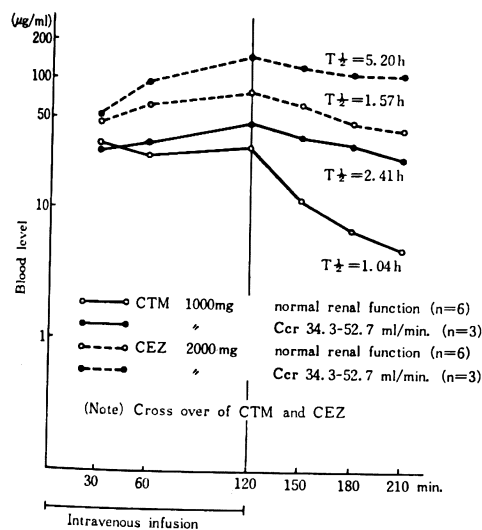


Fig. 4 Blood level of CTM and CEZ in cases of intravenous infusion of CTM 1000mg and CEZ 2000mg
-Comparison between normal renal function group and abnormal function group-
(Serum dilution)



CEZ, CTM 両者共に腎機能低下者群に排泄遅延がみられ、血中濃度半減期は CEZ 1000mg one shot 静注では腎機能正常者群 1.47 時間、低下者群 2.50 時間であり、CTM 500mg one shot 静注ではそれぞれ 0.85,

1.17 時間であった。

Fig. 3 は尿中排泄である。CEZ, CTM 共に静注後 2 時間以内にほとんどが排泄され、投与後 12 時間の尿中回収率は CEZ が 60.3%, CTM が 70.2% であった。

ii) 点滴静注

Fig. 4 は CTM 1000mg 2 時間点滴投与時の血中濃度の推移を腎機能正常者群と腎機能低下者群について CEZ 2000mg との cross over により検討したものである。

CEZ は腎機能正常者群、低下者群ともに点滴終了時に血中濃度は最高値を示し (正常者群; 81.2, 低下者群; 154.4 μg/ml) 血中濃度半減期は正常者群が 1.57 時間に対して、5.20 時間と低下者群が著明に延長していた。

CTM は正常者群では前記の通り投与開始 30 分にて最高値に達したが、低下者群では点滴中は上昇傾向を示し、点滴終了時が最高値を示した。(点滴開始後 30 分; 28.9, 120 分; 47.5 μg/ml), 血中濃度半減期は正常者群 1.04 時間に対して低下者群 2.41 時間と延長していた。

Fig. 5 は尿中排泄を示したものである。

点滴開始 2 時間以内で CTM は 281 mg, CEZ; 333.5 mg, 2~4 時間でそれぞれ 185.2, 319.9 mg と点滴開始 4 時間以内に両者ともに大半が排泄され、12 時間における尿中回収率は CTM; 54.4%, CEZ; 46% であった。

Fig. 5 Excretion in urine of CTM and CEZ after intravenous infusion of CTM 1000mg and CEZ 2000mg
-Cross over of 9 cases-

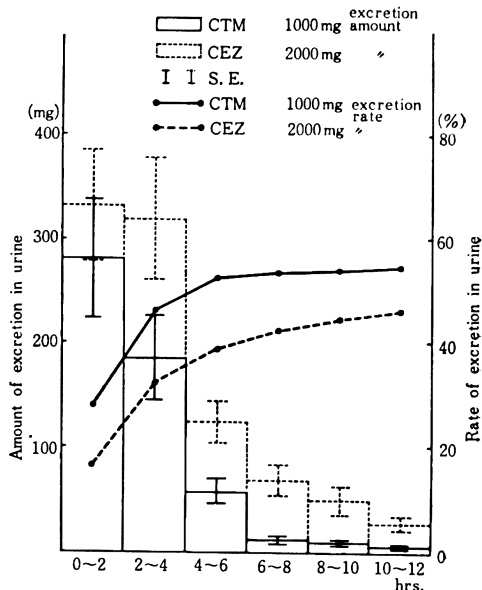


Table 1 Bacteriological Effects

Indwelling catheter	Effect Daily dose	Eliminated		Diminished		Alteration		Unchanged	
		1g	2g	1g	2g	1g	2g	1g	2g
Yes		0	5	0	0	5	1	4	0
No		2	5	0	0	1	2	2	1
Total		2	10	0	0	6	3	6	1
		12		0		9		7	

Table 2 Effects on Various Kinds of Bacteria

	Eliminated		Alteration		Unchanged	
	1g	2g	1g	2g	1g	2g
<i>γ-Streptococcus</i>			1(1)			
<i>S. epidermidis</i>			1(1)			
<i>E. coli</i>		5(1)	2(1)	1	1(1)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	2(1)		1		
<i>P. vulgaris</i>		1(1)				
<i>P. mirabilis</i>		1(1)				
<i>P.morganii</i>				1(1)	1(1)	
<i>P. aeruginosa</i>		1(1)				
<i>S. marcescens</i>					3(2)	1
<i>E. cloacae</i>					1	
<i>Acinetobacter</i>	1			1(1)		
<i>Citrobacter</i>					1(1)	

() case with catheter

Table 3 Total Results

Indwelling catheter	Excellent		Good		Poor	
	1g	2g	1g	2g	1g	2g
Yes	0	2	0	1	6	2
No	2	3	0	2	3	2
Total	2	5	0	3	9	4
	7		3		13	

Table 4 Effect on Each Disease

		Excellent		Good		Poor	
		1g	2g	1g	2g	1g	2g
Complicated	Simple pyelonephritis		2				
	Lower urinary tract infection	1	1	0	2	5	2
	Pyelonephritis	1	2	0	1	4	2
Total		2	5	0	3	9	4
		7		3		13	

Table 5 Results of clinical trial

No	Age	Sex	Disease	Catheter	Route	Daily dose (g) × Days	Bacteriuria		Pyuria		Clinical effect	Side effect
							Before	After	Before	After		
1	67	m	Complicated Lower UTI	—	IV	1g × 5	<i>Acinetobacter</i> (10 ⁷)	—	++	—	Excellent	—
2	67	m	Complicated Lower UTI	+	IV	1g × 5	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	<i>Acinetobacter</i> (10 ⁷)	+	+	Poor	—
3	80	m	Complicated Lower UTI	+	IV	1g × 11	<i>Acinetobacter</i> (10 ⁷) <i>γ-Strept. S. epidermidis</i>	<i>P. aerog.</i> (10 ⁷)	##	##	Poor	—
4	37	m	Complicated Pyelonephritis	—	IV	1g × 5	<i>Klebsiella</i> (10 ⁷)	—	++	—	Excellent	—
5	65	m	Complicated Lower UTI	—	IV	1g × 7	<i>S. marces.</i> (10 ⁷)	<i>S. marces.</i> (10 ⁷)	+	+	Poor	—
6	70	m	Complicated Lower UTI	—	IV	1g × 8	<i>E. cloacae</i> (10 ⁷)	<i>E. cloacae</i> (10 ⁷)	##	##	Poor	—
7	74	m	Complicated Lower UTI	+	IV	1g × 8	<i>S. marces. Citrobacter</i>	<i>S. marces.</i> (10 ⁷)	##	##	Poor	—
8	16	m	Complicated Pyelonephritis	—	IV	1g × 8	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	<i>P. aerog.</i> (10 ⁷)	##	##	Poor	—
9	52	m	Complicated Pyelonephritis	+	V	1g × 13	<i>S. marces.</i> (10 ⁷)	<i>S. marces. P. aerog.</i>	##	##	Poor	—
10	55	m	Complicated Pyelonephritis	+	IV	1g × 9	<i>P. morganii</i> (10 ⁷)	<i>P. aerog.</i> (10 ⁷)	##	##	Poor	—
11	18	m	Complicated Pyelonephritis	+	IV	1g × 7	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	<i>E. coli</i> (10 ⁶) <i>P. aerog.</i>	##	##	Poor	—
12	75	m	Complicated Lower UTI	—	IV	2g × 5	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁵)	<i>P. aerog. S. faec.</i>	##	+	Good	—
13	45	f	Simple Pyelonephritis	—	IV	2g × 5	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	<i>S. faec.</i> (10 ³)	++	—	Excellent	—
14	65	m	Complicated Pyelonephritis	+	IV	2g × 5	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	—	##	—	Excellent	—
15	75	m	Complicated Pyelonephritis	+	IV	2g × 4	<i>Acinetobacter</i> (10 ⁷)	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁴)	##	##	Poor	—
16	76	m	Complicated Cystitis	+	IV	2g × 5	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁷)	—	##	—	Excellent	—
17	20	f	Complicated Pyelonephritis	—	IV	2g × 5	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁵)	—	+	—	Excellent	—
18	62	f	Complicated Pyelonephritis	—	IV	2g × 3	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> (10 ⁷)	<i>Yeast</i> (10 ³)	##	+	Poor	—
19	73	m	Complicated Lower UTI	+	IV	2g × 3	<i>P. vulgaris</i> <i>P. aerog.</i> (10 ⁷)	—	##	+	Good	—
20	66	m	Complicated Lower UTI	—	IV	2g × 5	<i>S. marces.</i> (10 ⁷)	<i>S. marces.</i> (10 ⁶)	##	+	Poor	—
21	34	f	Simple Pyelonephritis	—	IV	2g × 7	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	—	##	—	Excellent	—
22	67	m	Complicated Pyelonephritis	—	DIV	2g × 5	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	<i>P. aerog.</i> (10 ⁷)	##	—	Good	—
23	39	m	Complicated Lower UTI	+	DIV	2g × 7	<i>P. morganii</i> (10 ⁷)	<i>P. vulgaris</i> (10 ⁵)	##	##	Poor	—

Table 6 Laboratory Findings of CTM

No	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb (g/dl)		Ht (%)		platelet ($\times 10^4$)		GOT (u)		GPT (u)		AL-P		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	357	393	5700	6000	11.3	12.5	34.2	37.7	29.3	24.4	40	22	40	16			19	21	1.4	1.4
3	422	414	9200	8200	12.7	12.7	38.4	37.9	34.6	26.5	20	32	16	24	54	52	25	20	1.5	1.1
5	390	390	6200	6600	11.8	11.6	36.2	35.4	35.9	26.5	26	35	20	24			16	14	1.2	0.6
6	408	408	7700	7600	12.7	12.7	38.1	37.5	26.1	26.5	38	19	54	19			10	17	0.8	0.9
8	375	382	5400	7000	11.3	13.0	34.3	34.3	29.8	31.0	32	28	26	20			18	17	0.9	0.6
10	350	335	10500	6400	10.4	10.0	34.0	30.2	29.2	24.1	60	73	62	75			12	18		
11	448	457	5900	6500	12.8	13.2	38.5	38.7	40.3	28.3	20	28	34	30			8	6	1.3	0.9
12	351	335	6700	7200	10.9	10.1	34.1	31.7	25.3	24.1	21	20	16	20			15	19	1.0	1.1
13	362	344	11300	9700	10.5	10.2	32.5	30.5	29.7	28.2	13	19	13	28			10	12	0.9	0.9
15	373	317	12500	10200	10.4	9.1	33.5	28.4	30.6	31.1							13	14	0.8	0.9
18	287	320	6900	7100	9.0	10.1	28.6	30.6	28.1	20.1	42	23	46	19			14	9	1.2	1.3
19	371	404	10300	10000	10.3	11.4	32.9	36.5			15	26	22	27			13	13	0.8	1.0
20	447	423	9800	7300	13.8	13.2	42.9	40.4	29.7	30.5	27	25	33	32			8	9	0.9	1.0

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

1977年9月より1978年5月までの間に更生病院泌尿器科に入院した単純性腎盂腎炎2例、複雑性下部尿路感染11例、複雑性腎盂腎炎10例の計23例であり、年齢分布は16歳から80歳平均56歳であった。

尿一般細菌定量培養にて 10^5 コ/ml以上を起因菌と判断し、混合感染は4例に認めた。

11例にはCTM 1回500mgを1日2回、20%糖液20mlに溶解し one shot 静注し、12例には1回1000mgを1日2回とし同様の方法で投与した。投与期間は3日～13日間であった。

効果判定はUTI研究会の基準に従った。

2. 成績

細菌学的効果はTable 1, Table 2に示した。

菌の消失を認めたもの12株、菌交代したもの9株、不変7株であった。1日投与量別にみると、2g/日群（以下2g群）では14株中消失10株（留置カテーテル中5株）、菌交代3株（留置カテーテル中1株）、不変1株であり、1g/日群（以下1g群）では14株中消失2株、菌交代6株、不変6株であった。

菌種別では *E. coli* 9株中消失5株、菌交代3株、不変1株、*Klebsiella pneumoniae* 4株中消失3株、不変1株、*Serratia marcescens* 4株はいずれも不変であった。

Table 3は総合判定を留置カテーテルの有無および1日投与量の差によって検討したものである。カテーテル留置例11例中8例は無効であるがそのうち1g群の6例が含まれていた。カテーテル非留置例12例中5例が無効であり、そのうち3例が1g群であった。

Table 4は各疾患に対する1日投与量による有効性を比較したものである。これで見ると、複雑性尿路感染症では2g群がややよい成績を示す傾向がみられた。

自覚的な副作用および薬剤投与前後に測定した血液生化学検査値（RBC, WBC, Hb, Ht, platelet, GOT, GPT, Al-P, BUN, S-creatinine）の異常は認められなかった（Table 6）。

考 案

CTMの試験管内抗菌力は既存のcephalosporin系抗生剤よりも強力であるのでその臨床効果が期待される新しい抗生物質である¹⁾。

Volunteerの成績よりCTMの主たる排泄経路は腎とされており¹⁾、さらにcephalosporin系抗生物質の

血中濃度とその消退は腎からの排泄により決るとされているが²⁾、今回の成績では同様の傾向を示し、点滴投与では血中濃度は投与開始後の時間においても腎機能低下者群においては高値を示し、血中濃度半減期も延長していた。One shot 静注においても腎機能低下者群の血中濃度半減期は延長していた。

血中濃度半減期についてはCTMはCETとCEZの中間に位置すると考えられた。臨床使用例における細菌学的効果については、試験管内抗菌力とほぼ同様の成績であり、*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては良好な成績であったが、*S. marcescens* には全く無効であった。

本剤の1日投与量については、例数が少ないことおよび背景因子のちがいなどにより、単なる有効率の比較からは困難であるが、使用経験としては1g/日より2g/日の効き方がよく、複雑性尿路感染症には2g/日が必要であろうと考えられた。

ま と め

Cefotiam (SCE-963) について基礎的臨床的検討を加え、次の結論を得た。

1. One shot 静注：腎機能正常者群では投与5分後66μg/ml、以後血中濃度半減期0.85時間で消失した。腎機能低下者群では投与5分後75.3μg/ml、血中濃度半減期1.17時間で消失した。

2. 点滴投与：腎機能正常者群では投与開始30分にてplateau値に達し、点滴中は維持され、血中濃度半減期1.04時間の速度で消失した。腎機能低下者群では投与終了時に最高濃度となり、血中濃度半減期2.41時間の速度で消失した。

3. 尿中回収率は one shot 静注、点滴投与ともに12時間でそれぞれ70.2%、54.4%であった。

4. 尿路感染症に対する使用経験では、23例中10例（44%）が著効ないし有効であった。

5. 副作用および臨床検査値の異常はみとめなかった。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会新薬シンポジウム SCE-963 1978年6月、東京
- 2) DETTL, L., SPRING, P., and HABERSANG, R.: Pharmacokinetics of antibiotics Postgrad. Med. J., 46: 32-35, 1970.

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY OF CEFOTIAM (SCE-963)

HIROHITO WASHIDA, KIMISUKE UEDA and HIDEKI WATANABE

Department of Urology, Anjo Kosei Hospital

Our basic and clinical discussions on cefotiam (SCE-963) have brought us to a conclusion as follows :

1. Single intravenous injection : 5 minutes after the administration, its blood level was $66.0\mu\text{g/ml}$, and was excreted with the half-life of 0.85 hrs. in normal renal function group. Also in insufficient renal function group, the blood level was $75.3\mu\text{g/ml}$ and half-life was 1.17 hrs.
2. Intravenous infusion : In the normal renal function group the blood level reached the plateau in 30 minutes after the initiation of infusion and the level had been maintained during the intravenous infusion. Then it disappeared from the blood with the half-life of 1.04 hrs. In insufficient renal function group, it reached the maximum blood concentration in 2 hrs. after administration, and disappeared with the half-life of 2.41 hrs.
3. The rates of recovery within 12 hrs. were 70.2% in single intravenous injection and 54.4% in intravenous infusion.
4. Twenty-three patients of urinary tract infections were treated with cefotiam and the results obtained was excellent or good in 10 (44%).