

Cefotiam hexetil にかんする基礎的研究

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2内科*

上田 泰

東京慈恵会医科大学

新しく開発された経口用エステル型セフェム系抗生剤の cefotiam hexetil (CTM-HE) について基礎的検討を行い、以下の成績をえた。

臨床分離の *Staphylococcus aureus* に対する cefotiam の抗菌力は、比較対照薬とした cephalixin, cephadroxil, cefaclor のいずれよりもすぐれており、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 50 株中 41 株 (82%) の発育が阻止された。

健康成人男子志願者 6 名に cefotiam hexetil 200 mg を朝食 30 分後に 1 回内服させたときの cefotiam の血中濃度は、内服 1.5 時間後に最高値 1.96 $\mu\text{g/ml}$ を示したのち、0.89 時間の血中半減期をもって低下し、8 時間後には血中から消退した。この際の 8 時間累積尿中回収率は 33.2% であった。Cefotiam hexetil は probenecid との併用により cefotiam の最高血中濃度および血中濃度時間曲線下面積は高値をとり、血中半減期は延長し、8 時間累積尿中回収率は低下したことなどから、cefotiam はヒトにおいて尿細管分泌機序のあることが示唆された。

Key words : Cefotiam hexetil, 抗菌力, 体内動態, 排泄機序

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は武田薬品中央研究所が開発した新しい経口用エステル型セフェム系抗生剤である。本剤は、それ自体では抗菌作用を有しないが、内服後に腸管内で脱エステル化されて cefotiam (CTM) として吸収され、抗菌作用を発揮する¹⁾。

今回、われわれは CTM-HE の抗菌力および吸収・排泄について若干の基礎的検討を行ったので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 対象および測定方法

臨床分離の *Staphylococcus aureus* 50 株に対する CTM の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法により平板希釈法で測定した。すなわち、CTM 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.05 $\mu\text{g/ml}$ までの 2 倍希釈

系列で作成した pH7.2 のハートインフュージョン寒天培地にブイヨン 1 夜培養菌液の原液およびその 100 倍希釈液を 1 白金耳接種し、37°C、24 時間培養後に菌の発育が完全に阻止された最低濃度をもって MIC とした。なお、100 倍希釈液による MIC 測定の際には、cephalexin (CEX), cephadroxil (CDX) ならびに cefaclor (CCL) の MIC も同時に測定し、本剤のそれと比較検討した。

2. 成 績

S. aureus に対する CTM の MIC におよぼす接種菌量の影響は Fig. 1 のとおりである。100 倍希釈液接種時の MIC は、原液接種時にくらべて若干小さな MIC 分布を示した。

100 倍希釈液接種で行った CEX, CDX, CCL の MIC との比較は Fig. 2 のとおりである。CTM の

* 〒105 東京都港区西新橋 3-19-18

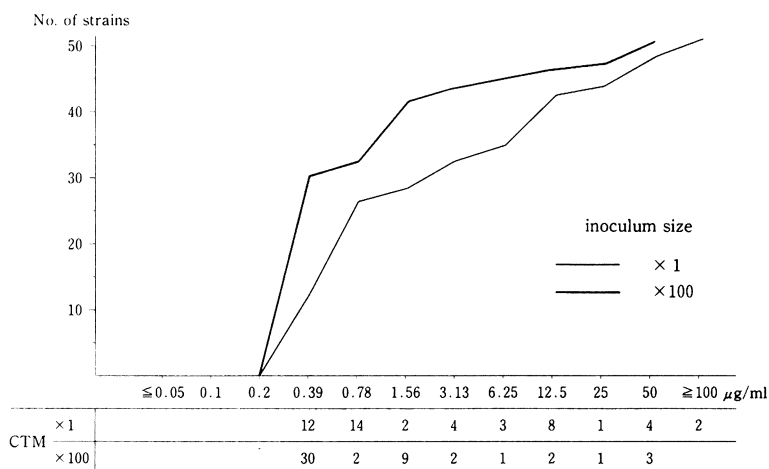


Fig. 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to cefotiam (CTM)

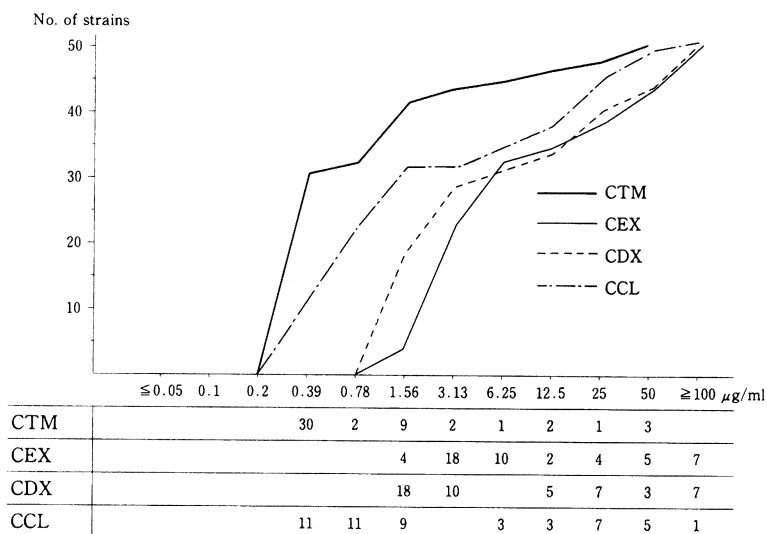


Fig. 2 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to cefotiam (CTM), cephalixin (CEX), cephadroxil (CDX) and cefaclor (CCL)

MIC 分布は 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$, ピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 50 株中 41 株 (82%) の発育が阻止された。これに対して比較対照薬の MIC 分布は, CEX で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ (ピーク: 3.13 $\mu\text{g/ml}$), CDX で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ (ピーク: 1.56 $\mu\text{g/ml}$), CCL で 0.39 $\mu\text{g/ml}$ ~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ (ピーク: 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$) であり, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で *S. aureus* の発育を阻止したものは, それぞれ 4 株 (8%), 18 株 (36%), 31 株 (62%) であった。

CTM と CEX, CDX, CCL の MIC との相関は Fig. 3 のとおりで, CTM の MIC が 2 段階以上すぐれていたのは, CEX および CDX との比較では 46 株, CCL との比較では 24 株であった。

II. 吸収・排泄

1. 対象および測定方法

健康成人男子志願者 6 名 (Table 1) を対象に, CTM-HE 200 mg を朝食終了 30 分後に内服させた

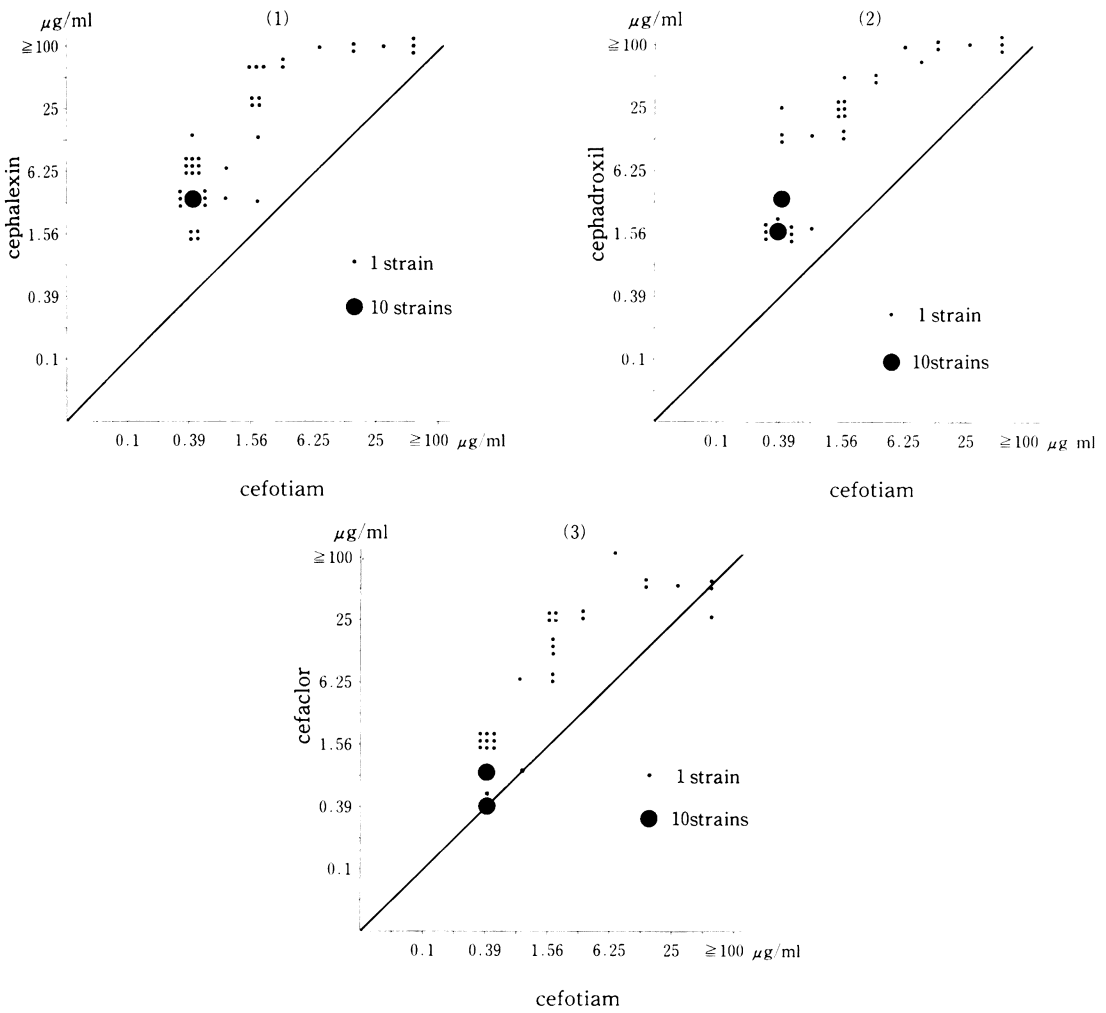


Fig. 3 Correlogram of MICs between cefotiam and cephalixin, cephadroxil and cefaclor (*Staphylococcus aureus* 50 strains)

Table 1 Physical characteristics of healthy volunteers

Cases	Sex	Age (yrs)	Height (cm)	Body weight (kg)
H.A.	M	22	179	68
M.A.	M	20	169	60
Y.Y.	M	22	180	72
M.T.	M	22	165	60
T.H.	M	22	169	65
N.I.	M	22	169	60
Mean \pm S.D.		21.7 \pm 0.8	171.8 \pm 6.2	64.2 \pm 5.1

Table 2 Influence of probenecid on serum levels of cefotiam following a 200 mg oral dose of cefotiam hexetil in 6 healthy volunteers by the cross-over method

Drug	Cases	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)								
		0	1/2	1	1½	2	3	4	6	8 h
Cefotiam hexetil alone	H.A.	0	0.0	0.4	0.8	1.1	1.5	0.9	0.3	0.0
	M.A.	0	1.2	2.1	2.1	1.9	1.0	0.5	0.2	0.0
	Y.Y.	0	0.6	1.5	2.1	1.7	0.9	0.5	0.1	0.0
	M.T.	0	0.8	1.8	2.8	2.0	0.9	0.4	0.1	0.0
	T.H.	0	1.0	2.2	1.9	1.4	0.5	0.3	0.0	0.0
	N.I.	0	1.5	3.1	2.2	1.4	0.5	0.2	0.0	0.0
	Mean ± S.D.			0.85 ±0.52	1.83 ±0.91	1.96 ±0.67	1.58 ±0.34	0.87 ±0.35	0.45 ±0.22	0.11 ±0.12
Cefotiam hexetil with probenecid	H.A.	0	0.4	2.0	3.1	3.2	2.3	1.5	0.6	0.3
	M.A.	0	0.0	0.1	1.2	3.3	4.1	2.7	0.9	0.4
	Y.Y.	0	1.1	3.4	4.2	3.9	2.1	1.3	0.4	0.2
	M.T.	0	0.1	0.6	0.7	1.7	4.2	2.7	0.9	0.4
	T.H.	0	0.1	0.2	1.6	4.2	3.4	1.8	0.5	0.2
	N.I.	0	1.5	3.3	4.4	4.2	2.7	1.4	0.5	0.3
	Mean ± S.D.			0.52 ±0.62	1.58 ±1.52	2.51 ±1.58	3.41 ±0.94	3.13 ±0.92	1.88 ±0.64	0.63 ±0.22

ときの CTM としての血中濃度および尿中排泄を検討した。血中濃度は CTM-HE 内服後 30 分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 時間に採血して測定に供した。また同時に本剤内服後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間ごとの尿中濃度を測定し, その値に各時間帯での尿量を乗じてそれぞれの尿中排泄量を算出し, さらに使用量との比から内服後 8 時間までの累積尿中回収率を求めた。

ついで, CTM-HE 内服後に変換した CTM の体内動態におよぼす probenecid の影響を知る目的で, 同一志願者 6 名に朝食終了後に probenecid 1000 mg を前投与し, その 30 分後に CTM-HE 200 mg を内服させたときの CTM としての血中濃度および尿中排泄を前記と同様の時間帯で検討し, 本剤単独内服時のそれとの比較を行った。

CTM の濃度測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 株を検定菌としたアガーウェル法により行い, 標準曲線は血中濃度測定にはヒト血清を, 尿中濃度測定には 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH7.0) を用いた。

さらに, CTM-HE 単独内服時と probenecid 併用時における CTM の血中濃度実測値をもとに, one compartment open model を適用して解析し, 両条件下での薬動学的パラメーターを算出した。

2. 成績

CTM-HE 200 mg 単独内服時および probenecid

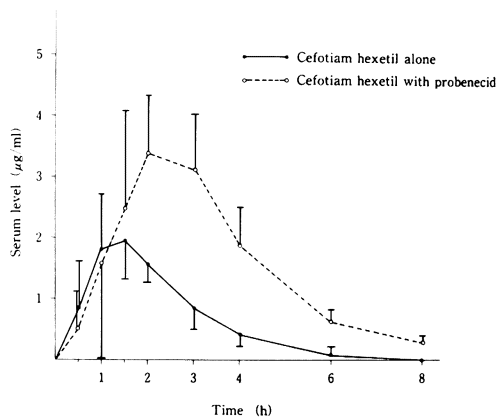


Fig. 4 Influence of probenecid on serum levels of cefotiam following a 200 mg oral dose of cefotiam hexetil in 6 healthy volunteers by the cross-over method.

併用時における CTM の血中濃度推移は Table 2, Fig. 4 のとおりである。本剤単独の内服では, 内服 1.5 時間後に平均 1.96 $\mu\text{g/ml}$ の最高値をとったのち, 2 時間値 1.58 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間値 0.45 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間値 0.11 $\mu\text{g/ml}$ と 0.89 時間の血中半減期 ($T_{1/2}$) をもって低下し, 8 時間後には血中から消退した。一方, probenecid を前投与したときには, CTM-HE 内服後 2 時間で最高値の 3.41 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 以後は 4 時間値 1.88 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間値 0.63 $\mu\text{g/ml}$, 8 時

Table 3 Influence of probenecid on serum pharmacokinetic parameters of cefotiam following a 200 mg oral dose of cefotiam hexetil in 6 healthy volunteers by the cross-over method

Pharmacokinetic parameters	Cefotiam hexetil alone	Cefotiam hexetil with probenecid
C max ($\mu\text{g/ml}$)	1.98	3.06*
T max (h)	1.25	2.09 Δ
T _{1/2} (h)	0.89	1.16*
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	5.21	13.68*

*p<0.05 Δ p<0.10

Table 4 Influence of probenecid on urinary excretion of cefotiam following a 200 mg oral dose of cefotiam hexetil in 6 healthy volunteers by the cross-over method

Drug	Cases	0~2h		2~4h		4~6h		6~8h		0~8h	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Recovery (%)
Cefotiam hexetil alone	H.A.	255.0	12.2	615.0	32.0	98.1	9.0	10.4	2.1	55.4	27.7
	M.A.	879.7	45.7	446.7	20.6	61.5	3.9	14.5	1.2	71.4	35.7
	Y.Y.	597.3	37.0	334.0	19.4	44.2	3.5	10.5	0.9	60.8	30.4
	M.T.	716.7	40.1	397.3	20.7	52.6	3.3	11.9	1.0	65.1	32.5
	T.H.	586.7	55.2	53.3	14.4	13.0	2.0	1.5	0.6	72.2	36.1
	N.I.	783.0	57.9	219.0	12.7	27.3	1.9	6.2	0.5	73.0	36.5
Mean \pm S.D.	636.4 \pm 217.5	41.4 \pm 16.5	344.2 \pm 193.4	20.0 \pm 6.8	49.5 \pm 29.6	3.9 \pm 2.6	9.1 \pm 4.6	1.1 \pm 0.6	66.3 \pm 7.2	33.2 \pm 3.6	
Cefotiam hexetil with probenecid	H.A.	126.3	15.7	129.0	15.7	45.6	2.6	26.7	3.0	37.0	18.5
	M.A.	55.0	5.9	160.0	23.2	70.0	10.2	28.4	4.2	43.5	21.8
	Y.Y.	175.0	29.9	108.0	17.9	40.5	6.1	19.9	2.5	56.4	28.2
	M.T.	66.9	5.9	283.0	25.5	75.6	9.4	36.4	3.8	44.5	22.3
	T.H.	46.5	11.4	51.7	21.1	31.3	10.1	12.2	4.2	46.7	23.4
	N.I.	185.0	20.4	129.0	15.7	51.9	5.8	27.7	2.1	44.0	22.0
Mean \pm S.D.	109.1 \pm 61.7	14.9 \pm 9.3	143.5 \pm 77.3	19.9 \pm 4.1	52.5 \pm 17.2	7.4 \pm 3.1	25.2 \pm 8.3	3.3 \pm 0.9	45.4 \pm 6.3	22.7 \pm 3.2	

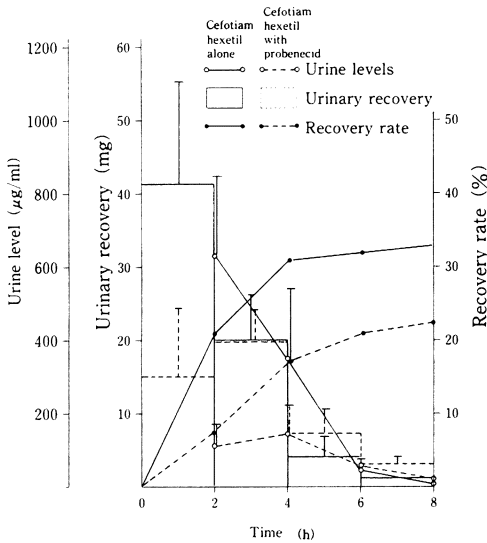


Fig. 5 Influence of probenecid on urinary excretion of cefotiam following a 200 mg oral dose of cefotiam hexetil in 6 healthy volunteers by the cross-over method.

間値 $0.30 \mu\text{g/ml}$ と、本剤単独内服時に比して血中濃度は高値をとりながら漸減した。

上記の血中濃度実測値をもとに算出した薬動学的パラメーターを Table 3 に示す。Probenecid 併用時における薬動学的パラメーターは、最高血中濃度 (C_{max})、 $T_{1/2}$ 、血中濃度時間曲線下面積 (AUC) において、それぞれ $3.06 \mu\text{g/ml}$ 、 1.16 時間、 $13.68 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ となり、明らかな C_{max} および AUC の高値と $T_{1/2}$ の延長が認められた。

CTM-HE 200 mg 単独内服時および probenecid 併用時における CTM の尿中濃度、尿中排泄量ならびに尿中回収率は Table 4, Fig. 5 のとおりである。CTM の尿中濃度と尿中排泄量は本剤単独内服の場合、0~2 時間尿で $636.4 \mu\text{g/ml}$ と 41.4mg の最高値をとったのち、時間の経過とともに順次低下した。8 時間累積尿中回収率は 33.2% であった。一方、probenecid を前投与することにより、CTM の尿中濃度と尿中排泄量は 2~4 時間尿で $143.5 \mu\text{g/ml}$ と 19.9mg の最高値を示し、尿中への排泄遅延がみられるとともに、8 時間累積尿中回収率は 22.7% に低下した。

III. 考 按

CTM-HE は CTM の 4 位カルボキシル基をエス

テル化することによって、腸管での吸収性を高めた経口用セフェム系抗生剤である。本剤自体には抗菌作用はないが、内服後に腸管粘膜組織に存在する非特異的エステラーゼによりエステル部分が加水分解されて CTM となり、血中および体内の各組織に分布する¹⁾。

CTM は既存の多くの経口用セフェム系抗生剤に比べて、強い抗菌力と幅広いスペクトルを有している。今回、われわれが行った臨床分離の *S. aureus* に対する CTM の MIC 分布は $0.39\sim 50 \mu\text{g/ml}$ 、ピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ にあり、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下で 50 株中 41 株 (82%) が発育を阻止された。この成績は比較対照薬とした CEX, CDX, CCL のいずれよりもすぐれたものであった。新規に開発され、いわゆる第 3 世代セフェム系に属するとされている経口剤も、従来の第 3 世代注射用セフェム系抗生剤と同様にグラム陰性菌には強い抗菌力を発揮し、 β -ラクタマーゼにも安定であるが、グラム陽性菌、ことに *S. aureus* に対する抗菌力の弱いのが難点の 1 つに挙げられている。事実、*S. aureus* に対する cefixime (CFIX) の MIC 分布は $0.39\sim 100 \mu\text{g/ml}$ (ピーク: $12.5 \mu\text{g/ml}$)²⁾、cefteram pyvoxil では $0.1\sim >100 \mu\text{g/ml}$ (ピーク: $3.13 \mu\text{g/ml}$)³⁾、CS-807 のそれも cefteram pyvoxil とほぼ同等⁴⁾と報告されており、本菌に対しては、これら 3 剤より CTM の抗菌力の方がすぐれているといえよう。

健康成人に CTM-HE 200 mg を食後 30 分で内服させたときの CTM の血中濃度推移は、内服 1.5 時間後に $1.96 \mu\text{g/ml}$ の最高値がえられ、以後は 0.89 時間の $T_{1/2}$ をもって低下した。この際の尿中濃度と尿中排泄量は、ともに 0~2 時間尿で最高となり、それぞれ $636.4 \mu\text{g/ml}$ と 41.4mg の値を示し、8 時間累積尿中回収率は 33.2% であった。CTM 200 mg を静注あるいは筋注したときの AUC との比較では、CTM-HE の健康成人における CTM としてのバイオアベイラビリティは約 60% と推定される⁵⁾。

一般に β -ラクタム系抗生剤の腎排泄機序として、糸球体濾過のほか近位尿管での能動的分泌が重要な役割を果していることは周知の事実である。YAMAZAKI ら⁶⁾ は、家兎を用いて行った各種セフェム系抗生剤の腎排泄機序についての検討結果から、CTM には中等度に尿細管分泌のあることを認めている。われわれは CTM の血中濃度および尿中排泄におよぼす probenecid の影響を健康成人で検討し

た結果, probenecid との併用により CTM の薬動力学的パラメーターのうち, C_{max} および AUC は有意に高値をとり, T_{1/2} は有意に延長し, また 8 時間累積尿中回収率は低下したことなどから, 本剤はヒトにおいても尿細管分泌機序があるものと推察された。

文 献

- 1) NISHIMURA T, YOSHIMURA Y, MIYAKE A, YAMAOKA M, TAKANOHASHI K, HAMAGUCHI N, HIRAI S, YASHIKI T and NUMATA M: Orally active 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) alkyl ester prodrugs of cefotiam. J. Antibiotics 40 : 81~90, 1987
- 2) 第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, FK-027. 横浜, 1984
- 3) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588. 東京, 1985
- 4) 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II, CS-807. 盛岡, 1987
- 5) 横田 健, 斎藤 篤: SCE-2174 の抗菌作用及び体内動態について, 第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 230, 盛岡, 1987
- 6) YAMAZAKI I, SHIRAKURA Y, FUGONO T: Comparison of the renal excretory mechanisms of cefmenoxime and other cephalosporins: effect of para-aminohippurate on renal clearance and intrarenal distribution of cephalosporins in rabbits. J. Antibiotics 34 : 1476~1485, 1981

BASIC STUDY ON CEFOTIAM HEXETIL

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA,
MASAHISA OMORI, KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI,
TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI, SHINICHIRO OKUDA,
SEIJI HORI and TADASHI MIYAHARA

Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
3-19-18 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

YASUSHI UEDA
The Jikei University School of Medicine

We performed basic studies on cefotiam hexetil (CTM-HE), a pro-drug of cefotiam, and obtained the following results. The antibacterial activity of cefotiam against clinically isolated *Staphylococcus aureus* was more potent than those of cephalixin, cephadroxil and cefaclor. Cefotiam inhibited the growth of 41 of 50 isolates (82%) of *S. aureus* at a concentration of 1.56 $\mu\text{g/ml}$.

Six healthy volunteers were orally given a 200 mg dose of cefotiam hexetil 30 min after breakfast. The mean serum cefotiam level reached the peak level of 1.96 $\mu\text{g/ml}$ at 1.5 h after administration and decreased with a half-life of 0.89 h. Eight-hour urinary recovery was 33.2%. The concomitant use of probenecid produced an effect on the peak serum level of cefotiam, its AUC, the serum half-life and urinary recovery of cefotiam. these findings indicate that the renal excretory mechanism of cefotiam in humans comprises proximal tubular secretion.