

新しい経口用セフェム系抗生剤, Cefotiam hexetil の 血中および喀痰中移行に対する検討

河野 茂・林 敏明・山口恵三・原 耕平
長崎大学医学部第二内科*

泉川欣一・増本英男
佐世保市立総合病院内科

河野浩太・藤田紀代・中富昌夫
国立療養所長崎病院内科

畚野 剛・前田憲一
武田薬品工業株式会社技術管理本部試験分析センター

経口セフェム系抗生剤 cefotiam hexetil (CTM-HE) 200 mg あるいは 400 mg を慢性気道感染症患者 6 例に経口投与したときの血中および喀痰中濃度を測定した。最高血中濃度は投与 1~2 時間後に得られ、その値は 200 mg を投与した 2 例で 2.0~2.1 $\mu\text{g/ml}$, 400 mg を投与した 4 例で 3.0~6.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。実測値にもとづいて one-compartment model により計算した血中濃度の薬動学定数は、200 mg および 400 mg 投与でそれぞれ T_{max} が 1.58, 1.81 h, C_{max} が 2.20, 4.22 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ が 0.71, 0.83 h, AUC が 5.83, 13.14 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。

喀痰へは血中よりやや遅れて移行しその濃度は測定限界以下の場合もみられたが、最高喀痰中濃度は 200 mg 投与, 400 mg 投与とも 0.3 $\mu\text{g/g}$ の値を示した。

Key words : 経口セフェム系抗生剤, cefotiam hexetil, 血中濃度, 喀痰中濃度

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は武田薬品中央研究所で新しく開発された経口用セフェム系抗生剤であり, cefotiam (CTM) の 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) ethyl ester 誘導体である (Fig.1)。本剤自体は抗菌活性を示さないが, 経口投与により腸管壁から吸収されて腸管内で脱エステル化を受け, CTM として吸収され抗菌作用を発揮する¹⁾。CTM は, cephalixin 耐性 *Escherichia coli* やインドール陽性 proteus のほか, *Citrobacter freundii* や *Enterobacter cloacae*, 更に *Hae-*

mophilus influenzae にも強い抗菌力を有しているため, CTM-HE がすぐれた経口剤になると期待される²⁾。

今回著者らは, 慢性気道感染症患者 6 例に本剤を投与し, 経時的に血中濃度および喀痰中濃度を測定して本剤の体内動態について検討した。

I. 試験方法

1. 対象および方法

長崎大学医学部付属病院およびその関連病院 (佐世保市立総合病院, 国立療養所長崎病院) で昭和 61 年 8 月から昭和 62 年 5 月の期間に受診, 入院した腎機能に著変をみない膿性痰を喀出する慢性気道感染症 6 例を対象として患者同意のもとに本剤 200 mg (力価, 以下の重量の表示はすべて力価を示す) を 2 例に, 400 mg を 4 例に食後経口投与し, 経時的

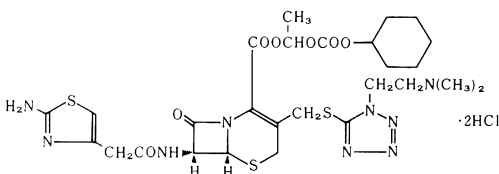


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

に血液、喀痰を採取した。血液については投与前および投与後1, 2, 4, 6および8時間目に採血して血清を分離し、喀痰については投与前および投与後各1時間ごとの喀出痰を全量滅菌シャーレに採取し、各々を測定まで凍結保存した。なお、各症例とも去痰剤あるいはステロイド剤等は使用せず、本剤のみ投与した。

2. 血中および喀痰中濃度の測定

血中CTM濃度の測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とし、DST寒天 (Oxoid) pH 8.0 を培地とするアガーウェル法を用いた。検量線は Consera を用いて作成した。その測定限界は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。

喀痰は測定当日、検体重量計測後、等量の 0.02% トリブシン含有 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を加え、 37°C で2時間消化させて遠心分離し、その上清を濃度測定に供した。喀痰中CTM濃度は *Providencia rettgeri* ATCC 9250 を検定菌とし、胆汁酸塩・クリスタルバイオレット添加DST寒天を培地とするアガーウェル法を用いた。検量線は 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を用いて作成した。その測定限界は $0.06 \mu\text{g/g}$ であった。

なお、すべての薬物濃度の測定は、武田薬品試験分析センターにおいて行った。

II. 試験成績

CTM-HE 200 mg 投与における血中濃度と喀痰

中濃度の推移を Table 1 と Fig. 2 に示した。最高血中濃度はいずれの場合にも投与2時間後にみられ、その値は $2.0, 2.1 \mu\text{g/ml}$ であった。喀痰中濃度は、1例でいずれの時点においても測定限界以下であったが、最高血中濃度が $2.0 \mu\text{g/ml}$ を示した1例では投与後0~1時間および2~4時間目に $0.3 \mu\text{g/g}$ のピーク値が得られた。本剤の最高血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比は 15.0% であった。

CTM-HE 400 mg 投与における血中濃度と喀痰中濃度の推移は Table 2 と Fig. 3 に示した。CTMの最高血中濃度は3例で投与2時間後にみられ、その値はそれぞれ $3.0, 3.4, 6.2 \mu\text{g/ml}$ 、他の1例では投与1時間後であり、その値は $4.3 \mu\text{g/ml}$ であった。喀痰中濃度は、投与1時間後に最高血中濃度を示した1例ではいずれの時点でも測定限界以下であったが、最高血中濃度が $6.2 \mu\text{g/ml}$ を示した1例の最高喀痰中濃度は投与2~8時間目に $0.3 \mu\text{g/g}$ であった。最高血中濃度が $3.4 \mu\text{g/ml}$ および $3.0 \mu\text{g/ml}$ を示した例ではそれぞれ投与2~6時間目および4~8時間目にいずれも最高喀痰中濃度 $0.2 \mu\text{g/g}$ を示した。最高血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比は、 $4.8, 5.9, 6.7\%$ であった。

実測血中濃度をもとに one-compartment model を用いて算出した薬動力学定数を Table 3 に、血中濃度の推移を Fig. 4 に示したが、200 mg 投与で、 C_{max} が $2.20 \mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} が 1.58 h 、 $T_{1/2}$ が 0.71 h 、 AUC が $5.83 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。400 mg 投

Table 1 Serum and sputum concentration of cefotiam after a single oral administration of 200 mg cefotiam hexetil $\mu\text{g/ml}, \mu\text{g/g}$

Item	Case	Time after administration (h)				
		1	2	3	4	6
Serum concentration	a	1.8	2.1	0.8	0.2	—*1
	b	1.4	2.0	0.5	—	—
Sputum concentration	a	—	—	—	—	—
	b	$0.3(8.9)^{*2}$	$0.2(6.7)$	$0.3(12.6)$	$0.2(9.1)$	$—(3.8)$

*1 — : Not detected, *2 Figures in parentheses are weights of sputa (g)

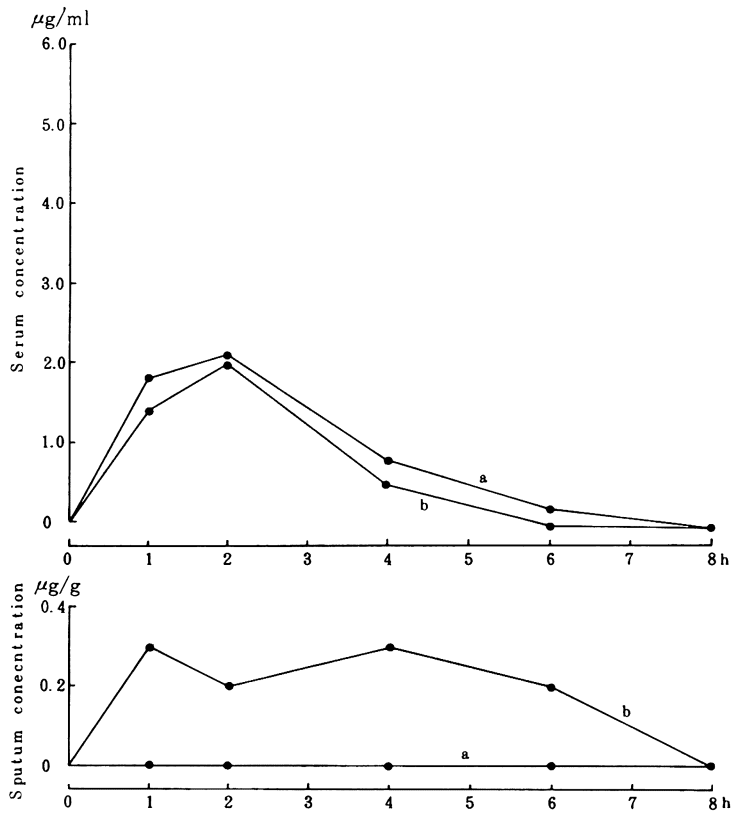


Fig. 2 Serum and sputum levels of cefotiam after a single oral administration of 200 mg cefotiam hexetil

Table 2 Serum and sputum concentration of cefotiam after a single oral administration of 400 mg cefotiam hexetil

µg/ml, µg/g

Item	Case	Time after administration (h)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Serum concentration	a	2.5	6.2		3.1				0.6
	b	4.3	4.0		0.4		0.1		0.1
	c	1.9	3.4		2.4		0.6		0.1
	d	1.3	3.0		1.6				0.2
Sputum concentration	a	— (22.5)*	0.1(12.6)		0.3(20.8)				0.3(14.7)
	b	— (3.9)	— (5.6)	— (4.7)	— (16.4)	— (2.3)	— (12.0)	— (7.1)	— (7.2)
	c	0.1(18.8)	0.1(14.7)		0.2(15.8)		0.2(18.2)		0.1(13.4)
	d	— (0.8)	— (2.2)		— (3.4)				0.2(12.7)

*— : Not detected, Figures in parentheses are weights of sputa (g)

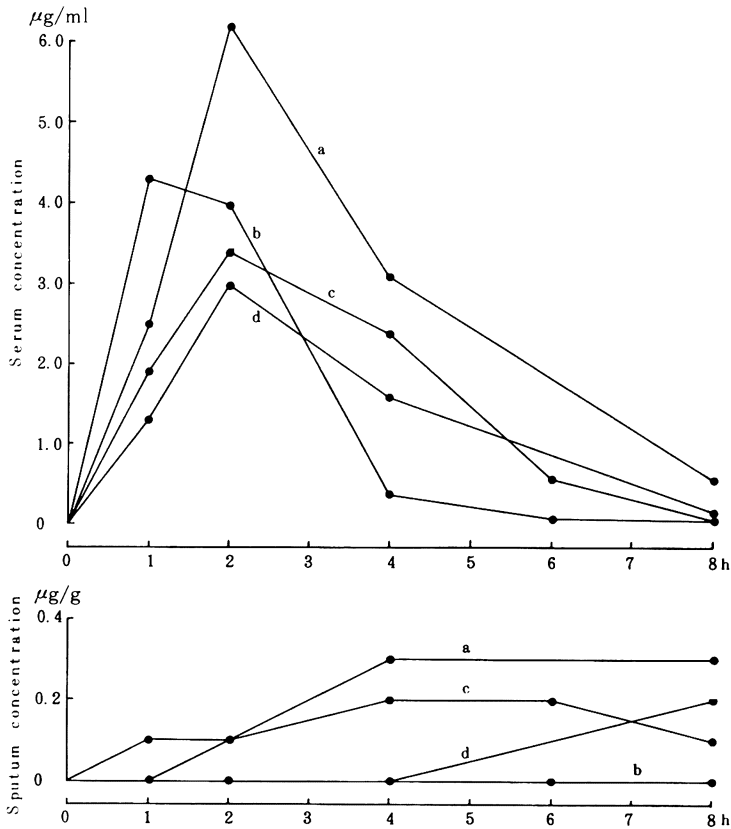


Fig. 3 Serum and sputum levels of cefotiam after a single oral administration of 400 mg cefotiam hexetil

Table 3 Pharmacokinetic parameters for cefotiam hexetil calculated by one-compartment model from the serum concentrations in patients with chronic bronchitis.

Dose	Case	Ka (h ⁻¹)	Kel (h ⁻¹)	AUC (µg·h/ml)	T _{1/2} (h)	Tmax (h)	Cmax (µg/ml)
200 mg	a	0.93	0.89	6.69	0.78	1.58	2.23
	b	1.21	1.15	5.07	0.60	1.57	2.20
	Mean*	1.07	0.98	5.83	0.71	1.58	2.20
400 mg	a	1.66	0.46	21.91	1.50	1.88	6.19
	b	1.54	1.49	9.66	0.47	1.35	5.37
	c	0.76	0.65	13.62	1.07	2.06	3.51
	d	0.99	0.64	10.40	1.09	2.01	3.00
	Mean*	0.91	0.84	13.14	0.83	1.81	4.22

* Calculated by one-compartment model from mean concentration in patients with chronic bronchitis

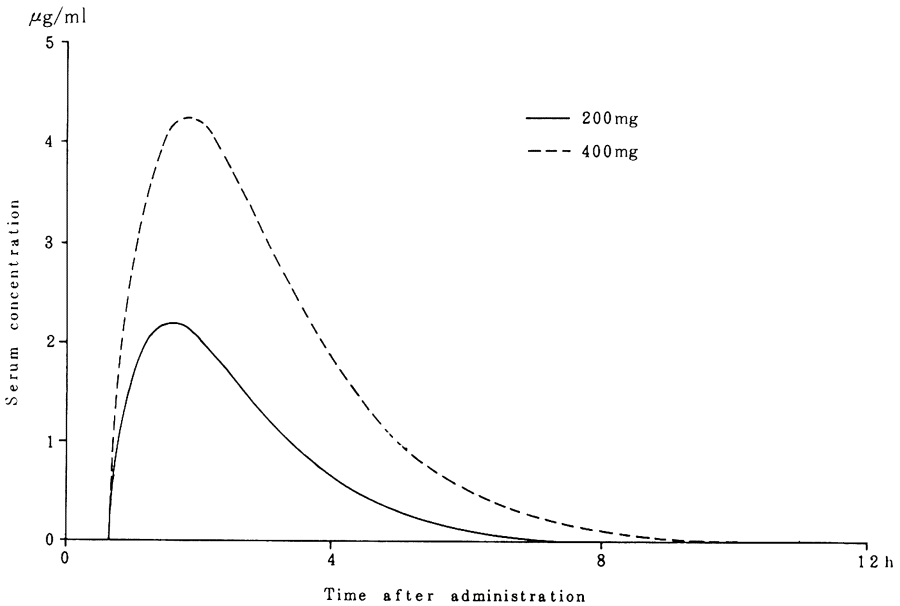


Fig. 4 Simulation curve of mean serum concentration of cefotiam after single administration of cefotiam hexetil

与では、 C_{max} が $4.22 \mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} が 1.81 h 、 $T_{1/2}$ が 0.83 h 、 AUC が $13.14 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。

III. 考 察

慢性気道感染症患者 6 名に本剤 200 mg または 400 mg を経口投与した場合の最高血中濃度は、200 mg 投与では投与 2 時間後に $2.0 \sim 2.1 \mu\text{g/ml}$ 、400 mg 投与では投与 1~2 時間後に $3.0 \sim 6.2 \mu\text{g/ml}$ が認められた。喀痰中濃度の最高値は 200 mg 投与の 1 例で $0.3 \mu\text{g/ml}$ 、400 mg 投与 3 例では $0.2 \sim 0.3 \mu\text{g/ml}$ であった。喀痰内濃度が測定限界以下であった症例を加えても、最高喀痰/血中濃度比は 200 mg 投与で約 7%、400 mg 投与でも約 3% であり、症例によりかなりのバラツキがみられるものの、他の経口用セフェム剤と比べても、遜色のない移行性を示していた³⁾。

One-compartment model による薬動力学検討で

は 200 mg、400 mg 投与での T_{max} は、それぞれ 1.58、1.81 h であり、 K_a も 1.07 、 0.91 h^{-1} と速やかに吸収されることが示された。 C_{max} 、 AUC および血中濃度推移曲線に示されるように、200 mg と 400 mg で、明らかな用量依存性がみられ、治療上における正確な用量設定が期待できると考えられた。

文 献

- 1) 棚山薫晴, 吉田清志, 三谷政義, 塚本剛司, 鳥井洋: 新規経口セファロsporin Cefotiam hexetil のラット, マウス, イヌにおける生体内運命—エステル側鎖由来成分を中心にした検討—。Chemotherapy 投稿中
- 2) 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
- 3) 林 泉: T-2588 の喀痰内移行および呼吸器感染症に対する使用経験。Chemotherapy 34 (S-2): 295~305, 1986

SERUM AND SPUTUM CONCENTRATION OF CEFOTIAM HEXETIL, A NEW ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC

SHIGERU KOHNO, TOSHIAKI HAYASHI, KEIZO YAMAGUCHI and KOHEI HARA
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University,
7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

KINICHI IZUMIKAWA and HIDEO MASHIMOTO
Department of Internal Medicine, Sasebo General Hospital, Sasebo, Nagasaki

KOHTA KOHNO, KIYO FUJITA and MASAO NAKATOMI
Department of Internal Medicine, National Sanatorium Nagasaki Hospital, Nagasaki

TAKESHI FUGONO and KENICHI MAEDA
Analytical Laboratories, Corporate Technology, Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka

Serum and sputum concentrations of cefotiam after a single oral administration of 200 mg and 400 mg (cefotiam equivalent) of cefotiam hexetil (CTM-HE), a new oral pro-drug of cefotiam, to 6 patients with chronic pulmonary diseases were investigated. The maximum serum concentration reached 2.0~2.1 $\mu\text{g/ml}$ 2 hours after administration when 200 mg of cefotiam hexetil was administered to 2 patients, and 3.0~6.2 $\mu\text{g/ml}$ 1~2 hours after administration when 400 mg was administered to 4 patients. Based on the assumption of a one-compartment model, the following kinetic parameters were determined for 200 mg and 400 mg administration, respectively: T_{max} is 1.58 and 1.81 h, C_{max} is 2.20 and 4.22 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ is 0.71 and 0.83 h, and AUC 5.83 and 13.14 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$.

Transfer of the drug into sputum is somewhat slower than into blood and the maximum sputum concentration ranged from below 0.06 $\mu\text{g/g}$ to 0.3 $\mu\text{g/g}$ for both 200 mg and 400 mg administration.