

Cefotiam hexetil の体内動態および臨床成績

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部*

小田柿栄之輔・篠原正英・福原育夫・加藤康道

北海道大学第二内科

富澤磨須美

札幌北辰病院内科

中山一朗

札幌鉄道病院内科

佐藤 清

北海道大学医学部付属病院検査部

Cefotiam hexetil (CTM-HE) は cefotiam (CTM) のエステル誘導体である。

6名の健康成人男子に本剤 200 mg を空腹時および食後に投与し、血中濃度および尿中排泄を cross over 法でみた。薬動学的パラメーターを空腹時と食後でみると、それぞれ T_{max} は 1.21 と 1.95 時間、C_{max} は 2.46 と 1.56 μg/ml、T_{1/2} は 0.63 と 0.99 時間、AUC は、5.55 と 4.96 μg・hr/ml、8 時間までの尿中排泄率は 34.4 と 34.1 % であった。食後投与により、吸収の遅れが観察されたが、吸収率に対する食事の影響は認めなかった。

呼吸器感染症 10 例、尿路感染症 10 例の計 20 例に本剤 1 回 100 mg ~ 200 mg を 1 日 3 回、3~14 日間投与し、その効果を検討した。著効 8 例、有効 12 例と全例に効果を認める良い成績であった。Escherichia coli 7 例、Haemophilus influenzae 4 例、Klebsiella pneumoniae 2 例など、菌検出例 16 例で菌消失を認めしたが、2 例に菌交代が観察された。副作用、臨床検査値異常は認められず、本剤の有効性・安全性が確認された。

Key words : Cefotiam hexetil, 体内動態, 呼吸器感染症, 尿路感染症, 臨床検討

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は武田薬品で開発された経口用セフェム系抗生物質であり、cefotiam (CTM) のプロドラッグである。CTM は経口投与によりほとんど吸収されないが、CTM-HE はその 1- (cyclohexyloxy-carbonyloxy) ethyl 誘導体である

(Fig. 1)。本剤はそれ自体にはほとんど抗菌作用はなく、経口投与により腸管組織のエステラーゼの加水分解を受け CTM として吸収され抗菌作用を示す¹⁾。CTM の基礎および臨床的検討は既に発表されているが、その抗菌力は従来の経口セフェム剤より抗菌スペクトルが広く、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を有している^{2,3)}。この CTM のプロドラッグである CTM-HE について体内動態および臨床的検討を行ったので報告する。

I. 方 法

1. 体内動態

6名の健康成人男子 (年齢 21~35 歳・平均 25 歳、身長 166~181 cm・平均 173 cm、体重 58~80 kg・平

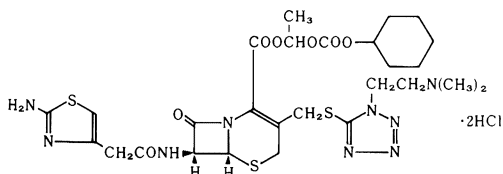


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

均 67 kg) に, CTM-HE 200 mg を空腹時および食後(米飯を主食とした朝食で 520~620 Kcal のもの) 30 分に経口投与し, 血中濃度および尿中排泄をみた。両試験は 1 週間の間隔をおいて cross over 法で行った。採血は前, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 時間に行い, 採尿は 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間で行った。

薬剤濃度測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 とする薄層平板カップまたはディスク法で行った。測定培地は DST agar (pH8.0)・Oxoid を用いた。標準曲線は, 被験者のプール血清と, 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH7.0) で作製し, それぞれ血清および尿を測定した。尿はこの緩衝液で 10 倍以上に希釈して用いた。

これらの測定成績より, one compartment open model を用いて薬動力学的パラメーターを算出した。

なお, 本剤の投与前後に GOT, GPT, Al-P, LDH, BUN, クレアチニンなどの血液生化学的検査を行った。

2. 臨床成績

昭和 61 年 7 月より昭和 61 年 12 月までに受診した感染症患者 20 例について, CTM-HE の臨床効果の検討を行った。症例は気管支肺炎 1 例, 急性気管支炎 4 例, 慢性気管支炎 4 例, 咽頭炎 1 例, 尿路感染症 10 例(急性膀胱炎 7 例, 慢性膀胱炎 3 例)であった。性別は男 4 例, 女 16 例であった。年齢は 25 歳~78 歳(平均 60.2 歳)で, 入院 5 例, 外来 15 例と外来患者が多く, 重症度は軽症 11 例, 中等症 9 例で, 14 例が基礎疾患を有する患者であった。

CTM-HE は 1 錠中 100 mg の力価含有の製剤を用い, 投与量は 1 日 100 mg × 3 回毎食後の 300 mg 投与 17 例, 1 日 200 mg × 3 回毎食後の 600 mg 投与 3 例であった。投与期間は 3~14 日間で, 7 日間で 12 例ともっとも多かった。

効果判定は, 細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的効果は感染病巣より検出した菌の消長をみて, 菌消失(Eradicated), 菌減少(Decreased), 菌不変(Persisted), 菌交代(Replaced)に分けて判定した。なお, 複数菌検出例で部分的に菌消失をみたものを部分消失(Partially cured)として判定した。呼吸器感染症で, 投与前喀痰中に菌が検出され, 投与後喀痰が消失し, 検査不能の場合は菌消失とした。臨床効果は, 臨床症状の推移とともに, 細菌学的効

果も加味して, 著効(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair), 無効(Poor)の 4 段階で判定した。

本剤使用中の副作用については, 臨床経過を詳細に観察し, 薬剤によると思われる随伴症状を見落とさないようにした。また, 投与前後における血液検査(RBC, Hb, Ht, WBC, 白血球分画, 血小板), 肝機能検査(s-GOT, s-GPT, Al-P, ビリルビン), 腎機能検査(BUN, s-Cr), 尿所見, 直接クームスなどの検査を行い, 薬剤による影響の有無を調べた。

II. 結 果

1. 体内動態

CTM-HE 200 mg を空腹時および食後に経口投与後の血中濃度の成績を Table 1 に示した。空腹時投与の血中濃度は投与後 1~1.5 時間にピークがみられ, その値は 2.0~3.0 $\mu\text{g/ml}$ であり, 以後漸減するが, 6 名の平均値では 30 分 0.88 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 2.22 $\mu\text{g/ml}$, 1.5 時間 2.28 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 1.90 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 0.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

食後投与では投与後 1.5~4 時間にピークがみられ, その値は 0.96~2.3 $\mu\text{g/ml}$ であり, 以後漸減するが, 空腹時に比べ吸収は遅く, ピーク濃度は低かった。6 名の平均値は 30 分 0.41 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 0.90 $\mu\text{g/ml}$, 1.5 時間 1.34 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 1.32 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 0.70 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 0.18 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの両投与による血中濃度の平均値の比較を Fig. 2 に示した。食事摂取により明らかに血中濃度のピーク時間が遅れ, その濃度は低くなった。

これらの成績から算出された薬動力学的パラメーターを Table 2 に示した。各パラメーターの 6 名の平均値を空腹時と食後と比較してみると, T_{max} はそれぞれ 1.21 時間, 1.95 時間, C_{max} は 2.46 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は 0.63 時間, 0.99 時間, AUC は 5.55 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 4.96 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であり, 食事により T_{max} および $T_{1/2}$ の延長, また C_{max} の低下が有意 ($p < 0.05$) にみられた。しかし AUC に有意差はみられなかった。Fig. 3 に両投与方法による血中濃度の simulation curve を示した。

尿中排泄の成績を Table 3 に示した。空腹時投与では, 尿中濃度は 0~2 時間で平均 315 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示し, 2~4 時間で 70 $\mu\text{g/ml}$, 4~6 時間で 29 $\mu\text{g/ml}$, 6~8 時間で 6.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。8 時間までの排泄率は 32.3~37.3%, 平均 34.4% であった。

Table 1 Serum concentrations of cefotiam after oral administration of 200 mg of cefotiam hexetil in 6 healthy male volunteers

a) In fasting state

Case	Age	Height (cm)	Weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
				Before	0.5	1	1.5	2	4	6	8hr
A	35	177	80	—	0.44	1.6	2.0	2.1	0.29	—	—
B	23	160	58	—	0.45	2.3	2.2	1.7	0.19	—	—
C	21	170	70	—	1.6	2.1	2.3	1.8	0.20	—	—
D	22	170	59	—	0.84	2.1	2.7	2.3	0.44	0.15	—
E	25	172	67	—	0.42	2.2	2.3	2.1	0.19	—	—
F	22	181	76	—	1.5	3.0	2.2	1.4	0.20	—	—
Mean \pm S.D.	24.7	171.7	68.3	—	0.88 \pm 0.55	2.22 \pm 0.45	2.28 \pm 0.23	1.90 \pm 0.33	0.25 \pm 0.10	—	—

b) After meal

Case	Age	Height (cm)	Weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
				Before	0.5	1	1.5	2	4	6	8hr
A	35	177	80	—	—	0.28	0.58	0.72	0.96	0.42	0.23
B	23	160	58	—	—	—	0.62	1.1	1.1	0.28	—
C	21	170	70	—	—	0.86	1.7	1.5	0.70	0.17	—
D	22	170	59	—	1.6	2.2	2.3	1.9	0.40	0.05	—
E	25	172	67	—	—	0.15	0.72	1.0	0.56	0.11	—
F	22	181	76	—	0.86	1.9	2.1	1.7	0.48	0.05	—
Mean \pm S.D.	24.7	171.7	68.3	—	0.41 \pm 0.68	0.90 \pm 0.94	1.34 \pm 0.79	1.32 \pm 0.45	0.70 \pm 0.28	0.18 \pm 0.15	—

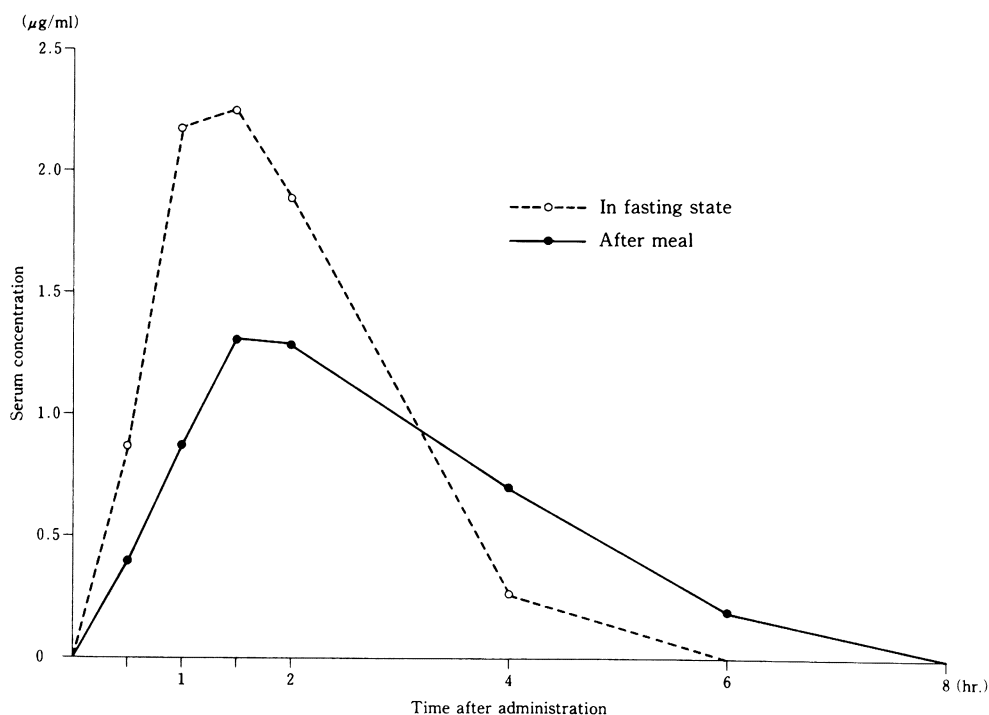


Fig. 2 Mean serum concentration of cefotiam after oral administration of 200 mg of cefotiam hexetil in 6 healthy volunteers

Table 2 Pharmacokinetic parameters of cefotiam hexetil in 6 healthy volunteers

Meal	Case	Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	AUC (μg·hr/ml)	T _{1/2} (hr)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (hr)
In fasting state	A	1.02	0.99	5.49	0.70	2.04	1.42
	B	1.39	1.35	4.76	0.52	2.39	1.18
	C	1.12	1.08	5.74	0.64	2.32	1.10
	D	1.04	0.99	6.86	0.70	2.56	1.36
	E	1.22	1.17	5.54	0.59	2.43	1.29
	F	2.71	1.14	4.93	0.61	3.00	0.92
Mean ± S.D.		1.42 ±0.65	1.12 ±0.13	5.55 ±0.74	0.63 ±0.07	2.46 ±0.32	1.21 ±0.18
After meal	A	0.49	0.46	5.16	1.50	0.90	2.88
	B	0.76	0.74	4.94	0.93	1.36	2.58
	C	2.36	0.53	4.88	1.32	1.67	1.63
	D	1.04	1.00	6.26	0.69	2.35	1.14
	E	0.94	0.87	3.10	0.80	1.03	2.20
	F	1.05	1.02	5.44	0.68	2.07	1.29
Mean ± SD		1.11 ±0.65	0.77 ±0.24	4.96 ±1.04	0.99 ±0.35	1.56 ±0.57	1.95 ±0.71
Statistical analysis (paired t)		N. S	*	N. S	*	**	*

* : p<0.05

** : p<0.01

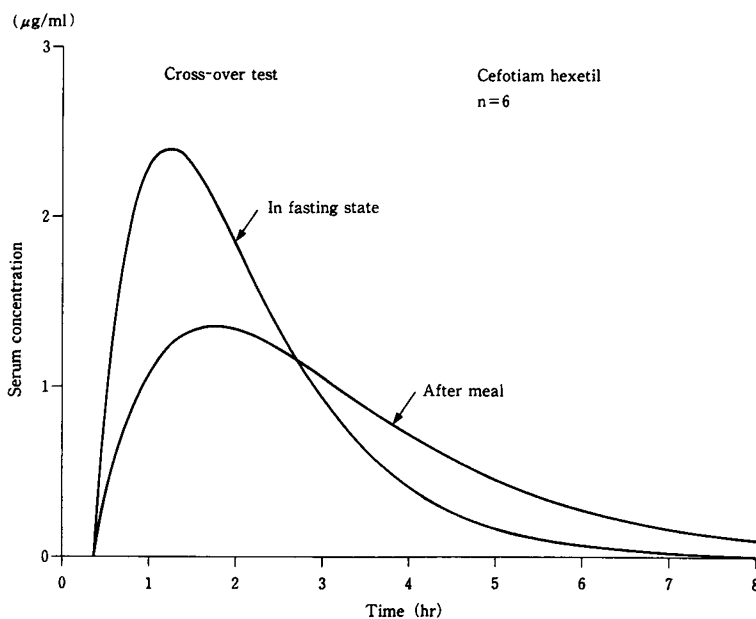


Fig. 3 Simulation curve of mean serum concentration of cefotiam hexetil after oral administration of 200 mg of cefotiam hexetil in 6 healthy volunteers

Table 3 Urinary excretion of cefotiam after oral administration of 200 mg of cefotiam hexetil in 6 healthy male volunteers

a) In fasting state

Case	Time (hr)	0~2	2~4	4~6	6~8	0~8 mg (%)
A	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	190	94	55	15	74.55(37.3)
	Urine volume (ml)	235	255	90	65	
	Recovery (mg)	44.65	23.97	4.95	0.98	
B	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	115	48	12	1.4	70.84(35.4)
	Urine volume (ml)	440	355	210	485	
	Recovery (mg)	50.6	17.04	2.52	0.68	
C	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	675	74	42	11	71.05(35.5)
	Urine volume (ml)	70	275	65	65	
	Recovery (mg)	47.25	20.35	2.73	0.72	
D	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	380	62	29	3.5	64.73(32.4)
	Urine volume (ml)	120	245	110	215	
	Recovery (mg)	45.6	15.19	3.19	0.75	
E	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	340	120	23	2	64.63(32.3)
	Urine volume (ml)	145	105	100	215	
	Recovery (mg)	49.3	12.6	2.3	0.43	
F	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	190	24	15	3	67.54(33.8)
	Urine volume (ml)	290	420	125	160	
	Recovery (mg)	55.1	10.08	1.88	0.48	
Mean	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	315	70.3	29.3	6.0	68.89(34.4)
	Recovery (mg)	48.75	16.54	2.93	0.67	
	Cumulative recovery (mg)		65.29	68.22	68.89	

b) After meal

Case	Time (hr)	0~2	2~4	4~6	6~8	0~8 mg (%)
A	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	16	58	280	60	68.54(34.3)
	Urine volume (ml)	465	500	90	115	
	Recovery (mg)	7.44	29.0	25.2	6.9	
B	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	17	46	68	5.4	61.82(30.9)
	Urine volume (ml)	595	595	320	475	
	Recovery (mg)	10.12	27.37	21.76	2.57	
C	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	51	35	46	3.5	69.45(34.7)
	Urine volume (ml)	575	875	185	280	
	Recovery (mg)	29.33	30.63	8.51	0.98	
D	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	380	205	38	8.4	71.85(35.9)
	Urine volume (ml)	125	95	105	105	
	Recovery (mg)	47.5	19.48	3.99	0.88	
E	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	125	290	96	12	67.35(33.7)
	Urine volume (ml)	140	115	150	175	
	Recovery (mg)	17.5	33.35	14.4	2.1	
F	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	290	80	23	8.6	70.28(35.1)
	Urine volume (ml)	145	29.0	185	90	
	Recovery (mg)	42.05	23.2	4.26	0.77	
Mean	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	146.5	119	91.8	16.3	68.22(34.1)
	Recovery (mg)	25.66	27.17	13.02	2.37	
	Cumulative recovery (mg)		52.83	65.85	68.22	

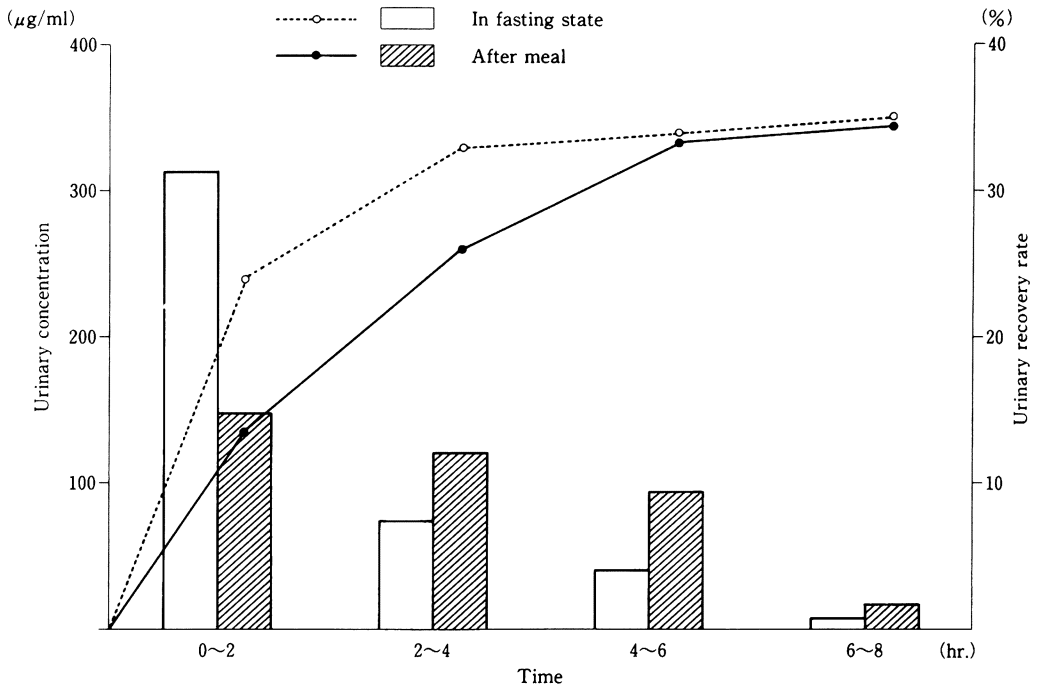


Fig. 4 Mean urinary recovery rate and concentration of cefotiam after oral administration of 200 mg of cefotiam hexetil in 6 healthy male volunteers

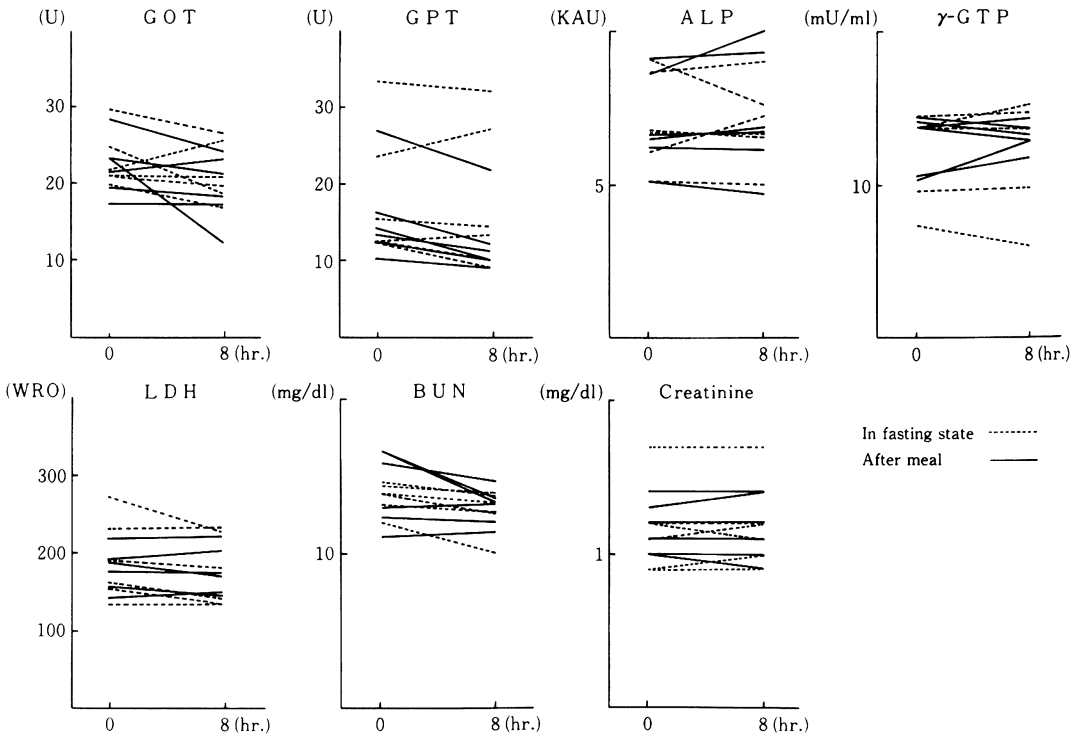


Fig. 5 Laboratory findings of 6 healthy volunteers before and after administration of 200 mg of cefotiam hexetil

Table 4-1 Clinical summary of 20 cases treated with cefotiam hexetil

Case No.	Sex	Age	B. W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Pathogens (cells/ml)	Cefotiam hexetil (mg × time × days)	Effect		Remarks
								Bacteriological	Clinical	
1	K. T.	F	64	Acute pharyngitis	Coronary arteriosclerosis		100 × 3 × 7		Good	-
2	M. T.	F	55	Acute bronchitis			100 × 3 × 7		Good	-
3	M. M.	F	53	Acute bronchitis	Chronic paranasal sinusitis	<i>H. influenzae</i>	100 × 3 × 7	Eradicated	Excellent	-
4	Y. S.	F	66	Acute bronchitis	Bronchial asthma		100 × 3 × 7		Good	-
5	T. T.	M	68	Acute bronchitis			200 × 3 × 7		Good	-
6	Y. N.	M	66	Chronic bronchitis	Cerebral infarction	<i>E. coli</i>	100 × 3 × 7	Replaced	Good	<i>P. aeruginosa</i>
7	K. T.	M	69	Chronic bronchitis	Diabetes mellitus	<i>H. influenzae</i>	100 × 3 × 14	Eradicated	Good	-
8	T. S.	F	48	Chronic bronchitis		<i>K. pneumoniae</i>	200 × 3 × 10	Eradicated	Good	-
9	K. N.	M	71	Chronic bronchitis		<i>H. influenzae</i>	200 × 3 × 10	Eradicated	Good	-
10	S. O.	F	62	Bronchopneumonia	Diabetes mellitus	<i>H. influenzae</i>	100 × 3 × 7	Eradicated	Good	-

Table 4-2 Clinical summary of 20 cases treated with cefotiam hexetil

Case No.	Sex	Age	B. W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Pathogens (cells/ml)	Cefotiam hexetil (mg × time × days)	Effect		Remarks
								Bacteriological	Clinical	
11 C. S.	F	77	47	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁷	100 × 3 × 5	Eradicated	Excellent	—
12 T. H.	F	59	53	Acute cystitis	Hypertension	<i>E. coli</i> 10 ⁶	100 × 3 × 4	Eradicated	Excellent	—
13 M. N.	F	51	60	Acute cystitis		<i>E. coli</i> 10 ⁶	100 × 3 × 4	Eradicated	Excellent	—
14 S. T.	F	61	56	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁶	100 × 3 × 7	Eradicated	Excellent	—
15 K. K.	F	72	68	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁷	100 × 3 × 7	Eradicated	Excellent	—
16 S. H.	F	38	43	Acute cystitis		<i>E. coli</i> 10 ⁶	100 × 3 × 3	Eradicated	Excellent	—
17 Y. M.	F	69	47	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶	100 × 3 × 5	Eradicated	Excellent	—
18 Y. K.	F	62	56	Chronic cystitis	Diabetes mellitus	<i>C. freundii</i> 10 ⁶	100 × 3 × 7	Replaced	Good	<i>E. faecalis</i> 10 ³
19 R. M.	F	78	50	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Hypertension	<i>S. aureus</i> 10 ⁵	100 × 3 × 7	Eradicated	Good	—
20 Y. I.	F	78	54	Chronic cystitis	Coronary arteriosclerosis	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵ <i>E. cloacae</i>	100 × 3 × 7	Eradicated	Good	—

Table 5 Clinical efficacy of cefotiam hexetil treatment in various infections

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Respiratory tract infections	10	1	9		
Acute pharyngitis	1		1		
Acute bronchitis	4	1	3		
Chronic bronchitis	4		4		
Bronchopneumonia	1		1		
Urinary tract infections	10	7	3		
Acute cystitis	7	7			
Chronic cystitis	3		3		
Total	20	8	12		

Table 6 Bacteriological response of cefotiam hexetil treatment

Organisms	No. of cases	Bacteriological response			
		Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged
<i>S. aureus</i>	1	1			
<i>E. coli</i>	7	6		1	
<i>H. influenzae</i>	4	4			
<i>K. pneumoniae</i>	2	2			
<i>C. freundii</i>	1			1	
<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	1	1			
Total	16	14		2	

食後投与では、0～2時間で平均147 µg/mlであり、2～4時間で119 µg/ml、4～6時間で92 µg/ml、6～8時間で16 µg/mlであった。8時間までの尿中排泄率は30.9～35.9%、平均34.1%であった。これらの両投与群の平均尿中濃度と排泄率の比較をFig. 4に示した。食前投与に比べ食後投与で吸収の遅れが観察されたが、尿中排泄率に差を認めなかった。本剤投与前後の臨床検査値の成績をFig. 5に示したが、本剤によると思われる異常変動は認めなかった。

2. 臨床成績

症例の一覧表をTable 4に示し、疾患別に臨床効果をまとめたものをTable 5に示した。急性咽喉炎の1例は有効、急性気管支炎の4例は著効1例、有効3例、慢性気管支炎の4例はともに有効、気管支肺炎の1例は有効であった。また急性膀胱炎の7例は全例著効、慢性膀胱炎の3例はともに有効であった。全体では著効8例、有効12例で、有効率は100%であった。

起炎菌が検出された16例の細菌学的効果をTa-

ble 6に示した。呼吸器感染症では*Haemophilus influenzae*が多く検出され、尿路感染症では*Escherichia coli*が多かった。*Staphylococcus aureus* 1株は消失し、1例において*Pseudomonas aeruginosa*に菌交代していた。*H. influenzae*と*Klebsiella pneumoniae*はいずれも消失し、*Citrobacter freundii*の検出された1例では*Enterococcus faecalis*に菌交代した。*E. coli*、*K. pneumoniae*、*Enterobacter cloacae*の混合感染例ではいずれの菌も消失した。安全性に関してはいずれの症例においても自他覚的副作用を認めなかった。また、本剤投与前後に検査を行った臨床検査値をTable 7に示したが、本剤によると思われる異常変動を全く認めなかった。

III. 考 察

CTM-HEはCTMのエステル型の誘導体であり、それ自体はほとんど抗菌作用を示さないが、腸管組織で脱エステル化し、CTMとして吸収され、血中および組織内で抗菌力を発揮する。このCTM-HE

Table 7 Laboratory findings of 20 cases before and after cefotiam hexetil treatment

Case No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Eos (%)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	K. T.	451	438	12.5	11.9	38.5	36.4	9600	6700	1	1	21	21	14	14	8.8	7.1	25.7	18.4	0.73	0.70
2	M. T.	499	472	12.6	12.7	40.6	39.8	9600	5200	0	3	20	18	16	14	6.7	7.0	14.0	8.7	0.76	0.76
3	M. M.	460	446	12.0	11.9	35.9	35.6	5100	5200	0	2	15	13	12	10	6.8	5.1	21.6	17.2	1.04	0.80
4	Y. S.	494	468	13.9	13.7	42.4	40.2	10600	6300	1	3	46	33	74	55	11.8	11.3	26.5	20.9	1.04	0.83
5	T. T.	461	470	14.8	14.9	42.5	42.4	10100	7200	1	2	21	20	26	25	170	166	10.7	10.0	0.80	0.80
6	Y. N.	570	560	15.7	15.0	47.5	46.5	9500	5200	1	2	25	23	22	19	8.3	9.0	21.6	18.8	1.13	0.98
7	K. T.	484	511	15.2	15.4	45.4	47.9	8000	5400	-	3	20	23	19	28	8.0	7.3	17.4	13.8	1.19	1.01
8	T. S.	449	453	13.9	14.0	40.7	41.0	9800	6600	1	4	25	28	21	25	171	176	11.0	10.7	0.9	0.9
9	K. N.	488	490	15.7	15.7	43.8	43.6	10500	7600	1	3	26	28	14	20	170	178	10.8	10.0	0.8	0.8
10	S. O.	475	453	13.8	13.1	41.2	39.1	13000	5000	0	1	14	14	16	20	6.3	6.0	18.6	14.4	0.84	0.88
11	C. S.	398	410	12.8	13.1	38.4	41.0	8000	6700	1	2	15	20	15	20	130	157	11.0	10.7	1.0	0.9
12	T. H.	446	462	14.3	14.3	41.0	41.1	7700	7100	1	2	17	19	20	23	142	150	11.2	10.5	0.9	0.9
13	M. N.	479	484	14.1	14.2	41.0	41.1	7900	7300	2	3	20	23	22	25	143	151	11.0	10.0	0.8	0.8
14	S. T.	438	469	12.2	12.5	30.7	38.8	9000	5500	0	1	23	32	20	15	11.4	9.3	21.4	17.7	0.92	0.89
15	K. K.	385	386	11.4	11.7	35.1	35.8	5900	5100	2	6	18	22	15	19	11.8	10.6	34.5	32.8	1.27	1.17
16	S. H.	482	477	14.6	14.5	41.3	41.1	7700	6800	1	1	16	15	14	12	162	153	11.5	10.6	0.9	0.8
17	Y. M.	426	434	13.8	14.0	39.8	40.5	8000	7300	1	3	13	18	10	14	134	142	11.0	10.5	0.8	0.8
18	Y. K.	431	413	12.5	12.4	37.3	35.9	4400	4500	3	4	15	15	10	10	3.7	3.8	17.6	16.6	0.78	0.72
19	R. M.	413	406	12.4	12.0	35.9	35.0	4800	4800	0	2	26	24	20	17	6.0	5.3	16.9	18.1	0.97	0.85
20	Y. I.	417	408	13.6	13.0	41.5	39.2	5200	5400	0	5	19	17	12	10	4.4	4.3	15.1	14.1	0.71	0.86

B : Before A : After

について体内動態および臨床効果について検討を行った。

CTM-HE は CTM のプロドラッグであり、CTM は既に注射剤として市販されているので、その抗菌力は既知のものである。本剤はグラム陽性菌並びにグラム陰性菌に対し、幅広い抗菌力を有している。

体内動態に関する検討では、食事による吸収におよぼす影響について検討した。健康成人男子 volunteer 6 名に対し、CTM-HE 200 mg を、空腹時および食後に単回経口投与し、血中濃度および尿中排泄を測定した。この試験はクロスオーバー法にて行い、両投与法の比較を行った。その結果、食後投与により T_{max} 、 $T_{1/2}$ の延長が有意に認められるが、AUC や 8 時間の尿中排泄率に差は認めなかった。Cmax は空腹時投与の $2.46 \mu\text{g/ml}$ に比べ、食後投与は $1.56 \mu\text{g/ml}$ と低値を示し、有意差を認めた。これらの結果から CTM-HE は食後投与することにより、吸収は遅れ、血中濃度は全般に低くなるが、吸収率そのものには影響をおよぼさないものと考えられた。

既に報告した cefuroxime axetil (CXM-AX) の報告⁴⁾と比べると CXM-AX では食後投与により吸収率が有意に増加したが、本剤では差を認めず、吸収動態に差があるものと考えられた。

20 例の感染症患者に本剤 1 回 100 mg ~ 200 mg 1 日 3 回、3~14 日間投与し、その臨床効果をみたところ著効 8 例、有効 12 例と極めて良い成績であった。急性症が多い症例群ではあったが、高齢者で糖尿病

などの基礎疾患をもつ患者が含まれていることを考えてみると、本剤の有効性が顕著であることが認められた。

細菌学的効果では *E. coli* から *P. aeruginosa* へ、また *C. freundii* から *E. faecalis* へ菌交代を認めたものが 2 例あったが、他の *S. aureus*、*E. coli*、*H. influenzae*、*K. pneumoniae*、*C. freundii*、*E. cloacae* は菌消失をみた。

安全性に関しては、副作用および臨床検査値異常が 1 例も認められず、本剤の忍容性は高く、安全に使用し得る薬剤であると考えられた。

CTM-HE について、体内動態、臨床成績を検討し、本剤の有効性、安全性が確認され、今後期待し得る薬剤であると評価した。

文 献

- 1) 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
- 2) 斎藤 玲、加藤康道、石川清文、上村裕樹、小田柿栄之輔、富澤磨須美、中山一朗、木下与四男、松井克彦：Cefotiam (SCE-963) の体内動態および臨床効果。Chemotherapy 27 (S-3)：192~201、1979
- 3) 第 26 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。SCE-963、東京、1978
- 4) 斎藤 玲、加藤康道、矢嶋 戩、石川清文、小田柿栄之輔、篠原正英、福原育夫、富澤磨須美、中山一朗、佐藤 清：Cefuroxime axetil (CXM-AX) に関する研究。Chemotherapy 34 (S-5)：404~417、1986

CEFOTIAM HEXETIL : PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EFFECTS

AKIRA SAITO

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

EINOSUKE ODAGAKI, MASAHIDE SHINOHARA,

IKUO FUKUHARA and YASUMICHI KATO

Second Department of Internal Medicine,

School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine,

Sapporo Hokushin Hospital, Sapporo

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine,

Sapporo Tetsudo Hospital, Sapporo

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories,

Hokkaido University Hospital, Sapporo

We studied cefotiam hexetil (CTM-HE), an oral pro-drug of cefotiam (CTM).

CTM-HE was administered orally in a dose of 200 mg to 6 healthy male volunteers in the fasting state and after meals using the crossover method.

When CTM-HE was given in the fasting state and after meals, T_{max} was 1.21 and 1.95 h, C_{max} was 2.46 and 1.56 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ was 0.63 and 0.99 h and AUC was 5.55 and 4.96 $\mu\text{g h/ml}$, respectively. The 8-h urinary recovery was 34.4% and 34.1%, respectively. The absorption of CTM-HE was almost the same when the drug was given after meals and in the fasting state.

Twenty patients, 10 with respiratory and 10 with urinary tract infection were treated with CTM-HE for 3-14 days. The daily dose of CTM-HE was 300-600 mg divided into 3 doses.

The clinical effect was excellent in 8 cases and good in 12. All cases showed satisfactory response. No side effects or abnormal laboratory findings were observed:

We conclude that CTM-HE is a useful drug for the treatment of internal infections.