

7432-S にかんする臨床的研究

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田基五郎
加地正伸・堀 誠治・吉田正樹・宮原 正
東京慈恵会医科大学 第二内科*

上田 泰
東京慈恵会医科大学

新しく開発された経口用 Cephem 剤 7432-S (Ceftibuten) について検討し、以下の成績を得た。

1. 吸収・排泄：健康成人志願者男子 6 名に早朝空腹時並びに朝食後に本剤 200 mg 1 回内服した際の最高血中濃度はそれぞれ 2 時間後に平均 $9.28 \pm 3.29 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後に $5.72 \pm 2.02 \mu\text{g/ml}$ で、以後 1.74 時間、2.15 時間の血中半減期 (β 相) をもって低下し、12 時間後には $0.43 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.97 \mu\text{g/ml}$ となった。12 時間迄の累積尿中回収率は 64.5%、56.5% であった。空腹時投与に比し朝食後の最高血中濃度到達時間の遅れは、和定食という量による影響であると考えられた。

また、probenecid 1 g を併用した際の本剤 200 mg の最高血中濃度は 3 時間後に $10.44 \pm 1.08 \mu\text{g/ml}$ となり、血中半減期は延長 (1.74→2.29 時間) し、血中濃度曲線下面積は増大 ($43.2 \rightarrow 56.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$) し、12 時間迄の尿中回収率は低下 (64.5→58.4%) した。この成績より、本剤の腎排泄機序は糸球体濾過のほかに尿細管分泌の関与が考えられる。

2. 臨床：急性膀胱炎 2 例に本剤を 1 日 300 mg (100 mg×3 回) を 5～7 日間使用し、著効、有効それぞれ 1 例の臨床効果を得た。起炎菌別細菌学的効果は分離し得た *Proteus mirabilis* の 1 例は消失した。副作用は 2 例ともみられず、また本剤使用前後での臨床検査値にも異常変動は認められなかった。

Key words : 7432-S, 吸排と臨床

7432-S (Ceftibuten) は塩野義製薬研究所において新しく開発された経口用のセフェム系抗生剤であり、特徴のあるすぐれた体内動態を示すといわれている¹⁾。本剤はグラム陰性桿菌に幅広い抗菌力を有し、とくに *Escherichia coli*、*Klebsiella* 属、*Proteus* 属、*Haemophilus influenzae* には極めて強い抗菌力を有している。

体内動態の面でも特徴ある動態があり、使用量に応じた血中濃度を示し、その安全性も高いという。

今回、7432-S の吸収・排泄を検討するとともに、内科領域における諸感染症に対する本剤の臨床評価を試みたので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 血中濃度・尿中排泄

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 7432-S を空腹時、食後および probenecid 内服時の血中濃度お

Table 1. Summary of healthy volunteers

No.	Case	Sex	Age	BH(cm)	BW(kg)
1	M.T.	M	22	165.6	60.6
2	T.O.	M	20	166.8	73.9
3	J.K.	M	20	168.4	66.6
4	S.H.	M	20	168.4	71.7
5	M.A.	M	20	182.9	72.7
6	N.I.	M	21	168.7	56.8
Mean			20.5	170.1	67.0

よび尿中排泄の経時的推移を cross-over 法により比較検討した。まず、7432-S 200 mg を空腹時に、1 回内服した際の血中濃度を内服直前、内服後 30 分、1、2、3、4、6、8 および 12 時間目に測定した。また内服後 0～2、2～4、4～6、6～8、8～10 および 10～12 時間の尿中濃度および尿量を測定し、尿中排泄

Table 2. Serum concentration of 7432-S in healthy volunteers, n=6
(200 mg p. o., fasting)

Time (hr.)	Volunteer						Mean±S.D.
	M.T.	T.O.	J.K.	S.H.	M.A.	N.I.	
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00±0.00
0.5	0.31	0.91	0.00	0.97	1.71	0.57	0.75±0.60
1	5.20	7.21	0.82	4.35	8.37	3.77	4.95±2.67
2	12.82	10.19	5.11	9.18	12.60	5.79	9.28±3.29
3	9.29	6.83	11.55	8.39	8.87	8.59	8.92±1.54
4	6.33	3.94	7.73	5.09	6.47	7.18	6.12±1.39
6	3.33	1.98	3.58	2.28	3.04	4.18	3.07±0.82
8	1.69	1.01	1.73	1.03	1.81	2.24	1.59±0.48
12	0.53	0.22	0.46	0.21	0.52	0.66	0.43±0.18
Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	12.82	10.19	11.56	9.18	12.60	8.59	10.82±1.78
T1/2 (hr.)	1.95	1.55	1.76	1.43	1.99	1.73	1.74±0.22
Tmax (hr.)	2.00	2.00	3.00	2.00	2.00	3.00	2.33±0.52
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr./ml}$) (0-12)	48.45	36.22	42.14	37.02	50.86	44.66	43.23±5.94

Table 3. Serum concentration of 7432-S in healthy volunteers, n=6
(200 mg p. o., non-fasting)

Time (hr.)	Volunteer						Mean±S.D.
	M.T.	T.O.	J.K.	S.H.	M.A.	N.I.	
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00±0.00
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00±0.00
1	0.00	1.77	0.00	0.17	0.77	0.00	0.45±0.71
2	0.00	5.64	0.15	2.09	3.00	0.25	1.86±2.22
3	0.48	5.13	0.67	4.17	4.48	0.89	2.64±2.17
4	0.56	5.08	1.42	5.43	7.08	2.38	3.66±2.57
6	9.00	2.99	5.24	4.97	6.82	5.31	5.72±2.02
8	5.96	1.76	4.96	2.48	3.31	5.11	3.93±1.66
12	1.74	0.39	1.15	0.47	0.90	1.15	0.97±0.50
Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	9.00	5.64	5.24	5.43	7.08	5.31	6.28±1.50
T1/2 (hr.)	2.14	2.50	2.04	1.74	2.00	2.48	2.15±0.29
Tmax (hr.)	6.00	2.00	6.00	4.00	4.00	6.00	4.67±1.63
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr./ml}$) (0-12)	40.68	31.76	30.61	32.85	44.05	32.96	35.48±5.50

量および尿中回収率を算出した。次いで1週間後に、7432-S 200 mg を食後30分に1回内服し、同様の時間での血中濃度および尿中濃度を測定した。食事はホテル

の和定食 (850 kcal) のものであった。さらに2週後に、7432-S 200 mg 内服30分前に probenecid 1 g を内服させ、血中濃度および尿中濃度を経時的に測定し、

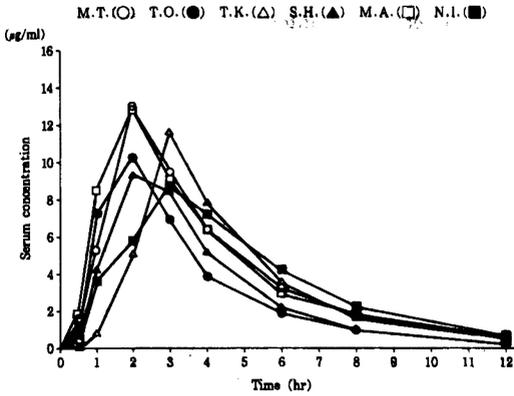


Fig. 1. Serum concentration of 7432-S in healthy volunteers (n=6) (200 mg p. os fasting).

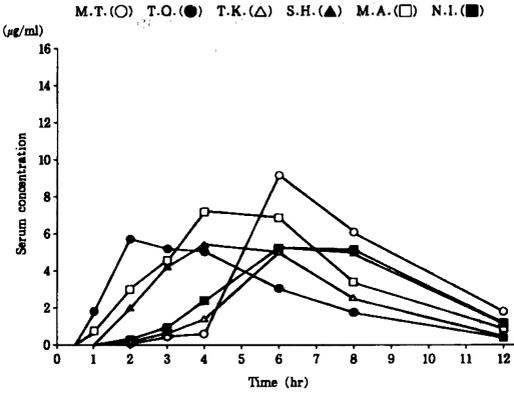


Fig. 2. Serum concentration of 7432-S in healthy volunteers (n=6) (200 mg p. os non-fasting).

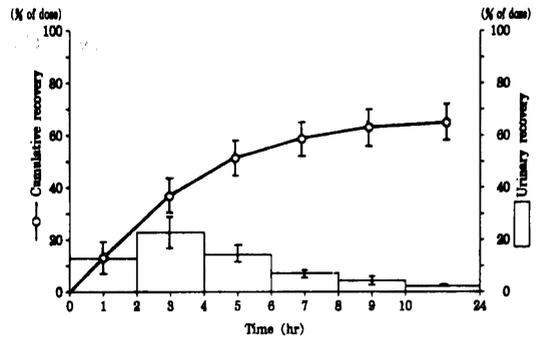


Fig. 3. Urinary excretion of 7432-S in healthy volunteers (n=6) (200 mg p. os fasting).

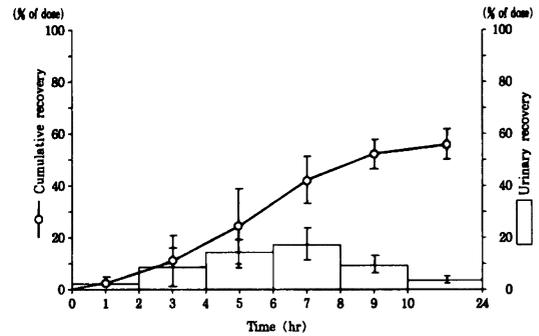


Fig. 4. Urinary excretion of 7432-S in healthy volunteers (n=6) (200 mg p. os non-fasting).

probenecid の影響を検討した。濃度測定は HPLC 法ならびに *E. coli* 7437 を検定菌とする微生物学的定量法で行った。なお、標準希釈系列は測定試料と同じ溶剤で調整した。

II. 成 績

1. 7432-S の空腹時と食後内服時の体内動態

7432-S を空腹時に 200 mg を 1 回内服した際の血中濃度推移は Table 2, Fig. 1 に示すとおりである。最高血中濃度は、2 時間後にえられ、その値は $9.28 \pm 3.29 \mu\text{g/ml}$ であった。その後は血中半減期 ($T_{1/2} \beta$ 相) 平均 1.74 ± 0.22 時間をもって漸減し、内服 12 時間後の平均血中濃度は $0.43 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$ であった。この際の際の平均最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は 2.33 ± 0.52

時間、血中濃度曲線下面積 (AUC) 平均は $43.23 \pm 5.94 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった。

一般的なホテルの和定食食後 30 分に、同じように本剤 200 mg 1 回内服させた際の血中濃度推移は Table 3, Fig. 2のごとくである。この際の最高血中濃度は内服 6 時間後にあり、その値は平均 $5.72 \pm 2.02 \mu\text{g/ml}$ であった。以後、 $T_{1/2} (\beta \text{相})$ 平均 2.15 ± 0.29 時間をもって漸減し、12 時間後の平均血中濃度は $0.97 \pm 0.50 \mu\text{g/ml}$ であった。この際の T_{max} 平均は 4.67 ± 1.63 時間、AUC 平均は $35.48 \pm 5.50 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった。

上記の血中濃度測定時の尿中濃度、尿中回収率は Table 4, Fig. 3, Table 5, Fig. 4 に示すとくである。空腹時に本剤 200 mg を 1 回内服させた際の尿中濃度、尿中回収率は 2 ~ 4 時間帯に $23.54 \pm 6.7\%$ の回

Table 4. Urinary excretion of 7432-S in healthy volunteers, n=6
(200 mg p. o., fasting)

Time (hr.)	Urinary recovery (%)	Cumulative recovery (%)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)
0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
2	13.1 \pm 6.3	13.1 \pm 6.3	305.0 \pm 179.9
4	23.5 \pm 6.7	36.6 \pm 7.5	666.4 \pm 187.3
6	14.9 \pm 3.4	51.4 \pm 7.1	331.9 \pm 62.8
8	7.0 \pm 1.1	58.5 \pm 6.7	128.7 \pm 61.0
10	4.3 \pm 1.7	62.7 \pm 7.3	41.8 \pm 25.7
12	1.8 \pm 0.4	64.5 \pm 7.5	21.0 \pm 11.8
	64.5 \pm 7.5	64.5 \pm 7.5	

Table 5. Urinary excretion of 7432-S in healthy volunteers, n=6
(200 mg p. o., non-fasting)

Time (hr.)	Urinary recovery (%)	Cumulative recovery (%)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)
0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
2	2.0 \pm 2.9	2.0 \pm 2.9	59.5 \pm 97.7
4	8.9 \pm 7.9	10.9 \pm 10.6	208.6 \pm 184.3
6	14.2 \pm 5.6	25.1 \pm 14.9	206.2 \pm 169.4
8	17.7 \pm 6.7	42.8 \pm 8.9	226.2 \pm 74.9
10	10.0 \pm 3.7	52.8 \pm 5.9	93.0 \pm 37.7
12	3.7 \pm 1.6	56.5 \pm 5.9	46.4 \pm 27.5
	56.5 \pm 5.9	56.5 \pm 5.9	

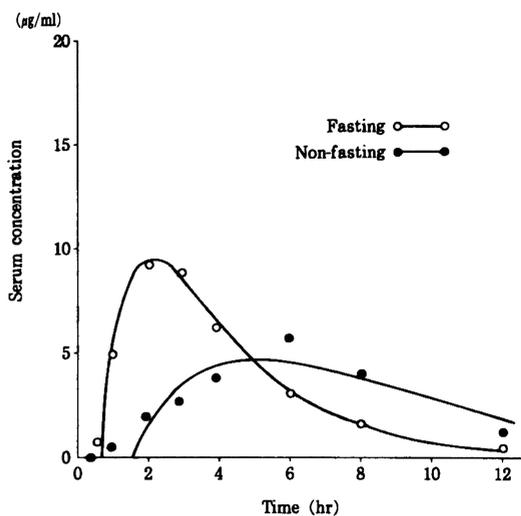


Fig. 5. Serum concentration of 7432-S in healthy volunteers (n=6)
(200 mg p. os fasting and non-fasting).

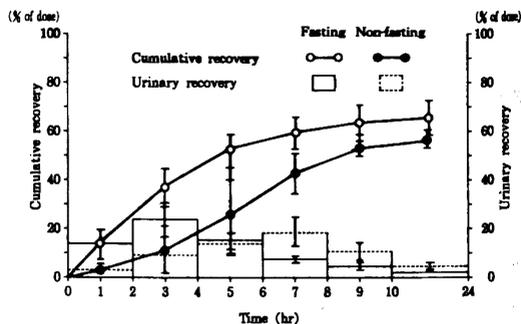


Fig. 6. Urinary excretion of 7432-S in healthy volunteers (n=6)
(200 mg p. os fasting and non-fasting).

Table 6. Serum concentrations of 7432-S after 200 mg administration with probenecid (1g) in healthy volunteers (n=6) -Fasting- (HPLC)

No.	Case	Sex	Age	BW(kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)										
					Hr.	0	1/2	1	2	3	4	6	8	12	
1	M. T.	M	22	60.6	Cis	0	N.D.	0.50	7.82	9.40	7.22	5.13	3.01	1.01	
					Trans	0	N.D.	N.D.	0.17	0.42	0.41	0.44	0.40	N.D.	
2	T. O.	M	20	73.9	Cis	0	0.73	4.81	10.31	11.92	7.66	4.22	2.35	0.67	
					Trans	0	N.D.	N.D.	0.26	0.51	0.39	0.42	0.21	N.D.	
3	J. K.	M	20	66.6	Cis	0	0.62	3.86	8.98	10.62	8.13	4.92	2.97	1.10	
					Trans	0	N.D.	N.D.	0.32	0.48	0.50	0.43	0.34	0.18	
4	S. H.	M	20	71.7	Cis	0	0.22	3.20	11.22	10.63	7.71	4.78	2.64	0.84	
					Trans	0	N.D.	N.D.	0.32	0.38	0.43	0.41	0.27	N.D.	
5	M. A.	M	20	72.7	Cis	0	8.79	13.76	13.00	8.98	7.34	4.79	2.79	1.12	
					Trans	0	N.D.	0.44	0.50	0.54	0.51	0.45	0.28	0.17	
6	N. I.	M	21	56.8	Cis	0	N.D.	3.47	8.19	11.07	8.76	4.65	2.58	0.84	
					Trans	0	N.D.	N.D.	0.20	0.38	0.48	0.31	0.24	N.D.	
Mean \pm S.D.				20.5 \pm 0.76	67.05 \pm 6.42	Cis	0	1.73 \pm 3.47	4.93 \pm 4.56	9.92 \pm 1.98	10.44 \pm 1.08	7.80 \pm 0.57	4.75 \pm 0.31	2.72 \pm 0.25	0.93 \pm 0.18
						Trans	0	0.0 \pm 0.18	0.07 \pm 0.12	0.30 \pm 0.12	0.45 \pm 0.07	0.45 \pm 0.05	0.41 \pm 0.05	0.29 \pm 0.07	0.06 \pm 0.09

N. D. : Not detected

Table 7. Urinary excretion of 7432-S after 200 mg administration with probenecid (1g) in healthy volunteers (n=6) -Fasting- (HPLC)

No.	Case	Urinary excretion (%)								
		Hr.	0	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	Total (0~12)
1	M. T.	Cis	0	3.4	21.3	14.5	9.9	5.6	2.7	57.3
		Trans	0	0.2	1.8	1.9	1.9	0.9	0.5	7.0
2	T. O.	Cis	0	10.9	26.8	16.4	1.2	5.2	2.6	63.1
		Trans	0	0.6	2.8	2.3	0.3	1.3	0.4	7.7
3	J. K.	Cis	0	5.5	17.7	15.2	10.1	6.3	1.9	56.8
		Trans	0	0.4	2.4	2.0	1.7	1.3	0.5	8.4
4	S. H.	Cis	0	6.8	9.7	14.8	9.8	5.9	2.9	50.0
		Trans	0	0.1	1.0	2.1	1.9	1.3	0.8	7.1
5	M. A.	Cis	0	16.3	18.5	12.7	8.3	5.6	3.3	64.6
		Trans	0	0.8	2.1	2.0	1.9	1.4	0.8	9.0
6	N. I.	Cis	0	6.1	21.7	15.9	9.0	4.4	1.7	58.6
		Trans	0	0.0	1.5	1.9	1.5	1.2	0.5	6.5
Mean \pm S.D.		Cis	0	8.1 \pm 4.7	19.3 \pm 5.7	14.9 \pm 1.3	8.0 \pm 3.4	5.5 \pm 0.7	2.5 \pm 0.6	58.4 \pm 5.2
		Trans	0	0.4 \pm 0.3	1.9 \pm 0.7	2.0 \pm 0.2	1.5 \pm 0.6	1.2 \pm 0.2	0.6 \pm 0.2	7.6 \pm 0.9

Table 8. Pharmacokinetic parameters of 7432-S with and without probenecid in healthy volunteers, n=6

Method	Probenecid	Parameter			
		C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T _{max} (hr.)	T _{1/2} (β) (hr.)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr.}/\text{ml}$)
Bioassay	without	11.34	2.04	1.71	43.8
	with	10.5	2.66	2.40	53.7
HPLC	without	10.82	2.33	1.74	43.2
	with	11.33	2.50	2.29	56.2

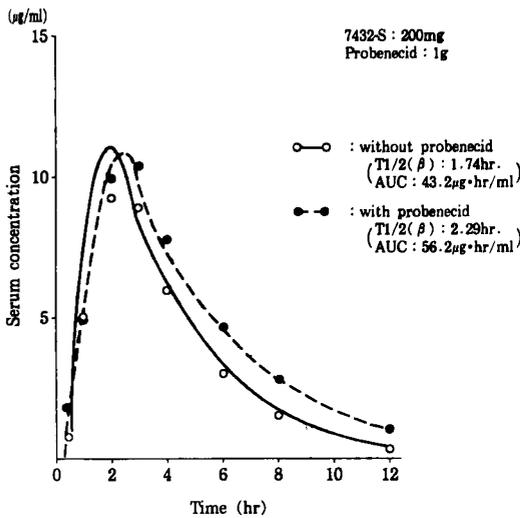


Fig. 7. Serum concentrations of 7432-S after administration with and without probenecid in healthy volunteers, n=6 (HPLC) (Fasting).

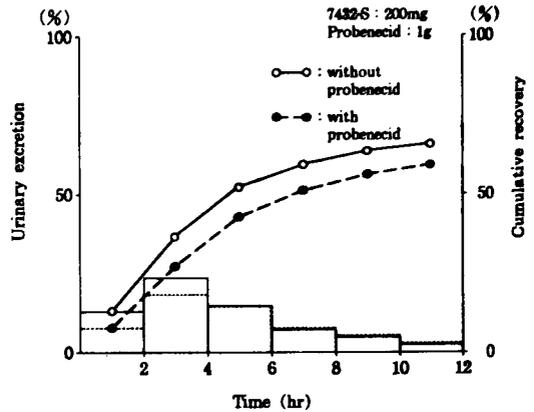


Fig. 8. Urinary excretion of 7432-S after administration with and without probenecid in healthy volunteers, n=6 (HPLC) (Fasting).

収率を示し、 $666.4 \pm 187.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ の尿中濃度を示した。12時間までの累積回収率は平均 $64.5 \pm 7.5\%$ である。食後30分に内服した際のそれは6~8時間に平均回収率 $17.7 \pm 6.7\%$ と最も多く、その際の尿中濃度は $226.2 \pm 74.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。12時間までの累積回収率は平均 $56.5 \pm 5.9\%$ である。

食前、および食後に1回内服した際の血中濃度、尿中排泄の経時的推移の比較図は Fig. 5, 6 に示すごとくである。

2. 7432-S の血中濃度・尿中排泄に及ぼす probenecid の影響

7432-S 内服30分前に probenecid 1g を内服させた際の血中濃度推移は Table 6 のごとくである。本剤は

probenecid との併用により最高血中濃度は内服3時間後にえられ、その値は $10.44 \pm 1.08 \mu\text{g}/\text{ml}$ である。T_{1/2} (β 相) は 2.29 時間で漸減し 12 時間後には $0.93 \pm 0.18 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。Cross over 法にて比較した本剤の血中濃度推移は Fig. 7 に示すとおりである。

尿中排泄量は 7432-S 単独内服時にくらべて probenecid 併用時では遅延する傾向がみられたが、12時間までの尿中回収率は 58.4% であった (Table 7)。Probenecid 非使用時と、使用時の比較は Fig. 8 に示すとおりである。

Probenecid 非使用時、および使用時の pharmacokinetic parameter は Table 8 に示すとおりである。Bioassay, HPLC 法による測定値とは、Table 8 に示

Table 9. Clinical results of 7432-S treatment

No.	Case	Age/ Sex	Clinical diagnosis	Isolated Organisms	7432-S		Response		Side effects	Remarks
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Clinical	Bacteriological		
1	T. K.	63/ F	Acute Cystitis	<i>P. mirabilis</i>	300	5	Excellent	Eradicated	-	
2	S. I.	45/ M	Acute Cystitis	N.D.	300	7	Good	Inevaluable	-	

Table 10. Laboratory data of 7432-S treatment

No.	Case		RBC	Hb	WBC	PLTS	GOT	GPT	ALP	BUN	S·Cr
			($\times 10^4$)	(g/dl)	($\times 10^3$)	($\times 10^4$)	(mU/ml)	(mU/ml)	(BLu/l)	(mg/dl)	(mg/dl)
1	T. K.	B	462	14.1	8.3	33.2	19	16	2.5	15	0.9
		A	427	13.2	5.8	27.7	15	13	2.2	20	1.0
2	S. I.	B	456	14.6	6.7	20.7	12	3	2.7	18	0.9
		A	462	14.1	5.7	26.7	12	4	1.1	18	0.7

B : Before A : After

すように大きな差は認められなかった。HPLC 法による測定値のみ非使用時と使用時とは T 1/2 (β 相) は延長 (1.74→2.29 時間) し、AUC は増大 (43.2→56.2 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$) し、12 時間までの尿中回収率は低下 (64.5→58.4%) した。

II. 臨床成績

1. 対象および使用方法

急性膀胱炎 2 例に 7432-S を 1 日 300 mg を 5 日から 7 日間使用した。年齢は 63 歳の女性、45 歳の男性であり、前者の原因菌は *Proteus mirabilis* が検出された。なお、症例における 7432-S の総投与量は 1500、および 2000mg であった。

2. 効果判定基準

7432-S の臨床効果は自・他覚所見および臨床検査値の改善度をもとに主治医により判定され、細菌学的効果は本剤投与前後における原因菌の消長により判定した。

III. 成績

本剤の臨床効果は Table 9 に示すとおり、著効、有効それぞれ 1 例の結果をえた。また、原因菌を明らかにした *P. mirabilis* の検出された 1 例は除菌された。

本剤使用中における副作用は 2 例ともにみられず、また本剤使用前後の臨床検査成績では本剤によると思われる異常変動は認められなかった (Table 10)。

IV. 考 案

7432-S (Ceftibuten) は塩野義製薬研究所で開発された経口用のセフェム系抗生剤である。本剤の吸収・排泄を検討し、その際の尿細管分泌の関与の有無を知る目的で probenecid 併用時の体内動態についても検討した。また、急性膀胱炎に対する臨床効果を検討した。

1. 血中濃度、尿中排泄

1) 7432-S の空腹時と食後内服時の体内動態

健康成人男子志願者 6 名 (平均年齢 20.5 歳、体重 67.0 kg) を対象として早朝空腹時ならびに朝食後に 7432-S 200 mg を 1 回内服した際の血中濃度、尿中濃度、尿中回収率を cross-over 法にて比較した。空腹時ならびに朝食後に 1 回内服した際の最高血中濃度は、それぞれ 2 時間後に平均 $9.28 \pm 3.29 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、6 時間後に $5.72 \pm 2.02 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、以後 1.74 時間、2.15 時間の血中半減期 (β 相) をもって低下し、12 時間後には $0.43 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.97 \mu\text{g}/\text{ml}$ となった。この際の 12 時間までの累積尿中回収率は 64.5%、56.5% であった。食事

の影響は中島²⁾らの報告にみられるごとく、ほとんどうけないと言われている。今回の検討における最高血中濃度到達時間のおくれは、和定食という量による影響であり、吸収・排泄そのものへのそれは考えられない。

2) 血中濃度・尿中排泄に及ぼす probenecid の影響
空腹時に probenecid と併用した際の 7432-S の最高血中濃度は3時間後に $10.44 \pm 1.08 \mu\text{g/ml}$ となり、血中半減期は延長 (1.74→2.29 時間) し、血中濃度曲線下面積は増大 ($43.2 \rightarrow 56.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$) し、12時間までの尿中回収率は低下 (64.5→58.4%) した。この成績から本剤の腎排泄機序として糸球体濾過のほかに尿細管分泌の関与を示唆するものと考えられる。

2. 臨床

急性膀胱炎2例に7432-Sを1日300mg、5～7日間使用し著効、有効それぞれ1例の結果をえた。また、原因菌を明らかにしえた *P. mirabilis* の1例は除菌された。

本剤によると思われる自・他覚的な副作用および臨床

検査値の異常変動は2例ともに経験されなかった。今回の検討では、2例ではあるが副作用および臨床検査値の異常変動は観察されなかった。しかし、本剤がセフェム系剤で、かつ内服剤であることから、同系他剤と同様のアレルギー反応、消化器症状などについても、十分な観察が必要であると考えられる。

本剤の特徴あるすぐれた体内動態とグラム陰性桿菌に対し、すぐれた抗菌力を有する経口剤であることを利点として、臨床の場においても期待しうる薬剤と考える。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会 西日本支部総会, 新薬シンポジウム Cefutibuten (7432-S)。鹿児島, 1987
- 2) NAKASHIMA, M. et al : Phase I clinical studies of 7432-S, a new oral cephalosporin : Safety and pharmacokinetics. *J. Clin. Pharmacol.* 28 : 246~252, 1988

CLINICAL STUDIES ON 7432-S

KOHYA SHIBA, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA,
MASANOBU KAJI, SEIJI HORI, MASAKI YOSHIDA and TADASHI MIYAHARA
The Second Department of Medicine, The Jikei University School
of Medicine, Tokyo
3-19-18, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

YASUSHI UEDA
The Jikei University School of Medicine, Tokyo

We clinically evaluated the new oral cephem 7432-S (ceftibuten) with the following results.

1. Absorption and excretion : When a single 200 mg dose of the drug was orally administered to 6 healthy adult volunteers in a fasting state or after breakfast, the average maximum blood concentration was $9.28 \pm 3.29 \mu\text{g/ml}$ at 2 h after administration and $5.72 \pm 2.02 \mu\text{g/ml}$ at 6 h. The blood concentrations declined to 0.43 and $0.97 \mu\text{g/ml}$ at 12 h with half-lives (β -phase) of 1.74 and 2.15 h. A delay observed in reaching the maximum blood concentrations when taken after breakfast was probably due to the heavy Japanese-style meal. When probenecid 1000 mg was used concomitantly, the blood concentration of ceftibuten after administration of 200 mg reached a peak of $10.44 \pm 1.08 \mu\text{g/ml}$ at 3 h, the blood half-life was prolonged (1.74→2.29 h), the area under the blood concentration time curve increased (43.2→56.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$) and urinary recovery within 12 h decreased (64.5→58.4%). These results suggest that not only glomerular filtration but tubular secretion is involved in the drug's mode of renal excretion.

2. Clinical : The drug was administered in a daily dose of 300 mg (100 mg×3) to 2 patients with acute cystitis for 5-7 days. The clinical response was excellent in one case and good in the other. Bacteriologically, the causative organism was eliminated in one case of *Proteus mirabilis* which could be isolated. No side effects or abnormal changes in laboratory values were observed.