

7432-S の基礎的・臨床的検討

片平潤一・熊田徹平・戸塚恭一・清水喜八郎
東京女子医科大学 内科*

新らしく開発された経口用セフェム系抗生剤 7432-S について体内動態および臨床効果を検討した。

体内動態は3名のボランティアに対し、100 mg, 200 mg およびプロベネシッド併用時 200 mg 投与について検討した。100 mg 投与では最高血中濃度は平均 $6.2 \mu\text{g/ml}$, 200 mg 投与では $12.6 \mu\text{g/ml}$ であり, Dose response が認められた。 β 相半減期は 2.2~2.4 h で Dose による差はなく, またプロベネシッド併用による血中濃度, β 相半減期への影響は認めなかった。

臨床効果は14例について検討したが, 急性気管支炎5例は全例有効以上, 慢性気管支炎急性増悪4例は全て有効, 慢性咽頭炎と慢性咽喉頭炎の各1例はやや有効, 気管支肺炎の1例は著効, 急性と慢性の腎盂腎炎各1例はいずれも著効であり, 全体として著効5例, 有効7例で, 有効率 85.7% であった。細菌学的には7例で起炎菌が検出され, 6例で消失したが, *Staphylococcus aureus* の1例は残存した。

副作用は1例で軽度の心窩部痛を認め, 臨床検査値異常は4例で認めたが, いずれも軽度であり, 投薬中止により改善した。

Key words : 7432-S, 経口セフェム剤

7432-S は塩野義製薬研究所により開発された新経口セフェム剤であるが, 今回その体内動態および臨床効果につき検討したので, その結果を報告する。

I. 体内動態

1) 方法

成人男子ボランティア3名に本剤 100 mg, 200 mg およびプロベネシッド併用時に 200 mg を cross over にて空腹時に投与した際の血中濃度, 尿中回収率を検討した。プロベネシッドは本剤投与30分前に 0.5 g, 投与時に 0.25 g を経口投与した。

血中濃度測定検体は, 本剤投与後 30 min, 1 h, 1 h 30 min, 2 h, 2 h 30 min, 3 h, 3 h 30 min, 4 h, 6 h, 8 h の各時点で採血し, 血清を測定に供した。

尿中濃度測定検体は投与後 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h の各時点で採尿し, 測定に供した。

7432-S ならびにプロベネシッドの濃度は HPLC 法により測定した。

2) 結果

Fig. 1 に血中濃度の成績を示すが, 吸収速度の差が大きく, Peak 時間に差があるため, Fig. 2 に平均的な1例の成績を示した。

黒丸で示した 100 mg 投与の場合, 最高血中濃度は3例平均で $6.2 \mu\text{g/ml}$, β 相半減期は 2.2~2.4 時間で, Peak 時間は2時間であった。白丸で示した 200 mg 単独投与の場合, 吸収の遅い1例を除いて最高血中濃度は平均 $12.6 \mu\text{g/ml}$ であり, 各症例とも dose response が認められた。また, Peak 時の前後2時間にわたりほぼ最高血中濃度と同じ濃度が持続した。半減期は 100 mg 投与と 200 mg 投与では差は見られなかった。プロベネシッドの血中濃度は $60\sim70 \mu\text{g/ml}$ であったが, 7432-S の最高血中濃度は平均 $11.2 \mu\text{g/ml}$ であり, 単独投与時と差は見られず, また血中濃度半減期の延長もほとんど見られなかった。

尿中回収率は Table 1 に3症例の成績を示すが, 100 mg では6時間までで平均 62.3%, 200 mg 投与では6時間までで平均 59.5%, 8時間までで平均 68% であった。プロベネシッドを併用した場合, 6時間までで平均 53.2%, 8時間までで 60.9% と, およそ7%の低下が認められた。

II. 臨床成績

対象患者は昭和61年5月から昭和62年3月までに来院し同意の得られた患者14名である。男性5例, 女性9例で, 年齢は19歳から85歳で平均55歳であった。

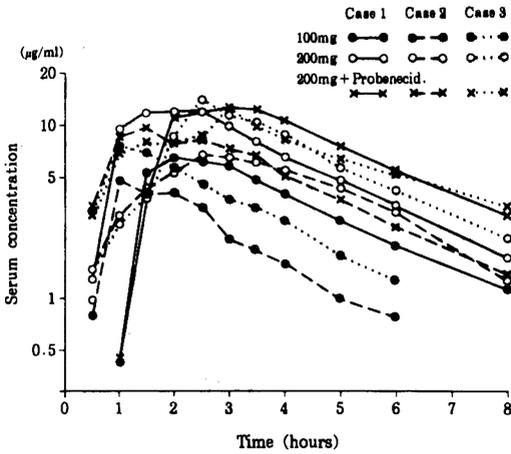


Fig. 1. Serum Concentration of 7432-S.

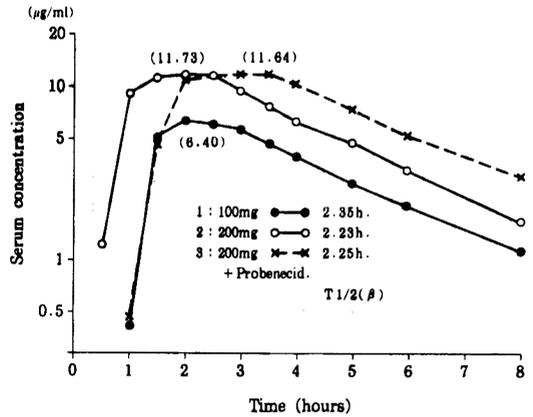


Fig. 2. Serum Concentration of 7432-S

1. 100mg 2. 200mg
3. 200mg+Prob. (-30min : 0.5g) (case 1).
0 h : 0.25g

疾患の内訳は急性気管支炎 5 例，慢性気管支炎急性増悪 4 例，慢性咽頭炎 1 例，慢性咽喉頭炎 1 例，気管支肺炎 1 例，急性腎盂腎炎 1 例，慢性腎盂腎炎 1 例であった。起炎菌は *S.aureus* 2 例，*Staphylococcus epidermidis* 1 例，*Haemophilus influenzae* 1 例，*Haemophilus parainfluenzae* 1 例，*Klebsiella pneumoniae* 1 例，*Pseudomonas aeruginosa* 1 例が検出された。

投与方法は 200 mg × 2 回が 9 例，100 mg × 3 回が 3 例，100 mg × 2 回が 2 例で，投与日数は 7 日が 10 例，14 日が 3 例，1 例が 21 日であった。総投与量は 1,400 mg から 8,400 mg で，平均は 3,400 mg であった。

2) 結果

効果判定は以下のごとく行った。細菌学的には起炎菌が消失し，臨床症例や検査所見の改善が著しかったもの

を「著効」，起炎菌が消失または著明に減少し，臨床症状や検査所見に改善が認められたものを「有効」，起炎菌の消失または減少を認めるが臨床症状，検査所見の改善が少なかったもの，あるいは起炎菌の消失は認められないが，臨床症状や検査所見に改善が認められたものを「やや有効」，起炎菌および臨床症状や検査所見に改善が認められなかったものを「無効」と判定した。

臨床効果の概要は表示する通りである (Table 2)。急性気管支炎例は著効 2 例，有効 3 例で有効率 100%，慢性気管支炎急性増悪例は 4 例とも有効で有効率 100%，慢性咽頭炎例と慢性咽喉頭炎例は各々やや有効であった。気管支肺炎は著効，急性腎盂腎炎と慢性腎盂腎炎の各 1 例も著効を示した。全体として著効 5 例，有効 7 例，やや有効 2 例であり，有効率は 86% であった

Table 1. Urinary recovery ratio of 7432-S

Case No.	Dose	h			Total(%)
		0~2	2~4	4~6	
1 (K.T.)	100mg	11.7	27.0	9.9	48.6
	200mg	20.6	22.5	12.8	55.9
	200mg+Prob	5.0	25.1	13.8	43.9
2 (K.A.)	100mg	26.5	21.6	9.5	57.6
	200mg	11.6	23.7	19.0	54.3
	200mg+Prob	19.8	20.5	12.3	52.6
3 (H.O.)	100mg	20.2	30.6	7.2	58.0
	200mg	5.5	32.8	10.6	48.9
	200mg+Prob	7.7	17.0	13.7	38.4

Prob : Probenecid

Table 2. Clinical summary

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms	Effect		Side effects	Remarks
				Underlying disease	Daily dose (mg×times)	Duration (day)	Total dose (g)	Species (Before→After)	Clinical	Bacteriological		
1	K.H.	71	M	Chronic bronchitis Acute exacerbation Chronic lymphocytic leukemia	100×3	7	2.1	N.F.	Good	Unknown	—	
2	C.M.	61	F	Acute bronchitis	100×3	14	4.2	N.F.	Good	Unknown	—	
3	M.O.	59	F	Chronic bronchitis Acute exacerbation Congestive heart failure	100×2	7	1.4	N.F.	Good	Unknown	—	
4	S.M.	25	M	Acute bronchitis	100×3	7	2.1	N.F.	Excellent	Unknown	epigastralgia	
5	M.H.	60	M	Chronic pyelonephritis Diabetes mellitus	200×2	21	8.4	<i>K.pneumoniae</i> 10 ⁷ → (-)	Excellent	Disappeared	—	
6	Y.I.	85	M	Bronchopneumoniae	200×2	14	5.6	<i>H.influenzae</i> 10 ⁸ ↔ (-)	Excellent	Disappeared	—	
7	S.Y.	31	F	Acute pyelonephritis	200×2	7	2.8	<i>S.epidermides</i> → (-)	Excellent	Disappeared	—	
8	T.M.	69	F	Acute bronchitis	100×2	7	1.4	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁸ → (-)	Excellent	Disappeared	—	
9	T.M.	69	F	Acute bronchitis	200×2	7	2.8	<i>H.parainfluenzae</i> 10 ⁸ → N.D.	Good	Unknown	—	
10	F.S.	63	F	Chronic bronchitis Acute exacerbation Hypersplenism	200×2	7	2.8	N.D.	Good	Unknown	—	
11	T.K.	76	M	Acute bronchitis Hypereosinophilic syndrome	200×2	7	2.8	N.D.	Good	Unknown	—	
12	M.O.	59	F	Chronic bronchitis Acute exacerbation	200×2	14	5.6	N.F.	Good	Unknown	—	
13	A.O.	19	F	Chronic pharyngitis	200×2	7	2.8	<i>S.aureus</i> → (-)	Fair	Disappeared	—	
14	A.O.	19	F	Chronic pharyngo laryngitis	200×2	7	2.8	<i>S.aureus</i> → <i>S.aureus</i>	Fair	No change	—	

N.F.: normal flora

N.D.: not done

Table 3. Therapeutic efficacy of 7432-S

	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute bronchitis	5	2	3		
Chronic bronchitis					
Acute exacerbation	4	4			
Chronic pharyngitis	1			1	
Chronic pharyngolaryngitis	1			1	
Bronchopneumonia	1	1			
Acute pyelonephritis	1	1			
Chronic pyelonephritis	1	1			
Total	14	9	3	2	

(Table 3)。細菌学的には1例で*S. aureus*が残存したほか、6例全てで消失した。副作用としては1例で心窩部痛があったが、これは本剤投与7日目で起っており、はっきりした因果関係は認められなかった。臨床検査値では1例(症例2)でGOTが投与前33から投与中41、終了時71であったが、追跡時には33と改善した。同時にGPTは17→28→75→35、AI-Pは10.8→10.2→15.5→13.7、LAPは244→255→410→406であった。この例では本剤投与の2日前まで2週間にわたってamoxicillin 1.0gが投与されていたが、肝機能が悪化したのはその終了後9日目からであるので、やはり本剤がこの肝機能障害に関連していると思われる。また他の2例でLDHが各々239→286(症例3)、185→262(症例6)と上昇し、後者では投与後152と改善している。また1例(症例11)でALPが8.6から11.2に上昇して治療終了後7週間で9.2と改善した。この症例では血清クレアチニン値も1.3→1.5→1.2と変動を示した(Table 4)。

Ⅲ. 考 察

7432-Sは新しく開発された経口用セフェム系抗生剤である。体内動態の面では我々の成績では吸収開始までの時間のバラツキが多かったが、最高血中濃度は100mg投与では平均6.2μg/ml、200mg投与では平均12.6μg/mlとdose responseが認められた。この成績は新薬シンポジウムにおける全国諸機関の成績とほぼ同様の傾向であった¹⁾。200mg投与の場合、最高血中濃度とはほぼ同じ濃度がいずれの例でも2時間前後維持されており、この点は臨床的に有利であると思われる。プロベネシッド併用により本剤の血中濃度、β相半減期には

差はみられなかったが、尿中回収率ではわずかに排泄が抑制された。このことより本剤の排泄に対するプロベネシッドの影響は少ないものと判断された。

抗菌力については新薬シンポジウムにおいて示された成績では、グラム陽性菌に対しては抗菌力は弱く、グラム陰性菌にはかなり強い抗菌力を示している。しかし*P. aeruginosa*に対する抗菌力は弱い。全国諸施設の成績においても有効率はグラム陽性菌で60%であるのに対し、グラム陰性菌では86%と報告されている¹⁾。我々の結果ではグラム陰性菌は4株全て消失したのに対して、グラム陽性菌は3株中*S. aureus*1株が残存し、*S. aureus*検出例は2例ともやや有効にとどまった。従ってやはりグラム陽性菌に対しては抗菌力の弱いことがうかがえるものの、全体として85.7%と高い有効率であり、しかも著効が比較的多くみられた。つまり、いわゆる切れ味の点で期待できるかも知れない。また投与量は100mgを1日3回投与した場合と200mgを1日2回投与した場合で効果に差はないように思われた。副作用は一例で軽度の心窩部痛を認めたものの、因果関係は不明であり、十分な忍容性があるものと思われた。臨床検査では1例で複数の肝機能検査異常、2例でLDHの増加、1例でALPと血清クレアチニンの増加があったが、いずれも軽度であって投薬中止後改善している。他のセフェム剤の成績と比較しても、特に強いとはいえず、臨床上一大きな問題とはならないものと推測された。

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、7432-S。鹿児島、1987

Table 4. Laboratory findings before and after administration of 7432-S

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^6/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/mm^3$)	Differential (%)				Pits. ($10^6/mm^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	AI-P (IU)	LDH LAP	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Remarks		
						Baso	Eosino	Neutro	Lympho									Mono	
1	Before	447	14.3	43.1	43,300	0	8.0	88.5	3.5	16.1	20	12	6.9	237	118	17.2	1.4		
	After	452	14.4	44.1	47,400	0	4.5	94.0	1.5	17.6	20	15	7.4	241	118	17.5	1.4		
2	Before	406	12.9	38.2	7,500	2	81.0	11.5	5.5	35.0	33	17	10.8	387	244	11.5	0.8	GOT 3-4-71-33 GPT 7-2-75-35	
	After	414	13.1	38.5	7,600	2	4.5	55.0	34.0	4.0	26.4	71	15.5	306	410	20.6	0.8	AI-P 1.8-11.2-1.5-1.7 LAP 21-25-410-406	
3	Before	499	13.6	41.3	8,900	2.5	42.0	51.0	3.5	30.3	18	14	11.3	239	111	17.1	1.5	LDH 239-286	
	After	470	12.8	38.7	11,300	1.0	52.0	41.0	5.0	25.0	14	11	10.2	286	119	24.0	1.5		
4	Before	477	14.4	44.3	4,600	0.5	28.5	64.5	6.0	23.5	22	10	4.9	236	151	18.4	1.3		
	After	468	14.2	42.6	5,800	3	60.0	32.0	5.0	31.5	14	11	4.9	207	104				
5	Before	433	14.2	42.5	11,100	3	60.0	35.0	2.0	34.1	23	9	11.1	236	166	26.8	1.9		
	After	466	14.9	45.3	8,100	2.0	52.0	45.0	—	34.3	17	9	7.7	255	143	12.1	1.2		
6	Before	483	14.8	44.0	5,800	1.0	55.0	37.0	5.0	19.3	25	25	5.0	185	103	16.3	0.9	LDH 105-262-152	
	After	489	14.8	44.1	8,600	0	66.0	32.0	1.0	20.2	24	16	6.8	262	114	15.1	1.1		
7	Before	470	13.3	39.9	4,700	0	72.0	20.0	6.0	20.4	17	10	9.1	132	106	13.7	0.8		
	After	441	12.5	36.8	6,200	1.0	1.5	53.5	41.5	2.5	—	17	12	5.6	123	94			
8	Before	411	12.3	36.8	5,100	0	5	47.0	46.0	2.0	24.2	16	6	5.1	208	109	34.2	1.0	
	After	424	12.9	38.0	5,600	0	3	50.0	40.0	7.0	25.7	15	7	6.2	252	116	26.2	0.9	
9	Before	429	13.0	39.1	5,000	0.5	2.5	55.5	33.5	8.0	27.4	16	9	6.2	282	121	19.1	0.9	
	After	439	12.7	38.9	5,100	1.0	2	54.0	40.0	3.0	24.3	12	9	5.9	274	118	23.8	0.8	
10	Before	354	12.0	35.5	2,200	0.5	3	44.5	48.5	5.5	17.6	21	14	9.0	265	122	14.6	0.9	
	After	369	12.2	37.0	2,900	1.0	2	48.0	46.0	3.0	22.5	18	12	8.5	235	116	15.8	1.0	
11	Before	343	12.2	37.0	4,400	0.5	6.5	64.0	20.5	8.5	15.3	20	11	8.6	248	123	19.5	1.3	AI-P 1.6-11.3-8.2
	After	344	12.0	36.3	4,500	3.0	5.5	63.0	17.0	11.0	18.0	19	11	11.2	241	134	22.7	1.5	S-Cr 1.3-1.5-1.2
12	Before	427	11.8	35.9	10,600	1.0	2.5	58.5	34.0	4.0	30.8	18	17	10.0	247	115	19.2	1.4	
	After	470	12.8	38.7	7,900	1.5	2.0	33.5	60.5	2.5	28.3	18	12	11.8	283	120	18.4	1.4	
13	Before										16	9	5.0	184	121	11.1	0.8		
	After										14	9	4.1	123	115	12.9	0.9		
14	Before	449	13.5	40.4	6,700	1.0	0	69.0	26.0	4.0	16.0	13	6	4.6	156	112	8.3	1.0	
	After	435	13.6	40.4	5,300	1.0	0	68.0	28.0	19.2	19.2	16	9	5.0	184	121	11.1	0.8	

PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDIES OF 7432-S

JUNICHI KATAHIRA, TEPPEI KUMADA, KYOICHI TOZUKA
and KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College
8-1, Ichigaya Kawadocho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

We studied the pharmacokinetics and clinical effect of 7432-S, a new cephem-derivative antibiotic for oral administration.

For the pharmacokinetics, 3 male volunteers were given 7432-S three times each at a dose of 100 mg, 200 mg and 200 mg in combination with probenecid. When 100 mg was administered, the mean maximum blood concentration was $6.2 \mu\text{g/ml}$; for 200 mg the dose response was noted. The β -phase half life was 2.2~2.4 h and there was no difference in dose and no influence on the blood concentration or on the β -phase half life due to the concomitant use of probenecid.

The clinical effect was examined in 14 cases and was more than effective in all 5 patients with acute bronchitis, effective in all 4 patients with chronic bronchitis in exacerbation, fairly effective in one patient each with chronic pharyngitis and chronic pharyngolaryngitis, markedly effective in one patient with bronchopneumonia, and in one patient each with acute and chronic pyelonephritis. Overall, a marked effect was shown in 5 patients and some effect in another 7 patients, the overall efficacy being 85.7%. Bacteriologically, causative bacteria were found in 7 patients, in six of whom they disappeared, while *Staphylococcus aureus* remained in one.

A side effect, mild epigastric pain, was noted in one patient, and laboratory investigation showed abnormalities in four patients, all of which were mild and improved when the drug was discontinued.