

経口用セフェム剤 7432-S の基礎的・臨床的研究

稲松孝思*・深山牧子*・加藤明彦*・大浦正晴*

島田 馨**・佐野靖之***・宮本康文***

* 東京都老人医療センター 感染症科

** 東大医学研究所 感染免疫内科

*** 同愛記念病院 呼吸器科

新しい経口セフェム剤 7432-S を高齢者に投与した時の体内動態の検討および各種感染症における臨床的評価を行った。

明らかな腎・肝機能障害をとまわらない高齢患者に 7432-S 200 mg を空腹時 5 人 (平均年齢 77 歳, 平均体重 50.2 kg), 食後 4 人 (平均年齢 75.8 歳, 平均体重 51.0 kg) に投与した。血清および尿中薬剤濃度を high-pressure liquid chromatography (HPLC) 法により cis 体, trans 体にかけて分離定量した。

空腹時投与例では, cis 体および trans 体の最高濃度は各々 $13.9 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ (2 時間), $0.9 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ (3 時間) であった。Cis 体の血中半減期 ($T_{1/2}$) は 2.7 時間, 曲線下面積 AUC (~12 時間) は $82.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。12 時間までの尿中回収率は 60.7% (cis 体 44.7%, trans 体 15.9%) であった。既報の健常若年ボランティアの成績と比較すると, 空腹時投与群では, 高齢者では尿中回収率が低いにもかかわらず, 最高血中濃度は高く, 半減期も長かった。食後投与例では cis 体および trans 体の最高濃度は各々 $9.0 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$ (3 時間), $0.6 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ (6 時間) であった。Cis 体の血中半減期 ($T_{1/2}$) は 2.88 時間で, AUC は $59.9 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。12 時間までの尿中回収率は 51.6% (cis 体 44.1%, trans 体 7.5%) であった。

高齢者感染症患者 19 名に本剤を投与し臨床評価を行ったが, 下気道感染症 15 例では有効率 73.3%, 尿路感染症 4 例では 25% であった。副作用は嘔吐と下痢が 1 例ずつ認められた。

Key words : 7432-S, 呼吸器感染症, 体内動態, 高齢者

7432-S は塩野義製薬 KK で開発された, 新しい経口用セフェム剤である。従来の経口用セフェム剤に比して, グラム陰性桿菌に優れた抗菌力を示し, 腎排泄型で, 比較的半減期の長いことが特徴とされる¹⁾。本剤を高齢者に適用する上での問題点を明らかにする目的で, 高齢者における体内動態及び, 主として呼吸器感染症に対する臨床効果, 安全性について検討したので報告する。

I. 対象・方法

1. 高齢者における体内動態

検討対象の概略は Table 1 に示した。種々の基礎疾患のため入院中の患者 9 名 (男 3 名, 女 6 名) であるが, いわゆる寝た切り老人は含まれていない。いずれも血清 BUN, クレアチニン, GOT, GPT は正常で, 明らかな肝, 腎疾患はない。空腹時投与群 5 名 (年齢, 77 歳, 体重, 42.6 kg, Ccr 50.2 ml/min), 食後投与群 4 名 (年

齢 75.8 歳, 体重 51.0 kg, Ccr 60.9 ml/min) に分けて検討した。本人の承諾を得た上で, 7432-S, 200 mg カプセルを約 100 ml の水とともに服用させ, 血液 (投与後 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 hr), 尿 (投与後 0~2, ~4, ~6, ~8, ~10, ~12 hr) を採取した。食後投与群の食事は米飯, 味噌汁, 佃煮などの軽い朝食である。

体内濃度測定は, Bioassay による抗菌活性の測定と high-pressure liquid chromatography (HPLC) による cis 体 (7432-S 原体), trans 体の分離測定を並行して行った。Bioassay は *Escherichia coli* (*E. coli*) 7437 株を検定菌とし, 培地はトリプトソイ寒天培地 (PH 7.3 栄研) を用い, Agar-well 法により行った。濃度測定は塩野義製薬研究所に依頼した。

体内動態の解析は, lag-time のある 1-compartment model を適応し, コンピューターを用いて計算

Table 1. Subjects for pharmacokinetic study

Case No.	Age-Sex	Weight (kg)	Height (cm)	s-Cr (mg/dl)	C-Cr (ml/min)	Remarks
1) S.W.	71·F	45.0	143.5	0.8	57.1	Parkinson's disease
2) K.A.	80·M	43.5	152.0	0.9	90.7	Osteoporosis
3) M.A.	82·M	60.4	169.0	1.3	52.0	Osteoporosis
4) K.O.	70·F	55.0	141.0	1.0	43.8	Hypertension
5) F.T.	82·F	35.0	149.0	0.7	40.3	Pneumonia
6) I.K.	80·F	42.0	136.0	0.6	48.6	DM.Hypertension
7) K.Y.	76·M	50.0	151.0	1.0	58.0	OMI
8) A.N.	73·F	41.0	130.0	0.8	37.8	Myeloma
9) A.I.	74·F	45.0	139.0	0.5	66.5	Parkinson's disease
Mean (±S.D.)	76.4 (±4.7)	46.3 (±7.7)	145.6 (±11.4)	0.84 (±0.24)	55.0 (±16.2)	
Adult volunteer (n=6)	29.7	64.3	—	—	—	Healthy, Fasting

DM : Diabetes mellitus
OMI : old myocardial infarction

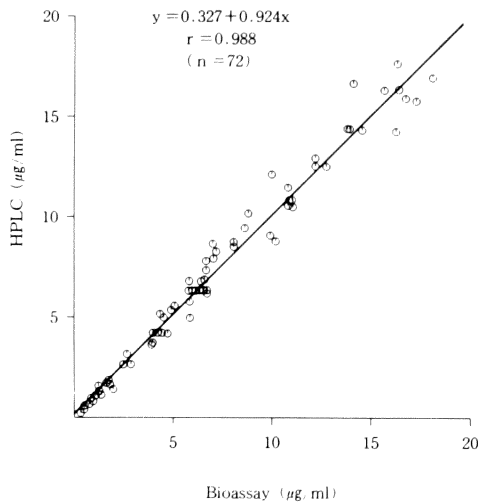


Fig. 1. Plasma levels of 7432-S 200 mg (P. O.).
HPLC : high-pressure liquid chromatography

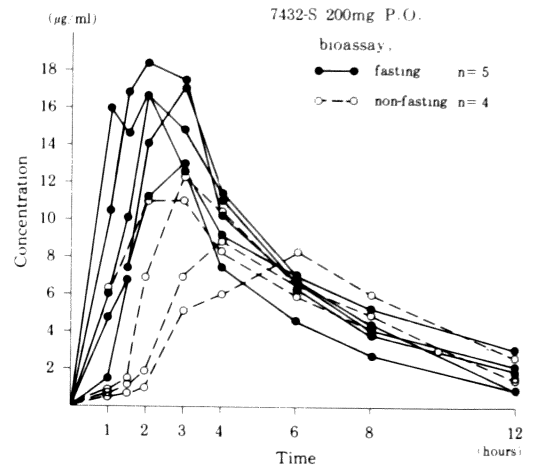


Fig. 2. Plasma levels of 7432-S in elderly patients.

した。

2. 臨床的検討

39歳～86歳の20症例(うち16例は60歳以上の高齢者)に本剤を使用した。対象疾患は急性気管支炎1例、各種慢性肺疾患を背景とする下気道感染15例、尿路感染4例である。7432-Sの投与方法は100mg×2、5例、200mg×2、9例、100mg×3、6例である。臨

床効果は以下の基準により4段階に判定した。著効;投与開始3日以内に著しい症状の改善を見投与終了時には感染症状は消失し、WBC、CRPなどの検査所見も正常化したもの。有効;著効の基準より、感染症状はやや遷延したが、投与終了時には、症状、検査所見がほぼ正常化したもの。やや有効;感染症状の部分的改善しか得られなかったもの。無効;効果の見られなかったもの。投

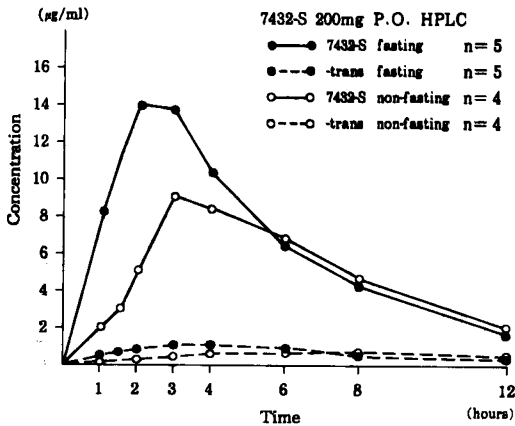


Fig. 3. Plasma levels of 7432-S in elderly patients (Fasting or non-fasting).

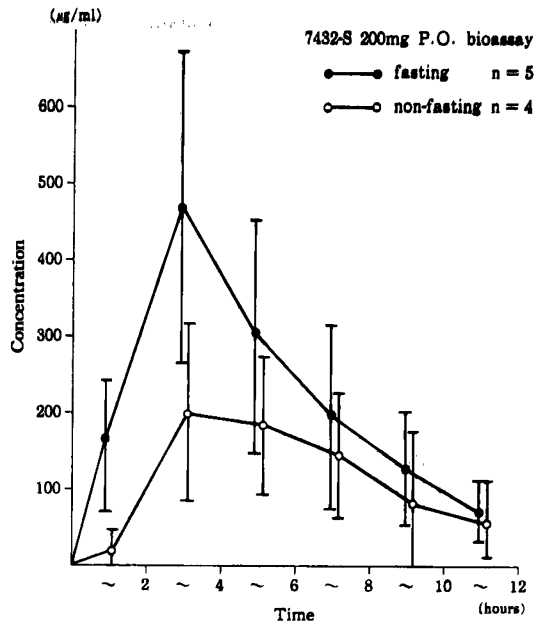


Fig. 5. Urinary concentrations of 7432-S in elderly patients.

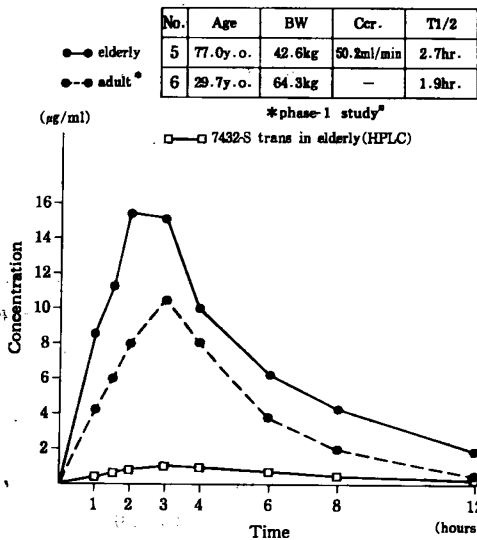


Fig. 4. Plasma levels of 7432-S in elderly patients.

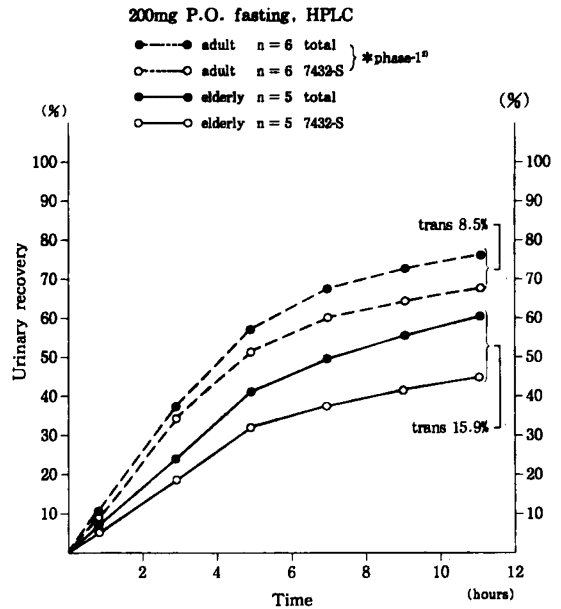


Fig. 6. Urinary recovery of 7432-S in elderly patients.

与終了時に副作用の有無を患者から聴取した。また、投薬前後の末梢血液像、肝機能、腎機能などについても検討した。以上の検討は昭和61年6月~12月に行われた。

II. 成績

1. 高齢者における体内動態

HPLCによる cis 体の濃度と bioassay による体液中抗菌活性測定値は Fig. 1 の如く良好な相関 ($r=0.988$)

Table 2 - 1. Plasma levels of 7432-S 200 mg (P.O.) in elderly patients (non-fasting)

No.	Case	Assay method	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)								
			0	1	1.5	2	3	4	6	8	12 (hr)
1	S.W. 71, F	Bioassay	0	0.7	1.3	6.9	12.5	10.4	6.6	4.8	1.4
		HPLC	0	0.8	1.7	6.1	12.5	8.4	6.2	4.0	1.2
		HPLC trans	0	N.D.	N.D.	0.2	0.5	0.6	0.6	0.5	0.2
		HPLC total	0	0.8	1.7	6.3	13.0	9.0	6.8	4.5	1.5
2	K.A. 70, M	Bioassay	0	0.6	1.0	1.8	6.9	8.9	6.5	4.1	1.8
		HPLC	0	0.6	0.9	2.0	7.7	9.2	6.6	4.2	1.7
		HPLC trans	0	N.D.	N.D.	N.D.	0.3	0.5	0.6	0.5	0.3
		HPLC total	0	0.6	0.9	2.0	8.0	9.7	7.2	4.7	2.0
3	M.A. 82, M	Bioassay	0	6.2	7.2	11.0	11.1	8.3	6.0	4.1	1.7
		HPLC	0	6.2	8.6	11.0	10.4	8.3	5.7	3.7	1.9
		HPLC trans	0	0.2	0.3	0.4	0.6	0.7	0.6	0.5	0.4
		HPLC total	0	6.4	8.9	11.4	11.0	9.0	6.3	4.2	2.3
4	K.O. 70, F	Bioassay	0	0.4	0.6	0.9	5.1	6.0	8.3	6.0	2.6
		HPLC	0	0.4	0.6	1.1	5.3	6.7	8.5	6.2	2.7
		HPLC trans	0	N.D.	N.D.	N.D.	0.2	0.3	0.6	0.7	0.4
		HPLC total	0	0.4	0.6	1.1	5.5	7.0	9.1	6.9	3.1
Mean \pm S.D.		Bioassay	0	2.0 \pm 2.4	2.5 \pm 2.7	5.2 \pm 4.1	8.9 \pm 3.0	8.4 \pm 1.6	6.9 \pm 0.9	4.8 \pm 0.8	1.9 \pm 0.4
		HPLC	0	2.0 \pm 2.4	2.9 \pm 3.3	5.0 \pm 3.9	9.0 \pm 3.2	8.1 \pm 0.9	6.8 \pm 1.1	4.5 \pm 1.0	2.4 \pm 1.4
		HPLC trans	0	—	—	—	0.4 \pm 0.2	0.5 \pm 0.1	0.6 \pm 0.02	0.6 \pm 0.09	0.3 \pm 0.07
		HPLC total	0	2.0 \pm 2.5	3.0 \pm 3.4	5.2 \pm 4.1	9.4 \pm 2.9	8.7 \pm 1.0	7.4 \pm 1.1	5.1 \pm 1.1	2.2 \pm 0.6

が得られた。本剤 200 mg 経口投与時の、個々の症例の血中濃度推移を、bioassay による測定値にもとづいて Table 2-1, 2-2, Fig. 2 に示した。症例ごとのばらつきが見られるが、空腹時投与症例ではピーク値は服薬後 1.5~3 時間にあり、12.0~17.0 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 14.8 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。食後投与症例では、ピーク値は服薬後 2~6 時間にばらつき、8.3~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 10.2 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。HPLC により cis 体と trans 体を分離測定した血中濃度平均値を、空腹時投与群と、食後投与群にわけて Fig. 3 に示した。空腹時投与群では 2 時間目に 13.9 \pm 2.4 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、食後投与群では 3 時間目に 9.0 \pm 3.2 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示した。6 時間目以降は、両群はほぼ同様の血中濃度推移であった。即ち、食後投与群では、ピーク時間は遅れ、ピーク濃度も低値を示した。trans 体は空腹時投与群で投与後 3 時間目に 0.9 \pm 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、食後投与群で投与後 6 時間目に 0.6 \pm 0.02 $\mu\text{g/ml}$ のピーク濃度を示した。

空腹時投与群の HPLC による血中濃度測定値を、同一方法で検討された若年健康成人男子ボランティアの成績 (第 1 相試験の成績を引用²⁾) と合わせて Fig. 4 に

示した。抗菌活性の大部分を占める cis 体は高齢者群で高い血中濃度推移が観察された。また、trans 体は投与後 3 時間目に 0.9 \pm 0.2 $\mu\text{g/ml}$ (cis 体の 6.1%)、12 時間目に 0.3 \pm 0.2 $\mu\text{g/ml}$ (cis 体の 14.6%) の濃度で血中に検出された。

次に尿中回収率はそれぞれ Table 3-1, 3-2 に示した。そのうち bioassay による尿中濃度を空腹時投与群、食後投与群に分けて Fig. 5 に示した。空腹時投与群では服薬後 2~4 時間目に 466 \pm 203 $\mu\text{g/ml}$ 、10~12 時間目に 71.2 \pm 39.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。食後投与群では、これより低い尿中濃度推移を示し、2~4 時間目に 199.3 \pm 114.8 $\mu\text{g/ml}$ 、10~12 時間目で 60.3 \pm 50.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。HPLC による累積尿中回収率を、第 1 相試験の、若年健康成人男子ボランティアの成績²⁾ と併せて Fig. 6 に示した。高齢者空腹時投与群で、服薬後 12 時間までに、cis 体として 44.7 \pm 8.2%、trans 体として 15.9 \pm 5.8% 合わせて 60.7 \pm 7.6% が尿中に回収された。食後投与群では、12 時間目までに、cis 体として 44.1 \pm 6.5%、trans 体として 7.5 \pm 1.8%、合わせて 51.6 \pm 8.2% が尿中に回収された。

体内動態に関する薬力学的パラメーターを、空腹時投

Table 2 - 2. Plasma levels of 7432-S 200 mg (P.O.) in elderly patients

(fasting)

No.	Case	Assay method	Plasma levels								
			($\mu\text{g/ml}$)								
			0	1	1.5	2	3	4	6	8	12 (hr)
5	F.T. 82, F	Bioassay	0	6.0	10.1	16.6	14.9	11.1	6.7	4.2	1.8
		HPLC	0	4.8	8.8	13.6	13.8	10.5	6.3	4.1	1.9
		HPLC trans	0	0.3	0.6	0.8	1.1	1.0	0.8	0.5	0.3
		HPLC total	0	5.1	9.4	14.4	14.9	11.5	7.1	4.6	2.2
6	I.K. 80, F	Bioassay	0	4.7	7.3	14.2	17.1	11.3	6.3	4.0	2.0
		HPLC	0	4.9	7.8	13.9	15.2	10.1	6.3	3.6	1.5
		HPLC trans	0	0.2	0.4	0.7	1.0	0.9	0.7	0.5	0.3
		HPLC total	0	5.1	8.2	14.6	16.2	11.0	7.0	4.1	1.8
7	K.Y. 76, M	Bioassay	0	1.3	6.9	11.1	13.0	9.1	6.9	5.2	3.0
		HPLC	0	1.4	6.2	10.2	12.0	9.9	7.2	5.5	2.7
		HPLC trans	0	N.D.	0.2	0.4	0.6	0.7	0.7	0.7	0.5
		HPLC total	0	1.4	6.4	10.6	12.6	10.6	7.9	6.2	3.2
8	A.N. 73, F	Bioassay	0	14.3	16.8	18.5	17.6	10.3	6.7	4.5	1.9
		HPLC	0	13.9	17.0	16.2	15.1	11.8	6.7	4.1	1.8
		HPLC trans	0	0.5	0.8	1.0	1.1	1.1	0.8	0.6	0.2
		HPLC total	0	14.4	17.8	17.2	16.2	12.9	7.5	4.7	2.0
9	A.I. 74, F	Bioassay	0	16.1	14.6	16.8	12.5	7.4	4.5	2.8	0.9
		HPLC	0	15.7	16.1	15.7	12.1	8.2	5.1	3.2	1.1
		HPLC trans	0	0.6	0.8	0.7	0.8	0.7	0.4	0.4	N.D.
		HPLC total	0	16.3	16.9	16.4	12.9	8.9	5.5	3.6	1.1
Mean \pm S.D.		Bioassay	0	8.5 \pm 5.7	11.1 \pm 3.9	15.4 \pm 2.6	15.0 \pm 2.1	9.8 \pm 1.4	6.2 \pm 0.9	4.1 \pm 0.8	1.9 \pm 0.7
		HPLC	0	8.1 \pm 5.6	11.2 \pm 4.5	13.9 \pm 2.4	13.9 \pm 2.4	10.1 \pm 1.2	6.3 \pm 0.7	4.1 \pm 0.8	1.8 \pm 0.5
		HPLC trans	0	0.3 \pm 0.2	0.6 \pm 0.2	0.7 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	0.7 \pm 0.2	0.5 \pm 0.1	0.3 \pm 0.2
		HPLC total	0	8.5 \pm 5.8	11.7 \pm 4.7	14.6 \pm 2.3	14.6 \pm 1.6	11.0 \pm 1.3	7.0 \pm 0.8	4.6 \pm 0.9	2.1 \pm 0.7

与群, 食後投与群に分けて Table 4 に示した。排泄速度定数 (Kel), 血中半減期 (T 1/2) は両群間に大差なく, 吸収速度定数 (Kab), AUC は空腹時投与群で有意に (P<0.01) 大きな値を示した。

2. 臨床成績

各々の症例の治療成績, 本剤投与前後の検査成績は Table 5~6 に示した。呼吸器感染例は, 副作用のため服薬期間が短く効果判定から除外した症例 3 を除くと, いずれも慢性気管支炎ないしは, 各種呼吸器基礎疾患に合併した下気道感染症例であった。効果判定を行えた 15 例の臨床効果は, 著効 4 例, 有効 7 例, やや有効 2 例, 無効 2 例で, 有効率 73.3% であった。尿路感染例は急性膀胱炎 1 例で著効, 慢性複雑性膀胱炎ではやや有効 2 例, 無効 1 例であった。このうち 1 例は尿道カテーテル留置例である。

細菌学的効果を見ると, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 2 株中 1 株, *E. coli* 2 株, *Enterococcus*

bacter agglomerans 1 株が除菌された。除菌出来なかったものは, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 2 株, *H. influenzae* 1 株, group C *Streptococcus* 1 株であった。投与後出現菌は *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 2 株 (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌), *S. pneumoniae* 1 株, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 1 株であった。

臨床効果が, やや有効または無効であった症例は, *H. influenzae*, group C *Streptococcus*, *S. pneumoniae* が除菌できず, 咳嗽・喀痰の改善が乏しかった気管支拡張症 (症例 4) 慢性気管支炎 (症例 12) 慢性閉塞性肺疾患 + 感染 (症例 16) および原因菌不明の慢性気管支炎 (症例 13), 慢性膀胱炎 3 症例 (症例 18, 19, 20) であった。臨床効果と投与量, 投与回数との間には, 症例数の少ないこともあり, 一定の傾向は見られなかった。

Table 3 - 1. Urinary recovery of 7432-S 200 mg (P.O.) in elderly patients (non-fasting)

No.	Case	Assay method	Urinary recovery (%)						Total (%)
			0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12(hr)	
1	S.W. 71, F	Bioassay	0.3	3.1	23.5	7.4	5.0	3.4	42.7
		HPLC	0.2	3.3	29.2	8.1	4.6	3.9	49.3
		HPLC trans	N.D.	0.4	4.8	1.1	0.8	0.8	7.9
		HPLC total	0.2	3.7	34.0	9.2	5.4	4.7	57.2
2	K.A. 70, M	Bioassay	1.1	9.0	12.4	7.2	4.4	3.2	37.3
		HPLC	1.1	9.0	15.4	7.2	6.0	3.3	42.2
		HPLC trans	N.D.	1.2	2.2	1.3	1.9	0.9	7.4
		HPLC total	1.1	10.2	17.6	8.5	7.9	4.2	49.6
3	M.A. 82, M	Bioassay	3.5	12.3	17.3	6.5	3.9	4.6	48.1
		HPLC	3.7	13.4	18.1	6.2	3.5	4.2	49.1
		HPLC trans	0.2	0.8	4.0	1.9	1.2	1.5	9.6
		HPLC total	3.9	14.2	22.1	8.1	4.6	5.7	58.7
4	K.O. 70, F	Bioassay	0.4	6.0	10.1	8.1	5.4	3.4	33.4
		HPLC	0.3	6.4	9.8	10.1	5.7	3.4	35.7
		HPLC trans	N.D.	0.6	0.9	1.1	1.5	1.0	5.2
		HPLC total	0.3	7.0	10.6	11.2	7.2	4.4	40.9
Mean±S.D.		Bioassay	1.3±1.3	7.6±3.4	15.8±5.1	7.3±0.6	4.7±0.6	3.7±0.6	40.4±5.6
		HPLC	1.3±1.4	8.1±3.7	18.1±7.1	7.9±1.4	5.0±1.0	3.7±0.4	44.1±6.5
		HPLC trans	-	0.8±0.3	3.0±1.5	1.3±0.3	1.4±0.4	1.0±0.3	7.5±1.8
		HPLC total	1.4±1.5	8.8±3.9	21.1±8.5	9.2±1.2	6.3±1.3	4.8±0.6	51.6±8.2

自覚的副作用は2例(10%)に見られた。症例3では、本剤100mg服用後嘔気がみられ、服薬を中止したが、翌日には症状の消失をみた。症例8では、来院前に前医により cefaclor 投与後、下痢がみられ、中止により下痢は改善しつつあった。気管支炎に対し、本剤100mg 1日3回の投与を行い、気道感染症は軽快した。しかし、本剤開始後下痢が増悪し、1日5~6回の下痢が見られた。本剤投与終了後、下痢の回数は減少したが、下痢、腹部不快感が遷延するため、投与終了後5日目に糞便培養、大腸内視鏡検査を行った。糞便から *Clostridium difficile* 毒素は検出されなかったが、*Clostridium difficile* が 10^6 /g 検出された。大腸内視鏡的には、大腸粘膜の軽度の浮腫を認めるのみで、偽膜性病変は認めず、vancomycin 500mg 分4の経口投与にて軽快した。

7432-S 投与前後の検査所見を Table 6 に示したが、本剤によると思われる臨床検査値の異常変動を示した症例は見られなかった。

Ⅲ. 考 察

7432-S は、グラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有し³⁾、cephalexin, cefaclor 等 に比べて半減期の長い新しい

腎排泄型経口用セフェム剤である。一部は体内で抗菌活性が約1/8の trans 体に変換される。本剤の臨床使用にあたっての問題点を明かにする目的で、本剤の最も適応となる高齢者感染症を視点を置き、高齢者における体内動態と、臨床治療成績について検討を行った。

まず、高齢者空腹時投与群の体内動態についてみると、第1相試験における若年健康成人男子ボランティア(平均年齢29歳、平均体重64.3kg)の空腹時投与群と比較して、cis 体、trans 体共に高齢者群で高い血中濃度推移を示した (Fig. 4)。その原因として、高齢者群における本剤の腎排泄の遅延^{4, 5)}、高齢者群の体重が平均42.6kg と若年ボランティア群に比して低体重であり、体重1kgあたりの投与量(高齢者群4.7mg/kg、若年者群3.15mg/kg)が多くなっていることがあげられる。高齢者における薬剤吸収能の評価は難しいが、尿中回収率を服薬後12時間までみても高齢者群で低い値を示していることから、吸収率の低下が示唆される。しかし、吸収の低下を上回る排泄の遅延と体重差の影響の為、血中濃度は、高く推移しているものと思われる。

また、若年健康成人男子ボランティアでは、血中に trans 体はピーク時に cis 体の4.3~4.5%検出されてい

Table 3 - 2. Urinary recovery of 7432-S 200 mg (P.O.) in elderly patients (fasting)

No.	Case	Assay method	Urinary recovery (%)					Total (%)	
			0~2	2~4	4~6	6~8	8~10		10~12(hr)
5	F.T. 82, F	Bioassay	2.0	10.8	12.4	6.3	5.6	4.5	41.7
		HPLC	2.1	8.4	24.6	6.0	6.0	4.1	51.1
		HPLC trans	0.5	2.7	5.2	2.9	3.1	2.1	16.4
		HPLC total	2.6	11.0	29.7	8.9	9.1	6.2	67.5
6	I.K. 80, F	Bioassay	6.6	14.0	11.3	5.8	3.4	1.9	42.8
		HPLC	6.2	12.8	9.8	4.9	3.5	1.8	39.1
		HPLC trans	2.3	6.8	5.8	3.0	2.7	1.2	21.1
		HPLC total	8.5	19.2	15.6	7.9	6.2	3.0	60.2
7	K.Y. 76, M	Bioassay	1.4	15.0	10.0	6.4	4.7	2.1	39.5
		HPLC	1.2	3.7	10.3	5.8	4.3	2.0	37.2
		HPLC trans	0.2	2.3	2.7	2.0	1.9	1.5	10.7
		HPLC total	1.4	6.0	13.0	7.8	6.2	3.5	47.9
8	A.N. 73, F	Bioassay	12.1	19.8	9.1	5.6	3.3	3.5	53.4
		HPLC	13.1	19.8	9.8	5.8	3.5	3.8	55.7
		HPLC trans	0.7	3.5	1.5	1.3	1.3	1.2	9.4
		HPLC total	13.8	23.3	11.3	8.1	4.8	5.0	65.1
9	A.I. 74, F	Bioassay	0	14.3	12.2	6.0	3.9	2.3	38.6
		HPLC	-	17.3	12.4	4.8	3.7	2.4	40.6
		HPLC trans	-	7.8	6.7	3.1	2.6	2.0	22.1
		HPLC total	-	25.1	19.1	7.9	6.3	4.4	62.7
Mean±S.D.		Bioassay	4.4±4.4	14.8±2.9	11.0±1.3	6.0±0.3	4.2±0.9	2.8±1.0	43.2±5.3
		HPLC	4.5±4.8	12.4±5.9	13.4±5.7	5.5±0.5	4.2±1.0	2.8±0.9	44.7±8.2
		HPLC trans	0.7±0.8	4.5±2.2	4.4±2.0	2.4±0.7	2.3±0.6	1.6±0.4	15.9±5.8
		HPLC total	5.2±5.1	16.9±7.3	17.8±6.5	7.9±0.6	6.5±1.4	4.4±1.1	60.7±7.6

るが¹⁾、高齢者群では血中 trans 体の濃度、割合がこれより高い。尿中への排泄量も高齢者群では約 1/4 が trans 体として回収されており、若年健康成人男子ボランティア (9.8±1.7%) よりも trans 体の割合が高い。高齢者群における、尿中排泄の遅延、血中滞留時間の延長、代謝機能の低下が腎機能低下程ではないことなどによると推定される。

若年健康成人男子ボランティアにおいて cross over で食事の影響を検討した成績では²⁾洋定食では Tmax は遅れるが Cmax には影響なく、和定食では Cmax も低値を示すと言われる。今回の高齢者の検討は cross over ではないが、米飯を主とした食後投与群で Tmax の遅れ、Cmax の低値、AUC の低値、12 時間までの尿中回収率の低値が観察され、若年健康成人男子ボランティアと同様の成績であった。このような、食事による吸収の遅延、吸収効率の低下は、他の多くの経口セフェム剤でも観察されている^{6,7,8)}。

固形の食事摂取により、胃の emptying time は延長し、胃液、胆汁、膵液などの消化液の分泌が高まり、小腸の血流は増加し、蠕動は亢進する。また、摂取する食事の内容によっても、消化管の受ける影響は異なってくる。このような消化管機能に及ぼす食事の影響は、同時に服薬された薬剤の吸収にも複雑な影響を与える。薬剤の性質、即ち、胃酸安定性、酸性か塩基性か、脂溶性、蛋白分解酵素に対する安定性、腸粘膜からの吸収が能動的か受動的か、肝臓における代謝の程度などにより異なった影響を受け⁹⁾、その解析は容易ではない。これらの薬剤吸収におけるそれぞれの要因に、加齢がどのように影響するかは更に解析困難である。しかし、若年健康成人男子ボランティアと同様の食事の影響が高齢者群にも見られており、この点の加齢の影響は小さいものと思われる。

以上の高齢者における体内動態の特徴、殊に、空腹時投与時は若年健康成人男子ボランティア以上のピーク濃

Table 4. Pharmacokinetic parameters of 7432-S in elderly patients
7432-S 200 mg, P.O., bioassay

		kab (hr ⁻¹)	kel (hr ⁻¹)	V/F (l)	t _{1/2} (β) (hr)	τ (hr)	AUC _{0-12hr} (μg·hr/ml)
Fasting	n=5 ±SD	2.227 ±1.067	0.262 ±0.050	9.478 ±2.012	2.74 ±0.65	0.89 ±0.42	82.0 ±9.0
Non-fasting	n=4 ±SD	1.384 ±1.102	0.253 ±0.061	12.69 ±3.01	2.88 ±0.74	1.89 ±1.35	59.9 ±7.7
Statistical test		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	p<0.01

AUC: Area under curve

度が得られ、服薬後12時間目においても0.9~3.0 μg/mlの血中濃度が得られることから、高齢者において、本剤感受性菌による感染症の治療には、1日2回投与、即ち、朝食前と12時間後の服薬が標準的な投与方法と言えよう。

臨床的検討を行った20症例中16例は60歳以上の高齢者であったが、気道感染では73.3%の有効率が得られた。無効例はグラム陽性球菌による症例が主で、投与後出現菌もグラム陽性球菌が多く、本剤の抗菌スペクトラム³⁾を反映したものと見える。尿路感染症は極端に有効率が低かったが、無効例はいずれも慢性複雑性膀胱炎

例でありやむを得ない成績と思われる。投与回数、投与量と有効率の関係については、症例数も少なく一定の傾向はみられていないが、体内動態検討成績、服薬の容易さ、compliance確保の上から、空腹時を中心とした1日2回投与が望ましいと言えよう。

副作用、臨床検査値の異常としては、2症例で嘔気、下痢などの消化器症状が見られたが、重篤なものはなく、β-lactam剤に通常見られるものであった。

以上の成績より、本剤はグラム陰性桿菌が起炎菌であることの多い高齢者の中等症以下の感染症治療に、1日2回投与で効果の期待できる、有用な薬剤と思われる。

Table 5. Clinical summary (1)

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	U.Y.	65	F	Bronchitis Old Pulmonary tuberculosis	100×3	7	2.1	<i>H.influenzae</i> (#)→(-)	Excellent	Eradicated	(-)	
2	T.U.	77	F	Bronchitis Cardiac insufficiency	100×2	7	1.4	N.D.	Good	Unknown	(-)	
3	T.S.	71	M	Bronchitis (-)	100×3	1	0.1	N.F.	Unknown	Unknown	Nausea	Nausea (+)→(-)
4	K.I.	86	M	Bronchiectasis Gastric cancer	100×3	14	4.2	<i>H.influenzae</i> (#)→(##)	Fair	Persisted	(-)	
5	K.O.	67	M	Chronic bronchitis Pulmonary emphysema	200×2	14	5.6	N.F.	Excellent	Unknown	(-)	
6	I.I.	39	F	Chronic bronchitis Bronchial asthma	200×2	10	3.6	N.F.	Excellent	Unknown	(-)	
7	O.T.	79	M	Chronic bronchitis Bronchial asthma	200×2	7	2.8	N.F.→ <i>S.aureus</i> (#)	Good	Replaced	(-)	
8	S.K.	83	F	Chronic bronchitis Hypothyreosis	100×3	8	2.4	<i>E.agglomerance</i> (#)→(-)	Good	Eradicated	Diarrhoea	<i>C.difficile</i> (+)→(-)
9	K.S.	67	F	Chronic bronchitis Bronchial asthma	200×2	22	8.8	N.F.→ <i>P.aeruginosa</i> (+)	Good	Replaced	(-)	
10	S.N.	76	M	Chronic bronchitis Pulmonary emphysema	200×2	14	5.6	N.F.→ <i>S.pneumoniae</i> (+)	Good	Replaced	(-)	
11	C.I.	46	F	Chronic bronchitis Bronchial asthma	200×2	9	3.6	N.F.→ <i>S.aureus</i> (+)	Good	Replaced	(-)	
12	S.H.	52	F	Chronic bronchitis Bronchial asthma	200×2	7	2.8	Group C <i>Streptococcus</i> (+)→(+)	Fair	Persisted	(-)	
13	B.S.	73	M	Chronic bronchitis Bronchial asthma	200×2	14	5.6	N.F.	Poor	Unknown	(-)	

(N.D. : not determined)
(N.F. : normal flora)

Table 5. Clinical summary (2)

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		
14	K.Y.	53	F	Pulmonary emphysema with Infection Bronchial asthma	200×2	10	3.6	<i>S.pneumoniae</i> (#)→(+)	Excellent	Persisted	(-)	
15	S.O.	83	M	COPD with Infection Bronchial asthma	100×3	7	2.1	<i>E.coli</i> (+)→(-)	Good	Eradicated	(-)	
16	F.Y.	75	M	COPD with Infection Pulmonary emphysema	100×3	7	2.1	<i>S.pneumoniae</i> (##)→(##)	Poor	Persisted	(-)	
17	H.S.	64	F	AUC (-)	100×2	7	1.4	<i>E.coli</i> 10 ⁵ →(-)	Excellent	Eradicated	(-)	
18	H.Y.	85	M	C.C.C COPD	100×2	7	1.4	<i>E.faecalis</i> >10 ⁵ →10 ⁵ <i>E.coli</i> >10 ⁵ →10 ⁵ <i>P.aeruginosa</i> >10 ⁵ →10 ⁵ <i>S.epidermidis</i> >10 ⁵ →10 ⁵	Fair	Persisted	(-)	
19	C.M.	71	F	C.C.C Hypertention, DM	100×2	7	1.4	<i>E.coli</i> 10 ⁵ →10 ⁵ <i>E.faecalis</i> 10 ⁵ →10 ⁵ <i>K.pneumoniae</i> 10 ⁵ →10 ⁵	Poor	Persisted	(-)	
20	O.F.	72	F	C.C.C Parkinson's disease	100×2	7	1.4	N.F.→ <i>E.faecalis</i>	Fair	Replaced	(-)	

(AUC : Acute uncomplicated cystitis
C.C.C.: Chronic complicated cystitis
COPD: Chronic obstructive pulmonary disease
DM : Diabetes mellitus)

Table 6. Laboratory findings before and after administration of 7432-S (1)

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential (%)				Plts. (10 ⁶ /mm ³)	S-GOT'S-GPT (IU)	AI-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/L)				
						Baso	Eosino	Neutro	Lympho							Mono	Na ⁺	K ⁺	CL ⁻	
1	Before	423	13.1	40.0	5,800	0	1	58	33	8	18.0	11	7	107	0.6	20	0.8	148	4.4	110
	After	421	12.7	40.2	4,700	1	0	72	17	10	17.7	11	5	100	0.4	15	0.8	145	4.1	107
2	Before	370	11.2	34.3	5,300	1	0	75	16	8	32.9	22	16	164	0.5	20	0.9			
	After	386	11.9	36.1	6,700	2	1	69	24	4		19	13	158	0.6	16	0.9			
3	Before	430	14.1	41.2	6,900	1	0	68	27	4	20.6	12	6	157	0.6	12	0.8	146	4.0	106
	After																			
4	Before	479	12.1	38.3	4,600	0	1	30	21	9	26.4	5	3	71	0.6	16	0.9	141	3.8	106
	After	477	12.1	38.2	9,700	0	1	45	15	10	24.0	7	3	89	0.4	18	0.9	144	3.8	109
5	Before	535	14.8	46.0	18,900			93.5	25	0.5	26.0	13	7	6.5	1.0	15	1.1	131	4.3	96
	After	467	13.1	39.5	9,500			74.0	18	2	38.5	14	6	6.0	0.2	12.5	0.9	139	4.6	100
6	Before	445	13.8	40.8	11,000	0.5	1.0	71.5	25	2	26.8	13	5	8.8	0.4	9.3	0.8	142	3.8	104
	After	429	13.3	39.1	6,600	1.0	4.5	54.0	34	4	24.6	12	8	8.1	0.4	9.7	0.9	141	3.8	104
7	Before	481	14.2	42.2	8,900	2.0	4.5	53.0	37.0	1.5	25.5	16	13	288	0.2	14.2	1.3	142	3.4	101
	After	483	14.3	43.8	8,600	1.0	2.5	60.5	31.5	0.5	27.6	11	11	315	0.5	17.0	1.4	143	3.5	101
8	Before	307	9.9	30.6	12,400						45.2	7	3	166	0.2	19.0	1.1	140	4.8	110
	After	305	9.7	30.5	12,200	0	2.0	76	14.0	6.0	34.2	7	2	161	0.3	23.0	1.1	137	4.6	103
9	Before	450	13.5	40.8	10,500	0.5	0.5	53.5	38.0	8.0	37.8	11	6	9.0	0.3	16.2	0.8	140	4.1	99
	After	444	13.2	40.2	9,400	0.5	0.5	76.0	17.5	4.5	36.7	11	7	8.1	0.2	10.2	0.8	143	4.0	104
10	Before	438	13.6	38.7	9,100						24.3	11	9	4.2	0.3	11.2	1.1	138	4.7	104
	After	450	13.3	40.2	9,200						23.9	12	8	5.1	0.4	13.0	1.1	143	3.9	106
11	Before	438	13.5	40.1	7,700	1.0	12	62.0	19.5	4.0	37.9	14	7	5.9	0.4	9.5	1.1	140	4.6	102
	After	341	10.6	31.0	12,000	0	0	77.0	20.5	2.5	32.0	13	5	3.8	0.3	12.2	0.9	144	3.8	109
12	Before	474	13.5	41.1	6,300	0	1.0	81.0	15.0	2.5	29.3	16	10	5.0	0.3	9.1	0.9	139	4.1	100
	After	445	12.6	38.2	6,200	1.5	1.5	59.0	36.0	2.0	37.2	9	4	4.3	0.3	8.9	0.9	142	4.1	103
13	Before	485	14.6	44.4	8,300						38.4	26	12	9.2	0.2	10.8	0.9	138	4.6	100
	After	500	15.2	46.4	15,000						33.4	39	30	9.5	0.4	11.2	0.9	139	4.6	97
14	Before	528	15.2	46.5	8,300	+	+	75.0	20.5	4.0	24.1	21	28	6.8	0.5	10.2	1.0	136	3.8	99
	After	455	13.5	39.9	11,200	+	2.5	51.5	41.0	2.0	34.3	14	14	8.3	0.6	16.0	1.0	143	3.8	106
15	Before	584	16.9	51.9	10,600	0	0	76.0	18.0	6.0	30.6	11	11	140	0.7	25.0	1.3	148	4.1	109
	After	590	17.0	52.5	10,400	2.0	1.0	64.0	26.0	7.0	27.1	12	15	145	0.9	25.0	1.1	146	3.8	107

Table 6. Laboratory findings before and after administration of 7432-S (2)

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential (%)				Plts. ($10^6/\text{mm}^3$)	S-GOT ^a -GPT (IU)	AI-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/L)					
						Baso	Eosino	Neutro	Lympho							Mono	Na ⁺	K ⁺	CL ⁻		
16	Before	346	10.6	32.9	4,100	0	1.0	59.0	29.0	11.0	16.5	23	12	122	0.8	15.0	1.0	146	3.7	106	
	After	343	10.8	32.6	7,700	1.0	0	79.0	16.0	4.0	13.5	20	10	122	0.9	15.0	0.9	142	3.6	103	
17	Before	362	10.8	32.8	3,900	0	0	63.0	29.0	8.0	24.2	17	12	124	0.5	16.0	0.8	145	3.9	112	
	After	372	11.1	33.5	3,800	0	1.0	70.0	20.0	7.0	27.2	12	10	132	0.5						
18	Before	352	10.9	33.7	4,400	0	0	63.0	33.0	4.0	19.7	35	14	147	0.8	23.0	1.3				
	After	349	11.0	33.8	4,500	0	2.0	46.0	48.0	4.0	17.0	34	16	152	0.5	23.0	1.3				
19	Before	369	11.4	35.5	4,900	0	2.0	56.0	37.0	4.0	22.7	7	5	159	0.2	12.0	0.6	142	4.1	109	
	After	379	11.7	36.7	7,200						24.1	7	4	162	0.3	14.0	0.7	142	4.3	107	
20	Before	417	13.0	39.0	8,200	1.0	1.0	72.0	24.0	2.0	23.2	15	16	128	0.3	17.0	0.8				
	After	412	12.6	38.7	5,800	0	1.0	63.0	25.0	11.0	23.5	14	13	127	0.3	16.0	0.9				

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
- 2) NAKASHIMA M., IIDA M., YOSHIDA T., KITAGAWA T., OGUMA T., ISHII H. : Pharmacokinetics and safety of 7432-S in healthy volunteers. 26th ICAAC. Sept. 29, 1986 (New Orleans)
- 3) YOSHIDA T., HAMASHIMA Y., MATSUURA S., KOMATSU Y., KUWAHARA S. : 7432-S, a new oral cephem ; antibacterial activity. 26th ICAAC. Sept. 29, 1986 (New Orleans)
- 4) 島田 馨, 稲松孝思, 浦山京子, 岡 慎一, Cefixime (CFIX) の老年者における薬動学的・臨床的研究, Chemotherapy 33(S-6) : 298~303, 1985
- 5) 稲松孝思, 浦山京子, 岡 慎一, 島田 馨, 高齢者における抗生物質・化学療法剤の Pharmacokinetics. 抗生物質から化学療法の領域 1 : 389~393, 1985
- 6) MEYERS BR., KAPLAN K., WEINSTEIN L. : Cephalexin, microbiological effect and pharmacologic parameters in man. Clin Pharmacol Ther 10 : 810, 1969
- 7) GLYNNE A., GOULBOURN RA., RYDEN R. : A human pharmacology of cefaclor. J Antimicrob Chemother 4 : 343, 1978
- 8) VISAWANATHAN CY., WELLING PG. : Food effects on drug absorption in the elderly. in Drugs and Nutrition in the geriatric patient (ed. by Roe DA). pp. 47~70. Churchill Livingstone. New York, 1984

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EVALUATION
OF 7432-S (A NEW ORAL CEPHEM) IN ELDERLY PATIENTS

TAKASHI INAMATSU*, MAKIKO FUKAYAMA*, AKIHIKO KATO*,
MASAHARU OOURA*, KAORU SHIMADA**, YASUYUKI SANO***
and YASUHUMI MIYAMOTO***

* Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

35-2, Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

** Institute of Medical Science, University of Tokyo

***Doai Memorial Hospital

We evaluated the pharmacokinetics and clinical efficacy of 7432-S (a new oral cephem) in elderly patients.

The drug was administered at a dose of 200 mg to 5 elderly patients without apparent renal or hepatic injury (mean age 77 years, mean body weight 50.2 kg) under fasting condition, and to 4 patients (mean age 75.8 years, mean body weight 51.0 kg) after meals. Serum and urinary concentrations of the cis- and trans-body of 7432-S were determined separately by HPLC.

In a fasting state, the maximum concentration of cis- and trans-bodies was $13.9 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ (2 h), and $0.92 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ (3 h). The serum half-life ($T_{1/2}$) of cis-body was 2.7 h, and the area under the curve (~ 12 h) was $82.0 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. The urinary recovery to 12 h was 60.7% (cis-body 44.7% ; trans-body 15.9%). After meals, the maximum concentrations of cis- and trans-bodies were $9.0 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$ (3 h) and $0.6 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ (6 h). The serum half-life ($T_{1/2}$) of the cis-body was 2.88 h. The area under the curve was $59.9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. The urinary recovery to 12 h was 51.6% (cis-body 44.1% ; trans-body 7.5%). When the drug was given to ambulatory elderly patients in a fasting state, higher levels and longer duration were achieved, in comparison with reported data in healthy younger adult volunteers. Impaired renal function and lower body weight in elderly patients doubtless contributed to these results.

We clinically evaluated 7432-S against infections in elderly patients. Satisfactory response was obtained in 9 of 15 (73.3%) episodes of lower respiratory tract infections and, 1 of 4 episodes of urinary tract infections. Most organisms isolated after the therapy were Gram-positive cocci. As adverse effects, nausea and diarrhea were noted in one patient each.