

Cefetamet pivoxil の体内動態および臨床成績

青木 信樹・薄田 芳丸・甲田 豊

信楽園病院内科*

関 根 理

水原郷病院内科

若林 伸人・林 静一・新田 功・本間千鶴子

信楽園病院薬剤科

渡 辺 京 子

信楽園病院検査科

各種腎機能障害患者に cefetamet pivoxil (CEMT-PI) 250 mg (194 mg 力価) を朝食後 30 分に経口投与した際の血中濃度と尿中回収率を測定した。血中濃度の peak は腎機能障害が高度になるにつれ遅延し、かつ高値を示した。血中濃度の低下も腎機能障害が高度になるに伴い遅延し、高度障害例で極めて緩徐となった。血中濃度半減期がそれを裏付けており、腎機能軽度障害群で 2.47 時間、中等度障害群で 4.83 時間、高度障害群で 6.79 時間、透析導入群で 15.21 時間であった。尿中回収率も腎機能低下に伴い減少する傾向を示し、高度障害群で顕著であった。呼吸器感染症 23 例に使用し、有効 20 例、やや有効 1 例、無効 2 例、有効率 87.0% の結果を得た。副作用は臨床的には特にみられず、検査成績上 1 例で好中球減少を認めたが、軽度なもので内服終了後まもなく正常化した。

Key words : Cefetamet pivoxil, 血中濃度, 尿中回収率, 腎機能障害, 呼吸器感染症

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は日本ロシュ社で開発された新経口用 cephem 剤である。本剤は経口吸収されない cefetamet (CEMT) の 2 位のカルボキシル基にピバロイルオキシメチルをエステル結合することにより経口吸収を可能にした薬剤で、腸管から吸収されたのち加水分解され抗菌活性を有する CEMT となる。CEMT は各種 β -lactamase に安定であり、グラム陽性、陰性を問わず広範囲の抗菌スペクトルを有している。特に *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性菌, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* はもとより *Neisseria gonorrhoeae*, *Serratia*, Indole 陽性の *Proteus*, *Haemophilus influenzae* などのグラム陰性菌に対しても強い抗菌活性を示す¹⁻³⁾。

今回、我々は腎機能障害患者に本剤を経口投与した際の血中濃度と尿中回収率を測定し、また、23 例の呼吸器感染症に本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 腎機能障害患者における血中濃度, 尿中回収率

1. 方法

軽度から高度まで種々の腎機能障害患者を障害の程度で 4 群に分類, I 群はクレアチニンクリアランス(以下 Ccr) 51 ml/min 以上, II 群 Ccr 21~50 ml/min, III 群 Ccr 20 ml/min 以下で非血液透析導入例, IV 群血液透析導入例とし, I 群 1 例 (Ccr 69.0 ml/min), II 群 3 例 (Ccr 各々 40.4, 30.5, 20.8 ml/min), III 群 1 例 (Ccr 5.4 ml/min), IV 群 2 例 (非透析日) において CEMT-PI 250 mg を朝食摂取後 30 分に経口投与した時の血中濃度を測定し、血液透析導入例を除く 5 例では尿中濃度の測定も行った。

採血は投与前, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24 時間後に行い (透析導入例 1 例において 36, 48 時間後に行った), 採尿は 0~4, 4~8, 8~12, 12~24 時間後に行った。

薬剤濃度の測定は *E. coli* ATCC 39188 株を検定菌とする bioassay 法と HPLC 法で行い、各症例の血中濃度値をもとに one compartment model に従い薬動

Table 1. Serum levels of cefetamet pivoxil 250mg per os administration to patients with various degrees of renal function

Case No.	Age Sex	BW (kg)	Creatinine clearance (ml/min)	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$) *											Note
				before	2h	3h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	36h	48h	
1	60 F	67	69.0	ND	0.42	0.74	0.98	2.93	3.52	2.55	1.03	ND	—	—	Nephrotic syndrome Diabetes mellitus
				ND	0.36	0.50	1.32	3.44	4.89	3.56	1.45	ND	—	—	
2	78 F	42	40.4	ND	ND	0.59	1.32	3.03	4.11	2.74	2.35	0.22	—	—	Diabetes mellitus Cerebral vascular disease
				ND	ND	ND	1.79	3.98	4.89	4.30	2.82	0.28	—	—	
3	35 M	66	30.5	ND	0.62	1.76	3.91	5.69	6.25	5.29	3.13	1.32	—	—	IgA nephropathy
				ND	0.71	1.42	3.06	5.55	6.06	5.64	3.13	0.71	—	—	
4	74 F	56	20.8	ND	ND	ND	ND	0.69	1.76	3.13	5.09	2.45	—	—	Nephrosclerosis Bronchial asthma
				ND	ND	ND	0.22	0.71	1.36	3.04	3.98	2.23	—	—	
5	77 M	43	5.4	ND	0.22	0.33	0.59	1.46	2.93	5.89	7.82	4.30	—	—	1-Nephrectomy (tuberculosis) Gout
				ND	0.22	0.35	0.49	2.08	3.37	4.94	6.11	4.92	—	—	
6	37 F	45	<5.0	ND	0.47	0.98	1.12	2.25	2.55	3.03	4.11	2.35	—	—	Chronic renal failure (Diabetic nephropathy) Off hemodialysis
				ND	0.32	0.98	1.28	1.94	2.52	2.82	2.89	2.47	—	—	
7	73 M	53	<5.0	ND	0.93	—	2.55	—	5.48	5.89	7.82	5.09	4.89	4.69	Chronic renal failure Off hemodialysis
				ND	1.25	—	2.54	—	3.88	4.90	5.81	6.63	6.14	4.46	

* : Bioassay ND(not detected) : $<0.2\mu\text{g/ml}$
HPLC

Table 2. Pharmacokinetic parameters of cefetamet pivoxil after 250mg per os administration one-compartment model

Case No.	Creatinine clearance (ml/min)	C_{max}^* ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max}^* (h)	$T_{1/2}^*$ (h)	AUC* ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
1	69.0	2.85	6.10	2.47	25.39
		3.79	6.30	3.02	35.29
2	40.4	3.43	6.90	3.07	37.88
		4.85	6.70	3.62	46.52
3	30.5	5.57	6.60	3.82	71.09
		5.87	6.50	3.15	62.05
4	20.8	4.58	12.00	7.61	101.48
		3.88	12.00	7.72	92.51
5	5.4	7.42	12.00	6.79	172.97
		6.13	14.00	9.85	195.69
6	<5.0	3.58	12.00	10.15	109.43
		3.11	12.00	12.68	106.01
7	<5.0	6.88	16.00	20.27	337.41
		6.88	22.00	24.16	433.15

* Bioassay
HPLC

Table 3. Urinary excretion of cefetamet pivoxil after 250mg per os administration

Case No.	Creatinine clearance (ml/min)	0-4h			4-8h			8-12h			12-24h			0-24h
		Urine level* (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate* (%)	Urine level* (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate* (%)	Urine level* (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate* (%)	Urine level* (μg/ml)	Urine volume (ml)	Recovery rate* (%)	Recovery rate* (%)
1	69.0	5.48	580	1.6	700	21.3	680	39.1	13.7	12.11	700	4.4	41.0	
		5.55		1.7		59.7		21.5				37.8		13.2
2	40.4	7.43	125	0.5	150	23.4	190	148.5	14.5	18.75	600	5.8	44.2	
		10.9		0.7		221		17.1				204		20.0
3	30.5	9.8	380	1.9	700	26.8	300	87.5	13.5	42.2	850	18.5	60.7	
		7.8		1.5		48.5		17.5				71.2		11.0
4	20.8	2.24	120	0.1	170	1.5	100	58.9	3.0	46.9	350	8.5	13.1	
		ND		0		24.6		2.2				81.6		4.2
5	5.4	0.74	230	0.1	250	0.4	300	6.9	1.1	6.25	900	2.9	4.5	
		ND		0		ND		0				5.15		0.8

* Bioassay
HPLC

ND(not detected) : <0.2μg/ml

力学的定数を算出した。

2. 結果 (Table 1, 2, 3, Fig. 1, 2)

本剤投与後の血中濃度の peak 値は I 群, II 群では 6 時間後, III 群, IV 群で 12 時間後にあり, それぞれ bioassay 法で 3.52, 4.04, 7.82, 5.97 μg/ml であり, 腎機能障害が高度になるにつれ遅延し高値を示した。負荷後の血中濃度の低下は腎機能障害が高度になるにつれて次第に緩徐となり, bioassay 法による 24 時間後の血中濃度は I 群で検出限界以下, II 群で 1.33 μg/ml, III 群 4.30 μg/ml, IV 群 3.72 μg/ml で, IV 群の症例 7 では 36 時間後 4.89 μg/ml, 48 時間後 4.69 μg/ml と高値を示した。血中濃度半減期は I 群で 2.47 時間, II 群 4.83 時間, III 群 6.79 時間, IV 群 15.21 時間と III 群, IV 群で著明に延長し, AUC でもそれぞれ 25.39, 70.15, 172.97, 223.42 μg·h/ml と III, IV 群で極めて大きな値を示した。HPLC 法でも同様の傾向であった (Table 1, 2, Fig. 1)。

24 時間までの尿中回収率は bioassay 法で I 群 41.0 %, II 群 39.3 % と差はみられなかったが, III 群では 4.5 % と著明に低下した (Table 3, Fig. 2)。

II. 臨床成績

1. 対象と方法

1) 対象

昭和 63 年 3 月より平成 1 年 1 月までの間に信楽園病院において外来あるいは入院治療を行った 23 例(男性 12 例, 女性 11 例, 31 歳から 84 歳まで, 平均 64.7 歳)の呼吸器感染症に使用した。疾患の内訳は肺炎 4

例, 慢性気管支炎の急性増悪 6 例, 感染を伴った気管支喘息 4 例, 肺気腫二次感染 2 例, 気管支拡張症 1 例, 陳旧性肺結核症に気道感染をきたしたものの 4 例, 転移性肺癌二次感染 1 例, 膿胸 1 例である。起因菌は 11 例で判明し, 単独菌では *S. pneumoniae* が 3 例, *H. influenzae* 2 例, *Branhamella catarrhalis* 3 例, *K. pneumoniae* が 1 例より検出され, 複数菌として *S. pneumoniae* + *B. catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* + *B. catarrhalis* が各々 1 例から分離された。

2) 使用法, 使用量

原則として食後内服とし, 500 mg を 1 日 2 回あるいは 3 回使用した。500 mg 1 日 2 回 18 例, 500 mg 3 回 5 例であった。期間は症例 4 の 4 日間が最短, 症例 2, 6, 22 の 14 日間が最長で, 総使用量は症例 4 の 5.5 g が最少, 症例 2 の 21.0 g が最多であった。

3) 効果判定基準, 副作用の検討

臨床効果の判定は臨床症状, 検査成績, 胸部レントゲン所見の改善度, 起因菌の消長などをもとに総合的に行い, 著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor), 判定不能 (undetermined) の五段階評価とした。副作用については使用期間中の発熱, 発疹, 悪心, 嘔吐, 下痢, 下血, めまい, けいれんなどの発現に留意し, 本剤使用前後における腎機能 (血清尿素窒素: BUN, クレアチニン: Cr), 肝機能 (血清トランスアミナーゼ: GOT・GPT, アルカリフォスファターゼ: Al-P, 総ビリルビン: T. Bil), 骨髄機能 (末梢血ヘマトクリット: Ht, 血小板数: Platelet,

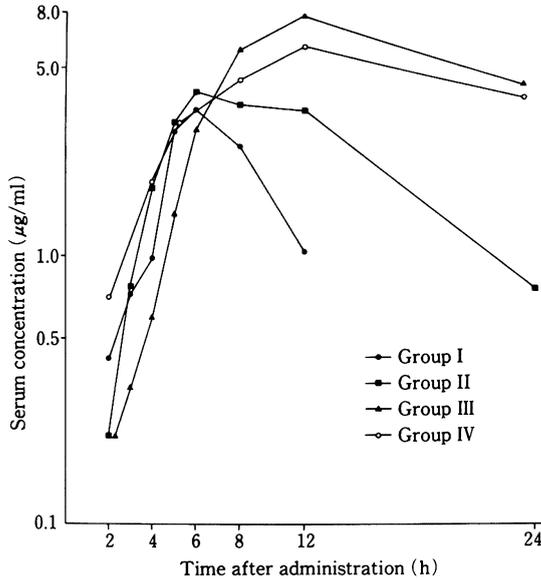


Fig. 1. Serum levels of cefetamet pivoxil after 250mg p.o. administration to patients with various degrees of renal function (non-fasting) Bioassay — Bioassay —

Time after administration(h)		2	3	4	5	6	8	12	24	T _{1/2} (h)	AUC (µg·h/ml)
Serum concentration (mean) (µg/ml)	Group I n=1	0.42	0.74	0.98	2.93	3.52	2.55	1.03	ND	2.47	25.39
	Group II n=3	0.21	0.78	1.74	3.14	4.04	3.72	3.52	1.33	4.83	70.15
	Group III n=1	0.22	0.33	0.59	1.46	2.93	5.89	7.82	4.30	6.79	172.97
	Group IV n=2	0.70	—	1.84	—	4.02	4.46	5.97	3.72	15.21	223.42

ND (not detected): <0.2µg/ml

白血球数：WBC，好中球百分比：Neutro)，末梢血好酸球百分比：Eosino，直接クームス試験：Direct coombsの変動について検討した。プロトンピン活性度：P. T. actも可能な限り測定した。

2. 成績

1) 臨床効果 (Table 4, 5)

有効20例，やや有効1例，無効2例の結果で，有効率は87.0%であった。

肺炎の4例は3例有効，1例無効であった。症例1はマイコプラズマ肺炎と考えられたが (CF抗体価256倍)，膿性痰が出現，喀痰より*H. influenzae*が分離され，その消失とともに病状の好転を得，混合感染と考

えられたため有効とした。症例2, 3は有効であった。症例4は38.8℃の高熱の出現とともに左下肺野に浸潤影を認めたもので，本剤500mgを1日3回使用したが，浸潤影は左全肺野に拡大，白血球数も14,900から43,900と増多，CRPも不変であったため4日間で中止し他剤に変更したもので，無効と考えられた。慢性気管支炎例は6例であるが，有効5例，やや有効1例であった。症例5は*S. pneumoniae*による急性増悪をきたしたもので，治療3日後にはその消失をみ，有効であった。症例6は本剤によりわずかな臨床症状の改善が得られたが，CRPが不変であったためやや有効とした。症例7, 8は治療前のCRPが(±)であったが，

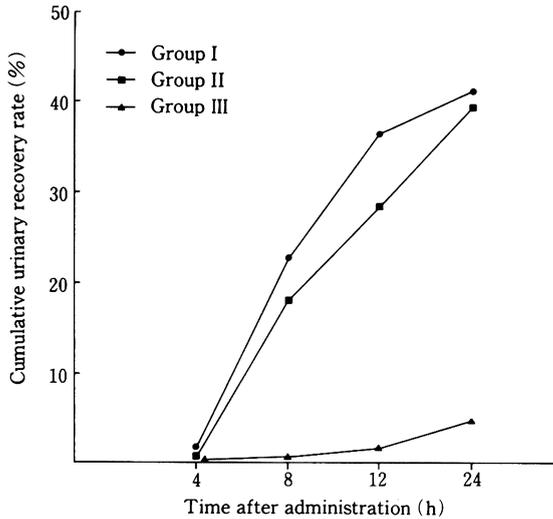


Fig. 2. Cumulative urinary recovery rate of cefetamt pivoxil after 250mg p.o. administration to patients with various degrees of renal function (non-fasting) — Bioassay —

Time after administration		4	8	12	24
Cumulative urinary recovery rate (mean) (%)	Group I n=1	1.6	22.9	36.6	41.0
	Group II n=3	0.8	18.1	28.4	39.3
	Group III n=1	0.1	0.5	1.6	4.5
	Group IV n=2	/	/	/	/

膿性痰、咳嗽が持続するため本剤を使用したもので、いずれも臨床像の改善を得、有効とした。症例 8 では *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* が分離されたが *B. catarrhalis* のみ消失をみた。症例 9 からは *B. catarrhalis*、症例 10 より *S. pneumoniae* が喀痰から検出され、いずれも本剤 500 mg 1 日 2 回の投与で消失、有効であった。症例 11, 12, 13, 14 は感染を伴った気管支喘息例であり、全例有効で、症例 11 の *S. pneumoniae*、症例 14 の *B. catarrhalis* は 3 日後には消失をみた。肺気腫二次感染例の症例 15, 16 は有効であった。症例 16 は高度の呼吸不全のためレスピレーターを装着中の患者で、発熱、膿性痰の出現に対して本剤 500 mg を 1 日 2 回 7 日間使用したもので、喀痰か

ら分離された *S. aureus* は存続したものの、*B. catarrhalis* は消失し、解熱、CRP の改善が得られたため有効とした。症例 17 は *K. pneumoniae* が検出された軽症の気管支拡張症例で、臨床症状の改善、菌消失、CRP の陰性化が得られ有効であった。陳旧性肺結核症の 4 例は 3 例有効、1 例無効であった。症例 18 は喀痰から *H. influenzae* が分離され本剤を 500 mg 1 日 2 回 7 日間使用したが、*S. aureus* に菌交代し、若干解熱傾向が得られたものの、膿性痰が持続、CRP の改善も得られず無効とした。症例 22 は悪性胸腺腫の肺転移例で、その気道感染に対して cefotiam を使用したが効果が得られず本剤に変更したもので、500 mg 1 日 2 回 14 日間使用し、臨床症状の改善と、喀痰から分離された *B.*

Table 4-1. Clinical results of cefetamet pivoxil treatment

Case	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis Underlying disease & Complication	Isolated* organisms	Invalid preceding therapy	Administration			BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP*	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
						daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)					bacterio- logical	clinical	
1	31 F	47	Pneumonia (-)	⊙ <i>Haemophilus influenzae</i> normal flora	(-)	500 × 3	7	10.5	< 37.0 — < 37.0	63 — 15	2+ — —	4,500 — 4,700	eradicated	good	MPCF †
2	72 M	58	Pneumonia Pleural scar	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> not done	(-)	500 × 3	14	21.0	37.4 — < 37.0	55 — 12	2+ — —	9,500 — 6,300	unknown	good	
3	53 F	52	Pneumonia (-)	normal flora normal flora	ofloxacin	500 × 2	7	7.0	37.8 — < 37.0	13 — 14	1+ — —	4,100 — 5,700	unknown	good	
4	67 M	64	Pneumonia Diabetes mellitus & Hypertension	normal flora not done	(-)	500 × 3	4	5.5	38.8 — 40.0	105 — 86	6+ — 6+	14,900 — 43,900	unknown	poor	
5	55 M	63	Chronic bronchitis Aortic insufficiency	⊙ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (-)	(-)	500 × 2	7	7.0	> 37.0 — < 37.0	27 — 67	2+ — 1+	9,000 — 4,800	eradicated	good	
6	75 F	46	Chronic bronchitis Diabetes mellitus, Breast cancer, Rheumatoid arthritis & Cholelithiasis	<i>Staphylococcus aureus</i> not done	(-)	500 × 2	14	14.0	< 37.0 — < 37.0	80 — 96	2+ — 2+	11,800 — 9,700	unknown	fair	
7	83 M	?	Chronic bronchitis (-)	not done normal flora	(-)	500 × 3	7	10.5	< 37.0 — < 37.0	13 — 6	± — ±	8,400 — 8,900	unknown	good	
8	83 F	41	Chronic bronchitis Chronic hepatitis & Cholelithiasis	⊙ <i>Branhamella catarrhalis</i> ⊙ <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	(-)	500 × 2	7	7.0	37.2 — < 37.0	11 — 10	± — —	2,500 — 2,400	decreased	good	Neutro- philia
9	72 M	69	Chronic bronchitis Heart failure & Hypertension	⊙ <i>Branhamella catarrhalis</i> normal flora	(-)	500 × 2	10	10.0	37.3 — < 37.0	98 — 25	4+ — —	9,600 — 7,900	eradicated	good	
10	57 M	53	Chronic bronchitis (-)	⊙ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (-)	(-)	500 × 2	7	7.0	38.3 — < 37.0	93 — 50	6+ — 1+	8,700 — 4,200	eradicated	good	
11	65 M	48	Bronchial asthma + Respiratory tract infection Old tuberculosis	⊙ <i>Streptococcus pneumoniae</i> normal flora	(-)	500 × 2	7	7.0	37.2 — < 37.0	15 — 3	1+ — —	7,200 — 6,400	eradicated	good	
12	73 F	34	Bronchial asthma + Respiratory tract infection Diabetes mellitus	normal flora normal flora	(-)	500 × 2	7	7.0	37.7 — < 37.0	73 — 73	1+ — 1+	8,600 — 9,500	unknown	good	
13	51 F	53	Bronchial asthma + Respiratory tract infection (-)	normal flora normal flora	(-)	500 × 2	6	6.0	37.2 — < 37.0	38 — 5	3+ — —	10,000 — 7,100	unknown	good	
14	69 F	63	Bronchial asthma + Respiratory tract infection (-)	⊙ <i>Branhamella catarrhalis</i> normal flora	(-)	500 × 2	7	7.0	37.1 — < 37.0	23 10	1+ —	7,000 — 5,700	eradicated	good	

Table 4-2. Clinical results of cefetam pivoxil treatment

Case	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis Underlying disease + & Complication	Isolated* organisms	Invalid preceding therapy	Administration			BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (mg/dl)	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
						daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)					bacterio- logical	clinical	
15	61 M	41	Pulmonary emphysema + Respiratory tract infection	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	(—)	500 × 3	7	10.5	< 37.0	9	1+	5,000	unknown	good	
			Laryngeal cancer	normal flora					< 37.0	6	±	9,100			
16	69 F	27	Pulmonary emphysema + Respiratory tract infection	◎ <i>Branhamella catarrhalis</i> ◎ <i>Staphylococcus aureus</i>	(—)	500 × 2	7	7.0	37.4	2	5+	6,400	decreased	good	
			Rheumatoid arthritis & Disciform lupus erythematosus	<i>Staphylococcus aureus</i>					37.1	7	2+	3,300			
17	61 F	42	Bronchiectasis + Respiratory tract infection	◎ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	(—)	500 × 2	7	7.0	< 37.0	35	1+	8,300	eradicated	good	
			(—)	normal flora					< 37.0	36	—	6,200			
18	68 M	30	Old tuberculosis + Respiratory tract infection	◎ <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	(—)	500 × 2	7	7.0	38.3	95	5+	7,200	replaced	poor	
			(—)	<i>Staphylococcus aureus</i>					37.4	110	4+	6,400			
19	63 M	48	Old tuberculosis + Respiratory tract infection	normal flora	(—)	500 × 2	7	7.0	< 37.0	23	1+	7,000	unknown	good	
			(—)	not done					< 37.0	28	1+	8,400			
20	55 F	33	Old tuberculosis + Respiratory tract infection	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	(—)	500 × 2	7	7.0	> 37.0	14	±	4,800	unknown	good	
			(—)	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>					< 37.0	40	—	3,900			
21	48 M	65	Old tuberculosis + Respiratory tract infection	normal flora	(—)	500 × 2	7	7.0	39.0	24	3+	6,800	unknown	good	
			Cerebral vascular disease & Hypertension	not done					< 37.0	10	—	5,000			
22	84 F	40	Metastatic lung cancer + Respiratory tract infection	◎ <i>Branhamella catarrhalis</i>	cefotiam	500 × 2	14	14.0	38.1	75	3+	8,900	eradicated	good	
			Chronic hepatitis	normal flora					< 37.0	95	2+	7,300			
23	74 M	55	Pyothorax	not done	(—)	500 × 2	7	7.0	< 37.0	108	1+	8,300	unknown	good	
			Hypertension	not done					< 37.0	78	—	6,400			

* : before therapy, ◎ : causative organism
after therapy

catarrhalis の消失をみ、有効とした。症例 23 は軽症の膿胸例で、起因菌は不明であったが、本剤 500 mg 1 日 2 回の使用で熱解し、胸部 X 線所見の改善、CRP の陰性化が得られ有効であった。

疾患別の効果を見ると、肺炎で 4 例中 3 例が、慢性気道感染症では 17 例中 15 例 (88.2%) が有効以上で

あり、全体での有効率は 87.0% と高い結果を得た。

起因菌が判明した 11 例の細菌学的効果は消失 8 例、菌交代 1 例、減少 (一部消失) 2 例で、除菌率は 81.8% であった。*S. pneumoniae* 3 株 (症例 5, 10, 11), *H. influenzae* 2 株 (症例 1, 18), *B. catarrhalis* 5 株 (症例 8, 9, 14, 16, 22), *K. pneumoniae* 1 株 (症例 17)

Table 5. Overall clinical efficacy of cefetamet pivoxil

	No. of cases	Global judgement			Overall effectiveness (%)
		good	fair	poor	
Pneumonia	4	3		1	3/4
Chronic obstructive pulmonary disease with respiratory tract infection	17	15	1	1	15/17 (88.2)
Others	2	2			2/2
Total	23	20	1	2	20/23 (87.0)

はいずれも消失したが、*S. pneumoniae* 1株(症例8)、*S. aureus* 1株(症例16)は残存した。また、症例18の*H. influenzae*は*S. aureus*に菌交代した。

2) 副作用

臨床的には特にみられなかったが、検査成績上症例8で本剤使用後好中球が29% (実数で696/mm³)と減少した。中止後ほぼ2週間で正常化しており本剤との関連は否定できないと思われる。症例4, 6, 15で肝機能障害がみられるが、治療前から存在し、本剤との関連はないと考えられる。症例14の好酸球増多は基礎疾患(気管支喘息)によるものである。

III. 考 按

CEMT-PIを腎機能正常者に経口投与した際の12時間後までの累積尿中回収率は60%前後であり⁴⁾、本剤の主たる排泄経路は腎と考えられる。種々の腎機能障害患者に本剤250mg(194mg力価)を朝食後30分に経口投与して測定した我々の血中濃度推移、尿中排泄率の成績はそれを裏付けるものである。腎機能高度障害例(III群)、透析導入例(IV群)では腎機能軽度例(I群)、中等度障害例(II群)に比し、最高血中濃度が高値を示し、その後の血中濃度の低下は極めて緩徐で、血中濃度半減期も著しく延長し、AUCも極めて大

きな値となった。24時間までの尿中回収率(bioassay法)もI群41.0%、II群39.3%と差がなかったが、III群では4.5%と著明な低下をみ、腎機能低下が高度になるにしたがって尿中への排泄率が減少した。以上のことは腎機能低下に伴い本剤は腎からの排泄が障害され血中に長時間滞留することを示しており、臨床使用の際に使用量、使用間隔の考慮が必要となる。今後さらに本剤の血液透析時の体内動態について検討を要すると思われる。

呼吸器感染症23例に使用した結果は有効20例、やや有効1例、無効2例で、全体の有効率は87.0%であり、慢性気道感染症においても17例中15例有効、88.2%と極めて高い有効率を示した。慢性気道感染症の主たる起因菌である*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*B. catarrhalis*に対し本剤が優れた抗菌力を有し、喀痰中移行もcephem剤としては中等度で、経口剤であるため比較的軽症例を選択して使用したことなどから妥当な結果と言えよう。副作用として検査成績上好中球減少を1例で認めたが、軽度なもので内服終了後まもなく改善をみた。重篤なものはまったくみられず安全に使用できる薬剤と言える。

Table 6. Laboratory findings of before and after therapy

Case No.	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	T.Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelets (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Neutro (%)	Eosino (%)	Direct coombs	Prothrombin act.
1	10.5	B	13	0.4	28	26	136	0.3	40.3	25.9	4,500	36	2		
		A	15	0.5	28	33	123	0.5	42.7	31.7	4,700	39	4		
2	21.0	B	18	0.8	17	5	144	1.0	40.5	30.3	9,500	77	3		
		A	23	0.8	17	10	140	0.5	36.7	23.3	6,300	59	5	(-)	
3	7.0	B	14	0.6	15	6	151	0.5	40.4	12.6	4,100	70	0	(-)	
		A	15	0.5	21	14	157	0.5	38.1	17.2	5,700	68	0	(-)	>100
4	5.5	B	12	1.2	40	16	245	0.9	42.9	13.4	14,900	91	0		
		A	18	0.9	52	21	329	1.0	48.3	19.8	43,900	99	0		
5	7.0	B	16	0.7	21	5	182	1.7	40.3	17.7	9,000	76	2		
		A	17	0.7	21	8	203	0.5	39.5	20.1	4,800	50	5	(-)	
6	14.0	B	22	0.6	66	42	426		42.2	31.1	11,800	65	4		
		A	21	0.4	78	32	365	0.3	38.7	28.1	9,700	66	3		
7	10.5	B	23	1.4	9	6	107	0.3	39.4	18.5	8,400	63	0		
		A	23	1.3	12	5	107	1.0	41.3	17.0	8,900	67	2	(-)	
8	7.0	B	17	0.5	37	13	134	0.3	36.5	13.7	2,500	53	4	(-)	>100
		A	14	0.5	41	16	130	0.3	37.0	13.5	2,400	29	2	(-)	>100
9	10.0	B	19	0.8	15	5	180	0.3	32.4	25.1	9,600	74	1		
		A	26	1.2	21	11	167	0.2	34.8	36.8	7,900	63	3	(-)	100
10	7.0	B	15	0.9	22	11	157	0.7	41.6	18.3	8,700	57	0	(-)	
		A	12	0.8	24	17	180	0.2	41.3	34.9	4,200	48	0	(-)	
11	7.0	B	18	0.6	15	10	180	0.2	43.6	23.5	7,200	65	7	(-)	
		A	17	0.5	31	13	155	0.5	43.0	23.8	6,400	68	3	(-)	
12	7.0	B	27	0.8	23	21	197	0.3	39.7	30.3	8,600	85	0	(-)	
		A	28	0.6	27	23	182	0.4	41.0	25.7	9,500	85	0	(-)	>100
13	6.0	B	12	0.5	14	9	115	0.2	34.2	25.7	10,000	39	40		
		A	12	0.5	16	13	119	0.1	34.8	21.7	7,100	42	30	(-)	
14	7.0	B	15	0.2	14	6	119	0.2	36.5	27.0	7,000	75	7	(-)	>100
		A	20	0.3	15	7	119	0.2	36.8	26.4	5,700	50	7	(-)	>100
15	10.5	B	14	0.7	61	51	180	0.3	47.1	16.1	5,000	48	0		
		A	24	0.9	60	45	262	1.0	48.3	16.0	9,100	77	4		
16	7.0	B	11	0.2	85	14	358	0.4	21.2	11.3	6,400	76	0	(-)	
		A	13	0.1	53	10	356	0.3	20.1	27.0	3,300	54	1	(-)	
17	7.0	B	17	0.6	21	14	193	0.2	37.8	21.3	8,300	75	2		
		A	17	0.6	14	7	174		38.2	29.4	6,200	68	0		
18	7.0	B	14	0.5	24	9	132	0.5	33.5	22.3	7,200	68	0	(-)	60
		A	13	0.5	25	9	136	0.3	38.7	25.9	6,400	73	1	(-)	47.5
19	7.0	B	14	0.6	50	13	249	0.6	44.8	28.9	7,000	60	3		
		A	14	0.6	60	19	245	0.4	46.6	36.4	8,400	53	4	(-)	
20	7.0	B	18	0.6	26	18	205	0.5	39.9	17.8	4,800	65	1	(-)	
		A	21	0.4	33	20	195	0.4	37.8	15.0	3,900	49	3	(-)	
21	7.0	B	10	0.8	25	12	146	0.6	47.8	26.0	6,800	84	0		
		A	11	0.8	21	16	125	0.4	46.9	27.6	5,000	63	4		
22	14.0	B	13	0.7	45	13	180	0.7	36.5	10.2	8,900	84	0		
		A	20	0.5	41	12	176	0.4	32.9	16.7	7,300	79	0		
23	7.0	B	19	0.6	18	7	119	0.3	37.2	31.7	8,300	69	3		
		A	19	0.9	13	7	111	0.3	35.9	25.1	6,400	43	4	(-)	

B : before therapy A : after therapy

文 献

- 1) 西野武志：第36回日本化学療法学会東日本支部総会(演)，新薬シンポジウム。Ro 15-8075(cefetamet pivoxil) 抗菌力。新潟，1989
- 2) ROZGONYI F, PAPP-FALUSI E, VARGA J, ROZGONYI-SZITHA K : *In vitro* activity of cefetamet (Ro 15-8074) compared with other oral agents. J Antimicrob Chemother 24 : 539~546 1989
- 3) PEETERS M, PIOT P : *In vitro* activity of Ro 15-8074, a new oral cephalosporin. J Antimicrob Chemother 16 : 469~473, 1985
- 4) 斉藤 玲：第36回日本化学療法学会東日本支部総会(演)，新薬シンポジウム。Ro 15-8075(cefetamet pivoxil) 吸収・分布・代謝・排泄。新潟，1989

CLINICAL PHARMACOLOGY AND EFFICACY OF CEFETAMET PIVOXIL

NOBUKI AOKI¹⁾, YOSHIMARU USUDA¹⁾, YUTAKA KODA¹⁾, OSAMU SEKINE²⁾, NOBUTO WAKABAYASHI³⁾
SEIICHI HAYASHI³⁾, ISAO NITTA³⁾, CHIZUKO HONMA³⁾, KYOKO WATANABE⁴⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
1-27, Nishiariake-cho, Niigata-shi 950-21, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

³⁾Pharmacy, Shinrakuen Hospital

⁴⁾Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

We studied a new oral cephem, cefetamet pivoxil (CEMT-PI), and obtained the following results.

1) Serum and urine levels of cefetamet (CEMT) were determined after oral administration of CEMT-PI 250 mg to 7 patients with various degrees of renal function. In the patients with severely impaired renal function, serum concentration decreased more slowly than in those with moderately impaired renal function, and high serum levels were maintained over a long period. Urinary excretion of CEMT diminished in relation to the degree of renal failure.

2) CEMT-PI was used to treat 23 patients with respiratory tract infections. Clinical response was good in 20, fair in 1 and poor in 2 patients. Laboratory tests revealed neutropenia in one case, although this finding was alleviated rapidly following cessation of the therapy.