

## 尿路感染症に対する cefetamet pivoxil の基礎的・臨床的検討

谷村 正信・片岡 真一・井上 啓史・藤田 幸利

高知医科大学泌尿器科\* (主任：藤田幸利教授)

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) について基礎的、臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1) 尿路感染症より分離した *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* に対する本剤ならびに cefixime (CFIX), cefaclor (CCL) の MIC を測定した。グラム陽性菌では本剤, CFIX は CCL に比し、耐性化傾向が認められたが、グラム陰性菌では本剤は CFIX に比し若干劣るものの、CCL に比し明らかに優れた抗菌力を示した。

2) 健康成人 3 名に本剤 500 mg を空腹時および食後に内服させ、8 時間までの血中、尿中濃度を測定した。血中濃度は空腹時、食後共に 2 時間後に peak を示し、前者は  $5.82 \pm 1.40 \mu\text{g/ml}$ 、後者は  $7.77 \pm 1.28 \mu\text{g/ml}$  であった。尿中濃度は両者共に 2~4 時間に peak を示し、前者は  $1055.00 \pm 253.82 \mu\text{g/ml}$ 、後者は  $916.67 \pm 390.04 \mu\text{g/ml}$  であった。8 時間までの尿中回収率は前者は  $44.43 \pm 9.06\%$ 、後者は  $70.25 \pm 2.32\%$  であった。

3) 急性単純性膀胱炎 9 例、慢性複雑性尿路感染症 7 例を対象に本剤 1 日 500 mg ないしは 1000 mg を 2 回に分けて内服させ、その薬効を UTI 薬効評価基準に従って検討した。除外、脱落を除く急性単純性膀胱炎の 5 例では著効 3 例、有効 2 例、慢性複雑性尿路感染症 5 例では著効 2 例、有効 2 例、無効 1 例と優れた臨床効果を示した。

4) 副作用では趾間の発赤・浮腫、transaminase の上昇を伴う発熱を各 1 例認めた。

**Key words** : Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 尿路感染症

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は新たに開発された経口用セファロsporin系抗生物質である。本剤は経口吸収されない cefetamet (CEMT) の 2 位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、内服後速やかに抗菌活性を有する CEMT に代謝される prodrug である<sup>1)</sup>。

今回我々は本剤について若干の基礎的検討を行うとともに、種々の尿路感染症に本剤を投与し、その有効性、安全性について検討したので報告する。

### I. 対象および方法

#### 1. 抗菌力

尿路感染症より分離した 9 菌種、75 株について CEMT ならびに cefixime (CFIX), cefaclor (CCL) の MIC を日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従って測定した。接種菌量は  $10^6$  cells/ml である。

#### 2. 血中、尿中濃度および回収率

健康成人 3 名に本剤 500 mg を空腹時および食後 30

分に内服させ、内服後 8 時間までの血中および尿中濃度を HPLC 法により測定した。

### 3. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎 9 例、慢性複雑性尿路感染症 7 例を対象に本剤を 1 日 500 mg ないし 1000 mg を朝、夕 2 回に分け食後 30 分に内服させ、その薬効を UTI 薬効評価基準第三版<sup>3)</sup>に従って判定した。

## II. 成績

### 1. 抗菌力

Table 1 に本剤, CFIX, および CCL の各種細菌に対する MIC を示した (Table 1)。

*Staphylococcus aureus* では本剤および CFIX は一部感受性を示した CCL に比し、ほぼ耐性を示した。*Staphylococcus epidermidis* では良好な感受性を示す CCL に比し、本剤, CFIX は耐性化が認められた。*Enterococcus faecalis* では 3 剤ともほぼ耐性であった (Table 2)。*Escherichia coli* では本剤の MIC は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  に peak を示し、CFIX に対しては 1 管程度劣

\*〒783 南国市岡豊町小蓮

Table 1. MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of cefetamet, cefixime, cefaclor

Organism	Drug	Inoculum size (cells/ml)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											No. of strains					
			$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	$\geq 100$			
<i>Staphylococcus aureus</i>	cefetamet	$10^6$													1		3	4	
	cefixime														1	1	2		
	cefaclor								2			1		1					
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	cefetamet	$10^6$								1				1	1		3	6	
	cefixime									1	2			1			2		
	cefaclor					2		1			2	1							
<i>Enterococcus faecalis</i>	cefetamet	$10^6$															16	16	
	cefixime														1	15	15		
	cefaclor														1	15			
<i>Escherichia coli</i>	cefetamet	$10^6$																16	
	cefixime			1	1	1	8	4	1										
	cefaclor		1	1	2	7	4	1											
<i>Serratia marcescens</i>	cefetamet	$10^6$								1	1	4		2		1		9	
	cefixime						2	1	3		2				1	1	7		
	cefaclor															2	7		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	cefetamet	$10^6$					3	1										4	
	cefixime				2	1	1												
	cefaclor									3	1								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	cefetamet	$10^6$														1	3	4	
	cefixime															3	3		
	cefaclor										1	1					3		
<i>Proteus mirabilis</i>	cefetamet	$10^6$																11	
	cefixime					6	5												
	cefaclor		11									4	7						
<i>Proteus vulgaris</i>	cefetamet	$10^6$																5	
	cefixime					1	3			1									
	cefaclor		4	1													1		4
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC14990	cefetamet	$10^6$																1	
	cefixime																		
	cefaclor						1												
<i>Escherichia coli</i> ATCC391880	cefetamet	$10^6$																1	
	cefixime			1															
	cefaclor								1										
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC13883	cefetamet	$10^6$																1	
	cefixime				1														
	cefaclor										1								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 13315	cefetamet	$10^6$																1	
	cefixime						1												
	cefaclor		1																
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC29906	cefetamet	$10^6$																1	
	cefixime																		
	cefaclor		1			1													

るものの、CCL に対して 2 管程度優れた抗菌力を示した (Table 2)。*Serratia marcescens* では本剤の MIC は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  に peak を示し、CFIX に対しては 2 管程度劣るものの、ほぼ耐性を示した CCL に比し優れた抗菌力を示した。*Klebsiella pneumoniae* では本剤は

CFIX に対し 1~2 管程度劣るものの、CCL に比し 2 管程度優れた抗菌力を示した。*Pseudomonas aeruginosa* では CFIX、CCL では一部感受性を示すものの、3 剤ともほぼ耐性を示した。*Proteus mirabilis* では本剤の MIC は  $0.10 \mu\text{g/ml}$  に peak を示し、CFIX に

Table 2. Antibacterial activities of cefetamet, cefixime and cefaclor against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	50%	90%
<i>Enterococcus faecalis</i> (16)	cefetamet	$\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
	cefixime	$25 \sim \geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
	cefaclor	$25 \sim 50$	50	50
<i>Escherichia coli</i> (16)	cefetamet	$0.05 \sim 1.56$	0.39	0.78
	cefixime	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.20	0.39
	cefaclor	$0.20 \sim 3.13$	1.56	3.13
<i>Proteus mirabilis</i> (11)	cefetamet	$0.10 \sim 0.20$	0.10	0.20
	cefixime	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	cefaclor	$1.56 \sim 3.13$	3.13	3.13

Table 3. Serum levels of cefetamet after a single administration of cefetamet pivoxil 500mg in 3 healthy volunteers ( $\mu\text{g/ml}$ )

Time after administration (h)		0.5	1	2	4	6	8
Case No. (BW)							
1 (69kg)	Fasting	1.25	4.09	7.21	6.58	2.75	1.24
	Non-fasting	0.58	2.69	6.72	6.64	3.91	1.75
2 (65kg)	Fasting	1.96	3.55	5.83	4.91	2.92	1.49
	Non-fasting	<0.20	1.63	9.20	8.21	5.31	2.92
3 (63kg)	Fasting	0.85	1.91	4.41	3.83	2.50	1.47
	Non-fasting	0.81	3.59	7.39	6.95	4.28	2.25
Mean $\pm$ SD	Fasting	$1.35 \pm 0.56$	$3.18 \pm 1.14$	$5.82 \pm 1.40$	$5.11 \pm 1.39$	$2.72 \pm 0.21$	$1.40 \pm 0.14$
	Non-fasting	$0.46 \pm 0.42$	$2.64 \pm 0.98$	$7.77 \pm 1.28$	$7.27 \pm 0.83$	$4.50 \pm 0.73$	$2.31 \pm 0.59$

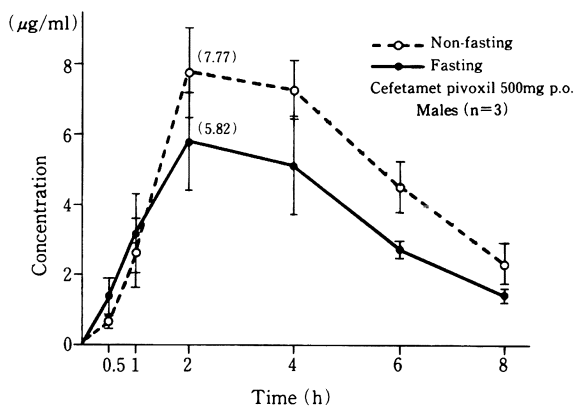


Fig. 1. Serum concentration of cefetamet by HPLC after p.o. administration of cefetamet pivoxil 500mg.

対しては2~3管程度劣るものの、CCLに比しはるかに優れた抗菌力を示した (Table 2)。 *Proteus vulgaris* ではCCLは耐性を示したが、本剤はCFIXに対して2

~3管程度劣るものの、 $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下で全株阻止された。

2. 血中, 尿中濃度および尿中回収率

## 1) 血中濃度

血中濃度は空腹時，食後共に内服後2時間に peak を示し，その値は前者は  $5.82 \pm 1.40 \mu\text{g/ml}$ ，後者は

$7.77 \pm 1.28 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig.1, Table 3)。

## 2) 尿中濃度

尿中濃度は空腹時，食後共に2~4時間に peak を示し，その値は前者では  $1055.00 \pm 253.82 \mu\text{g/ml}$ ，後者では  $916.67 \pm 390.04 \mu\text{g/ml}$  であった。8時間までの尿中回収率は空腹時では  $44.43 \pm 9.06\%$ ，食後では  $70.25 \pm 2.32\%$  であった (Fig.2, Table 4)。

## 3. 臨床的検討

## 1. 急性単純性膀胱炎

Table 5 に9例の要約を示した。9例中5例がUTI薬効評価基準に合致し，総合臨床効果は3例が著効，2例が有効で優れた成績を示した (Table 6)。細菌学的効果でも本剤投与前に分離された *E.coli* 4株，*S. epidermidis* 1株はすべて除菌され，投与後出現菌も認めなかった (Table 7)。

## 2. 複雑性尿路感染症

Table 8 に7例の要約を示した。UTI薬効評価基準に合致したのは慢性腎盂腎炎2例中1例，慢性膀胱炎5例中4例であった。慢性腎盂腎炎の1例は著効，慢性膀胱炎では著効1例，有効2例，無効1例であった。

Table 9 は5例の総合臨床効果を示したものである。細菌尿に対しては3例が陰性化，2例が菌交代であった。膿尿に対しては正常化3例，改善1例，不変1例であった。細菌尿，膿尿を指標とした総合臨床効果は

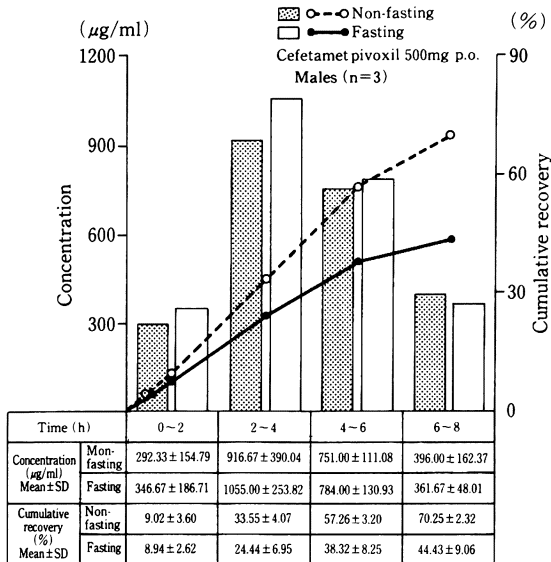


Fig. 2. Urinary excretion and concentration of cefetamet by HPLC after p.o. administration of cefetamet pivoxil 500mg.

Table 4. Urinary excretion of cefetamet after a single administration of cefetamet pivoxil 500mg in 3 healthy volunteers

Time after administration (h)			0~2	2~4	4~6	6~8
Case No.						
1	Cumulative recovery (%)	Fasting	11.55	31.19	47.26	54.67
		Non-fasting	12.58	33.89	59.17	71.77
	Concentration (μg/ml)	Fasting	560	1270	866	417
		Non-fasting	253	530	721	526
2	Cumulative recovery (%)	Fasting	8.95	24.82	36.69	41.12
		Non-fasting	5.39	29.32	53.57	67.58
	Concentration (μg/ml)	Fasting	267	1120	853	337
		Non-fasting	161	910	658	214
3	Cumulative recovery (%)	Fasting	6.31	17.30	31.00	37.49
		Non-fasting	9.07	37.43	59.05	71.41
	Concentration (μg/ml)	Fasting	213	775	633	331
		Non-fasting	463	1310	874	448
Mean ±SD	Cumulative recovery (%)	Fasting	8.94±2.62	24.44±6.95	38.32±8.25	44.43±9.06
		Non-fasting	9.02±3.60	33.55±4.07	57.26±3.20	70.25±2.32
	Concentration (μg/ml)	Fasting	346.67±186.71	1055.00±253.82	784.00±130.93	361.67±48.01
		Non-fasting	292.33±154.79	916.67±390.04	751.00±111.08	396.00±162.37

Table 5. Clinical summary of simple UTI cases treated with cefetmet pivoxil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage mg×/day	Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*	MIC (10 <sup>6</sup> cfu/ml)	Evaluation**		Side effects
								UTI	Dr.	
1	54 F	ASC	500×7	⊕	⊕	(-)			drop out	-
				-	-	(-)				
2	40 F	ASC	500×7	⊕	±	(-)			drop out	-
				+	-	(-)				
3	32 F	ASC	500×1	-	⊕	<i>Escherichia coli</i> 10 <sup>5</sup>	0.78		drop out	Redness Edema
				-	-	(-)				
4	46 F	ASC	500×7	⊕	⊕	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 <sup>6</sup>		moderate	moderate	-
				+	-	(-)				
5	62 F	ASC	500×7	⊕	⊕	<i>Escherichia coli</i> 10 <sup>4</sup>	0.2	excellent	excellent	-
				-	-	(-)				
6	19 F	ASC	500×7	⊕	+	<i>Escherichia coli</i> 10 <sup>5</sup>	0.2	moderate	moderate	-
				+	-	(-)				
7	51 F	ASC	500×7	⊕	⊕	<i>Escherichia coli</i> 10 <sup>4</sup>	0.39	excellent	excellent	High body temperature GOT↑, GPT↑
				-	-	(-)				
8	59 F	ASC	500×7	⊕	⊕	<i>Escherichia coli</i> 10 <sup>6</sup>	0.2	excellent	excellent	-
				-	-	(-)				
9	36 F	ASC	500×3	⊕	⊕	<i>Escherichia coli</i> 10 <sup>4</sup>	0.2		unknown	unknown

ASC : acute simple cystitis

\*before treatment  
after treatment\*\*UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
Dr. : Dr's evaluation

Table 6. Overall clinical efficacy of cefetamet pivoxil in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	3			2						5
	decreased (replaced)										
	unchanged										
Effect on pain on micturition		3			2						patient total 5
Effect on pyuria		5									
<input type="checkbox"/> Excellent					3			overall efficacy rate 5/5			
<input type="checkbox"/> Moderate					2						
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)					0						

Table 7. Bacteriological response to cefetamet pivoxil in acute simple cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>Escherichia coli</i>	4	4	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	0
Total	5	5	0

\*Persisted : regardless of bacterial count

Table 8. Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefetamet pivoxil

No.	Age Sex	Diagnosis	UTI group	Dosage mg/day × days	Bacteriuria*	MIC (10 <sup>6</sup> cfu/ml)	Pyuria*	Evaluation**		Side effects
		Underlying condition						UTI	Dr	
1	77 M	CCC	G-2	500×5	<i>Serratia marcescens</i> 10 <sup>6</sup>	25	+++	poor	poor	—
		BPH post-ope.			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 <sup>4</sup>					
2	34 F	CCP	G-3	1000×5	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup>	0.05	++	excellent	excellent	—
		Bil. angiomyolipoma			(—)					
3	63 M	CCC	G-4	1000×5	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 10 <sup>4</sup>		±	excellent	excellent	—
		Urethral stricture			(—)					
4	85 M	CCC	G-6	1000×5	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Alcaligenes odorans</i> <i>Alcaligenes faecalis</i> 10 <sup>4</sup> <i>Acinetobacter lwoffii</i>		+	moderate	excellent	—
		Prostatic Ca.			<i>Klebsiella ozaenae</i> 10 <sup>3</sup> <i>Alcaligenes sp.</i>					
5	83 M	CCC	G-4	1000×5	<i>Escherichia coli</i> 10 <sup>6</sup>	1.56	+++	moderate	moderate	—
		BPH			(—)					
6	68 M	CCC		1000×5	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> 10 <sup>3</sup>		+		drop out	—
		Prostatic, Bladder Ca.			<i>Enterococcus faecalis</i> 10 <sup>4</sup>					
7	62 F	CCP		1000×4	(—)		+++		drop out	—
		Ureteral stricture			(—)					

CCC : chronic complicated cystitis

CCP : chronic complicated pyelonephritis

\*before treatment

after treatment

\*\*UTI : criteria proposed by the Japanese UTI committee

Dr. : Dr's evaluation

Table 9. Overall clinical efficacy of cefetamet pivoxil in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	2	1		3
Decreased				
Replaced	1		1	2
Unchanged				
Effect on pyuria	3	1	1	patient total 5
Excellent	2		overall efficacy rate 4/5	
Moderate	2			
Poor (including failure)	1			

5例中著効2例, 有効2例, 無効1例と優れた成績を示した。

疾患病態群別の有効率を Table 10 に示した。単独菌感染例が4例, 複数菌感染例が1例であり, 群別では2群の1例は無効, 3群の1例は著効, 4群の1例は著効, 1例は有効, 6群の1例は有効であった。

細菌学的効果を見ると, 本剤投与前に分離された6菌種8株はすべて除菌された (Table 11)。一方投与後出現菌は *P.aeruginosa* など3株をみた (Table 12)。

### 3. 副作用

副作用は15例について検討したが, 本剤によると思われるものは2例あり, 1例は発熱, 1例は趾間の発赤,

Table 10. Overall clinical efficacy of cefetamet pivoxil classified by type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor
Monomicrobial infection	group 1 (catheter indwelling)				
	group 2 (post prostatectomy)	1			1
	group 3 (upper UTI)	1	1		
	group 4 (lower UTI)	2	1	1	
	sub total	4	2	1	1
Polymicrobial infection	group 5 (catheter indwelling)				
	group 6 (no catheter indwelling)	1		1	
	sub total	1		1	
Total		5	2	2	1

Table 11. Bacteriological response to cefetamet pivoxil in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3	0
<i>Alcaligenes odorans</i>	1	1	0
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	1	0
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	1	0
<i>Escherichia coli</i>	1	1	0
Total	8	8	0

\*Persisted : regardless of bacterial count

Table 12. Strains\* appearing after cefetamet pivoxil treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Klebsiella ozaenae</i>	1
<i>Alcaligenes sp.</i>	1
Total	3

\*regardless of bacterial count

浮腫を認めたが、投与中止後速やかに改善した。

本剤投与前後の血液生化学的検査値を Table 13, 14 に示すが、前述の発熱を認めた 1 例に投与終了後 transaminase の軽度上昇 (GOT 25 → 69, GPT 31 → 67 IU/L) を認めた。本症例は 1 週後の再検で正常化 (GOT 33, GPT 35 IU/L) しており、本剤による一過性の肝障害が疑われた。

### III. 考察

CEMT-PI は新たに開発された経口セファロsporin 系の抗生剤であり、経口吸収されない CEMT の 2 位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させることにより経口吸収を可能にした薬剤である<sup>1)</sup>。CEMT は各種 β-ラクタマーゼに安定で、グラ

ム陽性、陰性菌に広範なスペクトラムを有し、特にグラム陰性菌に優れた抗菌力を示す。また従来の経口セファロsporin 剤では抗菌力が弱い *P.vulgaris*, *Pseudomonas cepacia* に対しても抗菌力を示す<sup>1)</sup>。我々の検討においても、*P.vulgaris* において CFIX には若干劣るものの、CCL に比べはるかに優れた抗菌力を示した。また *E.coli*, *S.marcescens*, *P.mirabilis* においても CFIX には若干劣るものの、CCL に比べ優れた抗菌力を示し、これらの菌が尿路感染症の起炎菌として多く分離されることより、本剤の尿路感染症に対する臨床効果が期待される。

本剤の血中ならびに尿中への移行は本剤が構造上 prodrug であり、空腹時より食後投与の方が高いと報

Table 13. Laboratory findings before and after administration of cefetamet pivoxil in simple UTI

No.	Age Sex	Before After	RBC ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Throm- bocyte ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	WBC distribution (%)						GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AL-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
								baso	eosino	neutro	lympho	mono	atypical lymph					
1	54 F	B	484	14.7	45.0	17.8	8,300	0	3	71	24	2	0	19	20	131	26	0.8
		A	479	14.6	44.0	27.1	4,300	0	1	47	48	4	0	24	21	130	23	0.8
2	40 F	B	426	12.9	38.5	22.4	4,200	0	2	42	51	5	0	14	15	127	8	0.6
		A	435	13.4	40.5	19.6	4,100	2	1	41	48	8	0	15	12	112	10	0.6
3	32 F	B	460	13.4	41.0	27.7	4,600	0	3	61	28	8	0	17	15	120	11	0.8
		A	486	14.1	43.5	27.7	3,000	3	5	37	50	5	0	17	11	188	15	0.8
4	46 F	B	381	11.4	34.5	21.7	7,300	1	1	63	32	3	0	37	76	184	28	0.7
		A	403	11.8	36.5	25.4	5,500	1	1	50	40	8	0	16	22	148	9	0.7
5	62 F	B	395	11.7	36.5	27.1	5,600	1	7	60	28	4	0	13	10	213	14	0.7
		A	471	12.7	44.0	31.2	5,000	1	1	45	43	9	1	13	9	219	8	0.7
6	19 F	B	452	13.9	42.5	23.0	4,900	0	1	58	37	4	0	12	6	120	10	0.8
		A	485	14.8	45.0	20.8	4,700	0	1	58	37	4	0	13	10	110	15	0.8
7	51 F	B	456	14.4	43.5	27.7	7,500	0	8	50	36	6	0	25	31	198	15	0.7
		A	429	13.4	39.5	24.7	5,900	1	2	68	22	7	0	69	67	189	8	0.7
8	59 F	B	409	12.1	37.5	29.5	6,500	0	2	50	42	4	0	13	8	167	16	0.9
		A	477	12.4	45.0	29.3	7,800	2	1	46	46	4	1	19	12	162	17	1.0
9	36 F	B	451	13.7	42.5	17.6	10,400	1	0	79	14	6	0	15	9	122	7	0.7
		A																

Table 14. Laboratory findings before and after administration of cefetamet pivoxil in complicated UTI

No.	Age Sex	Before After	RBC ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Throm- bocyte ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	WBC distribution (%)						GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AL-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
								baso	eosino	neutro	lympho	mono	atypical lymph					
1	77 M	B	373	10.5	33.5	27.8	7,200	0	5	68	22	5	0	22	16	160	16	1.0
		A	361	10.3	32.0	32.0	5,500	0	4	73	19	4	0	28	24	186	37	1.3
2	34 F	B	306	9.8	30.0	22.5	6,500	1	7	63	20	9	0	13	27	130		
		A						0	3	62	33	2	0	7	14	122	13	0.6
3	63 M	B	417	13.4	39.5	26.1	5,200	2	6	55	32	5	0	16	12	158	28	1.9
		A	502	14.2	48.0	25.9	8,500	1	4	62	23	10	0	17	17	157	26	1.7
4	85 M	B	365	11.7	36.0	19.6	2,800	0	3	63	22	12	0	14	9	128	16	1.4
		A	408	13.0	39.5	26.5	4,200	0	7	52	36	4	1	14	9	187	20	1.7
5	83 M	B	457	14.5	45.0	20.4	6,000	0	0	47	52	1	0	21	13	142	18	1.5
		A	419	13.3	40.5	17.8	5,200	1	5	61	26	7	0	25	17	129	15	1.3
6	68 M	B	276	9.6	29.5	15.6	2,300	0	2	60	19	19	0	34	9	505	14	0.8
		A	271	9.1	29.0	14.8	1,900	0	1	52	23	24	0	34	10	555	15	0.9
7	62 F	B	355	9.2	30.5	24.8	10,000	1	0	81	16	2	0	9	9	125	31	1.6
		A	359	9.2	31.5	22.9	8,500	0	5	72	20	3	0	12	11	131	24	1.6

Table 15. Pharmacokinetic parameters of cefetamet by HPLC after p.o. administration of cefetamet pivoxil 500mg to 3 healthy volunteers

Mean $\pm$ S.D.	Ka (h <sup>-1</sup> )	Ke (h <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (h)	Cmax ( $\mu$ g/ml)	Tmax (h)	AUC ( $\mu$ g·h/ml)
Non-fasting	0.691 $\pm$ 0.304	0.344 $\pm$ 0.058	2.058 $\pm$ 0.369	7.901 $\pm$ 1.821	2.667 $\pm$ 0.058	47.801 $\pm$ 8.814
Fasting	0.525 $\pm$ 0.052	0.411 $\pm$ 0.066	1.714 $\pm$ 0.270	5.661 $\pm$ 1.543	2.500 $\pm$ 0.265	32.904 $\pm$ 4.895



告されている。我々も本剤 500 mg を経口投与し、食事の影響について検討した。血中濃度は空腹時、食後ともに 2 時間後に peak を示し、前者は  $5.82 \pm 1.40 \mu\text{g/ml}$ 、後者は  $7.77 \pm 1.28 \mu\text{g/ml}$  であり、尿中濃度は両者とも内服後 2~4 時間に peak を認め、前者は  $1055.00 \pm 253.82 \mu\text{g/ml}$ 、後者は  $916.67 \pm 390.04 \mu\text{g/ml}$  であり、内服後 6~8 時間でもそれぞれ  $361.67 \pm 48.01 \mu\text{g/ml}$ 、 $396.00 \pm 162.37 \mu\text{g/ml}$  と高い尿中濃度が得られた。投与後 8 時間までの尿中回収率は前者では  $44.43 \pm 9.06\%$ 、後者では  $70.25 \pm 2.32\%$  であった。薬動学的パラメーターでは AUC は前者では  $32.904 \pm 4.895 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、後者では  $47.801 \pm 8.814 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  と良好な成績を示した (Table 15)。これは我々がすでに検討した cefuroxime axetil (CXM-AX)、cefepodoxime proxetil (CPDX-PR) に比べ、はるかに優れた成績であり、本剤の広範な抗菌スペクトラムおよび抗菌力を考慮すると十分な臨床効果が期待される<sup>4,5)</sup>。

以上の抗菌力および体内動態の基礎的検討の結果、本剤は十分に臨床効果を期待しうる薬剤と考え、急性単純性膀胱炎 9 例、慢性複雑性尿路感染症 7 例に本剤を投与した。UTI 薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎 5 例では著効 3 例、有効 2 例、慢性複雑性尿路感染症 5 例では著効 2 例、有効 2 例と優れた成績であ

った。細菌学的には分離された 7 菌種 13 株はすべて除菌され、優れた除菌率を示した。

副作用に関しては 1 例に趾間の発赤・浮腫、1 例に発熱を認めたが、いずれも投与中止とともに速やかに症状の消失をみた。臨床検査値では前述の発熱を認めた症例に GOT、GPT の一過性の上昇が見られたが、一週間後には正常に復した。他に本剤によると考えられるものは認めなかった。

以上より、本剤は単純性尿路感染症は無論のこと複雑性尿路感染症に対しても有効な薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) 大石正夫, 小林宏行: 第 36 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム. Ro 15-8075 (cefetamet pivoxil), 新潟, 1989
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI 薬効評価基準 (第 3 版). Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 4) 松本 茂, 杉田 治, 藤田幸利: 尿路感染症に対する Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 34 (S-5): 818~826, 1986
- 5) 杉田 治, 松本 茂, 谷村正信, 藤田幸利: 尿路感染症に対する CS-807 の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 36 (S-1): 832~841, 1988

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFETAMET PIVOXIL IN URINARY TRACT INFECTIONS

MASANOBU TANIMURA, SHINICHI KATAOKA, KEIJI INOUE, YUKITOSHI FUJITA

Department of Urology (Director: Y. FUJITA), Kochi Medical School  
Kohasu Oko-cho Nankoku-shi, 783 Japan

We studied cefetamet pivoxil (CEMT-PI), a new oral antimicrobial agent, for its antibacterial activity, absorption and excretion, clinical efficacy and side effects.

1) The antibacterial activity of cefetamet (CEMT) against *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris* was clearly superior to that of cefaclor but slightly inferior to that of cefixime.

2) CEMT-PI (500mg) was administered to three healthy volunteers. Serum levels reached a maximum of  $5.82 \pm 1.40 \mu\text{g/ml}$  at 2h fasting and  $7.77 \pm 1.28 \mu\text{g/ml}$  at 2h after a meal. The urinary recovery rates within 8h were  $44.43 \pm 9.06\%$  fasting and  $70.25 \pm 2.32\%$  after a meal.

3) Nine patients with acute simple cystitis and 7 with complicated urinary tract infection were treated with CEMT-PI. All 5 cases with acute cystitis and 4 in 5 cases with complicated urinary tract infection were effective by the criteria of the Japanese UTI Committee.

4) Side effects were observed in only two cases: one of redness and edema of the feet and another of fever with slight increase in transaminase.