

Cefetamet pivoxil のヒト血清中濃度およびその Pharmacokinetics について

椎木 一雄・原 英之¹⁾・菅野 和幸¹⁾
 いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科*

¹⁾奥羽大学歯学部第二口腔外科学講座

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の基礎的検討を行った。健康成人 5 名に対し、空腹時ならびに食後に本剤 250 mg を内服させ、血清中濃度を HPLC 法ならびに bioassay 法で測定し、薬動学的解析を行った。その結果は下記の通りであった。

		T _{max} (h)	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (μg·h/ml)
空腹時	HPLC	2.40	4.50	1.55	25.19
	Bioassay	2.30	4.26	1.42	22.04
食後	HPLC	2.50	5.03	1.63	29.47
	Bioassay	2.40	4.70	1.46	24.85

Key words : Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 血清中濃度, Pharmacokinetics

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は経口用セフェム薬で、服用後速やかに抗菌活性を有する cefetamet (CEMT) に代謝される prodrug である¹⁾。

著者らは健康成人 5 名に、本剤 250mg を空腹時ならびに食後に cross over で経口投与したときの CEMT の血清中濃度を測定した。測定は HPLC 法ならびに bioassay 法で行った。HPLC 法はカラム

LiChrosorb RP-18 を使用し、移動相として 4 mM HClO₄(pCA) : CH₃CN=88.5 : 11.5, 流速 1.5 ml/min とし、注入量は 40 μl, 検出波長は UV 265 nm, 定量はピーク面積法により行った。Bioassay 法は *Escherichia coli* ATCC 39188 を検定菌とする paper disk 法により行い、血清中濃度測定用標準液は Moni-trol I を用いて希釈調整した。本剤投与後

Table 1. Serum concentration of cefetamet in 5 male healthy volunteers in fasting state and after meal by HPLC (Cefetamet pivoxil 250mg p.o. cross over)

Treatment	Volunteer No.	Body weight (kg)	Serum concentration (μg/ml)							
			0.5h	1h	2h	3h	4h	6h	8h	11h
Fasting state	1	54	0.87	2.71	3.85	4.32	3.86	2.03	0.89	ND
	2	64	1.35	3.69	4.85	4.12	3.19	1.56	0.59	ND
	3	50	1.92	5.50	6.37	5.85	4.49	1.89	0.86	0.29
	4	52	ND	0.73	3.42	4.61	6.30	4.81	2.17	0.73
	5	65	0.52	1.91	2.46	2.10	2.14	1.32	0.83	0.38
		Mean ±SD		0.93 ±0.74	2.90 ±1.81	4.19 ±1.49	4.20 ±1.35	3.99 ±1.55	2.32 ±1.41	1.06 ±0.62
After meal	1	54	0.74	3.10	5.89	6.52	5.27	2.66	1.32	0.40
	2	64	0.28	1.73	4.52	5.72	5.25	2.52	1.17	0.40
	3	50	2.27	4.73	6.26	5.62	4.25	2.01	0.94	0.34
	4	52	0.52	2.64	5.49	6.62	5.72	3.15	1.73	0.59
	5	65	ND	ND	1.37	3.23	3.28	2.41	1.15	0.46
		Mean ±SD		0.76 ±0.88	2.44 ±1.74	4.70 ±1.97	5.54 ±1.36	4.75 ±0.98	2.55 ±0.41	1.26 ±0.29

ND : not determined

Table 2. Serum concentration of cefetamet in 5 male healthy volunteers in fasting state and after meal by bioassay (Cefetamet pivoxil 250mg p.o. cross over)

Treatment	Volunteer No.	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
			0.5h	1h	2h	3h	4h	6h	8h	11h
Fasting state	1	54	0.49	1.85	3.25	4.56	4.26	1.74	0.76	0.17
	2	64	1.27	4.16	5.08	4.28	3.56	1.35	0.55	0.11
	3	50	1.50	4.99	6.22	5.62	4.32	1.40	0.46	0.11
	4	52	ND	0.26	3.32	4.64	6.41	4.22	1.55	0.36
	5	65	0.26	1.36	1.70	1.53	1.43	0.50	0.32	0.14
		Mean \pm SD		0.70 \pm 0.65	2.52 \pm 1.98	3.91 \pm 1.75	4.12 \pm 1.53	3.99 \pm 1.78	1.84 \pm 1.40	0.72 \pm 0.48
After meal	1	54	0.64	3.40	5.91	6.62	5.12	2.78	1.03	0.36
	2	64	0.12	1.79	4.60	5.57	4.76	1.77	0.65	0.18
	3	50	1.73	5.01	5.61	4.87	4.45	1.41	0.53	0.19
	4	52	0.34	1.97	4.78	6.14	5.61	2.33	1.28	0.30
	5	65	ND	ND	0.84	1.93	2.48	1.52	0.64	0.32
		Mean \pm SD		0.56 \pm 0.69	2.43 \pm 1.87	4.34 \pm 2.03	5.02 \pm 1.85	4.48 \pm 1.20	1.96 \pm 0.57	0.82 \pm 0.31

ND: not determined

Table 3. Pharmacokinetic parameters calculated from the serum concentration data of cefetamet by HPLC (Cefetamet pivoxil 250mg p.o. cross-over)

Treatment	Volunteer No.	K_a (h^{-1})	K_{el} (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Fasting state	1	0.54	0.44	1.57	2.40	4.28	23.81
	2	0.73	0.50	1.38	2.00	4.85	22.08
	3	0.95	0.42	1.64	1.90	6.79	30.73
	4	0.47	0.33	2.06	3.40	5.04	34.70
	5	1.24	0.22	3.11	2.10	2.50	16.41
		Mean	0.53	0.44	1.55	2.40	4.50
After meal	1	0.54	0.45	1.51	2.40	6.08	33.07
	2	0.53	0.39	1.75	2.60	4.66	27.83
	3	0.79	0.42	1.64	1.90	6.23	30.30
	4	0.49	0.41	1.69	2.70	5.94	35.98
	5	0.67	0.38	1.81	3.60	3.41	18.78
		Mean	0.51	0.42	1.63	2.50	5.03

Table 4. Pharmacokinetic parameters calculated from the serum concentration data of cefetamet by bioassay (Cefetamet pivoxil 250mg p.o. cross-over)

Treatment	Volunteer No.	K_a (h^{-1})	K_{el} (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Fasting state	1	0.57	0.44	1.57	2.40	3.77	20.50
	2	0.78	0.52	1.31	1.90	5.29	22.57
	3	0.74	0.61	1.12	1.80	6.62	26.73
	4	0.50	0.42	1.62	3.10	5.05	29.75
	5	1.14	0.34	2.00	1.90	1.80	8.73
		Mean	0.57	0.48	1.42	2.30	4.26
After meal	1	0.57	0.48	1.43	2.30	6.25	32.38
	2	0.60	0.47	1.45	2.30	4.49	22.91
	3	0.82	0.51	1.34	1.80	6.08	25.84
	4	0.55	0.41	1.66	2.50	4.99	28.47
	5	0.69	0.39	1.74	3.60	2.25	11.97
		Mean	0.56	0.47	1.46	2.40	4.70

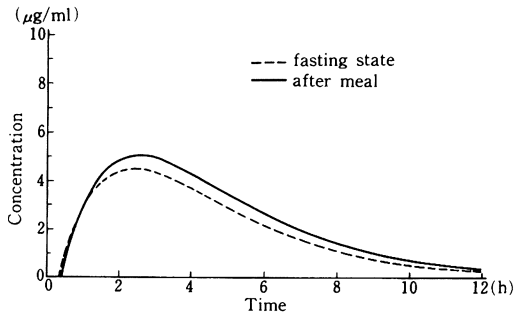


Fig. 1. Simulated serum concentrations of cefetamet by HPLC (Cefetamet pivoxil 250 mg p.o. n=5 cross over)

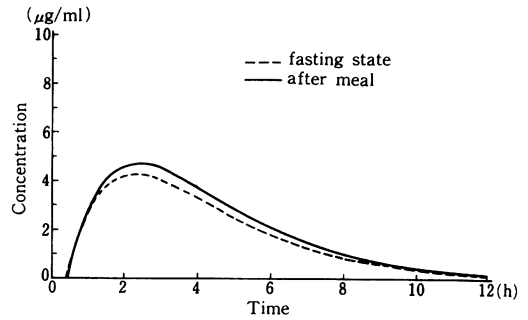


Fig. 2. Simulated serum concentrations of cefetamet by bioassay (Cefetamet pivoxil 250 mg p.o. n=5 cross over)

の血清中濃度の測定結果から、一次吸収 one compartment model による薬動学的解析を行った。

なお、本剤投与の健康成人について投与前、後に本剤による副作用および臨床検査値の異常変動を検査する目的で、臨床症状として体温、血圧、脈搏を、血液一般検査としてRBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、WBC、Hemogramm、PLTを、血液生化学検査としてGOT、GPT、ALP、T-BIL、LDH、Na、K、Cl、Cr、BUNを測定したが、全例に副作用および臨床検査値の異常を認めなかった。

血清中濃度のHPLC法およびbioassay法における測定結果をTable 1,2に示した。HPLC法による平均血清中濃度は空腹時投与では投与後3時間で最高濃度 $4.20 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$ に達し、8時間後には $1.06 \pm 0.62 \mu\text{g/ml}$ と測定可能な濃度が得られた。一方食後投与では投与後3時間で最高濃度 $5.54 \pm 1.36 \mu\text{g/ml}$ に達し、11時間後にも $0.43 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ の測定可能な濃度を保っていた。Bioassay法による平均血清中濃度は空腹時投与では投与後3時間で最高濃度 $4.12 \pm 1.53 \mu\text{g/ml}$ に達し、11時間後には $0.17 \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$ となった。一方食後投与では投与後3時間で最高濃度 $5.02 \pm 1.85 \mu\text{g/ml}$ に達し、11時間後には $0.27 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ となった。

HPLC法およびbioassay法による血清中濃度測定値から算出した pharmacokinetic parameter を

Table 3,4に示し、これらのparameterから得られた平均血清中濃度のsimulation curveをFig. 1,2に示した。HPLC法による平均血清中濃度の測定値から求められた pharmacokinetic parameter は空腹時投与では、吸収速度定数 (K_a) は 0.53 h^{-1} 、消失速度定数 (K_{el}) は 0.44 h^{-1} 、 $T_{1/2}$ は 1.55 h 、AUC は $25.19 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。食後投与では K_a は 0.51 h^{-1} 、 K_{el} は 0.42 h^{-1} 、 $T_{1/2}$ は 1.63 h 、AUC は $29.47 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。Bioassay法による測定結果は空腹時投与では K_a は 0.57 h^{-1} 、 K_{el} は 0.48 h^{-1} 、 $T_{1/2}$ は 1.42 h 、AUC は $22.04 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。食後投与では K_a は 0.56 h^{-1} 、 K_{el} は 0.47 h^{-1} 、 $T_{1/2}$ は 1.46 h 、AUC は $24.85 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

CEMT-PIを空腹時ならびに食後にcross overで経口投与し、CEMTの血清中濃度をHPLC法およびbioassay法で測定した結果、両測定法による測定値の相関係数は0.995と高く、両者はよく一致することが認められた。空腹時と食後投与の比較では T_{max} およびAUCは食後投与のほうが高値を示したが、両者に差はない。

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

EFFECT OF FOOD INTAKE ON PHARMACOKINETICS OF CEFETAMET PIVOXIL

KAZUO SHIHIKI¹⁾, HIDEYUKI HARA²⁾, KAZUYUKI KANNO²⁾

¹⁾Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki kyoritsu General Hospital,
16 Kusehara, Mimaya-machi, Uchigo, Iwaki-shi 973, Japan.

²⁾Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Ohu University.

We investigated the effect of food intake on the pharmacokinetics of cefetamet pivoxil (CEMT-PI) from the serum concentration in 5 healthy male volunteers given 250 mg of CEMT-PI in a fasting state and after a meal. Serum concentrations were determined by HPLC and bioassay. The results are summarized as follows;

		T_{\max} (h)	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
Fasting state	HPLC	2.40	4.50	1.55	25.19
	Bioassay	2.30	4.26	1.42	22.04
After meal	HPLC	2.50	5.03	1.63	29.47
	Bioassay	2.40	4.70	1.46	24.85

These results show that food intake had no significant influence on the absorption of CEMT-PI