

ME 1207 の体内動態および臨床成績

青木 信樹・薄田 芳丸・甲田 豊・高澤 哲也

信楽園病院内科*

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

新経口セフェム剤 ME 1207 の体内動態ならびに臨床成績の検討を行い、以下の結果を得た。

1. 各種腎機能障害患者および高齢者に ME 1207 200 mg を朝食後 30 分に経口投与した際の ME 1206 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 1.13 時間、中等度障害群で 2.06 時間、高度障害群で 5.68 時間、透析導入群で 5.37 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。Ccr 70 ml/min 以上の高齢者の血中濃度、尿中回収率は軽度障害群とほぼ同様であった。

2. 3 例の慢性気道感染症例に ME 1207 200 mg を朝食後 30 分に内服させた時の血中濃度、喀痰中濃度を測定した。血中濃度の peak 値はいずれも 4 時間後に得られ、平均で 2.65 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、喀痰中濃度は 1 例で 4 ~ 6 時間後に 0.02 $\mu\text{g}/\text{g}$ の値が得られた他は検出限界以下であった。

3. 呼吸器感染症 33 例に本剤を使用した際の有効率は 87.5 % であった。副作用として発熱、嘔気がそれぞれ 1 例でみられ、検査成績上 GPT の上昇を 1 例、GOT・GPT の上昇を 2 例、プロトロンビン活性度の低下を 1 例で認めたが、いずれも軽度なものであった。

Key words : ME 1207, 腎機能障害, 体内動態, 呼吸器感染症

ME 1207 は明治製菓株式会社で開発された新経口用 cephem 剤で、内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を有する ME 1206 に加水分解されるプロドラッグである。ME 1206 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、特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対し、従来の経口 cephem 剤に比し優れている¹⁾。

今回、われわれは腎機能障害患者、高齢者に本剤を経口投与した際の血中濃度と尿中回収率、慢性気道感染症患者における血中および喀痰内濃度を測定し、また 33 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。

1. 腎機能障害患者、高齢者における血中濃度、尿中回収率 (Tables 1 ~ 6, Fig.1, 2)

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 群はクレアチンクリアランス (以下 Ccr) 51 ~ 70 ml/min, II 群 Ccr 30 ~ 50 ml/min, III 群 Ccr 30 ml/min 未満で非血液透析導入例、IV 群血液透析導入例、また、高齢者は 65 歳以上で Ccr 70 ml/min 以上の患者とし、I 群 3 例 (Ccr 66.6, 60.8, 52.4 ml/min), II 群 4 例 (Ccr 48.5, 34.1, 33.5, 32.3 ml/min), III 群 2 例 (Ccr 16.8, 8.3 ml/min), IV 群 1 例 (非透析日)、高齢者群 3 例 (Ccr 100.9, 75.6, 73.3 ml/min) において ME 1207 200 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 I 群, II 群, III 群, 高齢者群では尿中濃度の測

*〒950-21 新潟市西有明町 1-27

Table 1. Background of patients with various degrees of renal impairment

| Group | Case no. | Age Sex | BW (kg) | Ccr (ml/min) | Underlying disease | Mean value of group | | |
|-------|----------|---------|---------|--------------|---|---------------------|--------|-------------|
| | | | | | | Age | BW(kg) | Ccr(ml/min) |
| I | 1 | 58 F | 63 | 66.6 | chr.bronchitis | 67.7 | 49.7 | 59.9 |
| | 2 | 64 M | 41 | 60.8 | chr.bronchitis | | | |
| | 3 | 81 M | 45 | 52.4 | bronchial asthma old pulmonary tbc | | | |
| II | 4 | 67 F | 60 | 48.5 | diabetes mellitus hypertension | 75.3 | 46.8 | 37.1 |
| | 5 | 73 M | 34 | 34.1 | old pulmonary tuberculosis | | | |
| | 6 | 90 M | 43 | 33.5 | bronchiectasis | | | |
| | 7 | 71 F | 50 | 32.3 | diabetic nephropathy | | | |
| III | 8 | 78 M | 52 | 16.8 | cerebral infarction chr.bronchitis | 73.0 | 51.5 | 12.6 |
| | 9 | 68 M | 51 | 8.3 | chr.glomerulonephritis | | | |
| IV | 10 | 77 F | 62 | <5.0 | chr. renal failure (chr. glomerulonephritis) off hemodialysis | 77 | 62 | <5.0 |

Table 2. Serum levels of ME1206 after oral administration of 200mg ME1207 to patients with various degrees of renal impairment (non-fasting)

—Bioassay—

| Time after administration (h) | | Before | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 12 | 24 |
|--|-----------|--------|------|------|------|------|------|------|------|
| Mean serum concentration ($\mu\text{g/ml}$) | group I | ND | 0.82 | 2.32 | 1.77 | 0.73 | 0.34 | ND | ND |
| | group II | ND | ND | 0.47 | 2.17 | 1.95 | 1.54 | 0.53 | ND |
| | group III | ND | ND | 0.24 | 0.30 | 2.86 | 3.70 | 2.60 | 1.04 |
| | group IV | ND | ND | ND | 3.00 | 4.60 | 3.45 | 2.03 | 0.39 |

ND : not detected

Table 3. Cumulative urinary recovery rate of ME1206 after oral administration of 200mg ME1207 to patients with various degrees of renal impairment (non-fasting)

—Bioassay—

| Time after administration (h) | | 4 | 8 | 12 | 24 |
|--|-----------|-------|-------|--------|--------|
| Mean cumulative urinary recovery rate (%) | group I | 5.931 | 9.940 | 10.684 | 10.921 |
| | group II | 1.067 | 9.025 | 14.711 | 15.942 |
| | group III | 0.016 | 0.681 | 2.161 | 3.054 |
| | group IV | | | | |

Table 4. Pharmacokinetic parameters of ME1206 after oral administration of 200mg ME1207 to patients with various degrees of renal impairment

—Bioassay—

| | C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | T_{max} (h) | $T_{1/2\beta}$ (h) | AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$) |
|------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------|--|
| Group I n=3 | 2.32 | 2 | 1.13 | 10.2 |
| Group II n=4 | 2.17 | 4 | 2.06 | 16.4 |
| Group III n=2 | 3.70 | 8 | 5.68 | 53.5 |
| Group IV n=1 | 4.60 | 6 | 5.37 | 50.2 |

Table 5. Serum levels of ME1206 in elderly patients after oral administration of 200mg ME1207 (non-fasting)

—Bioassay—

| Case no. | Age Sex | BW (kg) | Creatinine clearance (ml/min) | Serum level ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | Note |
|----------|------------|------------|-------------------------------------|----------------------------------|------|------|------|------|------|-----|-----|----------------|
| | | | | before | 1h | 2h | 4h | 6h | 8h | 12h | 24h | |
| 1 | 66 M | 55 | 100.9 | ND | ND | ND | 1.78 | 0.51 | ND | ND | ND | chr.bronchitis |
| 2 | 79 F | 57 | 75.6 | ND | 0.63 | 1.27 | 1.79 | 1.25 | 0.32 | ND | ND | chr.bronchitis |
| 3 | 65 M | 46 | 73.3 | ND | 0.37 | 1.26 | 2.23 | 0.71 | 0.24 | ND | ND | chr.bronchitis |
| Mean | 70.0 | 52.7 | 83.3 | ND | 0.33 | 0.84 | 1.93 | 0.82 | 0.19 | ND | ND | |

ND: not detected

Urinary excretion of ME1206 in elderly patients after oral administration of 200mg ME1207 (non-fasting)

| Case no. | 0~4h | | | 4~8h | | | 8~12h | | | 12~24h | | | 0~24h |
|----------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------|
| | Urine level ($\mu\text{g/ml}$) | Urine volume (ml) | Recovery rate (%) | Urine level ($\mu\text{g/ml}$) | Urine volume (ml) | Recovery rate (%) | Urine level ($\mu\text{g/ml}$) | Urine volume (ml) | Recovery rate (%) | Urine level ($\mu\text{g/ml}$) | Urine volume (ml) | Recovery rate (%) | Recovery rate |
| 1 | 24.7 | 350 | 4.323 | 47.4 | 450 | 10.665 | 11.8 | 200 | 1.180 | 0.98 | 600 | 0.294 | 16.462 |
| 2 | 28.9 | 330 | 4.769 | 59.7 | 300 | 8.955 | 7.76 | 360 | 1.397 | 0 | 760 | 0 | 15.120 |
| 3 | 69.7 | 400 | 13.940 | 57.1 | 500 | 14.275 | 0.96 | 395 | 0.190 | 0 | 760 | 0 | 28.405 |
| Mean | 41.1 | / | 7.677 | 54.7 | / | 11.298 | 6.84 | / | 1.256 | 0.33 | / | 0.098 | 19.995 |

Table 6. Pharmacokinetic parameters of ME1206 in elderly patients after oral administration of 200mg ME1207

—Bioassay—

| Case no. | C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | T_{max} (h) | $T_{1/2\beta}$ (h) | AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$) |
|----------|-----------------------------------|------------------|-----------------------|--|
| 1 | 1.78 | 4.0 | | |
| 2 | 1.79 | 4.0 | 1.66 | 9.70 |
| 3 | 2.23 | 4.0 | 1.35 | 8.85 |
| Mean | 1.93 | 4.0 | 1.51 | 9.28 |

定も行った。なお、本剤投与前に、試験参加の同意を得た。

採血は投与前、投与1, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間後に行ない、採尿は投与0~4, 4~8, 8~12, 12~24時間後に行った。

薬剤濃度の測定は *Escherichia coli* NIHJ 株を検定菌とするカップ法および HPLC 法で行ない、各症例の血中濃度値をもとに two compartment model に従い薬動学的定数を算出した。(Table, Fig. は bioassay によるものを示した)。

2. 結果

本剤投与後の血中濃度の peak 値は I 群 2 時間後、

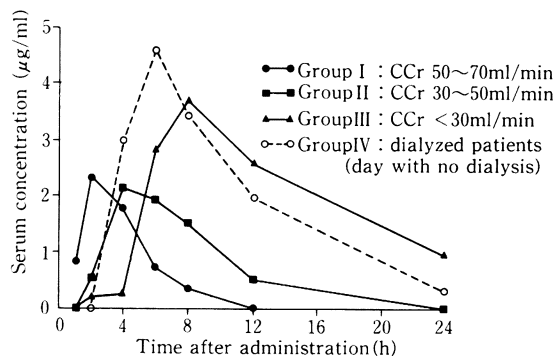


Fig. 1. Serum levels of ME1206 after oral administration of 200mg ME1207 to patients with various degrees of renal impairment (non-fasting)—Bioassay—.

II 群 4 時間後、III 群 8 時間後、IV 群 6 時間後にあり、それぞれ bioassay 法で 2.32, 2.17, 3.70, 4.60 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。血中濃度の低下は腎機能障害が高度になるにつれてしだいに緩徐となり、bioassay 法による 12 時間後の血中濃度は I 群検出限界以下、II 群 0.53 µg/ml, III 群 2.60 µg/ml, IV 群 2.03 µg/ml, 24 時間後では I, II 群検出限界以下、III 群 1.04 µg/ml, IV 群 0.39 µg/ml であった。血中濃度半減期は I 群で 1.13 時間、

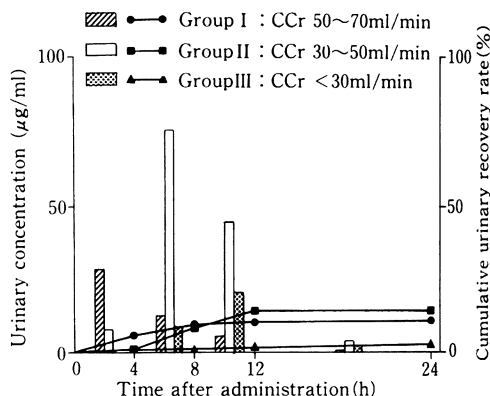


Fig. 2. Urinary concentration and cumulative urinary recovery rate of ME1206 after oral administration of 200mg ME1207 to patients with various degrees of renal impairment (non-fasting)—Bioassay—.

Table 7. Sputum and serum levels of ME1206 after oral administration of 200mg ME1207 (non-fasting)

Sputum level (µg/g)

| Case no. | Age Sex | BW (kg) | 0~2h | 2~4h | 4~6h | 6~8h | Note |
|----------|---------|---------|------|------|------|------|--|
| 1 | 80 F | 41 | ND | ND | 0.02 | ND | chr.bronchitis |
| 2 | 81 M | 45 | ND | ND | ND | ND | bronchial asthma old pulmonary tuberculosis |
| 3 | 57 M | 58 | ND | ND | ND | ND | old pulmonary tuberculosis |

ND: not detected (<0.02µg/g)

Serum level(µg/ml)

| Case no. | before | 1h | 2h | 4h | 6h | 8h |
|----------|--------|------|------|------|------|------|
| 1 | ND | 0.36 | 2.99 | 3.32 | 1.38 | 0.61 |
| 2 | ND | ND | 1.34 | 2.55 | 1.06 | 0.47 |
| 3 | ND | 1.23 | 1.67 | 2.09 | 1.67 | 0.50 |

ND: not detected (<0.02µg/ml)

Table 8-1. Clinical results of ME1207 treatment

| Case no. | Age Sex | BW (kg) | Diagnosis Underlying disease & complication | Isolated organism* | Invalid preceding therapy |
|----------|---------|---------|---|---|---------------------------|
| 1 | 17 F | 49 | act.bronchitis (-) | ND ND | ? |
| 2 | 55 F | 43 | act.bronchitis (-) | ⊙ <i>S.pneumoniae</i> (##) ⊙ <i>B.catarrhalis</i> (##) ⊙ <i>H.parainfluenzae</i> (##) NF | (-) |
| 3 | 23 M | 70 | pneumonia br.asthma | NF NF ND | ? |
| 4 | 44 M | 63 | pneumonia chr.hepatitis | ⊙ <i>H.influenzae</i> (##) <i>S.aureus</i> <i>S.epidermidis</i> | (-) |
| 5 | 67 F | 46 | pneumonia (-) | ⊙ <i>S.pneumoniae</i> (##) NF | (-) |
| 6 | 73 F | 36 | pneumonia (-) | ⊙ <i>S.pneumoniae</i> (##) NF | (-) |
| 7 | 60 F | 39 | chr.bronchitis (-) | ⊙ <i>H.influenzae</i> (##) NF | ? |
| 8 | 41 M | 55 | chr.bronchitis (-) | ⊙ <i>S.pneumoniae</i> (##) (-) | (-) |
| 9 | 56 M | 62 | chr.bronchitis AI | ⊙ <i>B.catarrhalis</i> (##) <i>S.aureus</i> (+) | (-) |
| 10 | 84 F | 40 | chr.bronchitis chr.hepatitis & cholelithiasis | ⊙ <i>S.pneumoniae</i> (##) NF | (-) |
| 11 | 61 F | 38 | chr.bronchitis chr.hepatitis | ⊙ <i>B.catarrhalis</i> (##) NF | (-) |
| 12 | 70 M | 41 | chr.bronchitis (-) | ⊙ <i>S.pneumoniae</i> (##) <i>S.pneumoniae</i> (##) <i>B.catarrhalis</i> (##) | (-) |
| 13 | 79 F | 41 | chr.bronchitis (-) | ⊙ <i>H.influenzae</i> (##) NF | (-) |
| 14 | 71 M | 61 | chr.bronchitis pleuritis | ⊙ <i>K.pneumoniae</i> (##) <i>H.parahaemolyticus</i> (+) NF | (-) |
| 15 | 70 M | 40 | chr.bronchitis (-) | ⊙ <i>S.pneumoniae</i> (##) <i>S.pneumoniae</i> (##) | (-) |
| 16 | 85 F | 41 | chr.bronchitis chr.hepatitis & cholelithiasis | NF NF | (-) |
| 17 | 71 M | 37 | pulm.emphysema + RTI lung ca. (post ope) | ⊙ <i>S.pneumoniae</i> (##) <i>B.catarrhalis</i> (##) | (-) |
| 18 | 71 M | 45 | pulm.emphysema + RTI br.asthma | NF NF | (-) |
| 19 | 73 M | 37 | pulm.emphysema + RTI br.asthma | ⊙ <i>B.catarrhalis</i> (##) <i>P.aeruginosa</i> (+) <i>P.putida</i> (##) <i>Acinetobacter</i> sp. (##) | (-) |
| 20 | 66 M | 45 | br.asthma + RTI (-) | NF NF | (-) |
| 21 | 22 F | 50 | br.asthma + RTI (-) | ⊙ <i>S.pneumoniae</i> (##) ⊙ <i>H.influenzae</i> (##) NF | (-) |
| 22 | 78 M | 43 | bronchiectasis + RTI chr.glomerulonephritis | NF NF ND | OFLX |
| 23 | 72 M | 41 | bronchiectasis + RTI (-) | ⊙ <i>B.catarrhalis</i> (##) ⊙ <i>S.aureus</i> (##) <i>B.catarrhalis</i> (##) <i>S.aureus</i> (+) | (-) |
| 24 | 53 M | 75 | bronchiectasis + RTI fatty liver | <i>P.aeruginosa</i> (+) <i>P.aeruginosa</i> (##) ⊙ <i>H.influenzae</i> (##) | (-) |
| 25 | 64 F | 44 | bronchiectasis + RTI hypertension | ⊙ <i>S.aureus</i> (##) <i>P.mirabilis</i> (+) NF | (-) |
| 26 | 74 M | 47 | old tbc + RTI br.asthma & hypertension | ⊙ <i>S.pneumoniae</i> (##) NF | (-) |
| 27 | 56 M | 53 | old tbc + RTI (-) | NF NF | (-) |
| 28 | 70 F | 31 | old tbc + RTI heart failure | <i>P.aeruginosa</i> (##) <i>P.aeruginosa</i> (##) <i>S.epidermidis</i> (+) | (-) |
| 29 | 56 F | 33 | old tbc + RTI (-) | NF NF | (-) |
| 30 | 57 M | 55 | old tbc + RTI (-) | <i>S.milleri</i> (##) <i>S.milleri</i> (##) <i>E.coliaceae</i> (+) | (-) |
| 31 | 90 M | 43 | AM disease + RTI (-) | <i>H.parainfluenzae</i> (+) <i>Acinetobacter</i> sp. (+) | (-) |
| 32 | 64 M | 43 | lung cancer + RTI (-) | NF NF | DR・3355 |
| 33 | 64 M | 42 | lung cancer + RTI (-) | ⊙ <i>S.pneumoniae</i> (##) NF | (-) |

* before therapy
after therapy

Table 8-2. Clinical results of ME1207 treatment

| Case no. | Administration | | | total dose (g) | BT* (°C) | ESR* (mm/h) | CRP* | WBC* (/mm ³) | Evaluation | | Remarks |
|----------|-------------------------|-----------------|-----------------|----------------------|-------------------|---------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------|---------------------------------------|---------|
| | daily dose (mg × times) | duration (days) | bacteriological | | | | | | clinical | | |
| 1 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{38.0}{<37.0}$ | $\frac{40}{40}$ | $\frac{1+}{-}$ | $\frac{6,500}{4,800}$ | unknown | good | | |
| 2 | 100 × 3 | 7 | 2.1 | $\frac{38.2}{<37.0}$ | $\frac{26}{14}$ | $\frac{2+}{-}$ | $\frac{3,200}{4,200}$ | eradicated | good | | |
| 3 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.2}{<37.0}$ | $\frac{6}{3}$ | $\frac{+}{-}$ | $\frac{9,800}{7,300}$ | unknown | good | GPT ↑ | |
| 4 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.5}{<37.0}$ | $\frac{125}{22}$ | $\frac{5+}{-}$ | $\frac{9,900}{6,400}$ | eradicated | good | PT act ↓ | |
| 5 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{38.7}{<37.0}$ | $\frac{116}{115}$ | $\frac{6+}{1+}$ | $\frac{13,200}{5,300}$ | eradicated | good | | |
| 6 | 100 × 3 | 7 | 2.1 | $\frac{38.0}{<37.0}$ | $\frac{54}{74}$ | $\frac{5+}{-}$ | $\frac{5,600}{4,300}$ | eradicated | good | | |
| 7 | 100 × 3 | 11 | 3.3 | $\frac{37.0}{<37.0}$ | $\frac{33}{16}$ | $\frac{±}{-}$ | $\frac{6,200}{3,700}$ | eradicated | good | | |
| 8 | 200 × 3 | 4 | 2.4 | $\frac{38.2}{<37.0}$ | $\frac{30}{8}$ | $\frac{4+}{-}$ | $\frac{7,400}{5,600}$ | eradicated | good | | |
| 9 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.6}{<37.0}$ | $\frac{26}{12}$ | $\frac{2+}{-}$ | $\frac{7,200}{4,700}$ | eradicated | good | | |
| 10 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.2}{<37.0}$ | $\frac{14}{10}$ | $\frac{1+}{-}$ | $\frac{2,000}{1,900}$ | eradicated | good | | |
| 11 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.0}{<37.0}$ | $\frac{5}{2}$ | $\frac{±}{-}$ | $\frac{8,200}{6,000}$ | eradicated | good | | |
| 12 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.0}{<37.0}$ | $\frac{36}{33}$ | $\frac{3+}{±}$ | $\frac{14,500}{11,200}$ | unchanged | good | | |
| 13 | 100 × 3 | 7 | 2.1 | $\frac{37.4}{<37.0}$ | $\frac{93}{110}$ | $\frac{4+}{4+}$ | $\frac{12,600}{10,700}$ | eradicated | good | | |
| 14 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.0}{<37.0}$ | $\frac{3}{2}$ | $\frac{2+}{±}$ | $\frac{6,200}{5,800}$ | eradicated | good | | |
| 15 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.0}{<37.0}$ | $\frac{47}{76}$ | $\frac{2+}{2+}$ | $\frac{7,900}{8,200}$ | unchanged | poor | | |
| 16 | 100 × 3 | 7 | 2.1 | $\frac{37.1}{<37.0}$ | $\frac{18}{10}$ | $\frac{±}{-}$ | $\frac{2,300}{2,400}$ | unknown | good | | |
| 17 | 200 × 2 | 7 | 2.8 | $\frac{37.8}{38.2}$ | — | $\frac{1+}{5+}$ | $\frac{9,300}{9,700}$ | replaced | good | fever | |
| 18 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.7}{37.3}$ | $\frac{13}{22}$ | $\frac{1+}{1+}$ | $\frac{5,400}{4,400}$ | unknown | fair | | |
| 19 | 100 × 3 | 7 | 2.1 | $\frac{37.0}{<37.0}$ | $\frac{9}{19}$ | $\frac{2+}{±}$ | $\frac{6,900}{8,100}$ | eradicated | good | | |
| 20 | 100 × 3 200 × 3 | 3 4 | 3.3 | $\frac{39.1}{37.0}$ | — 35 | $\frac{2+}{(5+)}2+$ | $\frac{7,700}{(10,200)}6,700$ | unknown | good | | |
| 21 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{38.2}{<37.0}$ | $\frac{36}{19}$ | $\frac{3+}{-}$ | $\frac{8,000}{4,600}$ | eradicated | good | | |
| 22 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{38.1}{37.0}$ | $\frac{141}{78}$ | $\frac{4+}{1+}$ | $\frac{8,000}{8,000}$ | unknown | good | GOT · GPT ↑ | |
| 23 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.8}{<37.0}$ | $\frac{94}{51}$ | $\frac{3+}{2+}$ | $\frac{9,400}{8,100}$ | decreased | good | | |
| 24 | 100 × 3 | 9 | 2.7 | $\frac{37.6}{<37.0}$ | $\frac{15}{9}$ | $\frac{3+}{-}$ | $\frac{13,000}{7,700}$ | unknown | good | | |
| 25 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.4}{<37.0}$ | $\frac{15}{24}$ | $\frac{-}{2+}$ | $\frac{7,400}{6,600}$ | eradicated | poor | ofloxacin good | |
| 26 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{38.0}{<37.0}$ | $\frac{47}{17}$ | $\frac{5+}{-}$ | $\frac{9,300}{6,500}$ | eradicated | good | | |
| 27 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.6}{<37.0}$ | $\frac{53}{86}$ | $\frac{2+}{±}$ | $\frac{5,300}{5,100}$ | unknown | good | | |
| 28 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.7}{<37.0}$ | $\frac{74}{45}$ | $\frac{1+}{-}$ | $\frac{8,000}{6,500}$ | unknown | good | | |
| 29 | 200 × 3 | 3 | 1.8 | $\frac{37.2}{37.2}$ | $\frac{7}{10}$ | $\frac{-}{-}$ | $\frac{4,000}{3,700}$ | unknown | undetermined | nausea ceftoram pivoxil good | |
| 30 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.0}{<37.0}$ | $\frac{122}{57}$ | $\frac{2+}{±}$ | $\frac{6,000}{5,300}$ | unknown | good | | |
| 31 | 100 × 3 | 7 | 2.1 | $\frac{37.0}{<37.0}$ | $\frac{7}{10}$ | $\frac{2+}{±}$ | $\frac{6,700}{4,800}$ | unknown | good | GOT · GPT ↑ | |
| 32 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{37.6}{37.2}$ | $\frac{40}{14}$ | $\frac{3+}{1+}$ | $\frac{7,500}{8,300}$ | unknown | fair | | |
| 33 | 200 × 3 | 7 | 4.2 | $\frac{38.0}{<37.0}$ | $\frac{37}{28}$ | $\frac{5+}{2+}$ | $\frac{10,100}{7,100}$ | eradicated | good | | |

NF: normal flora ND: not detected : causative organism br: bronchial act: acute chr: chronic ca: cancer,
 pulm: pulmonary tbc: tuberculosis AI: aortic insufficiency RTI: respiratory tract infection AM: atypical mycobacteriosis
 PT act: prothrombin activity
 * before therapy
 after therapy

II群 2.06 時間, III群 5.68 時間, IV群 5.37 時間と, III群, IV群で著明に延長し, AUC でもそれぞれ 10.2, 16.4, 53.5, 50.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ と III, IV群で極めて大きな値を示した。24 時間までの尿中回収率は bioassay 法で I 群 10.9%, II 群 15.9%, III 群 3.1% と III 群で著明に低下した。

Ccr 70 ml/min 以上の高齢者群における血中濃度の peak 値は 3 例いずれも 4 時間後にあり, 12 時間後の血中濃度は検出限界以下であり血中濃度半減期は平均で 1.51 時間, AUC は 9.28 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であった。24 時間までの尿中回収率は平均で 20.0% と健常成人と差がなかった²⁾。

II. 喀痰内濃度, 血中濃度測定 (Table 7)

1. 方法

肝機能, 腎機能に特に異常を認めず充分量の痰を喀出する慢性気道感染症患者 3 例に, 本剤 200 mg を朝食摂取後 30 分に経口投与した際の直前, 1, 2, 4, 6, 8 時間後の血中濃度を測定した。また, 投与後 2 時間毎に蓄痰し喀痰中濃度を測定した。薬剤濃度の測定は腎機能障害者における濃度測定と同様の方法で行った。また, 同意取得にあたっては同様にを行った。

2. 結果

血中濃度の peak 値は 3 例いずれも服用後 4 時間に見られ, それぞれ 3.32, 2.55, 2.09 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが, 喀痰中濃度は 1 例 (症例 1 で 4~6 時間後に 0.02 $\mu\text{g}/\text{g}$ の値が得られたのみで, 他は全て測定限界以下であった。

III. 臨床成績 (Tables 8~10)

1. 対象と方法

1) 対象

昭和 63 年 11 月より平成 2 年 11 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 33 例 (男性 20 例, 女性 13 例, 17 歳から 90 歳まで, 平均 62.3

歳) の試験参加の同意の得られた呼吸器感染症に使用した。疾患の内訳は急性気管支炎 2 例, 肺炎 4 例, 慢性気管支炎の急性増悪 10 例, 肺気腫二次感染 3 例, 感染を伴った気管支喘息 2 例, 気管支拡張症 4 例, 陳旧性肺結核症二次感染 5 例, 非定型抗酸菌症に気道感染をきたしたものの 1 例, 肺癌二次感染 2 例である。起炎菌は 20 例で判明し, 単独菌では *Streptococcus pneumoniae* が 9 例, *Haemophilus influenzae* 3 例, *Branhamella catarrhalis* 3 例, *Klebsiella pneumoniae* が 1 例より検出され, 複数菌として, *S. pneumoniae* + *H. influenzae*, *S. aureus* + *B. catarrhalis*, *S. aureus* + *H. influenzae*, *S. pneumoniae* + *B. catarrhalis* + *Haemophilus parainfluenzae* 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, 100 mg ないし 200 mg を 1 例を除き 1 日 3 回使用した。100 mg 3 回 8 例, 200 mg 3 回 23 例, 200 mg 2 回 1 例, 100 mg から 200 mg 3 回に増量したものの 1 例であった。期間は症例 29 の 3 日間が最短, 症例 7 の 11 日間が最長で, 総使用量は症例 29 の 1.8 g が最少, 症例 1 など計 21 例の 4.2 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, 起炎菌の消長などをもとに総合的に行ない, 著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor), 判定不能 (undetermined) の 5 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), 骨髓機

Table 9. Overall clinical efficacy of ME1207

| | No. of cases | Global judgement | | | | Overall effectiveness (%) |
|--|--------------|------------------|------|------|--------------|---------------------------|
| | | good | fair | poor | undetermined | |
| Acute bronchitis | 2 | 2 | | | | 2/2 |
| Pneumonia | 4 | 4 | | | | 4/4 |
| Chronic obstructive pulmonary disease with respiratory tract infection | 25 | 21 | 1 | 2 | 1 | 21/24 (87.5) |
| Others | 2 | 1 | 1 | | | 1/2 |
| Total | 33 | 28 | 2 | 2 | 1 | 28/32 (87.5) |

Table 10-1. Laboratory findings before and after therapy with ME1207

| Case no. | Total dose (g) | | BUN (mg/dl) | Cr (mg/dl) | GOT (IU) | GPT (IU) | Al-P (IU) | T. Bil (mg/dl) | Ht (%) | Platelet ($\times 10^9/\text{mm}^3$) | WBC (/mm ³) | Neutro (%) | Eosino (%) | Direct coombs | PT act (%) |
|----------|----------------|---|-------------|------------|----------|----------|-----------|----------------|--------|--|-------------------------|------------|------------|---------------|------------|
| 1 | 4.2 | B | 12 | 0.6 | 19 | 7 | 205 | 0.3 | 37.6 | 16.8 | 6,500 | 83 | 0 | (-) | >100 |
| | | A | 15 | 0.6 | 16 | 10 | 213 | 0.2 | 37.7 | 29.7 | 4,800 | 65 | 3 | (-) | >100 |
| 2 | 2.1 | B | 12 | 0.8 | 19 | 13 | 198 | 0.3 | 39.2 | 18.4 | 3,200 | 54 | 0 | (-) | |
| | | A | 15 | 0.7 | 18 | 16 | 172 | 0.3 | 37.8 | 27.0 | 4,200 | 47 | 1 | (-) | >100 |
| 3 | 4.2 | B | 13 | 0.9 | 36 | 42 | 108 | 0.5 | 46.9 | 25.4 | 9,800 | 71 | 2 | (-) | >100 |
| | | A | 10 | 0.9 | 39 | 94 | 103 | 0.6 | 44.5 | 23.6 | 7,300 | 47 | 3 | (-) | >100 |
| 4 | 4.2 | B | 14 | 0.7 | 45 | 46 | 467 | 0.5 | 39.0 | 41.1 | 9,900 | 74 | 2 | (-) | >100 |
| | | A | 12 | 0.6 | 49 | 48 | 292 | 0.4 | 42.4 | 33.3 | 6,400 | 59 | 3 | (-) | 54 |
| 5 | 4.2 | B | 11 | 1.0 | 41 | 16 | 196 | 0.5 | 39.7 | 13.2 | 13,200 | 78 | 0 | (-) | >100 |
| | | A | 9 | 0.7 | 17 | 17 | 161 | 0.3 | 33.9 | 33.3 | 5,300 | 48 | 1 | (-) | >100 |
| 6 | 2.1 | B | 13 | 0.6 | 28 | 20 | 212 | 0.4 | 40.7 | 14.7 | 5,600 | 69 | 0 | (-) | |
| | | A | 14 | 0.6 | 21 | 19 | 234 | 0.2 | 38.4 | 34.1 | 4,300 | 51 | 2 | (-) | >100 |
| 7 | 3.3 | B | 24 | 0.7 | 18 | 11 | 207 | | 36.0 | 16.5 | 6,200 | 64 | 1 | | |
| | | A | 25 | 0.8 | 20 | 13 | 203 | | 35.1 | 13.9 | 3,700 | 61 | 0 | (-) | |
| 8 | 2.4 | B | 14 | 0.6 | 14 | 14 | 169 | | 43.2 | 17.0 | 7,400 | 54 | 1 | | |
| | | A | 16 | 0.6 | 20 | 13 | 161 | | 43.2 | 25.2 | 5,600 | 48 | 2 | | |
| 9 | 4.2 | B | 18 | 0.8 | 36 | 24 | 246 | 0.8 | 37.7 | 16.7 | 7,200 | 75 | 2 | (-) | |
| | | A | 20 | 0.8 | 25 | 12 | 203 | 0.6 | 36.8 | 17.1 | 4,700 | 49 | 3 | (-) | |
| 10 | 4.2 | B | 12 | 0.5 | 31 | 12 | 190 | 0.4 | 32.5 | 12.9 | 2,000 | 59 | 4 | (-) | >100 |
| | | A | 16 | 0.6 | 30 | 14 | 150 | 0.4 | 31.3 | 12.5 | 1,900 | 42 | 5 | (-) | >100 |
| 11 | 4.2 | B | 18 | 0.5 | 27 | 18 | 321 | 0.3 | 42.9 | 20.0 | 8,200 | 54 | 2 | (-) | |
| | | A | 12 | 0.6 | 25 | 15 | 278 | 0.3 | 41.4 | 24.5 | 6,000 | 70 | 3 | (-) | >100 |
| 12 | 4.2 | B | 22 | 1.1 | 24 | 31 | 398 | 0.3 | 45.3 | 36.1 | 14,500 | 81 | 0 | (-) | >100 |
| | | A | 20 | 1.2 | 22 | 20 | 387 | 0.2 | 46.9 | 33.7 | 11,200 | 77 | 2 | (-) | >100 |
| 13 | 2.1 | B | 21 | 0.6 | 16 | 7 | 179 | 0.4 | 36.8 | 40.1 | 12,600 | 85 | 0 | (-) | |
| | | A | 18 | 0.5 | 15 | 7 | 187 | 0.4 | 36.8 | 38.1 | 10,700 | 85 | 4 | (-) | >100 |
| 14 | 4.2 | B | 12 | 0.9 | 14 | 19 | 262 | 0.9 | 43.8 | 19.1 | 6,200 | 62 | 2 | | |
| | | A | 18 | 0.8 | 22 | 14 | 242 | 0.7 | 48.0 | 19.4 | 5,800 | 61 | 4 | (-) | >100 |
| 15 | 4.2 | B | 33 | 1.1 | 26 | 23 | 458 | 0.2 | 43.8 | 31.9 | 7,900 | 64 | 0 | (-) | >100 |
| | | A | 22 | 1.1 | 31 | 20 | 490 | 0.2 | 44.6 | 29.1 | 8,200 | 74 | 2 | (-) | >100 |
| 16 | 2.1 | B | 17 | 0.6 | 33 | 15 | 162 | 0.3 | 30.2 | 15.7 | 2,300 | 48 | 5 | (-) | >100 |
| | | A | 18 | 0.7 | 34 | 17 | 147 | 0.4 | 30.0 | 14.4 | 2,400 | 65 | 3 | (-) | >100 |
| 17 | 2.8 | B | 18 | 1.0 | 21 | 5 | 184 | 0.4 | 41.2 | 21.2 | 9,300 | 81 | 0 | (-) | >100 |
| | | A | 18 | 0.7 | 28 | 13 | 184 | 0.1 | 38.0 | 33.8 | 9,700 | 89 | 0 | (-) | >100 |
| 18 | 4.2 | B | 9 | 0.7 | 25 | 16 | 180 | 0.3 | 40.5 | 15.5 | 5,400 | 62 | 0 | (-) | |
| | | A | 11 | 0.7 | 22 | 11 | 168 | 0.4 | 39.5 | 12.8 | 4,400 | 53 | 1 | (-) | 100 |
| 19 | 2.1 | B | 14 | 0.5 | 20 | 15 | 175 | 0.3 | 40.3 | 24.0 | 6,900 | 75 | 0 | | |
| | | A | 12 | 0.5 | 26 | 17 | 276 | 0.2 | 41.1 | 20.8 | 8,100 | 81 | 4 | (-) | >100 |

Table 10-2. Laboratory findings before and after therapy with ME1207

| Case no. | Total dose (g) | | BUN (mg/dl) | Cr (mg/dl) | GOT (IU) | GPT (IU) | Al-P (IU) | T. Bil (mg/dl) | Ht (%) | Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | WBC (/mm ³) | Neutro (%) | Eosino (%) | Direct coombs | PT act (%) |
|----------|----------------|---|-------------|------------|----------|----------|-----------|----------------|--------|--|-------------------------|------------|------------|---------------|------------|
| 20 | 3.3 | B | 17 | 0.7 | 15 | 16 | 161 | 0.4 | 43.3 | 22.8 | 7,700 | 90 | 0 | (-) | |
| | | A | 15 | 0.5 | 12 | 7 | 151 | 0.3 | 41.3 | 32.3 | 6,700 | 78 | 0 | (-) | >100 |
| 21 | 4.2 | B | 6 | 0.5 | 14 | 10 | 196 | 0.6 | 36.8 | 18.4 | 8,000 | 65 | 3 | (-) | |
| | | A | 7 | 0.6 | 19 | 16 | 186 | 0.4 | 40.6 | 32.1 | 4,600 | 40 | 13 | (-) | |
| 22 | 4.2 | B | 46 | 1.9 | 57 | 39 | 235 | 0.3 | 23.5 | 27.8 | 8,000 | 63 | 0 | (+) | 43 |
| | | A | 39 | 1.9 | 128 | 74 | 272 | 0.3 | 24.4 | 24.8 | 8,000 | 60 | 0 | (-) | 42 |
| 23 | 4.2 | B | 20 | 0.8 | 18 | 4 | 230 | 0.3 | 36.4 | 20.1 | 9,400 | 61 | 1 | (+) | >100 |
| | | A | 18 | 0.6 | 19 | 7 | 197 | 0.2 | 35.6 | 22.0 | 8,100 | 65 | 2 | (-) | 76 |
| 24 | 2.7 | B | 12 | 0.9 | 23 | 19 | 185 | 0.5 | 48.6 | 20.5 | 13,000 | 81 | 2 | (-) | |
| | | A | 16 | 0.9 | 28 | 20 | 159 | 0.5 | 45.7 | 23.1 | 7,700 | 62 | 1 | (-) | >100 |
| 25 | 4.2 | B | 15 | 0.6 | 18 | 11 | 220 | 0.4 | 37.9 | 26.5 | 7,400 | 64 | 3 | (-) | >100 |
| | | A | 11 | 0.6 | 19 | 12 | 213 | 0.3 | 37.0 | 29.9 | 6,600 | 59 | 1 | (-) | >100 |
| 26 | 4.2 | B | 11 | 0.4 | 13 | 10 | 138 | | 41.6 | 16.6 | 9,300 | 79 | 7 | | |
| | | A | 17 | 0.5 | 18 | 10 | 125 | 0.4 | 42.7 | 29.1 | 6,500 | 70 | 0 | (-) | |
| 27 | 4.2 | B | 10 | 0.5 | 22 | 11 | 195 | 0.3 | 39.9 | 11.9 | 5,300 | 67 | 0 | (-) | |
| | | A | 10 | 0.4 | 16 | 11 | 157 | 0.2 | 37.1 | 12.6 | 5,100 | 51 | 0 | (-) | >100 |
| 28 | 4.2 | B | 19 | 0.6 | 16 | 7 | 228 | 0.3 | 30.0 | 28.9 | 8,000 | 71 | 0 | (-) | |
| | | A | 20 | 0.7 | 16 | 7 | 187 | 0.2 | 26.2 | 25.9 | 6,500 | 66 | 1 | (-) | >100 |
| 29 | 1.8 | B | 15 | 0.6 | 33 | 27 | 264 | 0.3 | 36.1 | 16.6 | 4,000 | 59 | 2 | (-) | |
| | | A | 21 | 0.6 | 34 | 29 | 250 | 0.4 | 38.4 | 17.5 | 3,700 | 63 | 0 | (-) | |
| 30 | 4.2 | B | 8 | 0.6 | 16 | 10 | 241 | 0.2 | 40.5 | 19.3 | 6,000 | 57 | 4 | (-) | >100 |
| | | A | 7 | 0.5 | 15 | 9 | 215 | 0.2 | 38.1 | 17.3 | 5,300 | 50 | 5 | (-) | >100 |
| 31 | 2.1 | B | 13 | 0.8 | 32 | 18 | 217 | 0.5 | 43.7 | 19.0 | 6,700 | 56 | 2 | (-) | >100 |
| | | A | 17 | 0.8 | 70 | 48 | 258 | 0.4 | 39.9 | 19.6 | 4,800 | 60 | 4 | (-) | >100 |
| 32 | 4.2 | B | 14 | 0.8 | 15 | 11 | 177 | 0.3 | 40.4 | 33.8 | 7,500 | 69 | 0 | (-) | >100 |
| | | A | 16 | 0.6 | 15 | 10 | 166 | 0.5 | 39.6 | 43.2 | 8,300 | 57 | 3 | (-) | >100 |
| 33 | 4.2 | B | 10 | 0.7 | 15 | 8 | 167 | 0.3 | 40.1 | 30.7 | 10,100 | 75 | 2 | (-) | |
| | | A | 12 | 0.7 | 27 | 24 | 202 | 0.1 | 40.1 | 40.5 | 7,100 | 63 | 1 | (-) | >100 |

B : before therapy, A : after therapy

能 (末梢血ヘマトクリット : Ht, 血小板数 : Platelet, 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。プロトロンビン活性度 : PTact. も可能な限り測定した。

2. 成績

1) 臨床効果

有効 28 例, やや有効 2 例, 無効 2 例, 判定不能 1 例の結果で, 有効率は 87.5 % であった。

急性気管支炎の症例 1, 2 は有効であった。症例 2 は倦怠感が強度で高熱が持続するため入院となったもので, 膿性痰から *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *H. parainfluenzae* が分離され, 本剤 100 mg 3 回 7 日間使用した。治療 1 日目より解熱し, 2 日後には膿性痰の消失もみた。著効としてもよい例である。肺炎の 4 例も全例有効であった。症例 3 は起炎菌不明であったが, 症例 4 で *H. influenzae*, 症例 5, 6 から *S. pneumoniae* が検出され, いずれも消失をみた。慢性気

管支炎例は10例であるが、有効9例、無効1例であった。9例で起炎菌が判明し、*S. pneumoniae*が4例、*H. influenzae*と*B. catarrhalis*がそれぞれ2例、*K. pneumoniae*が1例より分離された。無効の症例15は症例12と同一患者で、症例12では*S. pneumoniae*は存続したが、臨床症状、胸部X線所見の改善を得た。症例15はその3ヵ月後に同様の症状を呈し本剤を使用したもので、やはり*S. pneumoniae*は消失せず、咳嗽、膿性痰は持続、胸部X線所見の増悪もみため無効とした。症例17, 18, 19は肺気腫二次感染例で、症例17からは*S. pneumoniae*、症例19よりは*B. catarrhalis*が検出され、いずれも消失し有効であった。症例18は極めて高度な肺気腫による呼吸不全例で、起炎菌は不明であった。本剤により膿性痰の消失をみため37℃台の発熱が持続し、CRPも不変であったためやや有効とした。気管支喘息例の症例20, 21は有効であった。症例21から分離された*S. pneumoniae*と*H. influenzae*は消失をみている。症例22から25の4例は気管支拡張症例である。症例22, 23, 24は有効で、症例23から検出された*S. aureus*と*B. catarrhalis*は除菌された。症例25は本剤600mg7日間の使用で解熱と菌の消失を得たが、喀痰量が不変で、CRP、胸部X線所見の増悪をきたしたため、無効とした。ofloxacin (OFLX)が有効であった。陳旧性肺結核症の5例は4例有効、1例判定不能であった。症例26で*S. pneumoniae*が検出された他は起炎菌は不明であった。症例29では治療2日目より嘔気が出現し、治療を中止したため判定不能とした。症例31は気管支の拡張化が著明である非定型抗酸菌症例で起炎菌は不明であったが、有効であった。症例32, 33は同一患者で肺癌二次感染例である。症例32はDR 3355にて効果が不十分で本剤に変更したが、喀痰量のやや減少と胸部X線所見の軽度改善が得られたためやや有効とした。症例33は喀痰より*S. pneumoniae*が検出され、その消失とともに臨床像の改善を得、有効であった。

疾患別の臨床効果をみると、肺炎で4例中4例、慢性気道感染症では25例中21例(87.5%)が有効以上であり、全体での有効率も87.5%と高い結果を得た。

起炎菌が判明した20例の細菌学的効果は、消失16例、菌交代1例、減少1例、不変2例で、除菌率は85.0%であった。*S. pneumoniae* 9株(症例2, 5, 6, 8, 10, 17, 21, 26, 33)、*H. influenzae* 5株(症例4, 7, 13, 21, 25)、*H. parainfluenzae* 1株(症例2)、*S. aureus* 1株(症例25)、*B. catarrhalis* 4株(症例2, 9, 11, 19)、*K. pneumoniae* 1株(症例14)はいずれも消失したが、*S. pneumoniae* 2株(症例12, 15)、*S.*

aureus 1株(症例23)、*B. catarrhalis* 1株(症例23)は残存した。また、症例17の*S. pneumoniae*は*B. catarrhalis*に交代した。

2) 副作用

臨床的には症例17で治療7日間に発熱、症例29で2日目に嘔気が出現したが、中止後速やかに改善をみている。検査成績上症例3でGPT、症例22と31でGOT・GPTの上昇、症例4でプロトロンビン活性度の低下を認めているが、いずれも軽度のものであった。症例4の肝機能異常、症例22の腎機能異常は基礎疾患によるものであり、症例21で好酸球が3から13%と上昇しているが、基礎疾患が気管支喘息であり、平常時多くは10~20%であることから異常変動とはしなかった。

IV. 考 按

ME 1207を腎機能正常者に経口投与した際の24時間後までの未変化体(ME 1206)累積尿中回収率は約20%であり¹⁾、その体内動態は腎機能状態により影響を受けるものと考えられる。種々の腎機能障害患者に本剤200mg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。腎機能高度障害群(III群)、透析導入群(IV群)では腎機能軽度障害群(I群)、中等度障害群(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、血中濃度半減期も延長し、AUCも大きな値となった。24時間までの尿中回収率はI群、II群は差がなかったが、III群では著明な低下をみ、腎機能低下が高度になるに従って尿中への排泄率が減少した。以上よりCcrが20未満の症例(III群の2例はCcr 16.8と8.3 ml/min)においては1日3回の投与は必要でなく、1ないし2回でよいと思われ、Ccrが30 ml/min以上の症例であれば通常量の通常間隔の使用が可能と考えられる。また、Ccr 70 ml/min以上の65歳以上の高齢者3人の血中濃度推移、血中濃度半減期、AUC、累積尿中回収率はI群と同様で健常人のものと大差がみられなかったことより、高齢者における体内動態も腎機能との関連が大であると思われた。

慢性気道感染症患者3例で喀痰中濃度の測定を行ったが、1例で4~6時間後に0.02 µg/gと検出されたのみで、他はすべて測定感度0.02 µg/g以下であり、喀痰中移行はそれ程良好とはいえないだろう。

呼吸器感染症33例に使用した結果は有効28例、やや有効2例、無効2例、判定不能1例で、全体の有効率は87.5%であり、慢性気道感染症においても25例中21例有効(判定不能1例)87.5%と高い有効率を示

した。慢性気道感染症の主たる起炎菌である *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* に対し、本剤が優れた抗菌力を有しており、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、妥当な結果であろう。副作用として発熱、嘔気、各1例にみられ、検査成績上、肝機能異常を3例、プロトロンビン活性度の低下を1例に認めたが、いずれ

も軽度なものであった。重篤なものは全くみられず安全に使用できる薬剤と言えよう。

文 献

- 1) 横田 健, 島田 馨: 第39回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. ME 1207, 東京, 1991

CLINICAL PHARMACOLOGY AND EFFICACY OF ME1207

Nobuki Aoki¹⁾, Yoshimaru Usuda¹⁾, Yutaka Koda¹⁾,
Tetsuya Takasawa¹⁾, Nobuto Wakabayashi²⁾, Seiichi Hayashi²⁾,
Isao Nitta²⁾, Chizuko Honma²⁾, Kyoko Watanabe³⁾

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

²⁾Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

³⁾Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

We studied ME1207 a new oral cephem, and obtained the following results.

1) Serum and urinary levels of ME1206 were determined after oral administration of ME1207 200mg to 10 patients with renal dysfunction and 3 elderly patients (Ccr \geq 70ml/min). In the patients with severe renal impairment, serum concentration decreased more slowly than in those with slight and moderately renal impairment, and high serum levels lasted over a long period. Urinary excretion of ME1206 diminished depend on the degree of renal function. In the elderly patients, serum concentration and urinary excretion did not differ greatly from those in the patients with slightly renal impairment.

2) Serum and sputum levels of ME1206 were determined after oral administration of ME1207 200mg to 3 patients with chronic respiratory infection. The maximum serum concentrations of ME1206 were 3.32 μ g/ml, 2.55 μ g/ml and 2.09 μ g/ml. The sputum levels of ME1206 was 0.02 μ g/g in one case and in the other two it was not detected.

3) Clinical results: Thirty three patients with respiratory tract infections were treated with ME1207. The clinical response was good in 28, fair in 2, poor in 2 and undetermined in 1. As to adverse reactions, fever and nausea were observed. Laboratory tests revealed elevated GPT in 1, elevated GOT and GPT in 2 and a decline in prothrombin activity in 1. However, these abnormal findings were slight and there were no severe side effects caused by the drug.