

Cefroxadine (CGP-9000) に関する基礎的ならびに臨床的研究

国 井 乙 彦・深 谷 一 太

東京大学医科学研究所内科

真 下 啓 明・山 岡 澄 夫

東京厚生年金病院

新しい経口セファロsporin剤 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) について2, 3の検討を行った。臨床材料分離株 *E. coli*, *Klebsiella*, インドール陰性 *Proteus* に対しては CEX よりいくぶんすぐれ, CFT と同等の抗菌力を示した。各薬剤間に交差耐性がみとめられた。臨床第1相試験を担当し, 本剤の安全性を確認した。血中濃度・尿中排泄の測定から, Cefroxadine は良好な吸収を示し, 尿中へも充分排泄されることが知られた。食事による影響は少く, CEX との cross over 試験でもより高い血中濃度を示した。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いると, 製剤中にふくまれる CGP-3940 を分別して定量可能であった。Bioassay と HPLC による同一検体の測定値は血液・尿ともよく相関した。臨床的には尿路感染症5例, 呼吸器感染症2例の計7例に用い, 有効3, やや有効3, 判定不能1の成績を得た。副作用をみとめなかった。

ま え が き

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は1972年 CIBA-GEIGY 社が開発した経口セファロsporin剤で, CEX に比べていくぶん抗菌力がすぐれ, 殺菌作用が強いことが報告されている。その構造式は Fig. 1 に示される。CED にその製造工程上の理由から少量の CEX が混在するのを同じように本剤にも数%の CGP-3940 と称される物質が混在する。CGP-3940 の構造式は Fig. 1 に示される。本剤について行った諸検討成績を報告する。

方法ならびに成績

(1) 感受性試験

過去数年間に臨床材料より分離され起炎菌と判定され

Fig. 1 Chemical structures of CXD and CGP-3940

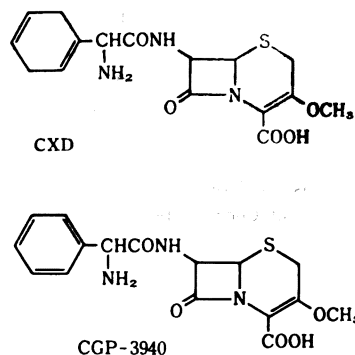


Table 1 Susceptibility of clinical isolates of gram negatives to CXD

Organism	No. of strain	Dilution	M I C (μg/ml)											
			≤0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	400	>400
<i>E. coli</i>	30	$\frac{1 \times}{100 \times}$				4	$\frac{5}{15}$	$\frac{11}{5}$	$\frac{2}{2}$	$\frac{2^*}{1^*}$	$\frac{3}{3}$	3	1	$\frac{4}{1}$
<i>Klebsiella</i>	6	$\frac{1 \times}{100 \times}$				$\frac{1}{3}$	$\frac{3}{1}$	1		1				$\frac{1}{1}$
<i>P. mirabilis</i>	7	$\frac{1 \times}{100 \times}$	1					$\frac{3}{3}$		1				$\frac{3}{3}$

* NIHJ

Fig. 2 Correlogram of antibacterial activity between CXD and CEX

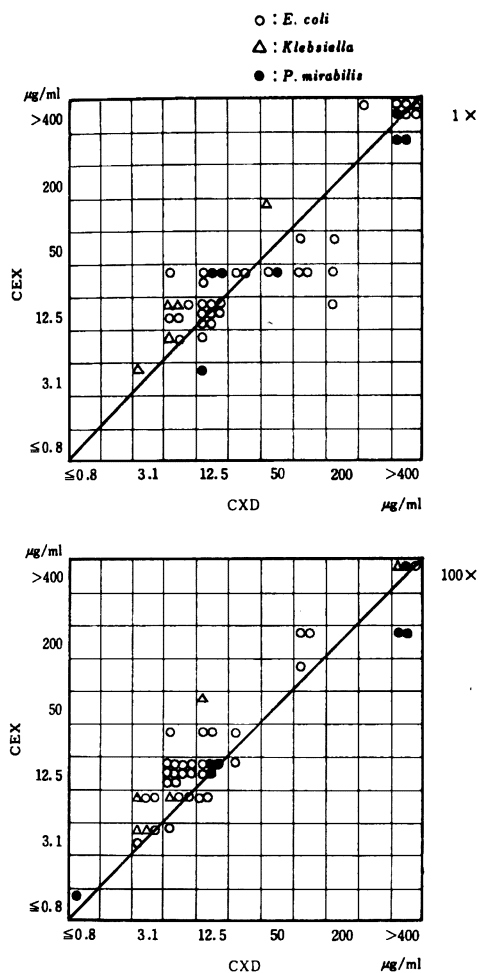
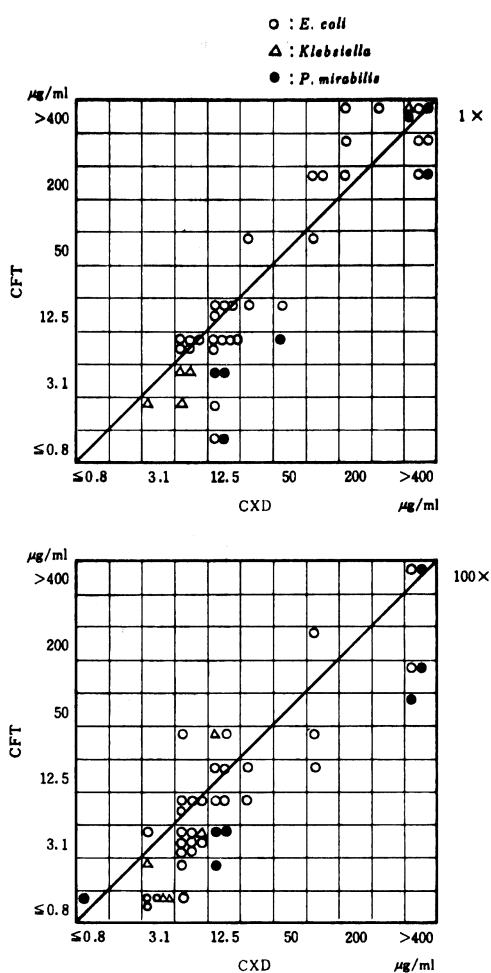


Fig. 3 Correlogram of antibacterial activity between CXD and CFT



た *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* に対する本剤の MIC を日本化学療法学会感受性測定法に準じて測定した。ブイオン一夜培養原液接種時とそのブイオン100倍希釈液接種時の MIC の数値の差は比較的少なかった。その成績は Table 1 に示すようである。同時に CEX, CFT の MIC 値を測定し、それぞれに対する相関図を作成した。Fig. 2, 3 に原液接種時、100倍希釈液接種時にわけて示す。CEX との相関では100倍希釈液接種時に本剤の優位性が示唆されている。CFT との相関ではいくぶん CFT の方に MIC が小さいものが多い傾向であった。また本剤と CEX・CFT 両者との間にともに交差耐性の存在することが示唆された。

(2) 体液濃度測定法と安定性試験

(i) Bioassay の方法

Bioassay の方法について検討した。検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 とし、一夜培養した菌を Tryptosoy ブイオンに懸濁して O.D. 650=1.0 の菌液をつくり、使用する検定培地中に0.1% (v/v) 接種し、最終菌量は 1×10^6 CFU/ml となるようにした。CXD 標準品は 0.05 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) に溶解し、1,000 $\mu\text{g/ml}$ の溶液を調製した。Fig. 4 は Antibiotic medium (Difco), Tryptosoy 寒天(栄研), および Heart infusion 寒天(日水)の3種の培地を用い薄層カップ法により比較したもので、Heart infusion 寒天培地ではやや阻止円が小であった。また Fig. 5 は pH 7.0 の磷酸緩衝液にて標準液を希釈したとき、Monitrol I および Con-

Fig. 4 Standard curves of CXD

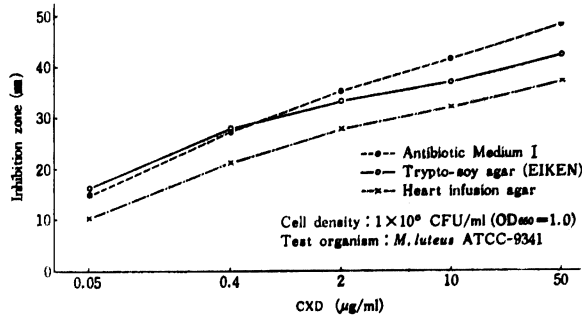


Fig. 5 Standard curves of CXD

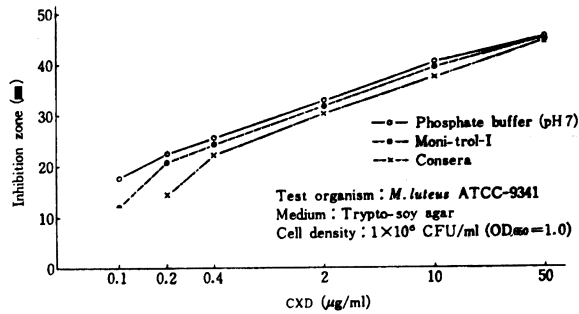
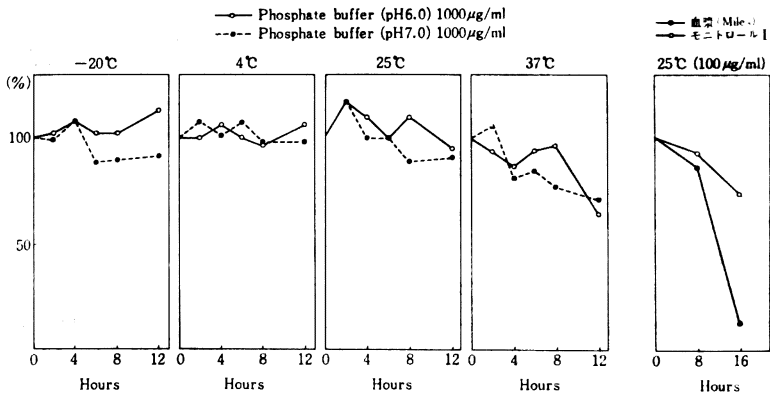


Fig. 6 Stability of CXD in buffer



sera にて希釈したときとの標準曲線の比較で、3者の間に大きな差はみられなかったが、Consera ではやや測定可能下限界が上昇した。従って Tryptosoy 寒天と Monitrol I を用いることとした。また尿中濃度測定には M/15 磷酸緩衝液 (pH 6.0) 希釈を行って標準曲線

を作成した。

(ii) 安定性試験

pH 6.0 および 7.0 の 0.05 M 磷酸緩衝液にて 1,000 μg/ml の溶液をつくり、-20, 4, 25, 37°C においたときと、血漿 (Miles 社製) および モニトロール I で調製した

100 μ g/ml 溶液を25℃に置いたときの安定性を検討した成績を Fig. 6 に示す。pH 6.0 の溶液の方がやや安定性が大であった。また低温の方がより安定であった。

CXD の各種濃度のものを Miles 社製ヒト血漿、ヒト尿、pH 7.0 磷酸緩衝液を用いてそれぞれ作成し、-20, 4, 25, 37℃ に置いて力価の変動を検討した成績は Fig. 7 のようである。-20℃で2週間、4℃で7日間の安定性がうかがわれた。

(3) 臨床第1相試験

Table 2 に示されるような計画で段階的に実施した。すべての volunteer は健康成人男子で、書面承諾をとり、臨床諸検査上異常をみとめなかった人々である。

Table 2 Physical data of volunteers

Series	Drug	Dose (mg)	No. of subject	Age (yr.)	Body wt. (kg)	Height (cm)
I	CXD	250 500 1000	3	30~45 (37)	57~72 (64)	165~170 (168)
II	CXD CEX	500	4	20~23 (21)	55~67 (61)	162~176 (171)
III	CXD	500 t.i.d. 5 days	10	28~38 (33)	54~75 (67)	164~177 (171)

() : Mean

Fig. 7 Stability of CXD

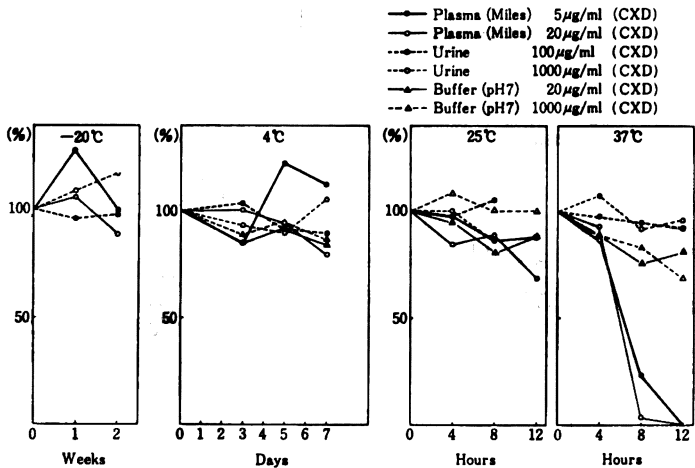


Fig. 8 Schedule of phase I study of CXD (Multiple)

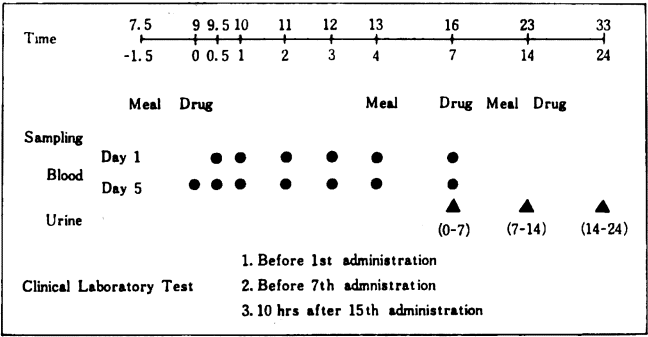
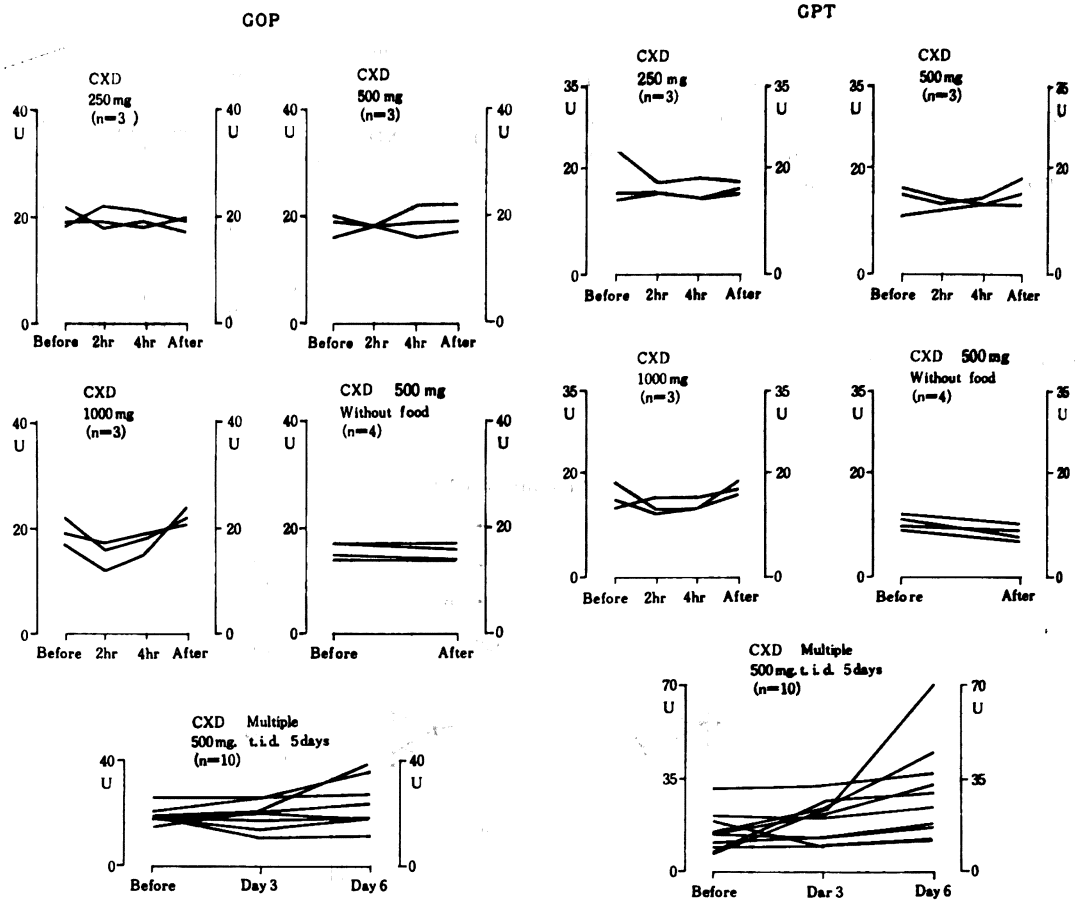


Fig. 9 Laboratory findings



250 mg, 500 mg, 1,000 mg 1回投与と500 mg あて1日3回5日間投与を行った。

1回投与は約550 calの朝食摂取約1.5時間後に約100 mlの水とともにを行った。投与直前と、投与後24時間経た翌朝に自覚症状、血液検査、血清生化学検査、尿検査を行い、また投与後2、4時間の早い時点で GOT・GPT・Al-P・LDH・LAP・ZTT・血糖値を検索した。すべての例において異常所見をみとめなかった。連続投与試験は Fig. 8 のようなスケジュールで施行した。すなわち午前9時、午後4時、午後11時の3回に薬剤を投与し、投与開始前、3日目第1回投与（第7回目投与）時、最終投与（第15回目投与）10時間後に臨床検査を行った。食事は図のような時間に与えた。投与前に GOT 40および GPT 35以下の正常値であった10人中3人に、それぞれ GOT 40 および GPT 71, GOT 36 および GPT 46, GOT 28および GPT 38と軽度の上昇傾向が

みられたが、1週後にはすべて正常値に復していた。Fig. 9 に各投与時における GOT および GPT の推移を示す。

(4) 血中濃度・尿中排泄測定

(i) Bioassay による測定

標準曲線は pH 6.0 の M/15 磷酸緩衝液を希釈液として用いて作成した。血清はそのまま、尿は10~100倍希釈として検体とした。本剤250 mg, 500mg, 1,000 mg 1回投与時の血中濃度は Fig. 10 のようであり、ピークは250 mg 投与時は2時間後、他は1時間後にあり、良好な吸収を示し dose response が明らかにみとめられた。半減期は0.63~0.79時間であった。各投与時の血中濃度の実測値をもととして近似式を求め、simulation curve を描かせたものが Fig. 11 であり、その際の各 parameter の値は Table 3 のようになった。尿中排泄は Fig. 12 のようであった。その実測値を平均値で示し

Fig. 10 Serum concentrations of CXD after a single oral administration of 250 mg, 500 mg and 1000 mg in healthy volunteers

Dose (mg)	Subject Initial	(μg/ml)						
		Time after administration (hr.)						
250		0.5	1	2	3	4	6	8
	H.S.	0.3	4.8	5.2	1.8	0.6	—	—
	K.K.	2.4	4.0	4.0	1.6	0.5	—	—
	M.K.	0.3	0.8	2.4	4.0	0.8	—	—
	Mean	1.00	3.20	3.87	2.47	0.63		
500	S.E.	0.70	1.22	0.81	0.77	0.09		
	K.K.	3.5	12.8	7.2	2.2	0.7	0.1	—
	M.K.	1.0	12.0	10.2	3.1	0.7	0.1	—
	S.M.	4.4	16.0	12.6	6.4	1.3	0.2	0.1
	Mean	2.97	13.60	10.00	3.90	0.90	0.13	0.03
1000	S.E.	1.02	1.22	1.56	1.28	0.20	0.03	
	K.K.	7.2	15.5	20.5	5.9	2.6	0.6	0.1
	M.K.	2.7	20.0	19.0	8.6	1.8	0.4	—
	T.Y.	14.0	23.0	8.4	5.0	1.7	0.5	0.1
	Mean	7.97	19.50	15.97	6.50	2.03	0.50	0.07
	S.E.	3.28	2.18	3.81	1.08	0.28	0.06	

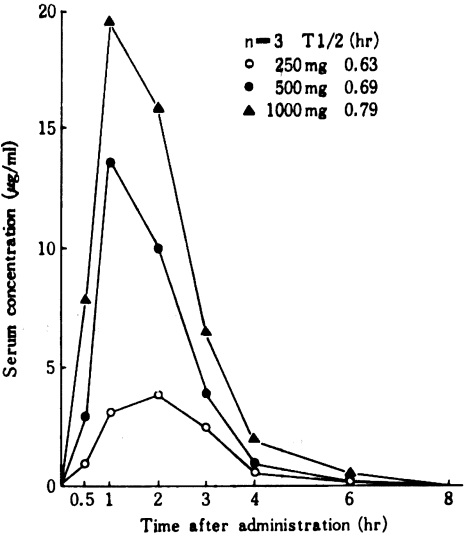


Fig. 11 Calculated serum levels of CXD

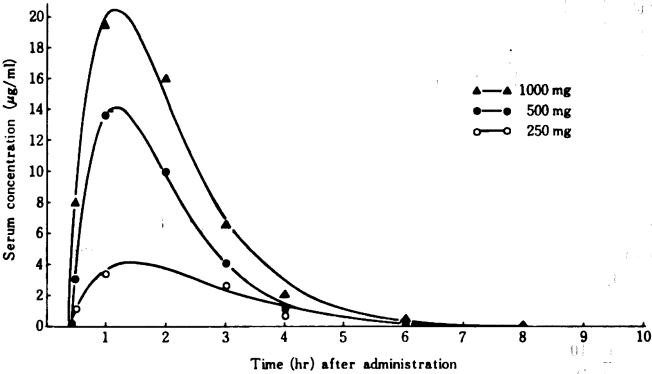


Table 3 Pharmacokinetic parameters for CXD

$$C = \frac{FD}{V} \cdot \frac{K1}{(K1-K2)} (e^{-K2(t-Dt)} - e^{-K1(t-Dt)})$$

Computer : Toshiba TOSBAC 5600 Model 160

Dose	K1	K2	V	Dt	C _{max}	T _{max}	AUC	T _{1/2}
	(hr ⁻¹)	(hr ⁻¹)	(l)	(hr)	(μg/ml)	(hr)	(μg/ml·hr)	(hr)
250mg (n=3)	0.96507	0.94690	23.38680	0.40467	3.97000	1.45074	11.28920	0.73186
500mg (n=3)	1.60946	1.18073	15.04760	0.44058	14.15800	1.16310	28.14160	0.58692
1000mg (n=3)	1.36218	1.11966	19.72140	0.36630	20.50920	1.17474	45.28720	0.61893

Fig. 12 Urinary excretion of CXD after a single oral administration of 250 mg, 500 mg and 1000 mg in healthy volunteers (mean ; n = 3)

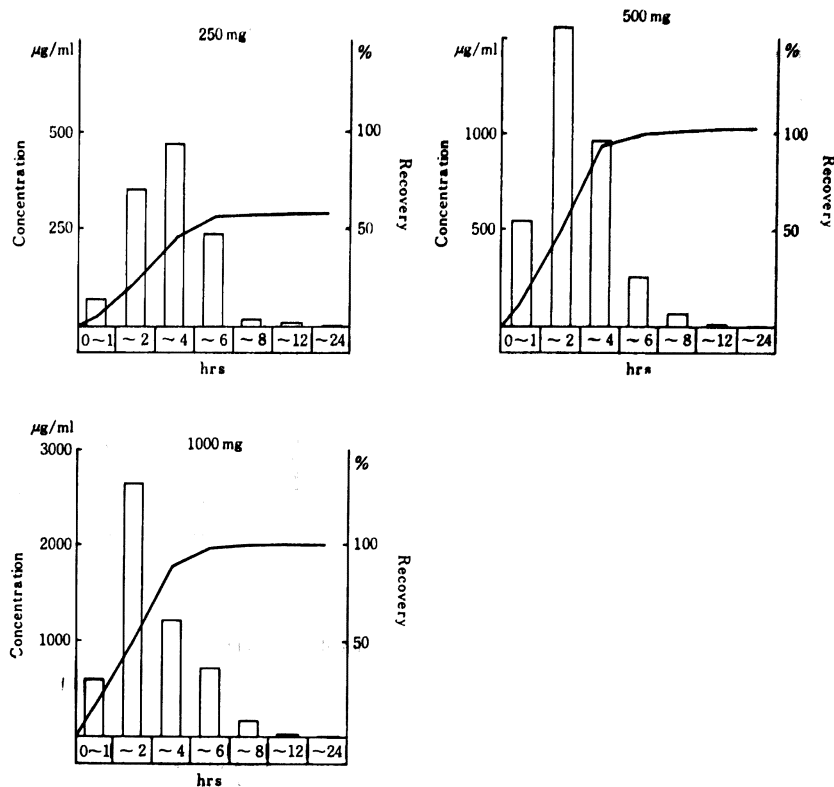


Fig. 13 Serum concentrations of CXD after multiple oral administration (500 mg, t.i.d., 5 days)

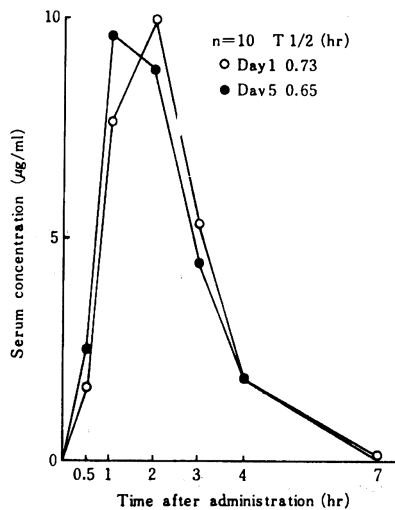


Fig. 14 Urinary excretion of CXD Multiple dose : 500 mg, t.i.d., 5days (n=10)

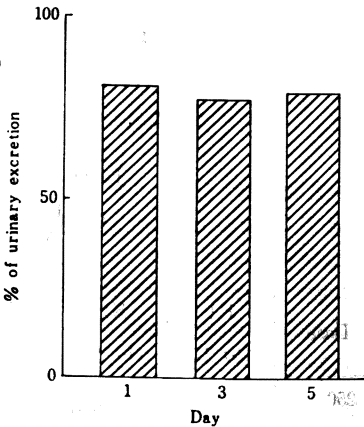


Table 4 Mean urinary recoveries and levels of CXD after single oral administration (n=3)

Dose (mg)		Time after administration							
		0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 12	12 ~ 24	0 ~ 24h.
250	Recovery (%)	4.4	18.5	22.5	11.2	1.3	0.6	0.1	58.6
	Level (μg/ml)	68	357	473	242	20	11	0.64	
500	Recovery (%)	15.0	35.1	43.4	6.1	1.9	0.9	0.1	102.9
	Level (μg/ml)	560	1560	963	260	72	12.4	1.4	
1000	Recovery (%)	15.5	32.7	40.1	10.5	2.1	0.8	0.2	101.9
	Level (μg/ml)	613	2650	1233	733	184	33	3.7	

Table 5 Serum concentrations of CXD after multiple oral administration (500 mg t.i.d. 5 days) (μg/ml)

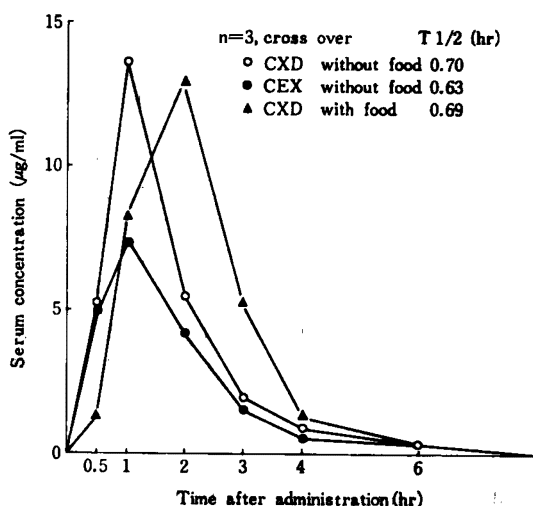
Subj. No.	Day 1						Day 5						
	Time after administration (hr.)						Time after administration (hr.)						
	0.5	1	2	3	4	7	0	0.5	1	2	3	4	7
1	—	2.3	13.0	5.2	1.6	—	—	1.2	8.7	8.0	2.2	0.8	—
2	—	3.5	9.0	6.2	2.9	0.7	—	—	4.0	9.5	8.2	3.6	0.2
3	4.2	16.0	7.8	2.5	0.8	—	—	0.9	9.0	11.0	6.2	1.9	—
4	0.7	3.6	10.5	5.6	1.6	—	—	1.4	12.8	8.0	2.0	0.6	—
5	0.2	1.4	5.7	13.5	4.2	0.2	—	0.2	2.5	5.4	8.8	4.8	0.2
6	9.0	15.0	7.5	2.0	0.7	—	—	2.3	11.5	8.3	3.6	1.3	—
7	0.7	11.0	13.0	5.2	1.3	—	—	12.5	18.5	5.8	1.9	1.0	—
8	0.4	2.1	11.0	3.7	1.4	—	—	3.7	14.0	6.2	1.7	0.7	—
9	0.3	10.0	11.5	6.3	2.1	0.2	0.5	1.7	7.2	13.5	7.5	2.1	0.1
10	0.9	11.0	10.0	2.6	0.7	—	—	0.8	7.3	12.5	1.9	0.5	—
Mean	1.64	7.59	9.90	5.28	1.73	0.11	0.05	2.47	9.55	8.82	4.40	1.73	0.05
S.E.	0.91	1.78	0.76	1.04	0.35			1.16	1.51	0.88	0.93	0.45	

Table 6 Mean urinary recoveries and levels of CXD after multiple administration (500 mg t.i.d. 5 days) (n=10)

	Day 1				Day 3				Day 5			
	0 ~ 7	7 ~ 14	14 ~ 24 h.	Total	0 ~ 7	7 ~ 14	14 ~ 24 h.	Total	0 ~ 7	7 ~ 14	14 ~ 24 h.	Total
Recovery (%)	83.9	83.3	77.8	81.6	87.2	74.0	71.7	77.6	61.4	79.7	97.0	79.3
Level (μg/ml)	843	1071	929		1005	826	733		537	860	1034	

Fig. 15 Serum concentrations of CXD (500 mg) with or without food and CEX (500 mg) without food

Administration	Subject Initial	Time after administration (hr.)						
		0.5	1	2	3	4	6	8
CXD 500 mg without food	M.M.	4.7	13.0	5.0	2.1	1.1	0.1	—
	S.I.	3.8	9.3	6.1	1.6	0.6	0.5	—
	S.T.	4.9	12.0	6.9	2.8	1.1	0.2	—
	Y.S.	7.2	20.0	3.4	1.1	0.4	0.1	—
	Mean	5.15	13.58	5.35	1.90	0.80	0.23	
	S. E.	0.29	2.28	0.76	0.36	0.18	0.09	
CEX 500 mg without food	M.M.	2.3	8.8	3.2	1.0	0.4	—	—
	S.I.	0.4	3.1	5.4	3.2	0.6	—	—
	S.T.	3.2	8.3	4.6	1.2	0.4	0.1	—
	Y.S.	13.5	9.0	3.2	0.6	0.3	—	—
	Mean	4.85	7.30	4.10	1.50	0.43	0.25	
	S. E.	2.94	1.41	0.54	0.58	0.06		
CXD 500 mg with food	M.M.	0.5	7.5	11.0	3.1	1.4	0.2	—
	S.I.	0.6	2.7	13.5	6.2	1.2	0.1	—
	S.T.	0.3	12.5	12.0	5.6	1.5	0.3	—
	Y.S.	4.0	10.0	14.5	5.8	1.1	0.2	—
	Mean	1.35	8.18	12.80	5.18	1.30	0.20	
	S. E.	0.89	2.09	0.78	0.70	0.09	0.04	



たものが Table 4 である。

500 mg 5日間連続投与時の第1回投与と第13回投与後に血中濃度を経時に測定したときの平均値曲線を重ね合わせたものが Fig. 13 であり、両者はほとんど差なく、蓄積はないものと判断された。その実測値を Table 5 に示す。また第1日、第3日、第5日に24時間蓄尿を行って測定した尿中排泄の成績を Fig. 14 に示し、その実

測値の平均値を Table 6 に示す。

CXD を空腹時および食後30分で投与したときと、CEX を空腹時投与したときの血中濃度の比較を cross over 法で行った。その成績を Fig. 15 に示す。そのときの尿中排泄の比較を Fig. 16 に示し、その実測値の平均値を Table 7 に示す。

上述の血中濃度測定のための pharmacokinetic par-

Table 7 Mean urinary recoveries and levels (n=4)

Drug (Dose)	Food		Time after administration (h)						
			0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 12	12 ~ 24	0 ~ 24 h.
CXD (500 mg)	Without	Recovery (%)	51.2	13.4	4.0	0.8	0.5	0.2	70.1
		Level (μg/ml)	2713	740	261	48	8.9	1.5	
	With	Recovery (%)	40.4	34.0	7.9	1.7	0.2	0.1	84.3
		Level (μg/ml)	793	1058	458	99	3.8	0.53	
CEX (500 mg)	Without	Recovery (%)	32.9	15.1	2.5	0.8	0.2	0.1	51.6
		Level (μg/ml)	973	435	153	59	4.6	0.86	

Fig. 16 Urinary excretion of CXD (500 mg) with or without food and CEX (500 mg) without food (mean ; n=4)

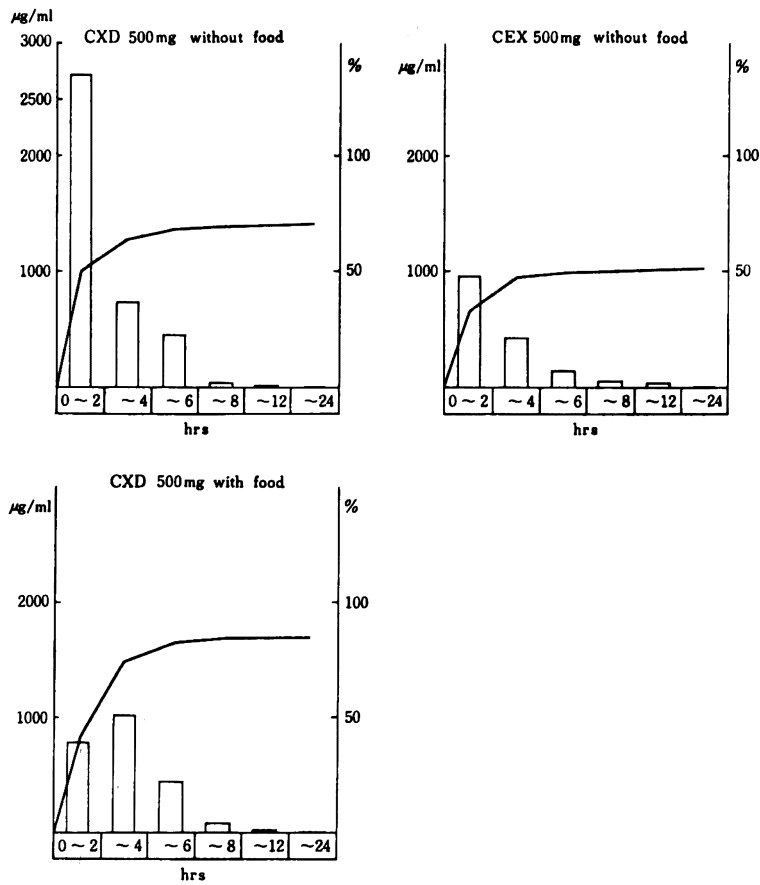


Table 8 Pharmacokinetic parameters in healthy volunteers

Series	Drug	Dose (mg)	No. of subject	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{\max}$ (hr.)	$T_{1/2}$ (hr.)	AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr.}$)
I	CXD	250	3	3.87 + 0.81	2	0.63 ± 0.05	10.20 ± 0.99
				13.60 ± 1.22	1	0.69 ± 0.02	27.26 ± 4.28
		1000		19.50 ± 2.18	1	0.79 ± 0.06	45.22 ± 1.98
				500	13.58 ± 2.28	1	0.69 ± 0.01
II	CXD	500	4	12.80 ± 0.78	2	0.70 ± 0.05	27.21 ± 2.25
		500		7.30 ± 1.41	1	0.63 ± 0.02	14.51 ± 1.25
	CEX	500					
III	CXD	500	10	9.90 ± 0.76	2	0.70 ± 0.04	24.58 ± 1.06
		t.i.d.					
		5 days		9.55 ± 1.51	1	0.71 ± 0.03	25.17 ± 1.35

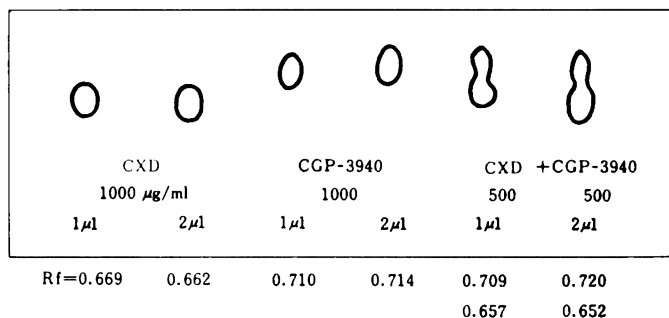
Mean $\pm$ S.E.

Fig. 17 TLC of CXD and CGP-3940

Solvent : Acetate Buffer (pH 4) : Aceton

95 : 5

Plate : Silica gel 60 F-254



Detection : UV 365 nm

ameter の数値を Table 8 に示す。

(ii) 薄層クロマトグラフィー (TLC) による模索
CXD と CGP-3940 の分離測定を試みるために Fig. 17 に記載された条件により TLC を行い、UV ランプにて発色を行った。両者を別々ならびに混合物をスポットしたときの成績は、Fig. 18 のようで Rf 値は 0.65~0.67 および 0.70~0.72 であって、わずかに分離して認識することができた。

ヒト（1例）に 500 mg 投与後，0～2，2～4，4～6 時間の分割採取尿について Fig. 18 のような条件で

TLC を行くと両者を分割検出することができた。

薄層クロマトグラム平板上に *Bacillus subtilis* ATCC 6633を用いて Bioautography を行った図が Fig. 19 (A) であり、CGP-3940 は CXD よりわずかに Rf-値が大きい印象をうけるが識別充分ということはできないと考えられた。同様な方法によりヒトについて0~6時間尿の Bioautography を Fig. 19 (B) に示すが、これらの物質以外の活性なスポットは見い出されなかった。

Table 9 の条件下で HPLC を施行し, Bioassay による数値との比較を行った。Fig. 20 は CXD 標準物質

Fig. 18 TLC of human urine

Dose : 500 mg of CXD
 Subject : human urine for 0 ~ 2, 2 ~ 4 and 4 ~ 6 hrs
 Solvent : pH 6 citrate buffer
 Adsorbant : Silica-gel (spot film)
 Detector : UV 365 nm

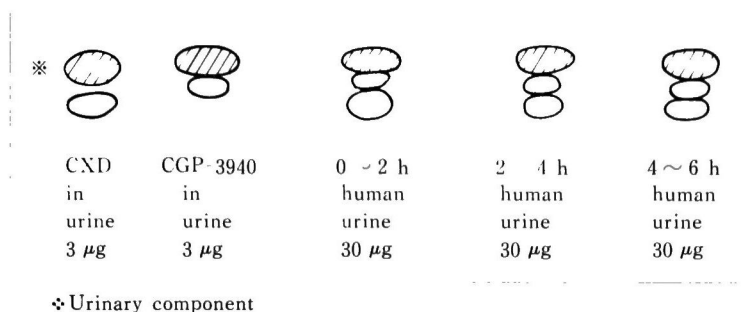


Fig. 19 Bioautogram of CXD and CGP-3940

Test organism : *Bacillus subtilis* ATCC 6633
 Solvent : pH 6.0 (0.03 M Citrate buffer)
 Adsorbent : Silica gel GF 254

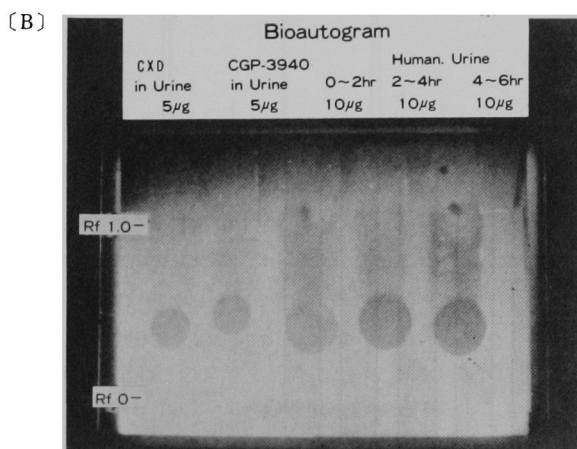


Table 9 HPLC of CXD and CGP 3940

Apparatus :	Shimazu LC-2
Column :	μ Bondapak C ₁₈ 3.9mm $\times$ 30cm
Mobile phase 2 :	CH ₃ COOH : H ₂ O : CH ₃ OH 0.1 : 80 : 20
Flow rate :	0.7 ml/min
Detection :	UV, 254 nm
Chart speed :	2.5 mm/min
Retention time :	CXD : 10 min CGP 3940 : 7.6 min
Detection limit :	CXD : 0.5 μ g/ml CGP-3940 : 0.5 μ g/ml

Fig. 20 Calibration curve

UV 254 nm
Flow rate 1.0 ml/min
Range 16.8×10^{-2}
Mobile phase 1 CH₃COOH : H₂O :
CH₃OH = 1 : 79 : 20

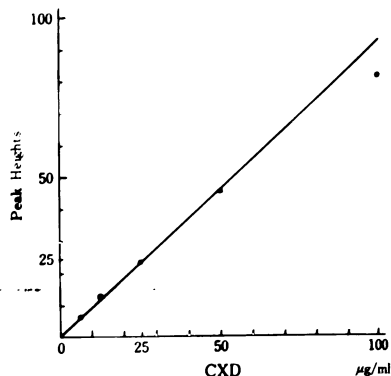
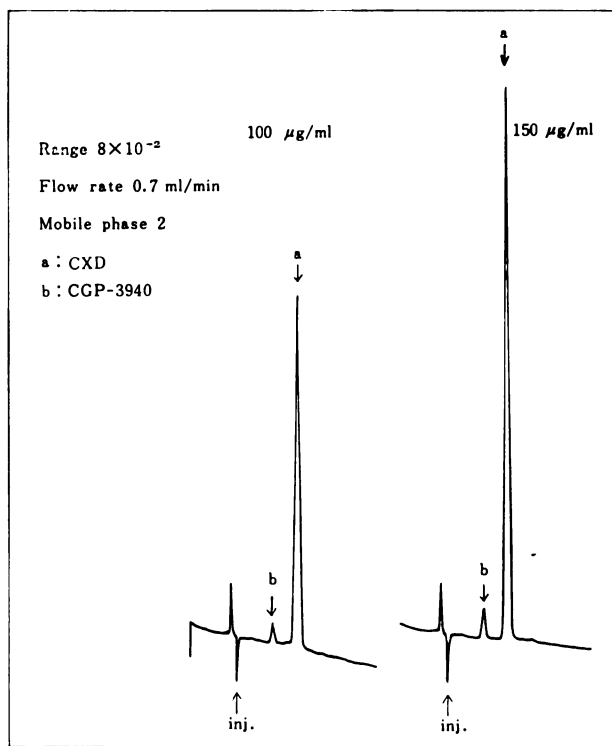


Fig. 21 HPLC of CXD and CGP-3940

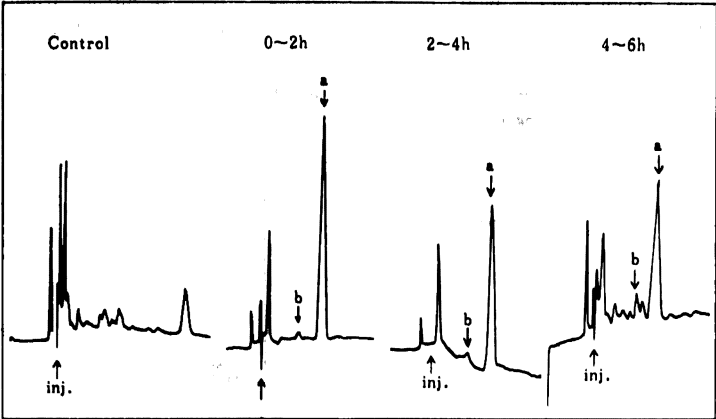


についてその濃度とピークの高さとの間の相関図である。Fig. 21 は CXD と CGP-3940 の両者を混和した溶液についての展開図で、Fig. 22 はそれぞれ CXD 1,000 mg を服用したのちの 0～2, 2～4, 4～6 時間について採取した 3 名の volunteer の分割尿を、投

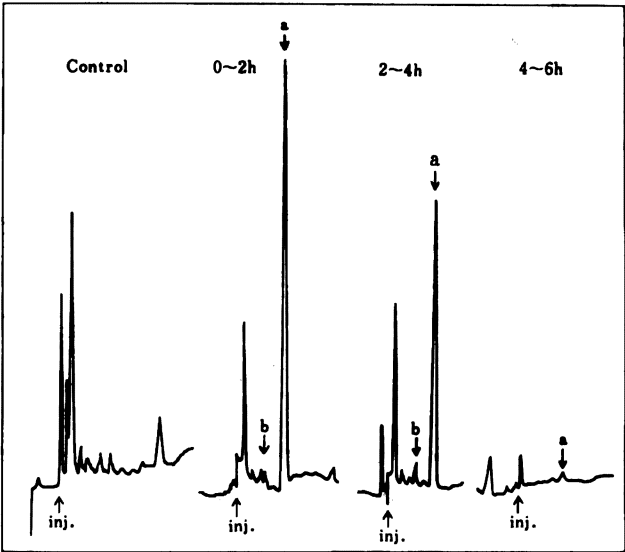
与前尿と並べて図示したものであり、混在物 CGP-3940 を検出することができ、その含量は CXD と同様の消長を示すことが認められた。Fig. 23 はヒト血清の同一検体について HPLC と Bioassay とで測定したときの相関図でよい相関を示している。Fig. 24 はヒト尿

Fig. 22 HPLC of urine sample (CXD 1000 mg p.o.)

Case 1



Case 2



20× diluted
Range 8×10^{-2}
10 μ l injected
Mobile phase 2
Flow rate 0.7 ml/min
a : CXD
b : CGP-3940

Case 3

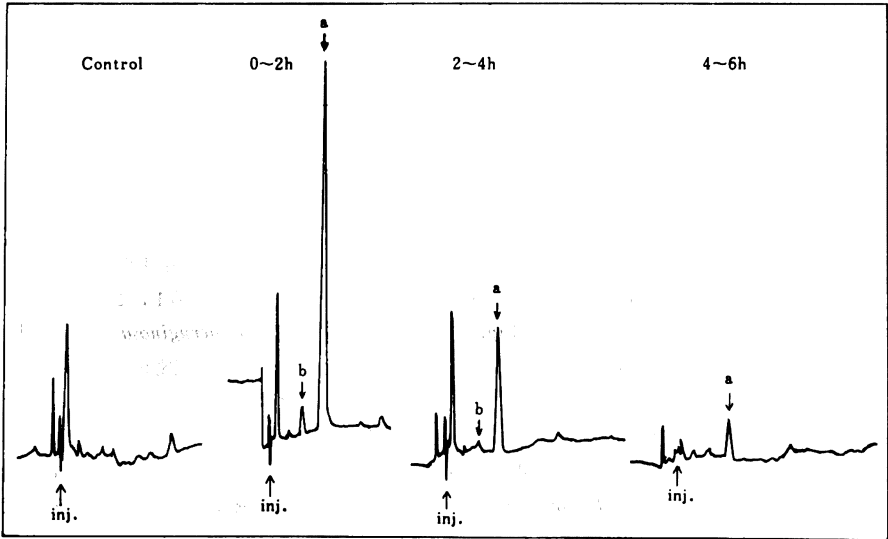


Fig. 23 Linear regression of CXD concentrations in human serum samples determined by HPLC assay and Bioassay

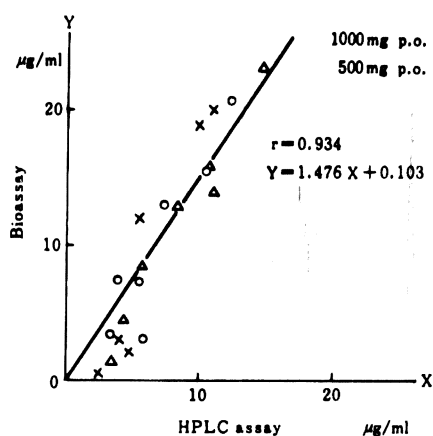


Fig. 24 Linear regression of CXD concentrations in human urine samples determined by HPLC assay and Bioassay

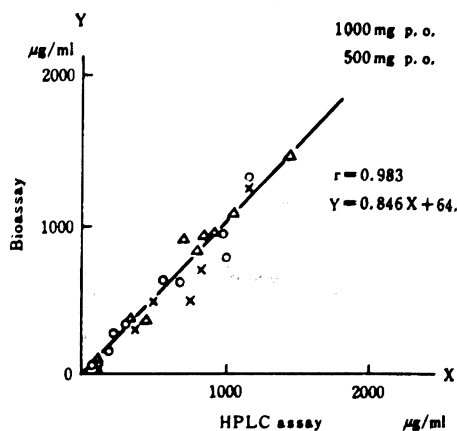
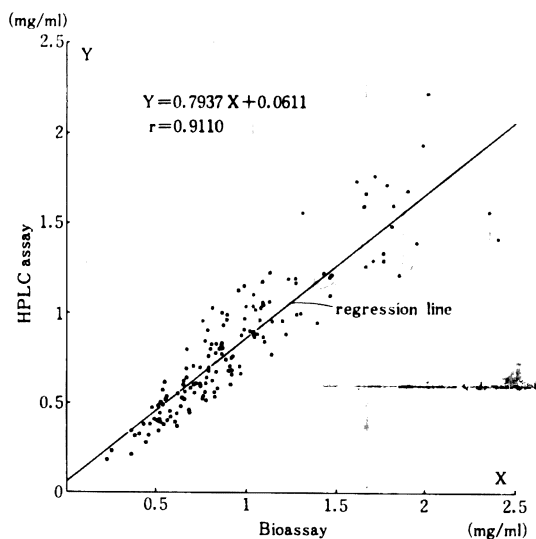


Fig. 25 Correlation between Bioassay and HPLC assay in urinary levels



の同一検体についての両測定値の相関図で、すぐれた相関を示す。連続投与時の各検体の両法による実測値を Table 10 に示し、これをプロットした相関図を Fig. 25 に示す。同じく良好な相関といえよう。

(5) 臨床使用経験

本剤を急性 2 例、慢性 3 例の尿路感染症患者と 2 例の慢性気管支炎患者に使用した。その成績は Table 11 のようであった。尿路感染症の起炎菌は *E. coli* 2 例、*S.*

faecalis 1 例、混合感染 1 例、菌陰性 1 例であり、2 例に菌交代を認めた。第 1, 2 例は菌消失有効とされた。第 3 例は *P. aeruginosa* 3×10^3 /ml に菌交代したが尿沈渣の白血球数が正常化したのでやや有効とした。第 4 例は混合感染とみなしたが汚染も否定しえなかった。投与後も菌交代して 10^5 /ml の菌数をみたが、尿沈渣の白血球数は正常化し、臨床症状も軽快したのでやや有効とした。第 5 例は投与前残尿感があったが前投与薬剤の

Table 10 Urinary levels by bioassay and HPLC assay of CXD

($\mu\text{g/ml}$)

Subject	Assay Method	Day 1			Day 2			Day 3			Day 4			Day 5		
		0~7 h	7~14 h	14~24 h	0~7 h	7~14 h	14~24 h	0~7 h	7~14 h	14~24 h	0~7 h	7~14 h	14~24 h	0~7 h	7~14 h	14~24 h
1	B	600	1130	1230	509	714	776	1070	1470	983	363	831	859	634	1090	845
	H	393	1057	1181	402	556	639	957	1198	961	219	667	825	480	1048	793
2	B	858	1130	799	954	1310	624	1700	838	552	523	1040	694	647	775	770
	H	821	1220	801	1118	1552	551	1277	929	517	435	1095	571	601	510	564
3	B	680	1660	2400	613	1300	1850	509	1430	1760	409	714	1280	790	1270	1810
	H	457	1245	1404	441	991	1202	347	1212	1280	326	596	986	678	1184	1473
4	B	775	1460	1140	1040	647	794	1220	915	910	380	893	1060	961	1140	1200
	H	605	1090	765	858	527	696	875	680	601	317	739	877	697	945	946
5	B	1780	1650	1820	669	669	822	768	705	361	518	658	669	1460	985	866
	H	1702	1581	1586	690	792	555	839	696	345	409	561	635	1184	902	800
6	B	536	492	509	429	555	475	755	808	545	459	647	717	1390	808	575
	H	574	410	483	381	530	473	950	1017	607	321	616	602	944	617	452
7	B	831	1050	1660	889	1900	1000	790	831	1610	545	859	1710	1270	967	1980
	H	778	1012	1653	955	1668	1030	755	821	1716	368	772	1750	1160	872	1922
8	B	445	919	563	678	967	1090	1760	1080	763	658	904	1040	542	745	988
	H	279	652	400	454	661	860	1321	1020	526	523	676	892	488	598	1138
9	B	467	866	1090	227	694	921	785	1040	1090	808	532	1040	582	889	745
	H	381	999	1032	180	470	753	896	882	1165	823	502	1030	422	979	690
10	B	1950	843	921	602	520	1020	2350	758	745	251	1100	905	613	828	799
	H	1381	582	753	388	393	889	1541	521	594	234	833	701	371	532	798

B : Bioassay, H : HPLC

Table 11 Clinical results with CXD

Cases			Diagnosis	Organism/ml		Dosis		Clinical effect	Adverse effect
Name	Age	Sex		Before	After	Daily dose	Duration		
N.M.	16	f	C. C.	<i>S. faecalis</i> $>10^5$	—	0.5g $\times$ 3	8 days	Good	None
M.M.	67	f	C. C.	<i>E. coli</i> $>10^5$	—	0.25g $\times$ 3	14 days	Good	None
F.A.	70	f	C. C.	<i>E. coli</i> $>10^5$	<i>P. aeruginosa</i> 3×10^3	0.25g $\times$ 3	7 days	Fair	None
T.M.	44	f	A. C.	<i>Klebsiella</i> sp. <i>Enterobacter</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> } Total 10^5	<i>Citrobacter</i> <i>Acinetobacter</i> <i>S. faecalis</i> } Total 10^5	0.25g $\times$ 3	7 days	Fair	None
M.S.	20	f	A. C.	—	—	0.25g $\times$ 3	7 days	Impossible to evaluate	None
T.T.	61	m	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> ++	<i>H. influenzae</i> ++	0.5g $\times$ 3	14 days	Fair	None
I.T.	73	f	Chronic bronchiolitis	<i>S. pneumoniae</i> ++ <i>H. influenzae</i> ++	—	0.25g $\times$ 3	7 days	Good	None

C.C. : Chronic cystitis, A.C. : Acute cystitis

Table 12 Laboratory findings of CXD treatment

Cases	N.M.		M.M.		F.A.		T.M.		M.S.		T.T.		I.T.	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
RBC $\times 10^4$	396	401	403	421	498	514	416	418	N.D.		456	438	414	419
Hb (g $\times$ dl)	12.4	13.0	14.4	15.0	16.4	17.1	13.4	13.7	N.D.		15.4	14.6	12.4	12.6
Ht (%)	36	36.5	41	42	48	48	38	39	N.D.		43.5	41.5	39.7	38.2
Th $\times 10^4$	38.9	18.7	22.0	24.6	24.0	22.1	N.D.		N.D.		17.2	20.5	30.1	39.8
WBC	4700	3100	6300	6900	9200	7300	6100	6200	5700	5800	3800	3600	8700	8100
E (%)	0	1	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.		0	2	1	4
B (%)	0	1	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.		0	0	1	0
N (%)	54	60	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.		62	51	77	67
Ly (%)	38	30	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.		27	40	16	27
Mo (%)	8	5	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.		11	7	5	2
GOT (U)	12	15	13	18	15	15	10	13	12	10	19	17	23	19
GPT (U)	8	13	11	13	11	10	9	8	6	6	20	13	8	6
Al-P (mg/dl)	7.7	5.9	6.5	7.6	8.0	8.1	10.5	4.3	4.4	4.1	5.9	5.4	9.4	10.5
BUN (mg/dl)	16.9	13.4	15.3	12.3	20.0	18.4	8.3	9.5	13.3	11.5	14.9	12.7	N.D.	
Cr (ml/min)	1.0	0.8	0.8	0.8	1.0	0.9	0.7	0.7	0.9	0.7	0.9	0.9	N.D.	
Protein	—	—	—	—	+	±	—	—	—	—	—	—	N.D.	
Sugar	—	—	—	—	++	+	—	—	—	—	—	—	N.D.	
Led {	R/sf	1/3	1/7	1/5	1/4	2/1	1/3	1/3	1/4	1/all	1/5	1/4	1/4	N.D.
	W/sf	2/1	1/3	4/1	5/1	>30/1	1/1	>30/1	1/4	1/6	1/2	2/1	2/1	N.D.
BSR (mm/1h)	65	28	N.D.		N.D.		19	18	N.D.		18	17	34	35

B : Before treatment, A : After treatment

ため菌陰性であり判定不能であった。慢性気管支炎の起炎菌は2例とも *H. influenzae* であり、1例は菌消失し有効、他の1例では菌消失はみられなかったが、咳・痰減少しやや有効と判定された。全例に副作用をみとめなかった。これらの症例における投与前後の臨床検査値の変動を Table 12 に示す。本剤投与に由来すると考えられる異常値をみとめなかった。

考 案

CXD は CEX, CED などと類似した構造を有し、抗菌スペクトルも同様であるが、かなりの菌株に対して、CXD の MIC は2倍程度優れていた。実験感染治療効果は CEX よりかなりすぐれる場合が多いことが報告され¹²⁾、本剤の優位性が示唆された。薬剤作用下の菌の形態学的観察でも CEX に比してフィラメント状になりにくく、spheroplast を生じて溶菌がより速やかに起こることが知られている。

本剤は dihydrophenylglycine derivative であるが、その製造工程上 phenylglycine derivative である CGP-3940 が少量混入してくることが不可避とされている。

しかしこの CGP-3940 はほぼ同等の抗菌力を有し、しかも常に CXD に伴ってほぼ同一の体内動態を示し、そのまま排泄されることが知られており、とくに臨床的に問題はないと考えられる。HPLC を用いると両者の分別定量が可能であり、著者らも上述の事実を示唆する成績を得ることができた。

臨床使用に際してもとくに異常に遭遇しなかった。第一相試験で GOT・GPT 上昇例がみられたが、臨床治療例の集計ではその頻度は低く、CEX と同様に使いやすい印象であった。CEX は1日1g~2gを4回にわけて投与されているが、われわれは CXD 1日0.75g~1gを3回にわけ投与し、所期の効果を収めることができたと考ええる。この臨床面での有効性は、基礎実験において CXD に2, 3 CEX よりも優れた点があったことと関連があるのかもしれない。

以上の結果から CXD は経口セファロスポリン剤として充分存在価値があるものといえよう。

ご協力いただいた日本チバガイギー社に感謝する。

文 献

- 1) ZAK, O. ; W. A. VISCHER, C. SCHENK, W. TOSCH, W. ZIMMERMANN, J. REGÖS, E. R. SUTER, F. KRADOLFER & J. GELZER : CGP-9000 : A new orally active, broad-spectrum cephalosporin. The J. of Antibiotics 29 (6) : 653 ~ 655, 1976
- 2) ZAK, O. ; W. TOSCH, W. A. VISCHER & F. KRADOLFER : Comparative experimental studies on 3-methoxy and 3-methylcephems. Drugs. Exptl. Clin. Res. 3 : 11 ~ 20, 1977

THE BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000)

OTOHIKO KUNII and KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science,
University of Tokyo

KEIMEI MASHIMO and SUMIO YAMAOKA

Department of Internal Medicine, Tokyo Welfare Pension Hospital

The susceptibilities of clinical isolates of *E. coli*, *Klebsiella* and indole-negative *Proteus* against Cefroxadine (CGP-9000, CXD) were somewhat higher than that against cephalixin and equal to that against cefatrizine. Cross resistance was observed among each other.

The phase-one study of CXD was performed under our charge and supervision and its safety in clinical use has been confirmed. The determination of blood levels and urinary recovery showed the excellent intestinal absorption and sufficient urinary excretion. The influence of food intake upon blood levels was minimal. A cross-over study between CXD and cephalixin revealed a higher elevation in blood levels of the former than those of the latter.

By means of high performance liquid chromatography (HPLC), CGP-3940 was separately detected in the product of CXD. The correlation between the values obtained from bioassay and HPLC assay was satisfactory both in blood and urine determinations.

Clinically, a total of seven cases, consisting of five urinary tract infection and two respiratory tract infection, were treated with CXD. Three had a good response, the other three a fair response and the remaining one indeterminable. Any adverse effect was not observed.