

新経口 Cephalosporin 系抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000) の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について

中山一誠・秋枝洋三・川口 広

川村弘志・水足裕子・石山俊次

日本大学医学部第三外科

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) について基礎的, 臨床的検討を行った。抗菌スペクトルは CEX と類似し, 抗菌力は黄色ブドウ球菌では CEX, CED と同等, CFT より劣る。大腸菌, 肺炎桿菌では CEX, CED よりすぐれ, CFT より劣る感受性分布を示した。血中, 尿中濃度を健康成人 3 名に空腹時 500 mg 経口投与し, *M. luteus* を検定菌とする Bioassay および同一サンプルを HPLC により測定した。その結果血清中濃度は投与後 1 時間でピークとなり, 平均 Bioassay 10.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$, HPLC 11.52 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。尿中濃度は 2 時間でピークとなり, 平均 Bioassay 5,083 $\mu\text{g}/\text{ml}$, HPLC 3,577 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し, 6 時間までの平均尿中回収率はそれぞれ 91.9%, 84.2% であった。HPLC による血清中濃度を one compartment method により pharmacokinetics を検討した結果, k_a (hr^{-1}): 1.36, k_{el} (hr^{-1}): 1.22, $T_{1/2}$ (hr): 2.29, C-max ($\mu\text{g}/\text{ml}$): 10.5, T-max (hr): 0.99, Vd (L): 18.4, AUC ($\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$): 22.1 であった。臓器内濃度は, SD 系ラットに 20 mg/kg 経口投与した成績では, 腎, 肝, 血清, 肺の順であった。HPLC, TLC および Bioautogram を用い尿にて生体内代謝を検討し, 本剤は生体内で代謝されないことを証明した。臨床成績については外科感染症 30 例に使用し有効 19 例, 無効 9 例, 判定不能 2 例で有効率 67.8% であった。副作用については自覚的, 他覚的に特に障害となる副作用は認められなかった。

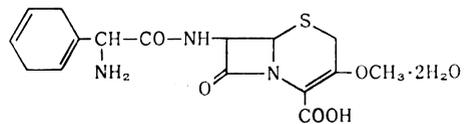
はじめに

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は 1972 年スイス CIBA-GEIGY 社の研究陣により合成された経口 Cephalosporin 系抗生物質である¹⁾⁹⁾。3 位にメトキシ基を導入したことにより既存の経口セファロスポリンより, さらに有効で, かつ毒性の弱いものとして開発された (Fig. 1)。抗菌スペクトルはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広く抗菌活性を示し, その抗菌力は CEX より強く, とくに短時間で強い殺菌作用を示しており, 感染防禦効果においても, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対して CEX よりも優れている。本剤は淡黄色の結晶性粉末で水またはメタノールにやや溶けやすく, エタノールまたは塩化メチレンにほとんど溶けない。安定性についても密栓, 遮光状態で, 室温または室温以下の保存で 2 年間以上安定である。

本剤について, 臨床応用に必要な基礎的な検討とともに臨床検討をおこなった。

Fig. 1 Chemical structure of CXD and CGP-3940

CXD



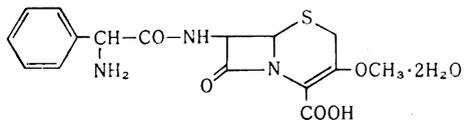
Chemical name :

7 β -(D-2-Amino-2-(1,4-cyclohexadienyl)-acetamido)-3-methoxyceph-3-em-4-carboxylic acid

Molecular formula : $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Molecular weight : 401.43

CGP-3940 :



Chemical name :

7 β -(D-2-Amino-2-phenylacetamido)-3-methylceph-3-em-carboxylic acid

Molecular formula : $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Molecular weight : 399.42

Table 1 Antimicrobial spectrum of three cephalosporins (10^8 cells/ml)

Standard strain		MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		CXD	CEX	CGP-3940
<i>S. aureus</i>	JC-1	≤ 0.025	0.4	
<i>S. aureus</i>	209 P	0.8	0.8	3.13
<i>S. aureus</i>	Terajima	0.8	1.56	12.5
<i>S. aureus</i>	Smith	6.25	0.8	50
<i>S. aureus</i>	Newman	3.13	3.13	6.25
<i>S. aureus</i>	ATCC 6538	3.13	1.56	6.25
<i>S. pyogenes</i>	Cook	25		>100
<i>S. faecalis</i>	ATCC 8043		3.13	>100
<i>M. lysodeikticus</i>		≤ 0.025	0.4	≤ 0.05
<i>M. luteus</i>	ATCC 9341	0.2	3.13	6.25
<i>K. pneumoniae</i>	PCI 602	6.25	0.4	6.25
<i>B. pumilus</i>	IFO 3813	6.25	0.8	3.13
<i>B. subtilis</i>	ATCC 6633	1.56	0.1	0.8
<i>B. cereus mycoides</i>	ATCC 9654		50	50
<i>B. cereus mycoides</i>	ATCC 11778	50	50	>100
<i>Corynebacterium</i>	Nozi	0.4	0.4	1.56
<i>E. coli</i>	K 12	25	25	12.5
<i>E. coli</i>	B	12.5	3.13	6.25
<i>E. coli</i>	BMW	12.5	6.25	6.25
<i>E. coli</i>	C 14	6.25	6.25	6.25
<i>E. coli</i>	NIHJ	12.5	6.25	12.5
<i>E. coli</i>	JC-2	12.5	12.5	12.5
<i>Shigella sonnei</i>	I	25	12.5	12.5
<i>Aerobacter aerogenes</i>	LAH1102	12.5	3.13	6.25
<i>Proteus morgani</i>	No. 1001	>100	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 21100	6.25		12.5
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 21100		3.13	
<i>P. aeruginosa</i>	ACTC 10490	>100	>100	>100

示した (Table 1)。

I. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する CXD と CGP-3940 の抗菌力を検討した。方法は bacto-peptone (Difco 製) 2.0 ml に、1 白金耳の菌を接種し、37°C、24 時間培養した菌液 (10^8 コ/ ml) を用い、寒天平板希釈法²⁾ (agar plate dilution method) により、heart infusion agar (栄研) pH 7.3± を使用し Microplanter により、37°C、18~20 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。その結果 CXD および CGP-3940 は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトルを

II. 病巣分離菌の感受性分布

抗菌スペクトルと同様の方法で主として外科病巣からの分離菌について MIC を求め、その分布状態を検討した。Inoculum size については、全ての菌種について 10^6 、 10^8 で検討した。

1) 黄色ブドウ球菌

Staph. aur. 27 株に対して、CEX, CED, CFT などとその感受性分布を比較した。CXD は $0.05 \sim >100$ $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、 10^6 では $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピーク

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field

S. aureus 27 strains

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10⁶ cells													
CXD	1		1		1	1	3	14	2	1	2		1
CEX	1		1			2	7	11	1	1			3
CED	1		1		1	1	4	13	1	1	1	1	2
CFT	1		1	1	5	10	5		1	2			1
10⁸ cells													
CXD		1				2	1	4	14		2	2	1
CEX			1			1	2	12	6	1			4
CED			1		1		2	11	7		1		4
CFT			1	1	1	6	10	3	1	1	2		1

Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field

E. coli 27 strains

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10⁶ cells													
CXD							4	21	2				
CEX								14	9	4			
CED									22	5			
CFT					1	16	6	4					
10⁸ cells													
CXD								20	5	2			
CEX								1	21	4	1		
CED									12	13	2		
CFT					1	10	8	5	3				

Fig. 2 Cross resistance

E. coli 27 strains

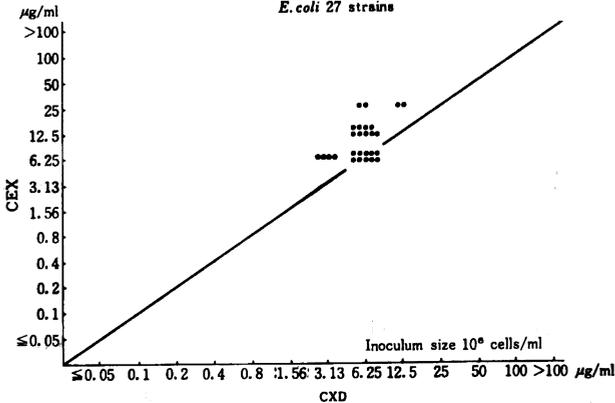
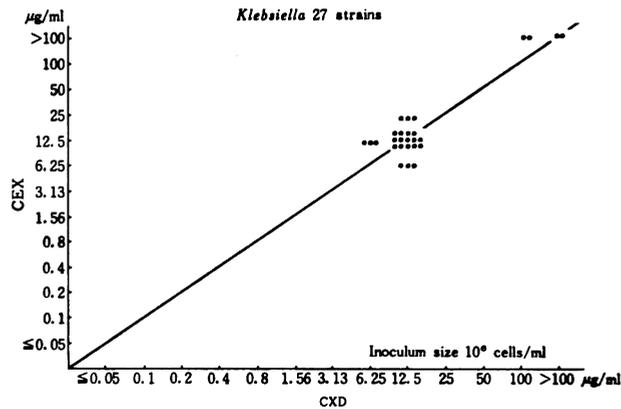


Table 4 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field

Klebsiella 27 strains

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10⁶ cells													
CXD								3	20			2	2
CEX								3	17	3			4
CED									4	19		1	3
CFT						18	8	1	1	1	1		2
10⁸ cells													
CXD								2	18	2	1	1	3
CEX									10	10	3		4
CED										9	14	1	3
CFT						3	15	4		1	1	1	2

Fig. 3 Cross resistance



を示し27株中15株 (55.5%) を示した。10⁸ では27株中14株 (51.9%) が12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は10⁶ では1株, 10⁸ では3株を認めた。他剤との比較では, 10⁶ で CEX, CED と同等, CFT より2段階劣る成績であった。10⁸ では CEX, CED より1段階劣り, CFT より2段階劣る成績であった (Table 2)。

2) 大腸菌

E. coli 27株に対し黄色ブドウ球菌と同様な薬剤と比較検討した。10⁶ では全ての株が3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 耐性株は1株も認められなかった。そのピークは6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 27株中21株 (77.7%) が分布した。10⁸ では6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に27株中20株 (74%) が分布した。他剤との比較では10⁶, 10⁸ ともに CEX, CED より1~2段階優れ, CFT より

1~2段階劣る成績であった (Table 3, Fig. 2)。

3) 肺炎桿菌

K. pneumoniae 27株に対して前述の薬剤について比較検討した。10⁶ では6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に23株, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上4株分布した。そのピークは12.5 $\mu\text{g/ml}$ に27株中20株 (74%) が分布した。10⁸ では6.25~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に27株中18株 (66.6%) が分布した。他剤との比較では, 10⁶ では, CEX とはやや同等, CED より1段階優れ, CFT より2段階劣る成績であった。10⁸ では CEX よりやや優れ, CED より2段階優れ, CFT より2段階劣る成績であった (Table 4, Fig. 3)。

III. CXD の吸収・排泄

1) 標準曲線

Fig. 4 Standard curve of CXD

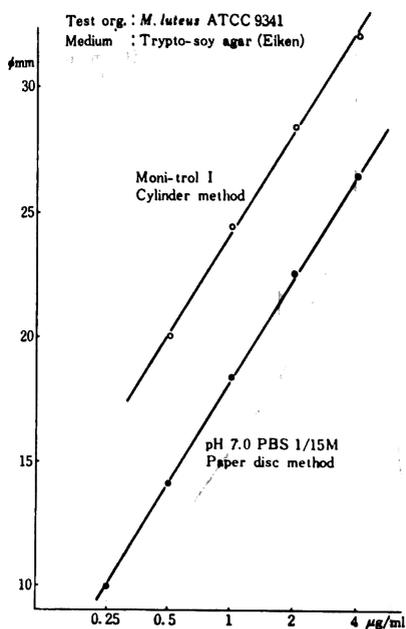
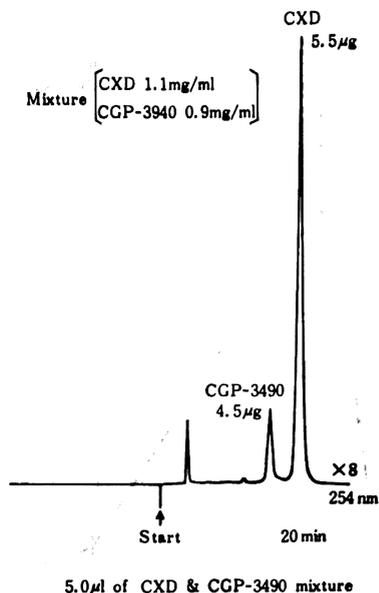


Fig. 5 Chromatogram of CXD and CGP-3940

Table 5 Serum levels of CXD (Bioassay)
500 mg p.o. (fasting)

	¼	½	1	2	4	6	hrs.
O. S. (6.94 mg/kg)	Trace	6.52	11.55	7.25	1.38	0.24	μg/ml
M. F. (8.20 mg/kg)	N.D.	1.04	5.60	5.75	1.81	0.31	μg/ml
H. K. (7.69 mg/kg)	3.69	7.95	14.50	10.35	1.34	0.23	μg/ml
Average (7.61 mg/kg)	1.23	5.17	10.55	7.77	1.51	0.26	μg/ml

Table 6 Serum levels of CXD (HPLC)
500 mg p.o. (fasting)

	¼	½	1	2	4	6	hrs.
O. S. (6.94 mg/kg)	N.D.	7.89	13.68	4.74	N.D.	N.D.	μg/ml
N. F. (8.20 mg/kg)	N.D.	N.D.	5.77	3.85	1.92	N.D.	μg/ml
H. K. (7.69 mg/kg)	5.04	10.5	15.12	10.1	N.D.	N.D.	μg/ml
Average (7.61 mg/kg)	1.68	6.13	11.52	6.23	0.64	N.D.	μg/ml

CXD の standard curve は, *Micrococcus luteus* AT-CC 9341株を検定菌とする cup³⁾ 法および paper disc 法にて測定した。培地はトリプトソイ寒天培地 (栄研) pH 7.3 を用いた。菌数 10⁶ 個/ml を含んだ 10 ml の single seed layer を用いた。血清中濃度の standard

curve は Moni-trol I 血清により, cup 法³⁾にて, 尿中濃度は pH 7.0, PBS による standard curve により, paper disc 法にて測定した (Fig. 4)。

2) HPLC による測定

Bioassay に用いた同一サンプルについて, 高速液体

Fig. 6 Serum levels of CXD

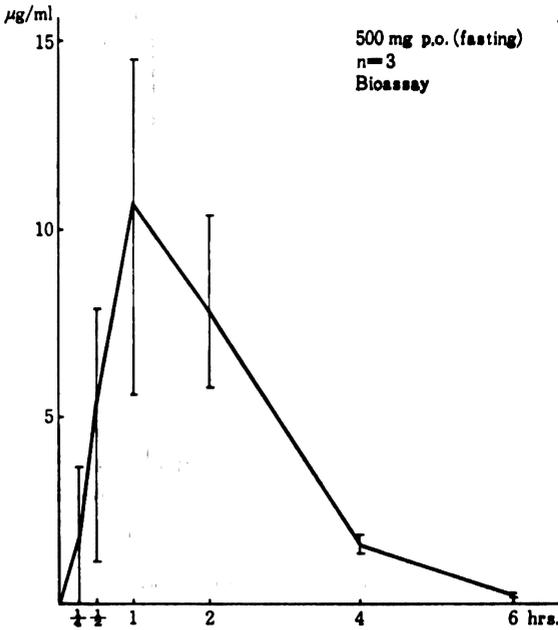


Fig. 7 Serum levels of CXD (HPLC)

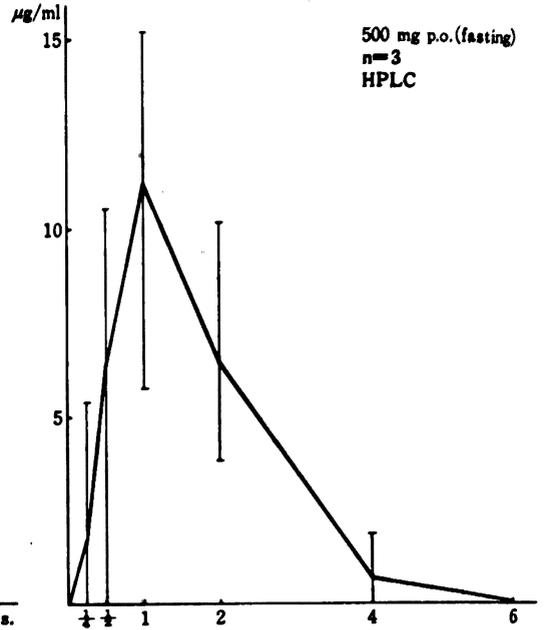


Table 7 Serum levels of CGP-3940 (HPLC)

500 mg p.o. (fasting)

	1/4	1/2	1	2	4	6	hrs.
O. S. (6.94 mg/kg)	N.D.	0.38	1.54	0.38	N.D.	N.D.	µg/ml
M. F. (8.20 mg/kg)	0.29	0.59	1.18	1.76	0.59	0.29	µg/ml
H. K. (7.69 mg/kg)	N.D.	N.D.	0.77	1.54	N.D.	N.D.	µg/ml
Average (7.61 mg/kg)	0.10	0.32	1.16	1.23	0.20	0.10	µg/ml

クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。測定条件および CXD と、CGP-3940 の standard curve は Fig. 5 の如くである。CXD は 14.8 分、は 17.9 分にそれぞれ one peak を示した。

3) 血清中濃度尿中濃度

健康成人 3 名に CXD 500 mg を空腹時に経口投与し、1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度と、1/2, 1, 2, 4, 6 時間後の尿中濃度を上述の方法にて測定した。

その結果、CXD の血中濃度は、Bioassay (HPLC) では、投与後 1/4 時間で平均 1.23 µg/ml (1.68 µg/ml)、1/2 時間で、5.17 µg/ml (6.13 µg/ml)、1 時間で最高値となり 10.55 µg/ml (11.52 µg/ml)、2 時間で 7.77 µg/ml (6.23 µg/ml)、4 時間で 1.51 µg/ml (0.64 µg/ml)、6 時間で 0.26 µg/ml (n.d.) の濃度を示した (Table 5,

9, Fig. 6, 7)。

一方同一サンプルについての HPLC による CGP-3940 の血中濃度は投与後 1/4 時間で平均 0.1 µg/ml、1/2 時間で 0.32 µg/ml、1 時間で 1.16 µg/ml、2 時間でピークとなり 1.23 µg/ml、4 時間で 0.2 µg/ml、6 時間で 0.1 µg/ml の濃度を示した (Table 7, Fig. 8)。

CXD の尿中濃度は Bioassay (HPLC) では、投与後 1/2 時間で 203.7 µg/ml (837 µg/ml)、1 時間で 1,783.3 µg/ml (3,003.7 µg/ml)、2 時間でピークとなり 5,083.3 µg/ml (3,577 µg/ml)、4 時間で 2,100 µg/ml (1,946 µg/ml)、6 時間で 197.3 µg/ml (266 µg/ml) の濃度を示し、6 時間までの平均尿中回収率は Bioassay で 91.9%、HPLC で 84.2% であった (Table 8, 9, Fig. 9, 10)。

一方 CGP-3940 の HPLC による尿中濃度は、1/2 時間

Fig. 8 Serum levels of CGP-3940 (HPLC)

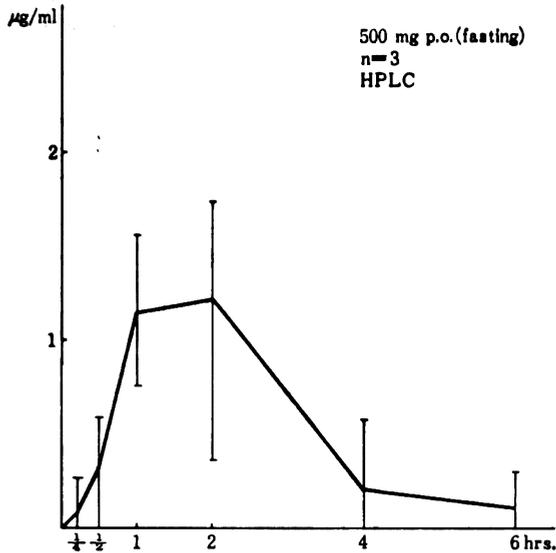


Table 8 Urinary excretions of CXD (Bioassay)

500mg p.o. (fasting)

	1/2	1	2	4	6	hrs.	Recovery
O. S.	400	2270	4700	1380	165	µg/ml	467.4 mg 93.5%
	32	26	52	94	130	ml	
	12.8	59.0	244.4	129.7	21.5	mg	
M. F.	55	1100	6250	2800	248	µg/ml	497.2 mg 99.4%
	26	22	43	62	117	ml	
	1.4	24.4	268.8	173.6	29.0	mg	
H. K.	156	1980	4300	2120	179	µg/ml	413.6 mg 82.7%
	32	21	59	45	100	ml	
	5.0	41.6	253.7	95.4	17.9	mg	
Average	203.7	1783.3	5083.3	2100.0	179.3	µg/ml	459.4 mg (91.9%)
	6.4	41.7	255.6	132.9	22.8	mg	

では測定不能, 1時間で平均115.5 µg/ml, 2時間でピークとなり121.7 µg/ml, 4時間で121.3 µg/ml, 6時間では測定不能であった (Table 10, Fig. 11)。

IV. CXD の Pharmacokinetics

上述の Bioassay および HPLC による血清中濃度のデータを用い, one compartment open model method により pharmacokinetic parameter を computer により検討した。使用した器種は Tosbac である。その結果, Bioassay (HPLC) では, 吸収速度定数 k_a (hr^{-1})

は1.11 (1.36), 消失速度定数 k_{el} (hr^{-1})は1.03 (1.22), $T_{1/2}$ は2.71 (2.29) 時間, V_d は18.95 (18.44) L, T_{max} は1.15 (0.99) 時間, C_{max} は10.09 (10.50) µg/ml, および AUC は25.54 (22.16) µg/ml · hr の値を得た (Fig. 12, 13)。

V. 生体内代謝

CXD の生体内代謝を検討するため, 薄層クロマトグラフィ (TLC) により, Bioautogram を作製した。溶媒系は, ブタノール: 酢酸: 水=4:2:5 を用い, 支

Table 9 Urinary excretions of CXD (HPLC)
500mg p.o. (fasting)

	½	1	2	4	6	hrs.	Recovery
O. S.	588	4353	5546	546	0	µg/ml	471.7 mg
	32	26	52	94	130	ml	94.3%
	18.8	113.2	288.4	51.3	0	mg	
M. F.	0	504	3109	3193	168	µg/ml	362.3 mg
	26	22	43	62	117	ml	72.5%
	0	11.1	133.7	197.9	19.6	mg	
H. K.	1923	4154	2077	2100	630	µg/ml	428.7 mg
	32	21	59	45	100	ml	85.7%
	61.5	87.2	122.5	94.5	63	mg	
Average	837	3003.7	3577	1946	266	µg/ml	420.9 mg
	26.8	70.5	181.5	114.6	27.5	mg	(84.2%)

Fig. 9 Urinary excretions of CXD

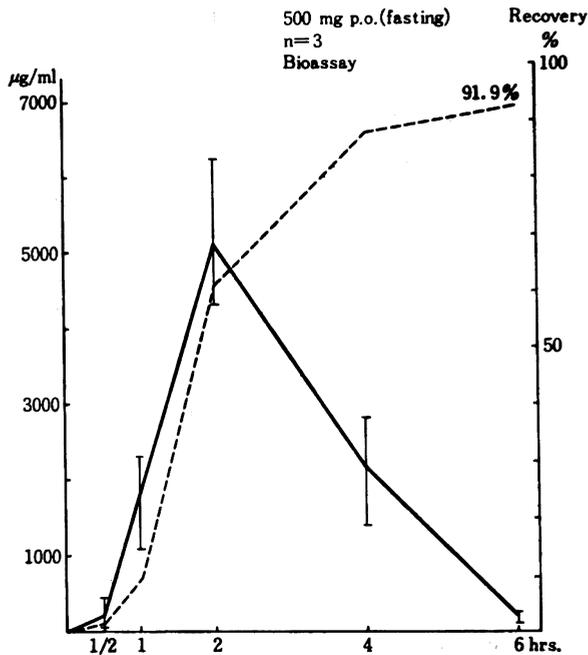
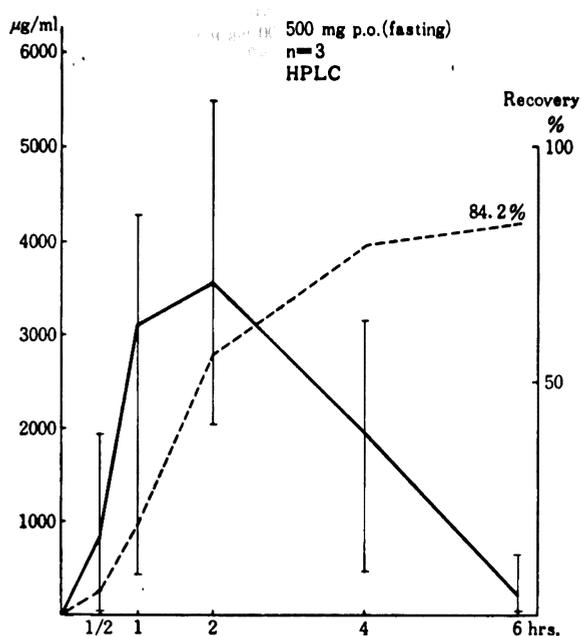


Fig. 10 Urinary excretions of CXD

Table 10 Urinary excretions of CGP-3940 (HPLC)
CXD 500mg p.o. (fasting)

	1/2	1	2	4	6	hrs.	Recovery
O. S.	0	146	219	0	0	µg/ml	15.2 mg
	32	26	52	94	130	ml	60.8%
	0	3.8	11.4	0	0	mg	
M. F.	0	0	73	219	0	µg/ml	16.72 mg
	26	22	43	62	117	ml	66.9%
	0	0	3.14	13.58	0	mg	
H. K.	0	85	73	145	0	µg/ml	12.6 mg
	32	21	59	45	100	ml	50.4%
	0	1.78	4.3	6.52	0	mg	
Average	0	115.5	121.7	121.3	0	µg/ml	14.84 mg
	0	1.86	6.28	6.7	0	mg	(59.4%)

Fig. 11 Urinary excretions of CGP-3940

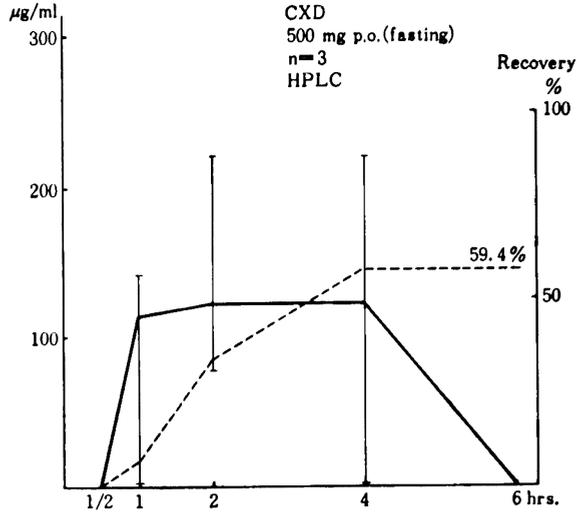


Fig. 12 Simulation curve of CXD serum concentration (Bioassay)

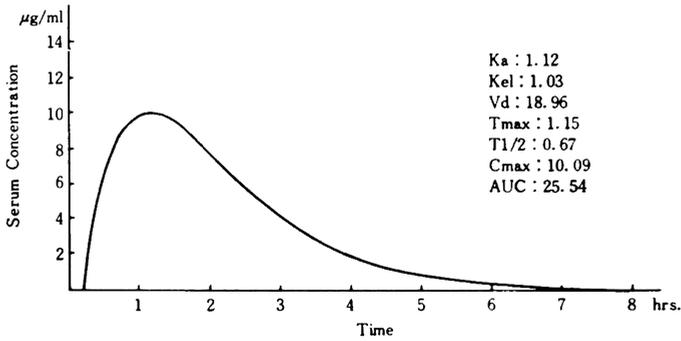
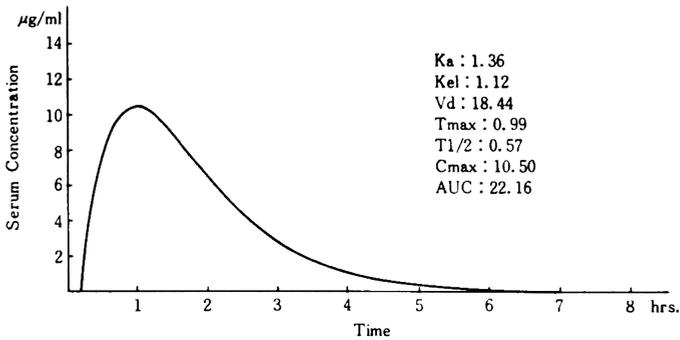
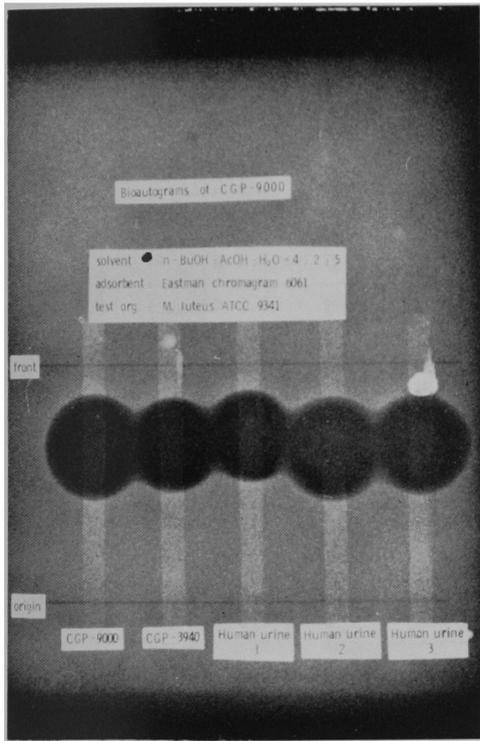


Fig. 13 Simulation curve of CXD serum concentration (HPLC)



持体は Eastman chromatogram 6061 (Silicagel) を使用した。検定菌には *M. luteus* ATCC 9341株を、培地は Tryptosoy Agar (栄研) を使用した。その結果 Standard として CXD は Rf 値 0.67に、CGP-3940 は Rf 値 0.67にそれぞれ one spot の抗菌活性を示し、Rf 値上両者を分離することは出来なかった。その他、2次元の Chromatography, 逆相 Chromatography でも分離は不可能であった。以上の実験系を用い、CXD 500 mg 空腹時経口投与後の人尿を用い Bioautogram を作製し

Fig. 14 Bioautogram of CXD



た。その結果、人尿3検体とも Rf 0.67 に CXD の standard に一致した spot を認めた。したがって CXD は生体内で代謝されないことが確認出来た (Fig. 14)。

VI. 臓器内濃度

Sprague-Dawley 系成熟、雄、ラット、生後 4~5 週令、体重 180~200 g を用い 3 匹一群として、CXD 20 mg/kg を経口投与し、その臓器移行を検討した。CXD 投与後15分、30分、1時間、2時間、4時間後に屠殺し、断頭流血後、各臓器を剔出し、生理的食塩水で洗滌後、pH 7.0 PBS を 2~3 倍量加え、ホモジナイズし、その遠沈上清を被検液として組織内濃度を paper disc 法にて測定した。その結果腎が最も高く、次いで、肝、血清、脾、筋肉、心の順であった。とくに、腎および肝の濃度は血清中濃度より常に高濃度を示した (Table 11, Fig. 15)。

VII. 臨床成績

外科系疾患30例に CXD を使用した。疾患別内訳は蜂窩織炎 5 例、創感染 5 例、瘰癧 3 例、癬および癬腫症 3 例、毛のう炎 3 例、膿瘍 3 例、急性膀胱炎 3 例、膿痂疹 1 例、肛門周囲膿瘍 1 例、感染性粉瘤 1 例、リンパ節炎 1 例、骨髓炎 1 例の計30症例である。皮膚軟部組織感染症27例のうち 8 症例に切開が加えられた。

患者年齢は 8~65 歳に分布し、平均年齢は 21.9 歳である。投与量は、1 回 250 mg、1 日 2 回 2 例、1 回 250 mg、1 日 3 回 10 例、1 回 500 mg、1 日 3 回 18 例であり、投与日数は 2 日から最長 14 日、平均 3.6 日である。総量は 2.25 g から最高 21 g で平均 5.93 g である。治療効果の判定には教室の効果判定基準⁶⁾にしたがった。起炎菌の種類は *Staphylococcus aureus* 10 例、*Pseudomonas*

Table 11 Tissue concentrations of CXD
20 mg/kg p.o. (fasting) S.D. rats n=3

	1/4	1/2	1	2	4	hrs.
Brain	—	—	—	—	—	μg/g
Heart	Trace	1.11	1.17	1.23	—	"
Liver	3.39	8.34	9.06	13.2	4.65	"
Kidney	7.74	20.1	21.0	29.7	16.8	"
Lung	Trace	1.62	1.77	2.25	0.99	"
Spleen	0.90	3.21	4.77	7.83	3.48	"
Muscle	—	Trace	Trace	Trace	—	"
Serum	2.55	5.85	6.9	7.1	3.56	μg/ml

Table 12 Clinical responses to CXD

No.	Name	Sex	Age	Disease	Organism	Dose/day	Duration	Total	Adj. therapy	Efficacy	Effect
1	T. O.	f	28	Abscess	<i>S. aur.</i>	500 mg × 3	2	g .0 3	Incision	Effective	-
2	T. U.	m	25	Infected atheroma	<i>S. aur.</i>	500 mg × 3	3	4.5 g	Incision	Effective	-
3	C. K.	f	65	Felon and lymphangitis	<i>α-Strepto.</i>	500 mg × 3	14	21.0 g	Incision	Failure	-
4	K. H.	m	8	Wound infection	<i>GNB</i>	250 mg × 3	3	2.25 g	Incision	Effective	-
5	A. N.	m	8	Felon		250 mg × 2	3	1.5 g	-	Effective	+
6	J. O.	f	10	Furunculosis		250 mg × 3	5	3.75 g	-	Effective	-
7	H. K.	m	27	Abscess	<i>S. epid. Klebsiella</i>	500 mg × 3	6	9.0 g	Incision	Effective	-
8	M. S.	f	47	Abscess and phlegmon	<i>S. aur.</i>	500 mg × 3	5	7.5 g	Incision	Effective	-
9	S. T.	f	41	Carbuncle and phlegmone	<i>S. aur.</i>	500 mg × 3	5	7.5 g	-	Failure	-
10	S. H.	f	24	Phlegmone and lymphangitis	<i>S. aur.</i>	500 mg × 3	5	7.5 g	-	Effective	-
11	M. T.	f	43	Infective folliculitis	<i>Ps. sp.</i>	500 mg × 3	6	9.0 g	-	Failure	-
12	K. Y.	m	32	Wound infection	<i>Ps. aerug. S. aur.</i>	500 mg × 3	5	7.5 g	-	Failure	-
13	F. Y.	f	35	Folliculitis		500 mg × 3	5	7.5 g	-	Effective	-
14	T. K.	m	74	Phlegmone		500 mg × 3	3	4.5 g	-	Effective	-
15	K. A.	m	7	Impetigo	<i>S. aur.</i>	250 mg × 2	5	2.5 g	-	Effective	-
16	T. A.	f	16	Felon		500 mg × 3	3	4.5 g	-	Effective	-
17	H. S.	m	12	Periproctal abscess	<i>S. aur.</i>	500 mg × 3	7	10.5 g	Incision	Effective	-
18	K. I.	f	43	Acute cystitis	<i>Ps. aerug.</i>	500 mg × 3	4	6.0 g	-	Failure	-
19	H. Y.	f	41	Acute cystitis	<i>S. aur.</i>	500 mg × 3	5	7.5 g	-	Failure	-
20	T. S.	f	39	Acute cystitis	<i>GNB</i>	500 mg × 3	5	7.5 g	-	Failure	-
21	K. I.	m	31	Abscess and osteomyelitis	<i>S. aur. Ps. sp.</i>	500 mg × 3	6	9.0 g	Incision	Not evaluated	-
22	O. S.	m	22	Furuncle	<i>Staph. aur. Kleb. pneum</i>	250 mg × 3	5	3.75 g	Incision	Effective	-
23	J. U.	f	8	Furuncle	<i>Staph. aur.</i>	250 mg × 3	5	3.75 g	-	Effective	-
24	M. N.	m	48	Folliculitis		250 mg × 3	5	3.75 g	-	Effective	-
25	S. S.	m	31	Abscess	<i>Staph. aur.</i>	500 mg × 3	5	7.50 g	Incision	Effective	-
26	S. K.	m	10	Lymphadenitis		250 mg × 3	3	2.25 g	-	Effective	-
27	T. K.	m	19	Wound infection, Phlegmone	<i>Ps. aerug.</i>	250 mg × 3	5	3.75 g	Incision	Unknown	-
28	K. O.	m	37	Wound infection	No growth	250 mg × 3	3	2.25	Drainage	Failure	-
29	K. H.	f	33	Wound infection	<i>Ps. aerug.</i>	250 mg × 3	5	3.75	Incision	Failure	-
30	N. G.	m	16	Wound infection	<i>GNB</i>	250 mg × 3	5	3.75	-	Effective	-

Fig. 15 Tissue concentrations of CXD

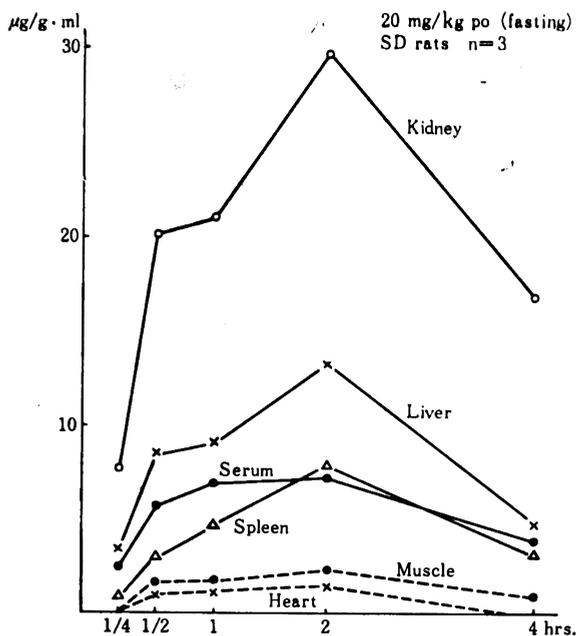


Table 13 Efficacy on CXD

Disease	Cases	Effective	Failure	Not evaluated
Felon	3	2	1	
Furuncle, Furunculosis	3	3		
Impetigo	1	1		
Folliculitis	3	2	1	
Abscess	3	3		
Periproctal abscess	1	1		
Phlegmon	5	3	1	1
Infected atheroma	1	1		
Wound infection	5	2	3	
Lymphadenitis	1	1		
Osteomyelitis	1			1
Acute cystitis	3		3	
Total	30	19	9	2

Table 14 Bacteriological efficacy

Organism	Cases	Effective	Failure	Not evaluated
<i>Staph. aur.</i>	10	8	2	
<i>α-Strepto</i>	1		1	
<i>Ps. aerug.</i>	3		2	1
<i>Ps. sp.</i>	1		1	
GNB	3	2	1	
(<i>Staph. aur.</i> <i>Kleb. pneum.</i>)	1	1		
(<i>Staph. aur.</i> <i>Ps. aerug.</i>)	1		1	
(<i>Staph. aur.</i> <i>Ps. sp.</i>)	1			1
(<i>Staph. epid.</i> <i>Kleb. pneum.</i>)	1	1		
Total	22	12 (54.5%)	8	2

aeruginosa 3例, *Pseudomonas sp.* 1例, GNB 3例, *Staphylococcus aureus* と *Pseudomonas aeruginosa* および *Pseudomonas sp.* の混合感染各 1例, *α-Streptococcus* 1例, *Staphylococcus epidermidis* と *Klebsiella* の混合感染 1例, *Staphylococcus aureus* と *Klebsiella* の混合感染 1例, No growth 1例であった。

その結果, 30症例中, 有効19例, 無効9例, 判定不能2例で, 有効率は67.8%であった。無効症例は, 急性膀

胱炎3例と, 皮膚軟部組織感染症6例で, *Pseudomonas* の単独または混合感染4例, *Staphylococcus aureus* 2例, *α-Streptococcus* 1例, GNB 1例, No growth 1例である。副作用に関しては, 本剤投与後に症例5で発疹をみた1例があるが, この副作用に関しては, 本剤によるかどうか明らかではない (Table 12, 13, 14, 15)。

Table 15 In summary

30 cases	Effective	19
	Failure	9
	Not evaluated	2
Incision +13	Effective	8
	Failure	3
	Not evaluated	2
-14	Effective	11
	Failure	3
Dose/day	250 mg×2	2
	250 mg×3	10
	500 mg×3	18
Duration	2 days	1
	3	8
	4	1
	5	15
	6	3
	7	1
	14	1
Total dose	1.5 g～21.0 g	
Side effect	Case 5, Rash	1
Efficacy rate		63.3%

考 案

CXD の抗菌スペクトルは CEX に類似しており、グラム陽性菌および、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有する。

しかし *Streptococcus faecalis*, *Listeria*, *Enterobacter*, *Serratia*, Indol 陽性 *Proteus* group, *Citrobacter* に対して適応は考えにくい¹⁵⁾。CEX との比較では CXD は多少抗菌力が優れている点と、*Salmonella* に対して抗菌力を有する点である¹²⁾。外科病巣由来菌に対しては、*Staphylococcus aureus* に対しては、CEX, CED と同等^{5)~8)}。CFT より2段階劣る⁴⁾。*Escherichia coli* に対しては CEX よりは多少優れ、CED より1段階優れ⁶⁾¹⁰⁾、CFT よりは劣る⁴⁾。*Klebsiella pneumoniae* に対しては、CEX よりやや優れ CED よりは1段階優れ¹⁰⁾、CFT より約2段階劣る⁴⁾。他の菌種については *Staphylococcus epidermidis* では CEX と同等であり、*Streptococcus pneumoniae* では CEX より1段階優れている¹⁾。*Proteus mirabilis* でも CEX より1段階優れているが¹⁾、*Hemophilus influenzae* では CEX より1段階劣る¹⁾。

吸収・排泄に関しては CXD 500 mg 空腹時経口投与成績は CEX とほぼ同等の血中濃度が得られ、特に本剤の特徴は食餌の影響がないか、あっても軽度である点である。

Pharmacokinetic parameter に関しては特に問題はなく¹⁵⁾、連続投与でも蓄積されることはない¹³⁾¹⁴⁾。胆汁

中への移行も良好であるが、本剤は投与後6時間以内に80%以上が尿より排泄される¹³⁾。臓器移行については、腎、肝、血清、肺の順で分布し、CEX, CED, CFT などと同様の移行を示した。代謝に関してはわれわれの尿における薄層クロマトグラフィー、Bioautography による成績では、CXD は生体内代謝されることなく排泄される。本剤には CGP-3940 と呼ばれるきょうさつ物が約5%含まれていることより人尿について HPLC にてその濃度を測定したが、3名平均値では、CXD 500 mg 投与後、6時間までに CXD は、420.9 mg, CXD は14.84 mg 排泄され、いずれも生体内で代謝を受けずに排泄される。

臨床使用に関しては、*Streptococcus faecalis*, および *Listeria* を除く、グラム陽性菌に、またグラム陰性桿菌では *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Hemophilus influenzae* がその適応となる。

使用量に関しては軽症、中等症までで、1日量750 mg～1,500 mg まで十分な効果が期待出来る。

文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会：新薬シンボウム IV. CGP-9000, 1979
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968年制定, 1976年改訂)。Chemotherapy 23 (8) : 1~2, 1975
- 3) 岩本英男, ほか：カップ法による検討。最新医学 27 (2) : 287~292, 1972
- 4) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 坂田育弘, 村田郁夫, 大橋 満, 水足裕子：外科における Cefatrisine の抗菌力, 吸収, 排泄, 臓器内濃度, 代謝および臨床応用について。Chemotherapy 24(9) : 1837~1846, 1976
- 5) 石山俊次, 高橋右一, 川上 郁, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 大島聡彦, 鷹取睦美：外科領域におけるセファログリシン (CEG) Chemotherapy. 18 (1) : 75, 1970
- 6) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 坂田育弘, 川村弘志, 水足裕子：外科における Cephadrine の吸収・排泄・代謝と臨床応用。Chemotherapy 23(1) : 275~285, 1975
- 7) 中山一誠：病巣由来黄色ブドウ菌の各種抗生剤感受性分布およびフェージ型別との関係について。日本医誌 26 (1) : 118, 1967
- 8) ISHIYAMA, S.; K. KAWAKAMI & I. NAKAYAMA : Cephalexin for surgical infection. Royal Society of Medicine 6, 1969
- 9) CASTAÑER, J. & A. C. PLAYLE : CGP-9000. Drugs of the Future 2 : 574~578, 1977
- 10) ZAK, O.; W. A. VISCHER, C. SCHENK, W. TOSCH, W. ZIMMERMANN, J. REGOS, E. R. SUTER,

- F. KRADOLFER & J. GELZER : CGP-9000 : A new orally active, broad-spectrum cephalosporin. *The J. of Antibiotics* 21 : 653~655, 1976.
- 11) VISCHER, W. A. ; O. ZAK, E. A. KONOPKA, H. FEHLMANN, J. REGOS & W. TOSCH : Experimental evaluation of CGP-9000, a new orally active cephalosporin. *Current chemotherapy. Proc. of the 10th Internat. Congr. of Chemother., Zurich/Switzerland, 18~23 Sept. 1977.* Ed. W. Siegenthaler, R. Luethy, Vol. II. Washington, D.C., Amer. Soc. f. Microbiol. 825~827, 1978
 - 12) 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
 - 13) WIRZ, H. ; W. A. VISCHER, J. FULLHAAS & P. R. IMHOF : Pharmacokinetics of CGP-9000, a new orally active cephalosporin, in healthy volunteers. *Current chemotherapy. Proc. of the 10th Internat. Congr. of Chemother., Zurich/Switzerland, 18~23 Sept. 1977.* Ed. W. Siegenthaler, R. Luethy, Vol. II. Washington, D.C., Amer. Soc. f. Microbiol. 827~829, 1978
 - 14) HOLT, H. A. ; J. M. BROUGHALL, J. FULLHAAS, A. J. BINT & D. S. REEVES : Multidose human pharmacology of CGP-9000 in volunteers. *Current chemotherapy. Proc. of the 10th Internat. Congr. of Chemother., Zurich/Switzerland, 18~23 Sept. 1977.* Ed. W. Siegenthaler, R. Luethy, Vol. II. Washington, D.C., Amer. Soc. f. Microbiol. 829~830, 1978
 - 15) GILLETT, A. P. & R. WISE : Penetration of four cephalosporins into tissue fluid in man. *The Lancet* May 6 : 962~964, 1978
 - 16) 石山俊次, 他 : 合成 Cephalosporin C の臨床研究。 *J. Antibiotics* 18(4) : 272~281, 1965

ANTIBACTERIAL ACTIVITY, ABSORPTION, EXCRETION, METABOLISM AND DISTRIBUTION OF A NEW ORALLY EFFECTIVE CEPHALOSPORIN ANTIBIOTIC, CEFROXADINE (CGP-9000), AND ITS SURGICAL APPLICATION

ISSEI NAKAYAMA, YOHZO AKIEDA, HIROSHI KAWAGUCHI,
HIROSHI KAWAMURA, YUKO MIZUASHI and SYUNJI ISHIYAMA
The 3rd Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) was studied fundamentally and clinically. Its antibacterial spectrum was found to be similar to that of CEX. Its antibacterial potency against *Staphylococcus aureus* was comparable to that of CEX and CED, but inferior to that of CFT. Against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, the new antibiotic showed stronger activity than CEX and CED, but was weaker than CFT.

The blood and urinary concentrations of CXD were measured in 3 healthy adults given orally 500 mg of it on empty stomach by a bioassay with use of *M. luteus* as a test organism and by a HPLC as well. The peak mean serum level attained 1 hour after administration was 10.55 $\mu\text{g/ml}$ by the bioassay and 11.52 $\mu\text{g/ml}$ by the HPLC. The urinary concentration reached a peak level 2 hours after administration. Its mean value was 5,083 $\mu\text{g/ml}$ by the bioassay and 3,577 $\mu\text{g/ml}$ by the HPLC. The mean urinary recovery from the 6-hour urines was 91.9% and 84.2% by the bioassay and the HPLC, respectively. The serum level of CXD was analyzed by one-compartment model. Its pharmacokinetics were found as follows: k_a (hr^{-1})=1.36, k_{el} (hr^{-1})=1.22, $T_{1/2}$ (hr)=2.29, C-max ($\mu\text{g/ml}$)=10.5, T-max (hr)=0.99, Vd (L)=18.4 and AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}\cdot\text{hr}$)=22.1.

SD-strain rats were given orally 20 mg of CXD per kg of body weight and examined for its distribution in the body. The result revealed high concentrations of the drug in the kidney, the liver, the serum and the lung in this descending order.

The metabolism of the drug in the body was examined with human urine by means of HPLC, TLC and Bioautogram. It was found that the drug is not metabolized in the body.

The drug was clinically used in 30 patients with surgical infection. The result was good in 19 cases, poor in 9 and equivocal in 2, showing an effective rate of 67.8%. Neither subjective nor objective adverse side-effect was noted.