

Cefroxadine (CGP-9000) に関する基礎的検討

小林 裕・森川 嘉郎
春田 恒和・藤原 徹
神戸市立中央市民病院小児科

新経口 Cephalosporin 剤 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) について、小児用製剤の登場に備えて、若干の基礎的検討を行った。

各種臨床分離株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を Cephalexin と比較すると、*Staphylococcus aureus* では両剤ほぼ同等、*E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* では本剤の方が僅かにすぐれ、*Klebsiella oxytoca* では Cephalexin の方が耐性株が少なかった。Indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* では、両剤とも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。

家兎に本剤 100 mg/kg 1 回経口投与後の血中濃度のピークは 1 時間にあり、20.5 $\mu\text{g/ml}$ 、以後漸減し、6 時間で 5.7 $\mu\text{g/ml}$ で、半減時間は 151.8 分、曲線下面積 (AUC) は 78 hr $\cdot \mu\text{g/ml}$ であり、別の家兎で行った Cephalexin の成績と比較すると、本剤はピークは低いが、持続が長く、AUC は本剤の方が大きかった。家兎において本剤と Cephalexin の間に吸収動態に差を生じた理由としては、種差、個体差、家兎は空腹にできないことなどが関連していると考えられる。

以上に諸家の成績も加えて考察すると、本剤は、小児用製剤ができたならば、小児に試用するに足る新経口 Cephalosporin 剤であると考えられた。

結 言

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は、スイス CIBA-GEIGY 社によって開発された新経口 Cephalosporin 剤で、抗菌域は Cephalexin (CEX) と類似しているが、CEX より短時間で強い殺菌、溶菌作用を示し、動物における感染防禦効果もすぐれており、一方安全性も高いところに利点があるといわれる¹⁻³⁾。

わが国では、1978年5月から研究会が組織され、われわれもその一員として参加したが、dry syrup 剤が間に合わず臨床検討を行い得なかったため、今回は基礎的検討成績だけについて報告する。

材料および方法

1) 臨床分離株感受性

臨床由来の *Staphylococcus aureus* 15株、*E. coli* 32株、*Salmonella* 4株、*Klebsiella pneumoniae* 5株、*Klebsiella oxytoca* 43株、*Proteus* 10株、*Enterobacter* 3株、*Citrobacter* 2株、*Serratia marcescens* 2株、*Pseudomonas aeruginosa* 8株、計124株について、日本化学療法学会法に準じて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、CEX と比較した。接種菌量は $10^8/\text{ml}$ 、 $10^6/\text{ml}$ 菌液各1白金耳である。培地は Trypticase soy agar

(pH 7.4) を用いた。

2) 家兎における血中濃度

7羽の白色健康家兎を用い、本剤カプセルの内容物を蒸留水にて溶解し、1回量が 100 mg/kg になるように、胃内に投与した。投与後 $\frac{1}{2}$, 1, 1 $\frac{1}{2}$, 2, 2 $\frac{1}{2}$, 3, 4, 5, 6時間後に採血、血中濃度を測定した。

測定法は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌とする paper disc 法で、Standard は pH 7.0, 1/20 M 磷酸緩衝液稀釈で作製した。使用培地は pH 7.4 Trypticase soy agar (5 ml/plate) である。本法での測定下限は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。

成 績

1) 臨床分離株感受性

各菌種の MIC 分布を Table 1 (接種菌量 $10^8/\text{ml}$) および Table 2 (接種菌量 $10^6/\text{ml}$) に示した。

Staphylococcus aureus 15株では、分布域、ピークともに、本剤と CEX との間にほとんど差がなかった。

E. coli 32株では、分布域は等しいが、ピークは本剤の方が若干低い方にずれているように思われ、感受性相関をみると (Fig. 1), 本剤が1~2管すぐれている菌株の方が、逆の場合より明らかに多かった。

Fig. 1 Relationship of MICs of *Escherichia coli* (32 strains) between cefroxadine (CXD) and cephalixin (CEX)

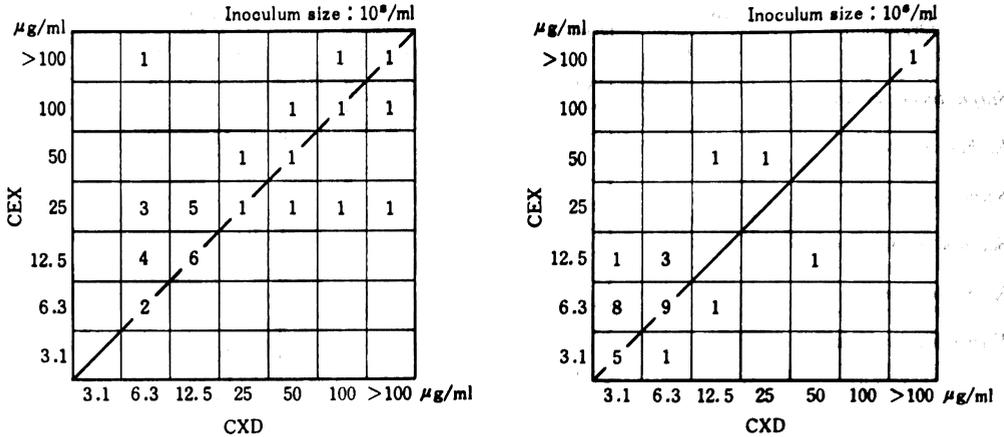


Table 3 The serum levels (µg/ml), half-lives (T_{1/2}), and areas under the curve (AUC) of CXD after an oral administration of 100 mg/kg of the drug in rabbits

Rabbit No.	Rabbit Body weight (kg)	Hours after p.o. administration									T _{1/2} (min.)	AUC (hr·µg/ml)
		1/2	1	1 1/2	2	2 1/2	3	4	5	6		
1	1.95	6.25	13.7	17.2	20.5	21.0	18.8	13.9	4.8	2.45	65.0	73.35
2	1.7	17.5	20.0	20.8	15.0	10.5	7.4	4.4	2.7	3.12	71.2	56.12
3	1.55	13.4	14.6	20.8	19.0	16.5	13.2	9.5	5.9	4.6	116.9	69.75
4	2.0	15.9	16.8	13.0	12.6	9.5	7.3	4.0	1.7	1.24	75.1	45.68
5	2.0	36.5	36.5	27.5	30.0	26.5	20.8	20.5	18.2	13.9	244.4	139.75
6	2.05	23.5	23.2	19.2	17.2	14.6	14.3	13.5	12.6	11.8	322.2	91.58
7	2.0	14.8	19.0	19.8	18.8	15.0	15.0	8.5	5.0	2.8	93.3	69.85
Mean ± S.E.*		18.3 ± 3.61	20.5 ± 2.93	19.8 ± 1.65	19.0 ± 2.09	16.2 ± 2.24	13.8 ± 1.95	10.6 ± 2.21	7.3 ± 2.25	5.7 ± 1.90	151.8	78.00

* S.E. : standard error

Salmonella typhi, *Salmonella* Group B, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* においても同様な傾向であったが, *Klebsiella oxytoca* 43株では, 本剤の方が高度耐性株が多かった。

Indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* では, *Proteus morgani* の1株を除き, 両剤とも抗菌力を示さなかった。

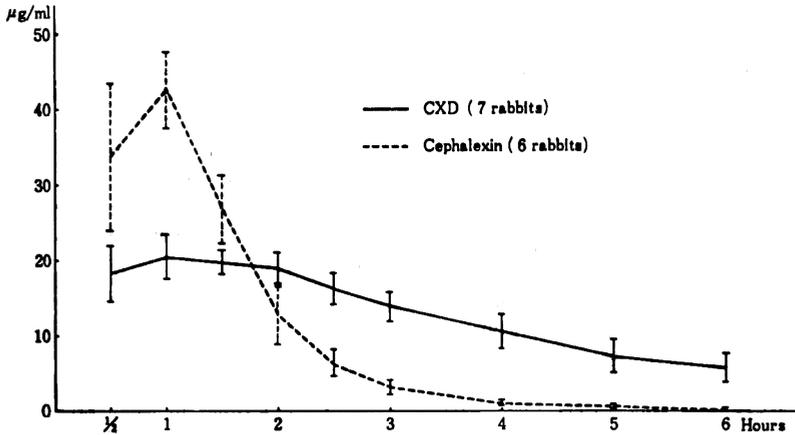
2) 家兎における血中濃度

本剤 100mg/kg 1回経口投与後の血中濃度の平均値は (Table 3), 投与後 1/2, 1, 1 1/2, 2, 2 1/2, 3, 4, 5,

6時間の順に, 18.3±3.61, 20.5±2.93, 19.8±1.65, 19.0±2.09, 16.2±2.24, 13.8±1.95, 10.6±2.21, 7.3±2.25, 5.7±1.90 µg/ml で, 半減時間 (T_{1/2}) は 151.8分, 曲線下面積 (AUC) は 78 hr·µg/ml であった。ピークは, 平均値では1時間にあったが, 個別別には, 30分2羽, 1時間1羽, 1時間30分3羽, 2時間30分1羽で, かなりのばらつきがみられた。またT_{1/2}も個別別には, 比較的短い No. 1, 2, 3, 4, 7と, 非常に長い No. 5, 6の2群に分かれているように思われた。

血中濃度平均値の推移を, 別の家兎6羽で行った CEX の成績⁴⁾とともに, Fig. 2に示した。本剤は CEX

Fig. 2 The mean serum levels of CXD and cephalixin after an oral administration of 100 mg/kg, respectively in rabbits (Results are expressed as mean \pm standard error)



に比べて徐々に吸収され、徐々に排泄される傾向がみられた。この CEX の AUC は $65.25 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ で、本剤より低かった。

考 按

本剤の抗菌域、MIC は CEX と類似している¹¹⁻¹³⁾。われわれの成績でもほぼ同様であったが、*E. coli* に対する MIC は本剤の方がややすぐれ、*Klebsiella oxytoca* においては劣っていた。このことは、ある種の β -lactamase に対する安定性において、両剤間に差があることを示すものかも知れない。今後さらに検討を要する点であろう。

本剤にはまだ小児用製剤が作られていない。そのできた時点では吸収排泄を検討する必要が生じるが、血中濃度測定のために再々採血することは、小児では難しいので、採血時点設定の一助とする目的もあって、家兎における吸収について検討した。

その成績では、両剤間にかなりの差がみられ、CEX が吸収が速やかで急峻なピークを作り、早く消失するのに対して、本剤の血中濃度は、ピークが低い代りに持続が長かった。しかし AUC はむしろ本剤の方が大きかった。これには本剤の $T_{1/2}$ が個別には 65 分から 322.2 分と大きく分散していることも関連していると考えられ、cross over test ではないので、この両剤の差が個体差によるものでないとはいいい切れない。

しかし、成人 volunteer における血中濃度測定成績でも、空腹時は本剤と CEX の間にほとんど差はなかったが、 $T_{1/2}$ には 0.54 ~ 1 時間とかなりの個体差がみられる³⁾⁵⁾⁶⁾。本剤は食餌の影響をうけにくいといわれていたが、わが国の検討では、non-fasting では血中濃度のピ

ークが遅れ、低く、 $T_{1/2}$ が延長する傾向があるとする成績が多かった³⁾。CEX にも同様な現象がみられる⁷⁾⁻⁹⁾ が、鹿児島大学泌尿器科の成績³⁾ では、本剤の方が大きな影響をうけている。もともと家兎は空腹にすることがきわめて困難で、吸収実験に適当な動物であるとはいえない¹⁰⁾¹¹⁾。したがって、食餌の影響が大きくあらわれたのではないとも考えられる。なお、東京医大皮膚科の成績³⁾ でも、家兎では CEX の方が血中濃度が高く、持続が短かった。あるいは種差もあるのかも知れない。實際上、空腹時に投与しても、その後食事までに十分な時間をあけることは無理で、non-fasting の成績の方が臨床の現実に即しているともいえる。したがって、かりに食餌の影響をうけるとしても、AUC が CEX よりすぐれている以上、欠点とはいえない。

今回は検討できなかったが、本剤の特徴の 1 つはその殺菌性にある。しかし溶菌にはかなりの高濃度が必要であり³⁾、注射剤と違って非常に高い血中濃度は得難いから、接触時間が長いことの意義も大きい。Filament 形成が強く、溶菌がほとんどない CEX¹²⁾ では、すでに持続性製剤¹³⁾ が実用化されていることも上述の考えを支持するものであろう。

成人領域における本剤の副作用は、1,459 例中 28 例 (1.9%)、臨床検査値異常も 1% 程度で、重大なものはない³⁾。

以上を総合すると、本剤は、内服しやすい小児用製剤ができれば、小児に試用する価値が充分にある新経口 Cephalosporin 剤と考えられた。

本論文の要旨は、1979 年 6 月 9 日、第 27 回日本化学療法学会総会において発表した。

引用文献

- 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. *J. Antibiotics* 19 (6) : 653~655, June 1976
- 2) VISCHER, W. A. ; O. ZAK, E. A. KONOPKA, H. FEHLMANN, J. REGÖS & 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
- 3) 第27回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウム IV。CGP-9000 1979 (福岡)
- 4) 小林 裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原徹：小児科領域における Cefaclor dry syrup の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 投稿中
- 5) 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
- 6) 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
- 7) MUGGLETON, P. W. ; C. H. O'CALLAGHAN, R. D. FOORD, S. M. KIRBY & D. M. RYAN : Laboratory appraisal of cephalexin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1967 : 353~360, 1968
- 8) MEYERS, B. R. ; K. KAPLAN & L. WEINSTEIN : Cephalexin : Microbiological effects and pharmacologic parameters in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 10 (6) : 810~816, June 1969
- 9) GOWER, P. E. & C. H. DASH : Cephalexin : Human studies of absorption and excretion of a new cephalosporin antibiotic. *Brit. J. Pharmacol.* 37 (3) : 738~747, Nov. 1969
- 10) CHIOU, W. L. ; S. RIEGELMAN & J. R. AMBERG : Complications in using rabbits for the study of oral drug absorption. *Chem. Pharm. Bull.* 17(10) : 2170~2173, 1969
- 11) 前田忠男, 武仲 宏, 山平良也, 野口 兼：生物薬剤学 (Biopharmaceutics) の現状と役割。住友化学特集号 1972-1 : 41~51, 1972
- 12) 小林 裕, 福田 潤, 赤石強司, 田村時緒, 西尾利一, 山崎純子, 小林祥男, 今井千尋, 伊藤英子, 河野能子：新しい半合成 Cephalosporin C 系抗生剤 Cefazolin, Cephalexin および Cephaloglycin について一特に小児科領域への応用を中心としての 3 剤の評価一。小児科紀要 16 (3/4) : 35~60, May-Aug. 1970
- 13) 小林 裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 吉岡伸子：小児科領域における S-6437 の基礎的, 臨床的検討。 *Jap. J. Antibiotics* 30 (9) : 729~737, Sept. 1977

FUNDAMENTAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000)

YUTAKA KOBAYASHI, YOSHIRO MORIKAWA,

TSUNEKAZU HARUTA and TORU FUJIWARA

Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital, Kobe, Japan.

Prior to the clinical application of a dry syrup preparation of a new cephalosporin, Cefroxadine (CGP-9000, CXD) the fundamental studies were made and the following results were obtained.

1) When MICs of the drug to the 124 strains of the clinical isolates were compared with those of cephalalexin, they were almost equal to *Staphylococcus aureus*, CXD was slightly better to *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* but was inferior to cephalalexin when the test organism was *Klebsiella oxytoca*. Both drugs had more than 100 $\mu\text{g/ml}$ of MICs to indole-positive *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* and *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Mean blood concentration after a single oral administration of 100 mg/kg of CXD to 7 rabbits was maximal at 1 hr, i.e., 20.5 $\mu\text{g/ml}$, declined thereafter, and 5.7 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hrs, $T_{1/2}$ being 151.8 min and the AUC 78 hr $\cdot \mu\text{g/ml}$. Compared with the results of a similar experiment with cephalalexin in other rabbits, the peak level of CXD was lower but of a longer duration, with a resultant increase in AUC. The difference in pharmacokinetics in rabbits between CXD and cephalalexin could be explained in part by individual and species difference and inability to keep the rabbits hungry during the period of experiments.

3) The above results on CXD as well as reports of other investigators suggested that the drug is a useful new cephalosporin worth of clinical trial in children when its dry syrup preparation becomes available.