

## Cefixime (CFIX) の体内動態に関する研究

斎藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

新しい経口セフェム剤 Cefixime (CFIX) について 9 名の健康成人男子 volunteer の体内動態の検討を 3 つの試験で行った。

I) 空腹時投与の CFIX と CCL の比較: CFIX 100mg 投与では  $C_{max}$  1.60 $\mu$ g/ml,  $T_{max}$  3.67 時間,  $T_{1/2}$  2.50 時間, AUC 12.1 $\mu$ g $\cdot$ hr/ml であった。CCL 250mg 投与ではそれぞれ 10.5 $\mu$ g/ml, 0.06 時間, 0.50 時間, 8.18 $\mu$ g $\cdot$ hr/ml であった。

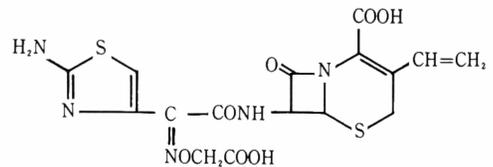
II) 食後投与で軽食と過重食の比較: CFIX 100mg 投与で軽食は  $C_{max}$  1.47 $\mu$ g/ml,  $T_{max}$  5.0 時間,  $T_{1/2}$  3.76 時間, AUC 12.8 $\mu$ g $\cdot$ hr/ml, 過重食では, それぞれ 1.19 $\mu$ g/ml, 6.0 時間, 3.34 時間, 9.88 $\mu$ g $\cdot$ hr/ml であった。

III) プロベネシドの効果: CFIX 100mg 空腹時投与におよぼすプロベネシドの効果は, 血中濃度では殆ど認められなかったが, 尿中排泄は若干制限された。

以上の結果より, CFIX の経口投与後の体内動態は,  $T_{max}$  が長いこと,  $T_{1/2}$  が長いこと, 尿中排泄率が少ないことなどが特長である。食事による影響を受け, 軽食に比べて過重食では吸収が悪くなる。また, プロベネシドの影響を若干認めた。本剤投与による肝機能, 腎機能におよぼす影響は認められなかった。

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品中央研究所で創製された経口用セフェム剤で Fig. 1 に示す構造式を持ち, 化学名は (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(carboxymethoxyimino)acetamido]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo-[4, 2, 0]-oct-2-ene-2-carboxylic acid である。本剤はグラム陽性菌, 陰性菌に広い抗菌スペクトルがあり, とくにグラム陰性桿菌に対しては, 従来の経口セフェム剤に比べて優れた抗菌力を示している<sup>1)</sup>。なかでも, *Serratia* spp., *Indole* (+) *Proteus*, *Haemophilus influenzae*, またグラム陰性球菌の *Neisseria gonorrhoeae* や *Branhamella catarrhalis* などに対して, 従来の経口セフェム剤では抗菌力が弱かった菌種に対しても強い抗菌力を示している。また,  $\beta$ -ラクタマーゼに安定で, 他の経口セフェム剤に耐性を示す菌種に対しても, 抗菌力を示すといわれる<sup>2,3)</sup>。CFIX の体内動態の成績では, 動物実験で経口投与後の血中濃度の推移は, 血中半減時間では, ラットで 2.3 時間, イヌで 6.9 時間といわれ, その排泄はラットで, 24 時間までで, 尿中へ 34.1%, 胆汁中へ 21.9% であり, この成績は, 対照薬の Cefaclor, Cephalexin, Amoxicillin より尿中へは少なく, 胆汁中へは多い結果となっている<sup>4)</sup>。また, ヒトでの第 I 相試験の成績で 50, 100, 200mg の空腹時経口投与が行われているか, 投与後血中濃度のピーク値は 4~5 時間にあつて, 100mg 投与で 1.17 $\mu$ g/ml で, 血中半減時間が 2.38 時間, 24 時間までの尿中排泄率は 26.9% であつた<sup>5)</sup>。これらの成績より, 本剤の体内動態の特長としては, 経口投与後の血中濃度のピークに達する時間が遅く, そして

Fig. 1 Chemical structure of cefixime



血中半減時間が長い。尿中への排泄率が少なく, 胆汁中排泄が多いと考えられる。この CFIX の体内動態について, さらに詳細な検討をする目的で, 次の 3 つの試験 i) 空腹時投与の CFIX と Cefaclor (CCL) の比較, ii) 食後投与で軽食と過重食の比較, iii) プロベネシドの効果, を行ったので報告する。

## I. 方 法

昭和 58 年 9 月から昭和 59 年 8 月までに健康成人男子 volunteer 9 名について, 3 つの試験を行った。各 volunteer の年齢, 身長, 体重およびクレアチニンクリアランス値を Table 1 に示した。それぞれの試験は 6 名の volunteer で行い, その選択は適宜行った。被験者の肝機能, 腎機能などはいずれも正常であつた。

試験 I : 空腹時投与の CFIX と CCL の比較

Table 1 Physical characteristics of healthy male volunteers participated

Case No.	Age (y.o.)	Height (cm)	Body weight (kg)	Study 1	Study 2	Study 3	
				CFIX 100mg vs CCL 250mg in fasting	CFIX 100mg : light meal vs heavy meal	CFIX 100mg : without probenecid vs with probenecid	Creatinine clearance (ml min)
1	33	177	78	○	○	○	161
2	21	170	65	○	—	○	131
3	21	171	81	○	○	—	—
4	22	178	73	○	○	○	165
5	21	168	58	○	○	—	—
6	21	165	50	○	○	○	163
7	22	170	56	—	○	—	—
8	21	170	62	—	—	○	110
9	21	169	68	—	—	○	128

Table 2 Serum concentrations of Cefixime and Cefaclor after a single oral dose in fasting state

Drug	Case No.	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )								
		0.5°	1°	2°	3°	4°	5°	6°	8°	12°
CFIX 100mg	1		(0.37)	(0.85)	(1.45)	(1.81)	(2.03)	(1.83)	(1.29)	(0.47)
	2		0.59	1.29	1.55	1.68	1.58	1.37	1.01	0.45
	3		0.38	1.14	1.31	1.55	1.42	1.07	0.74	0.27
	4		0.45	1.06	1.40	1.57	1.46	1.19	0.83	0.34
	5		0.43	0.74	0.91	1.21	1.27	0.94	0.61	0.19
	6		0.51	1.46	2.09	2.30	2.14	1.57	0.96	0.38
	Mean $\pm$ S.E.*			0.47 $\pm$ 0.04	1.14 $\pm$ 0.12	1.45 $\pm$ 0.19	1.66 $\pm$ 0.18	1.57 $\pm$ 0.15	1.23 $\pm$ 0.11	0.83 $\pm$ 0.07
CCL 250mg	1	(1.20)	(2.14)	(0.32)	(0.88)	(0.38)		—		
	2	6.42	3.84	0.72	0.34	—		—		
	3	4.24	3.44	0.76	0.24	—		—		
	4	6.88	2.00	0.34	—	—		—		
	5	5.26	2.64	0.66	0.24	—		—		
	6	7.36	3.54	0.58	0.24	—		—		
	Mean $\pm$ S.E.*	6.03 $\pm$ 0.57	3.09 $\pm$ 0.34	0.61 $\pm$ 0.07	0.21 $\pm$ 0.06					

\*Mean value is calculated of 5 volunteers except No. 1 — : not detectable

早朝空腹時に CFIX 100mg カプセルまたは CCL 250mg カプセルを水200ml で服用し、両剤の血中濃度および尿中排泄をみた。被験者は前夜から10時間以上絶食し、内服後も4時間以内は食事、喫煙は避け、投与後2時間以内の飲水は200ml とした。採血時間は CFIX は0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12時間で、CCL は0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6時間であった。採尿時間は、CFIX は0

～2, 2～4, 4～6, 6～8, 8～12時間で、CCL は6～8時間までとした。この両剤は7日間隔のクロスオーバー法で行った。

試験II：食後投与で軽食と過重食との比較

朝食を軽食と過重食の2種類とし、その食後30分に CFIX 100mg カプセルを水100ml で服用させその後の血中濃度と尿中排泄をみた。食事内容は、軽食は米飯約

Table 3 Pharmacokinetic parameters of Cefixime and Cefaclor after 100mg and 250mg dose in 5 volunteers in fasting state

Drug	Case No.	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/ml)	CL/F** (ml/min)
CFIX	2	1.59	3.73	2.61	14.7	119
	3	1.45	3.47	2.01	10.9	153
	4	1.46	3.64	2.22	12.0	139
	5	1.15	3.84	1.96	8.01	208
	6	2.27	3.45	2.68	15.2	110
	Mean*	1.60	3.67	2.50	12.1	138
CCL	2	10.1	0.09	0.55	8.87	470
	3	4.48	0.43	0.52	5.95	701
	4	12.9	0.09	0.35	7.78	535
	5	8.07	0.08	0.55	7.14	583
	6	11.8	0.08	0.47	9.15	456
	Mean*	10.5	0.06	0.50	8.18	509

\* Parameters estimated by nonlinear least-squares fitting of mean serum concentration

\*\*F; Fraction of dose absorbed

100gおよび副食で総カロリー約250Kcalである。過重食は米飯約300gおよび副食で、総カロリー約500Kcalのものである。副食は生卵1個、のり1袋、味噌汁1杯、漬物少々であった。採血時間は0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12時間で、採尿時間は0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24時間であった。両群は5日間隔のクロスオーバー法で行った。

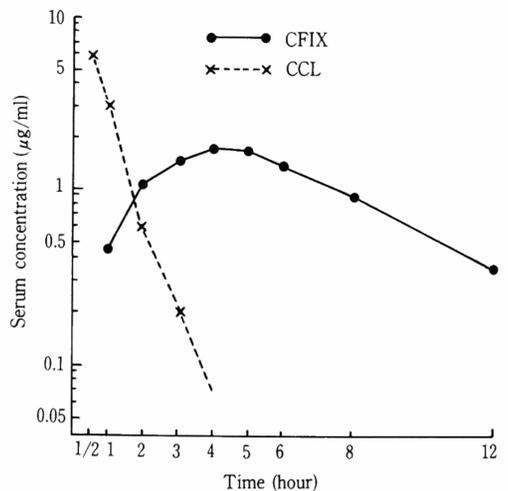
#### 試験III: プロベネシドの効果

プロベネシドの影響をみるため、早朝空腹時にプロベネシドを服用した時と、非服用に分けて行った。プロベネシドはCFIX内服30分前に水100mlで500mg (プロベネシド錠®)を服用し、その4時間後に2回目500mgを水100mlで服用した。CFIXは100mgカプセルを水200mlで1回投与し、その後の血中濃度および尿中排泄をみた。採血時間、採尿時間は試験IIとほぼ同じであるか、採血時間に24時間が加わった。両群は8日間隔のクロスオーバー法で行った。なお、本試験の前日には高蛋白質食、高脂肪食の摂取を避けさせた。

薬剤投与前後の臨床検査: 試験Iでは行わなかった。試験IIでは、投与前と投与後8時間に、GOT, GPT, AL-P, γ-GTP, LDH, BUN, S-Crを測定した。試験IIIでは、試験IIと同様に行い、さらに4時間を加えた血清尿酸値も測定した。

薬剤濃度測定: CFIXは、検定菌 *Escherichia coli*

Fig.2 Mean serum concentrations of CFIX and CCL in 5 volunteers



ATCC 39188を用いる薄層平板ディスク法で行った。培地は Nutrient agar (Difco) を用いた。標準曲線は、血清は被験者のプール血清で、尿は1/15Mリン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で作成した。なお、尿検体は、この緩衝液で10倍以上に希釈して測定した。CCLは検定菌 *Micrococcus luteus* ATCC 9341を用いる薄層平板ディス

Table 4 Urinary excretion of CFIX after a single 100mg oral dose in fasting state

Case No.		Urinary excretion ( $\mu\text{g/ml}$ , mg, %)					Total 0~12°
		0~2°	2°~4°	4°~6°	6°~8°	8°~12°	
1	$\mu\text{g ml}$	( 4.75 )	( 27.6 )	( 127 )	( 133 )	( 48.9 )	( 37.9 )
	mg	( 2.2 )	( 7.6 )	( 10.2 )	( 8.7 )	( 9.3 )	
	%	( 2.2 )	( 7.6 )	( 10.2 )	( 8.7 )	( 9.3 )	
2	$\mu\text{g ml}$	20.9	84.7	74.0	97.3	31.0	26.8
	mg	1.6	5.8	7.8	5.8	5.9	
	%	1.6	5.8	7.8	5.8	5.9	
3	$\mu\text{g/ml}$	11.5	33.9	98.7	97.0	27.8	29.8
	mg	2.4	7.8	8.4	5.3	5.8	
	%	2.4	7.8	8.4	5.3	5.8	
4	$\mu\text{g/ml}$	18.5	32.1	58.8	45.6	9.85	32.3
	mg	2.6	7.2	9.1	6.2	7.2	
	%	2.6	7.2	9.1	6.2	7.2	
5	$\mu\text{g/ml}$	9.94	26.7	23.0	14.8	9.68	23.2
	mg	2.1	4.9	5.8	5.4	5.0	
	%	2.1	4.9	5.8	5.4	5.0	
6	$\mu\text{g/ml}$	36.2	49.9	74.1	20.6	23.4	34.3
	mg	2.0	8.0	9.3	8.1	6.9	
	%	2.0	8.0	9.3	8.1	6.9	
Mean *	$\mu\text{g ml}$	19.4	45.5	65.7	55.1	20.3	29.3
	mg	2.1	6.7	8.1	6.2	6.2	
	%	2.1	6.7	8.1	6.2	6.2	

\* Mean value is calculated of 5 volunteers except No. 1

ク法で行った。培地はトリプトソイ寒天培地(栄研)を用いた。標準曲線は、血清は被験者のプール血清、尿は0.1 Mリン酸緩衝液(pH 6.5)を用いた。なお、尿検体は、この緩衝液で10倍以上に希釈して使用した。

薬動学的解析：試験 I, III においては CFIX は吸収に lag-time のある、CCL は lag-time のない one-compartment open model により、非線形最小二乗法プログラム NONLIN を用いた。試験 II においては model independent 法により算出した。

## II. 結 果

試験 I : CFIX および CCL の血中濃度を Table 2 に示した。Case No. 1 で CCL の血中濃度が、他の例と著しく異なっていた。その理由は、この例は薬剤投与前の空腹が保たれておらず、食後投与となっており、本例の結果は、この試験からすべて除外したので、平均値は

他の 5 例によるものである。両薬剤濃度の平均値の推移を Fig. 2 に示した。CFIX は、ピーク値が 4 時間にあつて、平均  $1.66\mu\text{g/ml}$  であつた。12 時間後でも  $0.33\mu\text{g/ml}$  であつた。CCL は全例 0.5 時間にピーク値を示し、平均  $6.03\mu\text{g/ml}$  であつた。薬動学的パラメーターは Table 3 に示した。平均血中濃度値で解析すると CFIX は  $C_{\text{max}} 1.60\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\text{max}} 3.67$  時間,  $T_{1/2} 2.50$  時間,  $\text{AUC } 12.1\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であつた。CCL はそれぞれ  $10.5\mu\text{g/ml}$ ,  $0.06$  時間,  $0.50$  時間,  $8.18\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であつた。尿中排泄は、CFIX は Table 4, CCL は Table 5 に示した。CFIX は尿中濃度は 2~4 時間  $45.5\mu\text{g/ml}$ , 4~6 時間  $65.7\mu\text{g/ml}$ , 6~8 時間  $55.1\mu\text{g/ml}$  と、比較的持続して高い濃度を示し、とくに 4~6 時間が最高であつた。12 時間までの排泄率は 23.2~34.3% で平均 29.3% であつた。CCL は、尿中濃度は 0~2 時間が最高で  $689\mu\text{g/ml}$  で、8 時間までの排泄率は 47.6~79.6

Table 5 Urinary excretion of Cefaclor after a single 250mg oral dose in fasting state

Case No.		Urinary excretion ( $\mu\text{g ml, mg, \%}$ )				Total 0 ~ 8 <sup>o</sup>
		0 ~ 2 <sup>o</sup>	2 <sup>o</sup> ~ 4 <sup>o</sup>	4 <sup>o</sup> ~ 6 <sup>o</sup>	6 <sup>o</sup> ~ 8 <sup>o</sup>	
1	$\mu\text{g ml}$	$\begin{pmatrix} 284 \\ 88.0 \\ 35.2 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 232 \\ 62.6 \\ 25.1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 114 \\ 9.1 \\ 3.7 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 15.1 \\ 1.4 \\ 0.5 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 161 \\ 64.5 \end{pmatrix}$
	mg					
	%					
2	$\mu\text{g ml}$	1530	226	36.6	11.1	199 79.6
	mg	150	33.4	11.0	4.7	
	%	60.0	13.4	4.4	1.9	
3	$\mu\text{g ml}$	522	66.0	28.4	4.75	189 75.5
	mg	164	20.5	3.1	0.76	
	%	65.8	8.2	1.3	0.3	
4	$\mu\text{g ml}$	382	25.0	4.48	1.66	119 47.6
	mg	111	6.4	1.4	0.34	
	%	44.3	2.6	0.6	0.1	
5	$\mu\text{g ml}$	775	79.0	8.54	1.45	149 59.6
	mg	136	12.2	0.9	0.17	
	%	54.3	4.9	0.3	0.07	
6	$\mu\text{g ml}$	236	25.0	14.2	2.65	124 49.6
	mg	115	8.1	1.2	0.17	
	%	45.8	3.3	0.5	0.07	
Mean *	$\mu\text{g ml}$	689	84.2	18.4	4.32	156 62.4
	mg	135	16.1	3.5	1.2	
	%	54.0	6.5	1.4	0.5	

\* Mean value is calculated of 5 volunteers except No. 1

%で平均62.4%であった。CFIXとCCLの体内動態は、全く異なる性質のものであった。

試験II：軽食後および過重食後の血中濃度を Table 6 に示した。両群ともに1時間で、測定限界値以下のものが認められた。血中濃度の平均値の推移を Fig. 3 に示した。軽食後では5時間1.47 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間1.45 $\mu\text{g/ml}$ と、高いレベルを示したか、5時間が最高であった。過重食後では、5時間1.12 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間1.19 $\mu\text{g/ml}$ とやや高かったが最高は6時間であった。軽食後の方が、やや高い血中濃度を示した。薬動学的パラメーターを Table 7 に示した。軽食後では  $C_{\text{max}}$  1.47 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{\text{max}}$  5.0時間、 $T_{1/2}$  3.76時間、 $\text{AUC}$  12.8 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった。過重食後では、それぞれ1.19 $\mu\text{g/ml}$ 、6.0時間、3.34時間、9.88 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった。この両群では  $T_{\text{max}}$  に有意差があったが、他の成績には差がなかった。尿中排泄については、軽食後は Table 8 に、過

重食後は Table 9 に示した。軽食後は、尿中濃度は4～6時間で42.8 $\mu\text{g/ml}$ 、6～8時間で54.0 $\mu\text{g/ml}$ と高く、24時間までで10.8～34.4%で、平均25.8%の排泄率であった。過重食後では尿中濃度は軽食後より低いか、6～8時間で26.6 $\mu\text{g/ml}$ 、8～12時間で24.7 $\mu\text{g/ml}$ と、より持続する傾向を示し、24時間までで11.4～29.2%、平均18.3%の排泄率であった。本試験における臨床検査成績を Fig. 4 に示した。特に異常値を示したものはなかった。

試験III：CFIXの血中濃度および尿中排泄におよぼすプロベネシドの効果のみた。プロベネシド非併用と併用における血中濃度を Table 10 に示した。6例の平均値を Fig. 5 に示した。血中濃度は非併用時は4時間にピーク値1.99 $\mu\text{g/ml}$ を示した。併用時もピーク値は4時間で2.19 $\mu\text{g/ml}$ であった。併用時の方が、若干高い値を示した。薬動学的パラメーターを Table 11 に示

Table 6 Serum concentrations of CFIX after a single 100mg oral dose to 6 male volunteers after light and heavy meal

Meal	Case No.	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )								
		1°	2°	3°	4°	5°	6°	8°	10°	12°
Light	1	0.08	0.34	1.00	1.15	1.70	1.75	1.30	1.07	0.68
	3	0.08	0.24	1.00	1.30	1.50	1.25	0.98	0.84	0.52
	4	0.28	0.60	1.30	1.88	2.07	1.85	1.35	1.05	0.78
	5	0.18	0.52	1.25	1.55	1.35	1.08	0.58	0.37	0.22
	6	—	0.19	0.78	1.22	1.60	2.15	1.30	0.74	0.44
	7	—	0.06	0.18	0.66	0.60	0.62	0.37	0.25	0.15
	Mean $\pm$ S.E.	0.10 $\pm$ 0.04	0.33 $\pm$ 0.08	0.92 $\pm$ 0.17	1.29 $\pm$ 0.17	1.47 $\pm$ 0.20	1.45 $\pm$ 0.23	0.98 $\pm$ 0.17	0.72 $\pm$ 0.14	0.47 $\pm$ 0.10
Heavy	1	—	0.13	0.82	1.22	1.50	1.62	1.15	0.64	0.37
	3	—	0.22	0.68	0.86	0.96	1.12	0.92	0.41	0.27
	4	0.27	0.86	1.25	1.45	1.23	1.55	1.08	0.76	0.50
	5	—	0.05	0.26	0.82	1.35	0.96	0.54	0.52	0.32
	6	—	0.06	0.18	0.48	0.80	1.05	0.96	0.78	0.56
	7	—	0.44	0.68	0.82	0.86	0.86	0.52	0.36	0.19
	Mean $\pm$ S.E.	0.05 $\pm$ 0.05	0.29 $\pm$ 0.13	0.65 $\pm$ 0.16	0.94 $\pm$ 0.14	1.12 $\pm$ 0.12	1.19 $\pm$ 0.13	0.86 $\pm$ 0.11	0.58 $\pm$ 0.07	0.37 $\pm$ 0.06

— : not detectable

Table 7 Pharmacokinetic parameters of CFIX after a single 100mg oral dose to 6 volunteers after light and heavy meals

Meal	Case No.	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{\max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )
Light	1	1.75	6.0	4.28	16.7
	3	1.50	5.0	4.98	14.2
	4	2.07	5.0	4.88	20.0
	5	1.55	4.0	2.65	9.42
	6	2.15	6.0	2.56	13.2
	7	0.66	4.0	2.98	4.50
	Mean*	1.47	5.0	3.76	12.8
Heavy	1	1.62	6.0	2.44	11.4
	3	1.12	6.0	2.26	8.27
	4	1.55	6.0	3.60	14.2
	5	1.35	5.0	4.16	8.36
	6	1.05	6.0	5.14	11.4
	7	0.86	5.0	2.75	7.05
	Mean*	1.19	6.0	3.34	9.88
Statistical analysis**		N.S.	$P < 0.05$	N.S.	N.S.

\* estimated from mean serum concentrations

\*\* Paired t-test

AUC were calculated by linear trapezoidal method with extrapolation to infinity

Table 8 Urinary excretion of CFIX after a single 100mg oral dose to 6 male volunteers after light meal

Meal	Case No.		Urinary excretion ( $\mu\text{g/ml}$ , mg, %)						Total 0 ~ 24°
			0 ~ 2°	2° ~ 4°	4° ~ 6°	6° ~ 8°	8° ~ 12°	12° ~ 24°	
Light	1	$\mu\text{g/ml}$	3.0	14.0	72.0	118	54.0	19.0	31.0
		mg	0.4	3.1	7.2	7.1	7.0	6.2	
		%	0.4	3.1	7.2	7.1	7.0	6.2	
	3	$\mu\text{g/ml}$	1.5	20.0	44.0	90.0	21.5	8.2	22.0
		mg	0.2	2.3	4.4	5.9	4.7	4.5	
		%	0.2	2.3	4.4	5.9	4.7	4.5	
	4	$\mu\text{g/ml}$	4.7	12.5	43.0	46.0	11.2	12.5	31.7
		mg	1.2	5.6	6.5	5.3	7.6	5.6	
		%	1.2	5.6	6.5	5.3	7.6	5.6	
	5	$\mu\text{g/ml}$	11.8	46.0	38.0	16.0	11.2	1.7	24.8
		mg	1.0	4.5	5.1	6.2	7.1	1.0	
		%	1.0	4.5	5.1	6.2	7.1	1.0	
	6	$\mu\text{g/ml}$	1.5	5.6	33.5	11.0	23.0	11.5	34.4
		mg	0.2	1.7	6.4	5.8	11.5	8.7	
		%	0.2	1.7	6.4	5.8	11.5	8.7	
	7	$\mu\text{g/ml}$	1.2	7.2	26.5	43.0	6.8	5.6	10.8
		mg	0.1	0.6	2.0	2.6	3.5	2.0	
		%	0.1	0.6	2.0	2.6	3.5	2.0	
	Mean	$\mu\text{g/ml}$	4.0	17.5	42.8	54.0	21.3	9.8	25.8
		mg	0.5	3.0	5.3	5.5	6.9	4.7	
		%	0.5	3.0	5.3	5.5	6.9	4.7	

した。平均値より求めたパラメーターを非併用時と併用時でみると  $C_{\max}$  は 1.70 と 1.88  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\max}$  は 3.86 と 3.83 時間,  $T_{1/2}$  は 3.35 と 3.46 時間, AUC は 15.8 と 17.6  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$  と両群に有意差は認められなかった。尿中排泄は非併用時を Table 12, 併用時を Table 13 に示した。非併用時の尿中濃度は 4 ~ 6 時間で 62.1  $\mu\text{g/ml}$ , 6 ~ 8 時間で 78.3  $\mu\text{g/ml}$  で, 併用時のそれぞれ 31.1, 36.8  $\mu\text{g/ml}$  に比べて高い値であった。24 時間までの排泄率は, 非併用時で 26.3 ~ 39.0%, 平均 31.7% で, 併用時は 21.1 ~ 29.2%, 平均 26.2% と, 併用時には尿中排泄が有意に制限をうけた。

本試験における臨床検査の成績を Fig. 6 に示した。1 例 S-GPT が異常値を示したが, 再検で正常になり, また  $\gamma$ -GTP も高い傾向を示していることから, 薬剤以外の要因が考えられた。その他は, 全く異常はなかった。血中尿酸値の推移をみたが, プロベネシド非併用時には変化がなく, 併用時に著明に低下していることから, プロベネシドは吸収され, 十分に作用を発揮してい

Fig.3 Mean serum concentrations of CFIX after a single 100mg oral dose after light and heavy meals

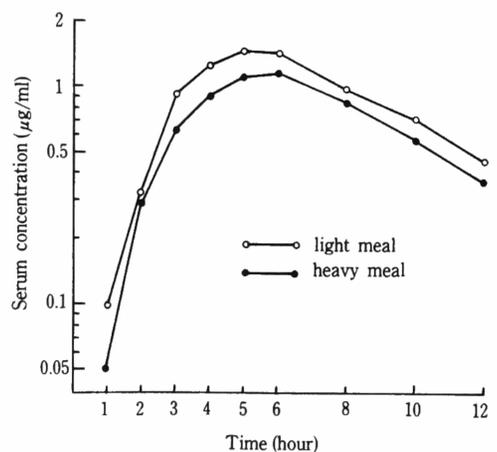


Table 9 Urinary excretion of CFIX after a single 100mg oral dose to 6 male volunteers after heavy meal

Meal	Case No.		Urinary excretion ( $\mu\text{g/ml}$ , mg, %)						Total 0 ~ 24°
			0 ~ 2°	2° ~ 4°	4° ~ 6°	6° ~ 8°	8° ~ 12°	12° ~ 24°	
Heavy	1	$\mu\text{g/ml}$	0.1	6.3	21.0	78.0	56.0	9.5	29.2
		mg	0.1	3.2	5.8	6.2	9.8	4.2	
		%	0.1	3.2	5.8	6.2	9.8	4.2	
	3	$\mu\text{g/ml}$	1.8	22.0	27.5	36.0	58.0	3.8	17.5
		mg	0.2	2.0	3.0	2.2	7.8	2.3	
		%	0.2	2.0	3.0	2.2	7.8	2.3	
	4	$\mu\text{g/ml}$	9.0	29.0	17.5	13.0	15.2	4.6	28.1
		mg	1.4	6.2	4.6	3.1	9.3	3.4	
		%	1.4	6.2	4.6	3.1	9.3	3.4	
	5	$\mu\text{g/ml}$	0.6	12.2	11.0	8.8	3.0	4.8	11.4
		mg	0.1	1.3	2.1	2.5	2.6	2.9	
		%	0.1	1.3	2.1	2.5	2.6	2.9	
	6	$\mu\text{g/ml}$	0.6	1.6	9.2	9.6	9.0	4.8	11.6
		mg	0.1	4.3	2.1	2.4	4.0	2.5	
		%	0.1	4.3	2.1	2.4	4.0	2.5	
	7	$\mu\text{g/ml}$	2.7	25.0	18.0	14.0	7.0	1.4	11.8
		mg	0.4	3.5	2.6	1.6	2.4	1.3	
		%	0.4	3.5	2.6	1.6	2.4	1.3	
	Mean	$\mu\text{g/ml}$	2.5	16.0	17.4	26.6	24.7	4.8	18.3
		mg	0.4	2.8	3.4	3.0	6.0	2.8	
		%	0.4	2.8	3.4	3.0	6.0	2.8	

Table 10 Serum concentrations of CFIX after a single 100mg oral dose without and with 500mg of probenecid orally, 30min before and 4hr after the drug administrations

Drug	Case No.	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )								
		1°	2°	3°	4°	5°	6°	8°	12°	24°
Without probenecid	1	0.42	1.62	2.23	2.50	2.35	1.90	1.15	0.45	0.04
	2	0.23	0.84	1.60	1.64	1.73	1.65	1.08	0.56	0.09
	4	0.22	0.92	1.40	1.73	1.40	1.34	0.82	0.31	0.05
	6	0.61	1.10	1.90	2.70	2.55	2.40	1.75	0.75	0.05
	8	0.32	0.54	1.05	1.45	1.42	1.38	1.05	0.35	0.03
	9	0.72	1.34	1.65	1.90	1.55	1.35	0.82	0.34	0.03
	Mean	0.42	1.06	1.64	1.99	1.83	1.67	1.11	0.46	0.05
	$\pm$ S. E.	$\pm 0.08$	$\pm 0.16$	$\pm 0.17$	$\pm 0.20$	$\pm 0.20$	$\pm 0.17$	$\pm 0.14$	$\pm 0.07$	$\pm 0.01$
With probenecid	1	0.46	1.23	1.45	1.72	1.54	1.51	1.05	0.38	0.03
	2	0.63	1.73	2.12	2.80	2.52	2.43	2.10	0.85	0.15
	4	0.41	1.02	1.46	1.50	1.25	1.23	0.78	0.40	0.03
	6	0.54	1.30	2.48	2.90	2.60	2.38	1.78	0.52	0.05
	8	0.34	1.26	2.18	2.60	2.40	1.90	1.35	0.45	0.04
	9	0.45	0.62	1.46	1.60	1.40	1.35	0.94	0.42	0.04
	Mean	0.47	1.19	1.86	2.19	1.95	1.80	1.33	0.50	0.06
	$\pm$ S. E.	$\pm 0.04$	$\pm 0.15$	$\pm 0.19$	$\pm 0.26$	$\pm 0.25$	$\pm 0.21$	$\pm 0.21$	$\pm 0.07$	$\pm 0.02$

Fig.4 Laboratory findings in 6 healthy volunteers following CFIX 100mg oral dose after light and heavy meal

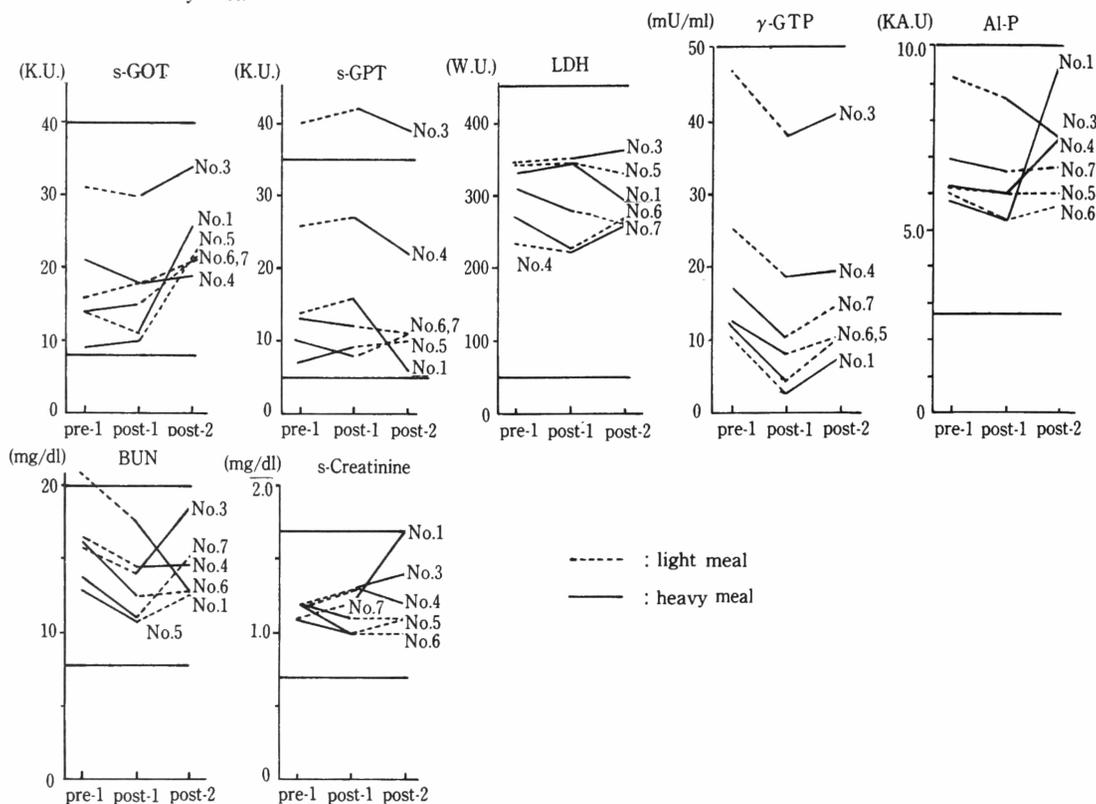


Table 11 Pharmacokinetic parameters of CFIX after a single 100mg oral dose without and with probenecid

Drug	Case No.	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	K <sub>abs</sub> (l/hr)	K <sub>el</sub> (l/hr)	T <sub>1/2abs</sub> (hr)	T <sub>1/2el</sub> (hr)	AUC (μg·hr/ml)	Vd/F** (L/body)	CL/F** (ml/min/body)	Lag-time (hr)
Without probenecid	1	2.28	3.38	0.635	0.219	1.09	3.16	18.2	25.1	91.7	0.82
	2	1.53	4.32	0.439	0.171	1.58	4.05	16.3	35.9	102	0.81
	4	1.38	3.50	0.674	0.184	1.03	3.77	12.3	44.4	136	0.85
	6	2.52	4.45	0.444	0.240	1.56	2.88	21.6	19.2	77.1	1.44
	8	1.40	4.31	0.557	0.223	1.24	3.11	11.6	38.7	144	1.57
	9	1.69	3.13	0.632	0.215	1.10	3.22	13.7	33.9	122	0.54
	Mean	1.70	3.86	0.460	0.207	1.51	3.35	15.8	30.7	106	0.70
With probenecid	1	1.63	3.63	0.473	0.230	1.47	3.01	14.0	31.1	119	0.66
	2	2.49	4.08	0.474	0.165	1.46	4.21	26.5	22.9	62.8	0.67
	4	1.40	3.64	0.488	0.218	1.42	3.18	12.3	37.3	135	0.65
	6	2.84	3.73	0.855	0.217	0.811	3.19	20.8	22.1	80.0	1.59
	8	2.49	3.62	0.901	0.219	0.769	3.16	17.9	25.5	93.2	1.55
	9	1.59	3.93	0.819	0.197	0.846	3.51	12.7	40.0	132	1.64
	Mean	1.88	3.83	0.480	0.200	1.44	3.46	17.6	28.4	94.8	0.70
Statistical analysis*		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

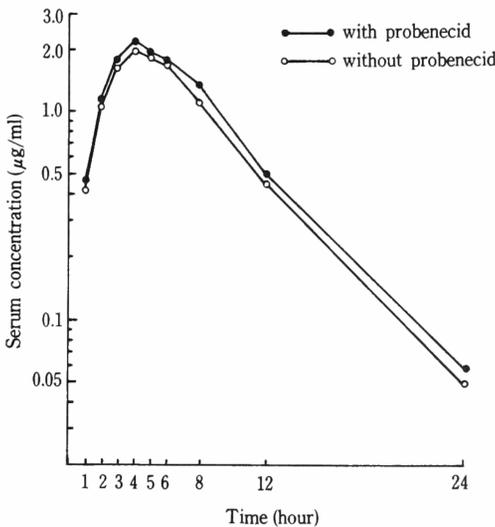
\* Paired t-test

\*\* Fraction of dose absorbed

Table 12 Urinary excretion of CFIX after a single 100mg oral dose without probenecid

Drug	Case No.		Urinary excretion ( $\mu\text{g/ml}$ , mg, %)						Total 0 ~ 24 <sup>o</sup>
			0 ~ 2 <sup>o</sup>	2 <sup>o</sup> ~ 4 <sup>o</sup>	4 <sup>o</sup> ~ 6 <sup>o</sup>	6 <sup>o</sup> ~ 8 <sup>o</sup>	8 <sup>o</sup> ~ 12 <sup>o</sup>	12 <sup>o</sup> ~ 24 <sup>o</sup>	
Without probenecid	1	$\mu\text{g/ml}$	5.7	16.0	96.0	102	11.2	6.4	39.0
		mg	2.0	5.6	9.6	12.8	6.0	3.0	
		%	2.0	5.6	9.6	12.8	6.0	3.0	
	2	$\mu\text{g/ml}$	5.7	41.0	123	165	10.0	14.3	33.7
		mg	0.5	3.7	8.6	9.9	4.5	6.5	
		%	0.5	3.7	8.6	9.9	4.5	6.5	
	4	$\mu\text{g/ml}$	4.9	29.0	15.2	90.0	15.0	8.2	26.3
		mg	0.6	3.5	4.9	9.0	3.8	4.6	
		%	0.6	3.5	4.9	9.0	3.8	4.6	
	6	$\mu\text{g/ml}$	7.0	21.7	38.2	37.0	9.8	7.0	33.9
		mg	1.9	7.1	6.7	4.8	8.0	5.4	
		%	1.9	7.1	6.7	4.8	8.0	5.4	
	8	$\mu\text{g/ml}$	8.8	46.0	62.0	49.0	24.2	7.5	26.8
		mg	1.0	4.4	6.8	4.2	6.8	3.6	
		%	1.0	4.4	6.8	4.2	6.8	3.6	
	9	$\mu\text{g/ml}$	5.2	20.1	37.9	26.7	19.4	4.9	30.5
		mg	4.9	7.7	7.6	3.0	4.1	3.2	
		%	4.9	7.7	7.6	3.0	4.1	3.2	
	Mean	$\mu\text{g/ml}$	6.2	29.0	62.1	78.3	14.9	8.1	31.7
		mg	1.8	5.3	7.4	7.3	5.5	4.4	
		%	1.8	5.3	7.4	7.3	5.5	4.4	

Fig.5 The effect of probenecid on the serum concentration of CFIX



たものと考えられた。

### III. 考 察

Cefixime (CFIX) の体内動態を、より詳細に検討する目的で、9名の健康成人男子 volunteer で3つの試験を行った。各試験の薬動学的パラメーターのまとめを Table 14 に示した。試験 I の空腹時投与の CFIX と CCL の比較では、この両薬剤の体内動態は全く異なるものであった。CCL は  $C_{\text{max}}$  は高いが、 $T_{1/2}$  が短かく、投与量が多いにもかかわらず、AUC は CFIX より小さかった。この成績は、CFIX の投与間隔は、CCL より長くてよい事を示し、かつ、臨床効果を期待できるものであった。CCL は通常 1 日 3 回投与であるので、この成績より、CFIX は 1 日 2 回投与でよいものと考えられ、疾患によっては 1 日 1 回投与の可能性も考えられる。試験 II では CFIX の食事による影響を見たが、軽食と過肉食では、過肉食の方が吸収効率が低下する成績であった。また  $C_{\text{max}}$ 、AUC が小さくなる傾

Table 13 Urinary excretion of CFIX after a single 100mg oral dose with 500mg of probenecid orally, 30min before and 4hr after the drug administration

Drug	Case No.		Urinary excretion ( $\mu\text{g/ml}$ , mg, %)						Total 0 ~ 24°
			0 ~ 2°	2° ~ 4°	4° ~ 6°	6° ~ 8°	8° ~ 12°	12° ~ 24°	
With probenecid	1	$\mu\text{g/ml}$	3.1	18.2	22.0	37.0	34.5	5.4	25.1
		mg	1.9	5.9	5.8	3.3	4.8	3.2	
		%	1.9	5.9	5.8	3.3	4.8	3.2	
	2	$\mu\text{g/ml}$	6.2	34.0	38.0	18.0	17.0	4.0	29.1
		mg	0.8	5.6	7.2	4.3	7.7	3.6	
		%	0.8	5.6	7.2	4.3	7.7	3.6	
	4	$\mu\text{g/ml}$	7.4	15.5	21.5	21.0	13.2	4.7	21.1
		mg	2.0	3.8	5.2	2.6	4.5	3.1	
		%	2.0	3.8	5.2	2.6	4.5	3.1	
	6	$\mu\text{g/ml}$	9.2	11.0	38.3	18.6	5.5	6.8	29.2
		mg	1.0	4.2	8.8	7.3	3.1	4.8	
		%	1.0	4.2	8.8	7.3	3.1	4.8	
	8	$\mu\text{g/ml}$	4.5	13.4	29.5	76.0	6.6	13.4	29.2
		mg	1.1	4.1	6.0	9.1	3.4	5.5	
		%	1.1	4.1	6.0	9.1	3.4	5.5	
	9	$\mu\text{g/ml}$	3.2	16.6	37.0	50.0	12.1	6.4	23.4
		mg	1.0	6.0	4.6	5.0	2.7	4.1	
		%	1.0	6.0	4.6	5.0	2.7	4.1	
	Mean	$\mu\text{g/ml}$	5.6	18.1	31.1	36.8	14.8	6.8	26.2
		mg	1.3	4.9	6.3	5.3	4.4	4.0	
		%	1.3	4.9	6.3	5.3	4.4	4.0	

\* : Comparison of 0~24 hrs urinary recovery(%) with CFIX alone and CFIX plus probenecid combination by the analysis of t-test (\*p<0.05)

向が認められた。空腹時と軽食後をクロスオーバー法でできなかったが、試験ⅠとⅢの空腹時投与の成績よりみて、食事の摂取により  $T_{\max}$  が延び、 $C_{\max}$  が低くなる傾向を示し、吸収が若干悪くなるものと考えられる。尿中排泄を試験Ⅰと試験Ⅱを組み合わせると Fig. 7 に示したが、尿中濃度、尿中排泄率からみても、空腹時の方がより吸収されているものと考えられた。近年、経口セフェム剤のプロドラッグである Cefuroxime axetil が開発されたが、この薬剤は、食後投与が空腹時より吸収がよくなる成績<sup>6)</sup>が出ており、CFIX と異なるものである。CFIX は食事による影響は従来の経口セフェム剤に類似するが<sup>7)</sup>、それらに比べると、その影響は軽度である。試験Ⅲではプロベネシドの効果をみたが、非併用時に比べて、血中濃度は若干高い濃度を示したが、明確な差はなかった。しかし、尿中排泄は24時間の排泄率の t 検定で有意に制限されておりプロベネシドの効果を示

す成績であった。本剤の腎よりの排泄は、糸球体濾過の他に尿細管分泌も考えられた。

以上、3つの試験より得られた CFIX の特長は、 $T_{\max}$  が長く、 $T_{1/2}$  が長いことであり、投与量に比べて AUC が大きいことである。これらの要因は薬剤の特性のためであろうが、本剤は経口投与後の吸収の速度が遅く、また、腎や肝からの排泄も遅いためと考えられる。CFIX の静注投与時の血中濃度<sup>8)</sup>よりみた経口投与の relative bioavailability は53%であった。この成績は、経口投与の50%以上が吸収されるものと考えられる。尿中排泄率は30%以下なので、投与量の20%以上が、胆汁中へ排泄されるものと考えられる。高い胆汁中濃度を示す成績<sup>4)</sup>も報告されており、このことが裏付けされる。

試験ⅡとⅢで CFIX 投与における臨床検査値の変動について検討したが、特別の異常も認められず、本剤の

Table 14 Pharmacokinetic parameters of three studies

Drug	Dose (mg)	Meal	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	K <sub>abs</sub> (1/hr)	K <sub>el</sub> (1/hr)	T <sub>1/2abs</sub> (hr)	T <sub>1/2el</sub> (hr)	AUC (μg·hr/ml)	Vd/F (L/body)	CL/F (ml/min)	Lag-time (hr)
CFIX	100	Fasting	1.6	3.67				2.50	12.1		138	
CCL	250		10.5	(0.06)				0.50	8.18		509	
CFIX	100	Light	1.47	5.0				3.76	12.8			
		Heavy	1.19	6.0				3.34	9.88			
CFIX	100	Fasting	1.70	3.86	0.46	0.21	1.51	3.35	15.8	30.7	106	0.70
CFIX (+ Probenecid)	100 (+500×2)		1.88	3.83	0.48	0.20	1.44	3.46	17.6	28.4	94.8	0.70

Fig.6 Laboratory findings in 6 healthy volunteers following oral use of CFIX with or without oral probenecid

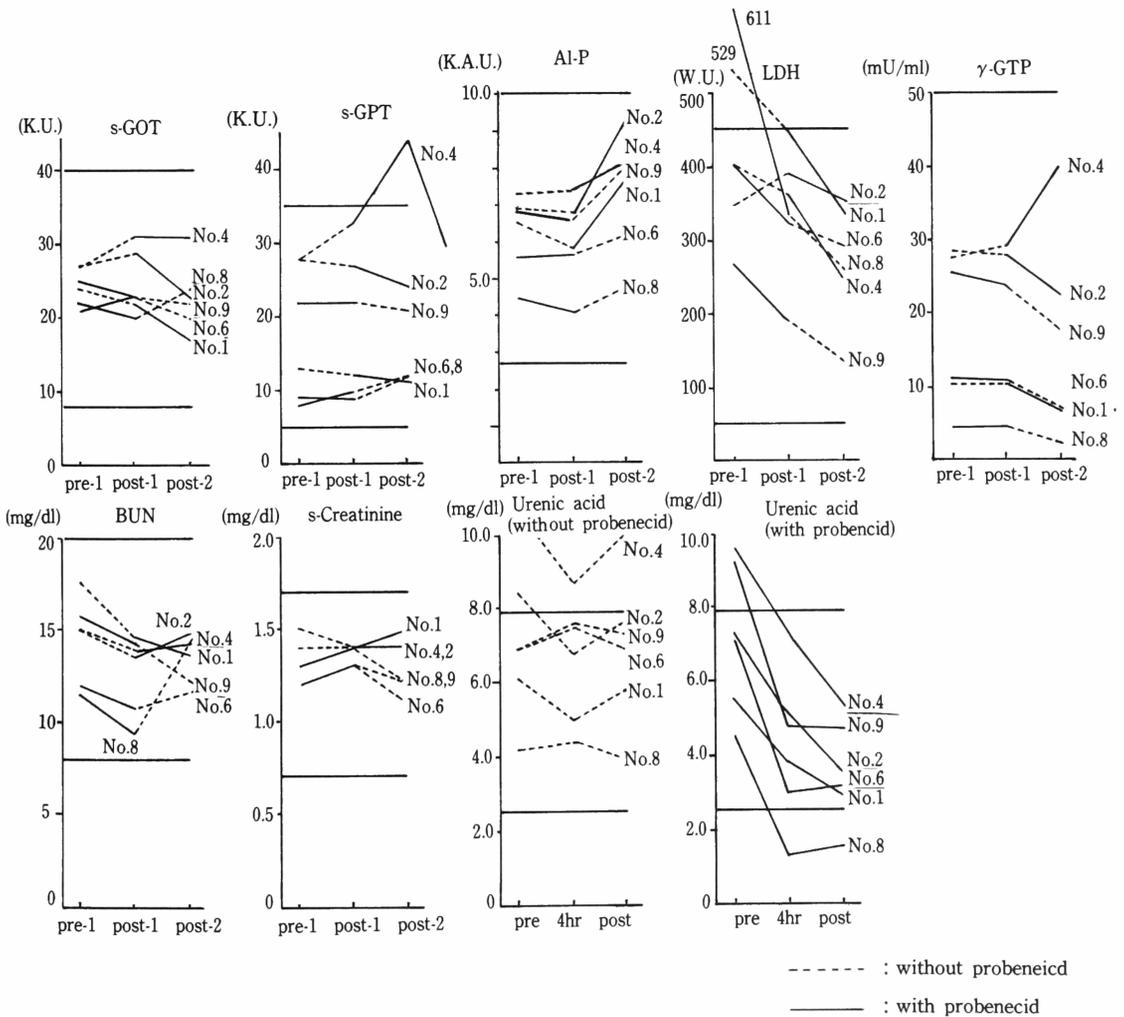
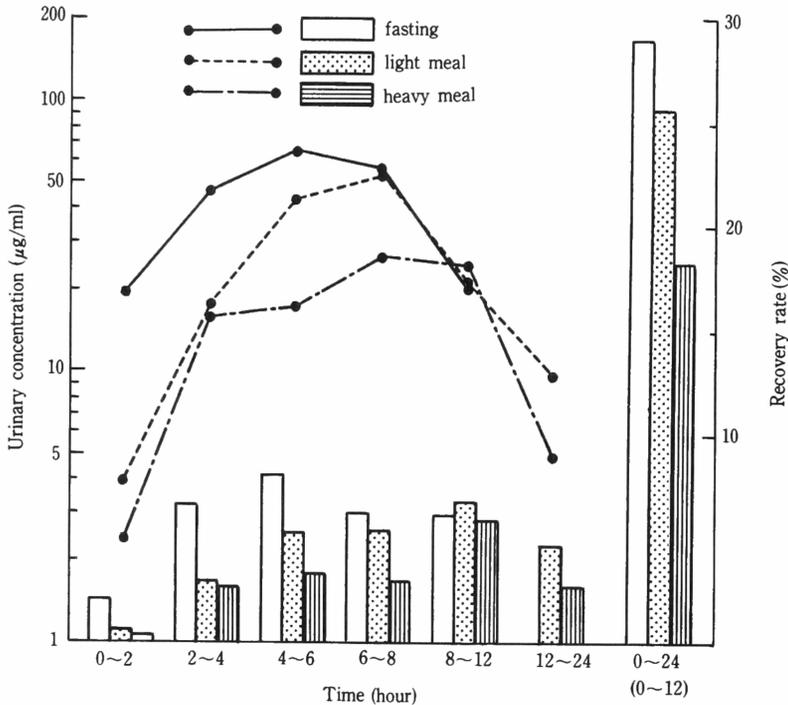


Fig.7 Comparative urinary excretions of CFIX in fasting and non-fasting states



忍容性も確認された。以上 CFIX の体内動態の検討を行ったが、本剤は持続性があり、食事の影響も少なく、抗菌力の強さからみて、1回量100mg~200mgの投与量で、十分な体液内濃度を示し、かつ1日2回投与で十分な臨床効果が期待できる新しい経口セフェム剤である。

## 文 献

- 1) KAMIMURA, T.; H. KOJO, Y. MATSUMOTO, Y. MINE, S. GOTO & S. KUWAHARA: *In vitro* and *in vivo* antibacterial properties of FK027, a new orally active cephem antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 25: 98~104, 1984
- 2) SHIGI, Y.; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO: Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK027. *J. Antibiotics.* 37: 790~796, 1984
- 3) NEU, H. C.; N. CHIN & P. LABTHAVIKUL.

Comparative *in vitro* activity and  $\beta$ -lactamase stability of FR17027, a new orally active cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 26: 174~180, 1984

- 4) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK027. 1984 (横浜)
- 5) NAKASHIMA, M. & K. UENO: Pharmacokinetics and safety of FK027 in healthy volunteers. Title No.265 A. 23rd ICAAC. Nevada, 1983
- 6) WILLIAMS, P. E. D. & S. M. HARDING: The absolute bioavailability of oral Cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food. *J. Antimicrob. Chemother.* 13: 191~196, 1984
- 7) 齋藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 上村裕樹, 小田柿栄之輔, 富沢磨須美, 中山一朗, 木下与四男: Cefaclor 体内動態および臨床効果. *Chemotherapy* 27 (S-7): 175~191, 1979
- 8) NAKASHIMA, M.: Pharmacokinetics of FK027 in healthy volunteers after intravenous injection. *Clin. Pharmacol. Therap.* (in press)

## PHARMACOKINETIC STUDIES ON CEFIXIME

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University

Pharmacokinetic profile of cefixime (CFIX), a new oral cephalosporin, was investigated in the following three studies using 9 healthy male volunteers and results were as follows.

1) Comparative study of CFIX and cefaclor in fasting state : Calculated peak serum concentration ( $C_{max}$ ), time to reach peak serum concentrations ( $T_{max}$ ), serum half-lives in elimination phase ( $T_{1/2}$ ), and area under the curve (AUC) after dosing with CFIX 100mg were  $1.6\mu\text{g/ml}$ , 3.67 hrs, 2.50 hrs and  $12.1\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ . Those after dosing with cefaclor 250mg were  $10.5\mu\text{g/ml}$ , 0.06 hrs, 0.50 hrs and  $8.18\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ , respectively.

2) Comparative study on the influence of food between light and heavy meals :  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , AUC after a single dosing with CFIX 100mg in the volunteers having light or heavy meal were  $1.47\mu\text{g/ml}$ , 5.0 hrs, 3.76 hrs and  $12.8\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  for light meal, and  $1.19\mu\text{g/ml}$ , 6.0 hrs, 3.34 hrs and  $9.88\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  for heavy meal, respectively.

3) Effect of probenecid : The effect of probenecid on the serum concentration of CFIX was rarely observed, but its effect on urinary excretion was found significantly.

From the above results, the pharmacokinetic profile of CFIX is characterized by a long  $T_{max}$  and  $T_{1/2}$  and a relatively low urinary excretion rate. The absorption of CFIX is somewhat restricted by the food, especially by the heavy meal. There were the effect of probenecid on the urinary excretion of CFIX in human body.

In addition, no abnormal findings on laboratory tests or subjective symptoms were observed in volunteers throughout the studies.