

Cefixime (CFIX) にかんする臨床的研究

加地正伸・斎藤 篤・嶋田甚五郎・柴 孝也
 山路武久・北條敏夫・宮原 正
 東京慈恵会医科大学第二内科

上田 泰
 東京慈恵会医科大学

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生剤の Cefixime (CFIX) について基礎的・臨床的検討を行い以下の成績を得た。

健康成人男子に本剤100mgを1回内服させたときの最高血中濃度は4時間後に得られ、その値は1.17 $\mu\text{g/ml}$ であり、血中半減期は3.76時間を示した。また本剤の24時間尿中回収率は25.6%であった。一方、cross over法により持続性 Cephalexin 500mgを1回内服させたときの最高血中濃度は4時間後に得られ、その値は4.91 $\mu\text{g/ml}$ であり、血中半減期は1.86時間を示した。また24時間尿中回収率は85.4%であった。

本剤を内科領域の諸感染症10例に1日100~400mgを1例を除き分2で、4~14日間使用し、著効1例、有効5例、無効2例、判定不能2例の成績を得た。また検出し得た起因菌は全例について除菌された。

副作用および臨床検査値異常としては、食思不振、軟便を各1例づつ認めたが、本剤との直接の関連は不明であった。

Cefixime (CFIX) は1982年に藤沢薬品中央研究所が開発した経口用セファロスポリン系抗生剤である。本剤は既存の同系剤にくらべて、各種 β -lactamase に安定で、グラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、とくにグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示すとされている^{1,2)}。

われわれは、CFIX にかんする吸収・排泄について基礎的検討を行うとともに、内科領域の諸感染症に対する本剤の臨床評価を試みたので、それらの成績を以下に報告する。

I. 血中濃度ならびに尿中排泄

1. 対象ならびに測定方法

CFIX 100mg カプセルおよび持続性 Cephalexin 顆粒 (L-CEX) 500mg を軽食30分後にそれぞれ1回内服させた際の血中濃度ならびに尿中排泄を、健康成人男子志願者6名 (Table 1) を対象とした cross over 法により測定した。

血中濃度は各剤内服後1, 3, 4, 5, 6, 8, 12時間後に採血して測定に供した。同時に内服後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24時間尿について、それぞれ尿中濃度を測定し、これに各時間帯の尿量を乗じて尿中排泄量を求め、使用量との比から尿中回収

率を算出した。各濃度測定は、CFIX には *E. coli* ATCC 39188株、CEX には *B. subtilis* ATCC 6633株を検定菌とした寒天平板拡散法 (カップ法) により測定した。標準液は、血中濃度測定の際にはヒト新鮮血清、尿中濃度測定には1/15M リン酸緩衝液 (pH7.0) を用いた。

Pharmacokinetic parameters の算出には、CFIX は血中濃度の測定値を、吸収に lag-time のある1次速度の one-compartment model にあてはめた。L-CEX については血中濃度曲線が one-compartment model で解析できなかったため、実測値より最高血中濃度 (C_{\max}) およびその時間 (T_{\max}) を、また末端相の6~12時間の消失速度 (K_{el}) よりみかけの血中半減期 ($T_{1/2}$) をそれぞれ算出した。血中濃度曲線下面積 (AUC) については CFIX および L-CEX とも台形法にて算出した。

2. 成績

健康成人男子6名を対象に行なった軽食30分後 CFIX 100mg ならびに L-CEX 500mg 内服時の血中濃度推移は Table 2, Fig. 1 に示すとおりである。

CFIX 100mg 内服時には、内服後1時間で0.21 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間で0.87 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間で最高値1.17 $\mu\text{g/ml}$

Table 1 Profile of healthy male volunteers

Name	Age (years)	Body length (cm)	Body weight (kg)	Creatinine clearance(ml/min)
S. I.	20	166.1	60.4	137.4
M. Y.	21	165.6	65.0	142.8
K. M.	21	170.0	67.3	98.9
M. A.	19	171.8	67.9	121.7
H. S.	20	170.4	60.1	118.2
N. H.	20	169.6	65.1	169.1
Mean±S.D.	20.2±0.8	168.9±2.5	64.3±3.3	131.4±24.1

Table 2 Serum levels of CFIX and L-CEX (cross-over method)

Drug and dose	Case	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)						
		Time after administration (hr)						
		1	3	4	5	6	8	12
CFIX 100mg	S. I.	—	0.43	1.02	1.30	1.25	0.99	0.32
	M. Y.	—	0.75	1.07	1.20	1.00	0.65	0.39
	K. M.	0.32	1.27	1.28	1.03	1.01	0.59	0.34
	M. A.	—	0.73	1.83	0.96	0.78	0.51	0.35
	H. S.	—	0.87	0.91	1.12	1.03	0.60	0.38
	N. H.	0.93	1.14	0.93	0.90	0.72	0.41	0.24
	Mean±S.D.	0.21±0.38	0.87±0.30	1.17±0.35	1.09±0.15	0.97±0.19	0.63±0.20	0.34±0.05
L-CEX 500mg	S. I.	1.87	4.08	4.31	5.62	3.61	2.62	0.28
	M. Y.	3.82	4.37	4.23	4.84	4.56	1.10	0.52
	K. M.	4.00	4.37	6.20	6.32	3.72	0.59	0.21
	M. A.	3.17	3.32	4.23	2.60	1.48	0.62	0.27
	H. S.	2.65	2.30	6.00	4.40	5.18	0.65	—
	N. H.	2.38	3.90	4.50	5.60	3.98	0.96	0.26
	Mean±S.D.	2.98±0.83	3.72±0.80	4.91±0.93	4.90±1.31	3.76±1.26	1.09±0.78	0.26±0.17

に達し、以後は漸減して12時間後には $0.34\mu\text{g/ml}$ となった。一方、L-CEX 500mg内服時には1時間後に $2.98\mu\text{g/ml}$ 、3時間後で $3.72\mu\text{g/ml}$ 、4時間後で最高値 $4.91\mu\text{g/ml}$ に達し、5時間後までほぼ同濃度の $4.90\mu\text{g/ml}$ を維持し、以後は漸減して12時間後には $0.26\mu\text{g/ml}$ となった。

以上の測定値から求めた薬動学的定数はTable 3のとおりである。CFIXの C_{\max} は1.22 (1.02~1.33)

$\mu\text{g/ml}$ 、 T_{\max} は3.66 (1.98~5.19) 時間、 $T_{1/2}$ は3.76 (2.11~4.35) 時間であり、AUCは7.87 (7.29~8.66) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。一方、L-CEXの C_{\max} は5.44 (4.23~6.00) $\mu\text{g/ml}$ 、(T_{\max})は4.67 (4.00~5.00) 時間、 $T_{1/2}$ は1.86 (1.55~2.55) 時間であり、AUCは28.02 (19.60~31.76) $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

CFIX 100mgならびにL-CEX 500mgを内服したときの各尿中濃度、尿中排泄量ならびに尿中回収率はTa-

Fig.1 Serum levels of CFIX and L-CEX (cross-over method)

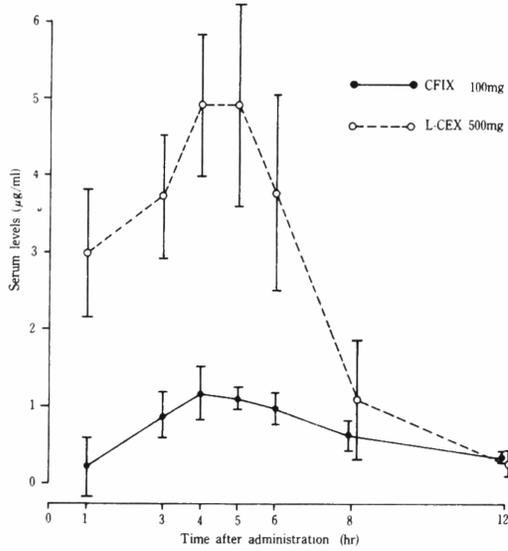
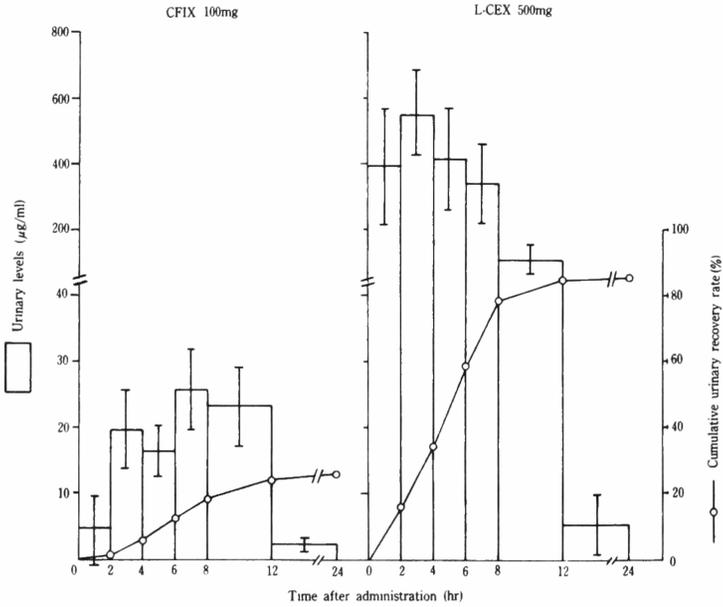


Fig.2 Urinary excretion of CFIX and L-CEX (cross-over method)



ble 4, 5, Fig. 2 のとおりである。各時間帯尿のいずれにおいても、CFIX の尿中濃度は L-CEX のそれよりも低値をとり、内服後24時間までの累積尿中回収率も CFIX 100mg で 25.6% と L-CEX 500mg の 85.4% より低値を示した。

II. 臨床成績

1. 対象

本臨床試験の同意が得られた内科領域の諸感染症10例(呼吸器感染症として肺炎3例, 急性気管支炎, 慢性気管支炎, 気管支拡張症時二次感染各1例, 尿路感染症として急性膀胱炎3例, 慢性膀胱炎1例)にCFIXを臨床使用した。年齢分布は24~70才(平均46.2才), 性別は男子3例, 女子7例である。本研究は昭和58年2月より, 昭和59年4月までの間に実施された。

2. 使用方法ならびに使用期間

本剤の1日使用量は100~400mgであり, 1カプセル中CFIX 50mgまたは100mgを含有するカプセル剤を使用し, 9例を分2, 1例を分3で食後に内服させた。使用期間は4~14日間, 使用総量は0.4~4.0gである。なお, 効果判定に影響する他の抗菌剤は併用しなかった。

3. 臨床効果判定基準

臨床効果の判定は, 本剤使用開始後3日以内に自・他覚所見の改善を認めたものを著効, 7日以内のものを有効とし, それ以上の日数を要しながらも改善が認められたものをやや有効, まったく認められないか, または悪化したものを無効とした。

4. 成績

1) 臨床効果ならびに細菌学的効果

各症例におけるCFIXの臨床効果ならびに細菌学的効果はTable 6, 7に示すとおりである。

呼吸器感染症では臨床効果判定不能の1例を除き肺炎2例, 慢性気管支炎1例が有効であり, 急性気管支炎および気管支拡張症の二次感染各1例が無効であった。原因菌の推定し得た症例は肺炎の *S. pneumoniae* (症例1) 1例のみで, 本菌はCFIX 1日400mg, 10日間の使用で除菌された。

尿路感染症では急性膀胱炎3例は, 1例著効, 2例有効であり, 慢性膀胱炎1例は無症候性のため, 臨床効果の判定を保留した。原因菌別にみた細菌学的効果は, 分離された *E. coli* 4株, *P. mirabilis* 1株はすべてが除菌された。

Table 3 Pharmacokinetic parameters of CFIX and L-CEX (cross-over method)

Drug and dose	Case	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (hr)	K _{el} (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0~12} ^{*3} (μg·hr/ml)
CFIX* ¹ 100mg	S. I.	1.28	5.19	0.329	2.11	8.45
	M. Y.	1.13	4.28	0.160	4.33	7.63
	K. M.	1.31	2.90	0.172	4.03	8.66
	M. A.	1.33	3.35	0.177	3.92	7.29
	H. S.	1.02	4.26	0.159	4.35	7.44
	N. H.	1.25	1.98	0.183	3.79	7.73
	Mean±S.D.	1.22±0.12	3.66±1.15	0.197±0.066	3.76±0.84	7.87±0.56
L-CEX* ² 500mg	S. I.	5.62	5.00	0.444	1.56	31.76
	M. Y.	4.84	5.00	0.336	2.06	30.63
	K. M.	6.32	5.00	0.447	1.55	30.85
	M. A.	4.23	4.00	0.272	2.55	19.60
	H. S.	6.00	4.00	—	—	27.55
	N. H.	5.60	5.00	0.438	1.58	27.70
	Mean±S.D.	5.44±0.77	4.67±0.52	0.387±0.079	1.86±0.44	28.02±4.47

*1: Pharmacokinetic parameters of CFIX was calculated by one-compartment open model.

*2: Pharmacokinetic parameters of L-CEX was calculated by model independent method.

*3: Calculated by the linear trapezoidal method.

—: not calculated

2) 副作用

今回検討した10例では、食思不振(症例4)、軟便(症例5)を各1例に認めた以外自・他覚症状は認められなかった。また、本剤使用前後の臨床検査成績はTable 8のとおりで、とくに本剤によると思われる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

III. 考 察

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品中央研究所で開発された経口用のセファロスポリン系抗生剤である。

今回、われわれはCFIXの吸収、排泄ならびに臨床効果について諸種検討を加えたので、以下それらの成績をもとに若干の考察を試みる。

1. 吸収・排泄

健康成人にCFIX 100mgを軽食30分後に1回内服させた際の血中濃度は、内服1時間後に0.21 μ g/mlの濃度を示し、以後漸増して内服4時間後に最高値1.17 μ g/mlを示し、以後は時間の経過とともに漸減して12時間

後には0.34 μ g/mlに低下した。一方、L-CEX500mgを軽食30分後1回内服させた際の血中濃度は、内服1時間後に2.98 μ g/mlを示し、以後血中濃度はゆるやかに上昇して内服4~5時間では最高値4.91~4.90 μ g/mlとなり、全体としては緩徐にピークに達する血中濃度推移をとった。

薬動学的定数については、CFIX 100mg内服時では C_{max} 1.22 μ g/ml, T_{max} 3.66時間, $T_{1/2}$ 3.76時間, AUC 7.87 μ g \cdot hr/mlであった。また、L-CEX500mg内服時では C_{max} 5.44 μ g/ml, T_{max} 4.67時間, AUC 28.02 μ g \cdot hr/mlであった。われわれの検討ではL-CEXの500mgに対し、CFIXは100mgと比較的少量を経口使用したが、CFIXのAUCに明らかなdose responseがみられるとの報告もみられ^{1,3)}、必要に応じて増量使用することにより、さらに臨床効果を高めることが期待できる。また本剤100mg内服時のAUC7.87 μ g \cdot hr/mlはCefadroxil 250mgのAUC24.16 μ g \cdot hr/mlよりは劣るものの、Cefaclor 250mgのAUC8.18

Table 4 Urinary excretion of CFIX after a single oral administration (cross-over method)

Case	Item	Time after administration (hr)						
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	0~24
S.I.	Concentration(μ g/ml)	0.83	15.56	12.72	27.48	21.04	2.12	
	Recovery (mg)	0.16	4.98	6.55	8.93	5.26	2.13	28.01
	Recovery rate (%)	0.16	4.98	6.55	8.93	5.26	2.13	28.01
M.Y.	Concentration(μ g/ml)	3.23	21.20	11.82	30.20	32.80	3.91	
	Recovery (mg)	0.32	4.03	6.50	4.59	5.08	2.93	23.45
	Recovery rate (%)	0.32	4.03	6.50	4.59	5.08	2.93	23.45
K.M.	Concentration(μ g/ml)	8.30	25.32	18.68	24.32	16.74	3.12	
	Recovery (mg)	1.41	6.08	7.29	7.78	6.53	2.93	32.02
	Recovery rate (%)	1.41	6.08	7.29	7.78	6.53	2.93	32.02
M.A.	Concentration(μ g/ml)	3.12	19.30	14.46	23.20	27.60	0.92	
	Recovery (mg)	0.36	3.47	6.65	5.34	7.18	0.93	23.93
	Recovery rate (%)	0.36	3.47	6.65	5.34	7.18	0.93	23.93
H.S.	Concentration(μ g/ml)	0.20	10.24	21.20	15.80	21.28	0.86	
	Recovery (mg)	0.07	2.76	8.27	6.32	4.89	1.54	23.85
	Recovery rate (%)	0.07	2.76	8.27	6.32	4.89	1.54	23.85
N.H.	Concentration(μ g/ml)	12.60	25.80	18.84	33.20	18.80	2.43	
	Recovery (mg)	2.96	5.81	4.24	4.15	3.38	1.87	22.41
	Recovery rate (%)	2.96	5.81	4.24	4.15	3.38	1.87	22.41
Mean \pm S.D.	Concentration(μ g/ml)	4.71 \pm 4.80	19.57 \pm 5.96	16.29 \pm 3.81	25.70 \pm 6.10	23.04 \pm 6.01	2.23 \pm 1.20	
	Recovery (mg)	0.88 \pm 1.13	4.52 \pm 1.32	6.58 \pm 1.33	6.19 \pm 1.87	5.39 \pm 1.33	2.06 \pm 0.79	25.61 \pm 3.68
	Recovery rate (%)	0.88 \pm 1.13	4.52 \pm 1.32	6.58 \pm 1.33	6.19 \pm 1.87	5.39 \pm 1.33	2.06 \pm 0.79	25.61 \pm 3.68

Table 6 Therapeutic results with CFIX

No.	Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Isolated organisms	CFIX			Response
					Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical
1	S.N.	51 F	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	200×2	10	4.0	Good
2	S.E.	70 M	Pneumonia	N. F.	200×2	7	2.8	Good
3	M.U.	58 M	Pneumonia	N. F.	100×2	7	1.4	Inevaluable
4	A.I.	30 F	Acute bronchitis	N. F.	50×2	4	0.4	Poor
5	C.N.	59 F	Chronic bronchitis	N. F.	100×2	14	2.8	Good
6	M.M.	33 M	Bronchiectasis with infection	N. F.	100×2	7	1.4	Poor
7	M.S.	44 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	100×3	7	2.1	Excellent
8	Y.F.	26 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	50×2	5	0.5	Good
9	H.K.	24 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	100×2	6	1.2	Good
10	S.K.	67 F	Chronic cystitis (asymptomatic)	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	50×2	7	0.7	Inevaluable

Table 7 Summary of clinical response to CFIX

Clinical diagnosis		No. of case	Clinical response					Rate of efficacy
			Excellent	Good	Fair	Poor	Inevaluable	
RTI	Pneumonia	3		2			1	2/2
	Acute bronchitis	1				1		0/1
	Chronic bronchitis	1		1				1/1
	Bronchiectasis with infection	1				1		0/1
UTI	Acute cystitis	3	1	2				3/3
	Chronic cystitis (asymptomatic)	1				1		0/0

Bacteriological	Side effect	Remarks
Eradicated	—	
Inevaluable	—	Aortic aneurysm Bronchiectasis
Inevaluable	—	Pulmonary tbc or tumor suspected
Inevaluable	Anorexia	
Inevaluable	Soft stool	
Inevaluable	—	
Eradicated	—	

coli 4 株, *P. mirabilis* 1 株はすべてが除菌され, 本剤のすぐれた抗菌力を反映しているものと考えられた。

副作用としては, 症例 4 において本剤使用 5 日目より食思不振が出現し, Josamycin (JM) 1.2g/day に変更したが食思不振は継続し, JM 中止 2 日後 (本剤中止 8 日後) に症状は消失した。本剤との関係は不明であった。また症例 5 では本剤使用 3 日目より軟便が出現し, 本剤との関係を疑ったが計 14 日間にわたって使用を継続し, 終了 3 日目で軟便は消失した。

CFIX 使用前後での臨床検査の異常変動は全例において認められなかった。

以上の諸検討成績から, CFIX は 1 日 2 回の投与で使用でき, 尿路感染症のみならず, 呼吸器感染症にも有用性の高い経口用セファロsporin 系抗生剤であると考えられる。

文 献

- 1) 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)
- 2) NEU, H.C. ; N. CHIN & P. LABTHAVIKUL : Comparative *in vitro* activity and β -lactamase stability of FR17027, a new orally active cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 26 : 174~180, 1984
- 3) SHIMADA, K. : T. YOKOTA, A. SAITO, J. SHIMADA & J. KUMAZAWA : Antibacterial activity and tissue levels of FK027, a new generation oral cephalosporin. 24th International Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy, 1984

Table 8 Laboratory data before and after CFIX administration

No.	Case		RBC	Hb	Platelet	GOT	GPT	Al-P	BUN	S-Cr.
			($\times 10^4$ /mm ³)	(g/dl)	($\times 10^4$ /mm ³)	(mU/ml)	(mU/ml)	(BLu/l)	(mg/dl)	(mg/dl)
1	S. N.	B	440	12.6	40.5	15	14	1.7	9	0.9
		A	453	12.8	35.6	18	8	1.6	16	0.5
2	S. E.	B	410	12.3	31.0	16	5	1.9	14	1.0
		A	392	11.6	41.7	18	7	1.9	11	1.0
3	M. U.	B	492	14.1	24.8	73	67			
		A	443	12.7	36.4	27	33	10.7	12	0.9
4	A. I.	B	476	15.1	24.6	7	2	1.4	12	0.7
		A	463	14.5	27.9	8	2	1.5	9	0.6
5	C. N.	B	400	10.7	23.2	16	7	2.1	17	0.7
		A	403	10.7	24.0	21	9	2.8	13	0.8

Table 8 (Continued)

No.	Case		RBC	Hb	Platelet	GOT	GPT	Al-P	BUN	S-Cr.
			($\times 10^4$ /mm ³)	(g/dl)	($\times 10^4$ /mm ³)	(mU/ml)	(mU/ml)	(BLu/l)	(mg/dl)	(mg/dl)
6	M. M.	B	490	15.2	23.9	15	5	2.0	18	1.0
		A	503	15.6	29.1	17	6	2.0	16	0.8
7	M. S.	B	441	13.3	28.4	13	7	1.4	13	0.4
		A	430	12.9	31.9	16	11	1.4	13	0.5
8	Y. F.	B				15	7	1.1	12	0.8
		A	359	11.7	23.6	15	8	1.0	10	0.6
9	H. K.	B	413	13.0	24.9				13	0.5
		A	412	13.0	24.9	12	5	1.0	14	0.5
10	S. K.	B	492	15.0	20.8	28	32	3.0	17	0.8
		A	457	15.0	35.2	24	28	2.5	19	0.6

B : Before, A : After

CLINICAL STUDIES ON CEFIXIME

MASANOBU KAJI, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA,
 KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI,
 TOSHIO HOHJO and TADASHI MIYAHARA
 The Second Department of Internal Medicine,
 Jikei University School of Medicine

YASUSHI UEDA
 Jikei University School of Medicine

Fundamental and clinical studies on cefixime (CFIX), a new orally cephalosporin antibiotic, were performed and the following results were obtained.

CFIX and long active cephalixin (L-CEX) were orally administered to healthy adult male volunteers at a dose of 100mg and 500mg respectively. On CFIX the maximum serum concentration of 1.17 μ g/ml was reached at 4 hours after administration. The serum half life ($T_{1/2}$) of CFIX was 3.76 hours. The 24-hr urinary recovery was 25.6%. On the other hand the maximum serum concentration of L-CEX reached 4.91 μ g/ml at 4 hours. $T_{1/2}$ of L-CEX was 1.86 hours. The 24-hr urinary recovery was 85.4%.

CFIX was administered to 10 patients with various infections in the field of internal medicine in daily dose of 100~400mg for 4~14 days.

The clinical result was "excellent" in 1, "good" in 5, "poor" in 2 and "inevaluable" in 2 patients. All six bacterial strains detected were eradicated.

Anorexia and soft stool were noted in one case each and no abnormal laboratory findings were noted.

From these results, it is concluded that CFIX is an useful cephalosporin antibiotic for the treatment of infections in the field of internal medicine.