

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床第一相試験

小山 優・中川 圭一

東京共済病院内科

武田 憲三・年光 芳信

新日本実業(株)東京研究所

健康成人男子延 29 名に Cefuroxime (CXM) の prodrug である Cefuroxime axetil (CXM-AX) を単回あるいは連続投与し、臨床第一相試験としてその安全性および吸収、排泄に関する検討を行った。

1. 250 mg および 500 mg を単回あるいは連続投与時の血漿中濃度あるいは尿中濃度は空腹時よりも食後投与の方が高い値を示した。
2. 250 mg 単回投与時の最高血漿中濃度は投与後 2 時間にあり、食後 30 分で 3.74 $\mu\text{g/ml}$ 、空腹時 3.00 $\mu\text{g/ml}$ であり、その半減期はいずれも 0.9 時間であった。
3. 500 mg 単回投与時の最高血漿中濃度は投与後 2~2.5 時間で、食後 30 分投与では 6.41 $\mu\text{g/ml}$ 、空腹時では 4.64 $\mu\text{g/ml}$ であり、250 mg 投与群との間に明確な用量依存性がみられた。
4. 0~6 時間の尿中回収率は 250 mg および 500 mg 単回投与のいずれでも食後 30 分投与が 45~51%、空腹時投与が 32~37% であった。
5. 500 mg 投与を 250 mg 2 錠と 500 mg 1 錠投与による bioequivalency を検討したが、血漿中濃度ならびに尿中回収率ともに両者の値は同等であった。
6. 250 mg 1 日 3 回、46 回連続投与による蓄積傾向は認められなかった。この連続投与試験において検討した糞中 CXM あるいは CXM-AX の濃度は測定限界以下であった。また、血漿中および尿中には CXM-AX 自身はもとより、CXM 以外の活性代謝物は認められなかった。
7. 忍容性の検討では連続投与時に一過性の軽度腹部膨満感がみられ、また、軽度の GOT、GPT、Al-P の上昇が単回あるいは連続投与時にみられたが、その他の自覚的症状、理学的検査、一般血液検査、血清生化学的検査、尿検査等において本剤に起因すると考えられる異常は認められなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社で開発された新しい経口用 Cephalosporin 剤で、既に注射用 Cephalosporin 剤として市販されている Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester で、このエステル化により経口吸収が可能となった。

なお、CXM-AX はそれ自体にほとんど抗菌作用はないが、経口投与された CXM-AX は腸管壁内で脱エステル化されて CXM として吸収され抗菌作用を発揮する。

CXM の抗菌作用については既に数多くの報告があるが¹⁻⁹⁾、本剤は β -lactamase に安定であるので、その抗菌スペクトルは従来の経口用 Cephalosporin 剤より広く、これまで効果の期待できなかった *Citrobacter*、*Proteus*、*Enterobacter* にも抗菌作用を示す。

今回、われわれは国内における臨床治験の一段階として各種毒性試験において本剤の安全性を確認したうえ

で、本剤の健康成人男子志願者に対する忍容性と体内動態について検討した。

I. 試験方法

1. 被験者

被験者は Table 1 に示した健康成人男子延 29 名で、平均年齢は 30 歳 (25~56 歳)、平均身長は 173 cm (161~183 cm)、平均体重 62 kg (52~75 kg) であった。

これら被験者には試験に先立ち、試験の目的内容などについて十分な説明を行い、さらに 1 週間前のスクリーニング試験で正常と判断されたものに限定し、文書による同意を得て参加して貰った。

なお、検討期間は昭和 58 年 11 月~昭和 59 年 3 月であった。

2. 投与量、投与方法

Table 1 に示したように被験者を 5 群に分け、CXM-AX の吸収、排泄に対する用量依存性、食事の影響、蓄

Table 1 Dose of CXM-AX and Volunteers

Group	Administration	Volunteers				
		No.	Name	Age (year)	Height (cm)	Weight (kg)
I	Single dose 250 and 500mg 30mins after meal and in fasting (Cross over method) (6 Volunteers)	1	K.S.	30	168	63
		2	Y.A.	26	174	55
		3	M.N.	33	167	54
		4	K.O.	33	183	62
		5	H.T.	27	167	69
		6	Y.O.	28	169	56
II	Single dose 500mg 1 tab. and 250mg 2 tabs 30mins after meal and in fasting (Cross over method) (6 Volunteers)	7	K.S.	30	168	63
		8	K.A.	31	183	64
		9	M.N.	33	167	54
		10	Y.A.	27	174	56
		11	K.K.	25	171	61
		12	H.N.	25	179	75
III	Single dose 250mg 2, 1hrs before meal and 0, 1, 2hrs after meal (Cross over method) (Urinary recovery) (7 Volunteers)	13	K.O.	56	161	62
		14	N.M.	38	171	68
		15	M.K.	30	174	69
		16	K.S.	30	168	63
		17	M.K.	28	182	60
		18	S.T.	25	163	60
		19	H.N.	25	179	75
IV	Multiple dose 250mg 3 times/day×15 days +1 time 30mins after meal (total 46 repeated doses) (5 Volunteers)	20	H.N.	25	179	75
		21	S.Y.	32	172	63
		22	K.A.	31	183	64
		23	H.K.	26	167	52
		24	K.Y.	30	168	60
V	Multiple dose 3 times/day ×15 days+1 time in fasting (total 46 repeated doses) (5 Volunteers)	25	K.A.	31	183	64
		26	H.K.	26	167	52
		27	M.N.	33	167	54
		28	K.O.	33	183	62
		29	S.Y.	32	172	63
Mean ±S.E.			30.3 ±1.11	172.8 ±1.24	62.0 ±1.21	

積性、忍容性を1回 250 mg あるいは 500 mg 投与により検討した。

すなわち、Group I では6例について CXM 250 mg および 500 mg を cross over 法により、空腹時あるいは食後 30 分に1回投与し、用量依存性および食事の影響を検討したが 500 mg 食後 30 分投与の2例では血漿中および尿中濃度において低吸収率がみられたので、試験

から除外し、平均値は4例について検討した。Group II は 500 mg 投与の場合、250 mg 2錠投与と 500 mg 1錠投与の異同について検討するため6例について cross over 法により食後 30 分あるいは空腹時に1回投与した。Group III は尿中回収率の検討であるが、食事の影響を検討するため、7例について cross over 法により CXM-AX 250 mg 錠を食前 2 時間および食前 1 時間、食

Table 2 Examination items

Skin reaction test (Scratch test)	Only for screening test
Subjective and objective symptoms	Clinical symptoms (allergy, gastrointestinal disorder, etc.)
Physical exams	Blood pressure, pulse, body temperature, ECG
Haematology	WBC, RBC, Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, Platelet, Reticulocyte, differential WBC, Prothrombin time(PTT), Active thromboplastin time(APTT), direct and indirect Coombs' test
Serumbiochemistry	Glucose, total protein, A/G ratio, total cholesterol, triglyceride, total bilirubin, s-GOT, s-GPT, γ -GTP, Al-P, LDH, LAP, BUN, creatinin, Na, K, Cl, Ca, amylase
Urology	Appearance(color, turbidity), qualitative tests (pH, protein, Glucose, acetone, occultblood, urobilinogen), Urinary specific gravity, Urinary sediment

Fig. 1 Schedule for examination (single administration)

Item	Time	Administration											
		Pre.	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12	hr. 24
Drug tolerance	Physical exams.	○				△			○	△			○
	Haematology	○											○
	Serum-biochemistry	○				○			○	▲			○
	Urinalysis	○									○		○
Pharmacokinetics	Plasma level	○	○	●	○	●	○	●	●	○			
	Urinary level	●	—	—	—	●	—	—	●	—	—	○	○

△ : Electrocardiogram was not examined ▲ : Glucose was not examined
 ◎ : Including Bioequivalency(Group II) test
 ● : Including effect of meal on laboratory data(Group III) and Bioequivalency(Group II)

事直後、食後1時間および食後2時間に1回投与した。

Group IV, V は連続投与群で、それぞれ5例について250 mg を1日3回、46回食後30分あるいは空腹時に連続投与したが、食後30分投与では投与8日目に1例、投与16日目に2例の低吸収例がみられたので、平均値は3例について算出した。

投与方法は CXM-AX を約120~150 ml の水と共に投与し、その後の飲水量については特に限定しなかった。また、単回の空腹時投与では投与前日の夕食後から投与までの間絶食とし、また、連続投与の空腹時は食前2時間とした。

なお、被験薬剤は日本グラクソ(株)製造の CXM-AX 250 mg 錠 (Lot No. 33022) および 500 mg 錠 (Lot

No. 33290) を用いた。

3. 検査項目およびスケジュール

忍容性試験は Group I の単回投与および Group IV, V の連続投与試験で Table 2 の検査項目について検討した。また、試験スケジュールは単回投与群について Fig. 1 に、連続投与については Fig. 2 に示した。なお、単回投与の Group II および III については薬物動態のみを検討した。

4. 血漿中および尿中 CXM 濃度の測定

CXM の血漿中および尿中濃度は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法 (bioassay) および Table 3 に示した条件による高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。

Fig. 2 Schedule for examination in multiple administration (Group IV, V)

Item	Time	1st day					3rd day			5th day			16th day							After final administration					
		Pre.	Ad.		hr.		Pre.	Ad.		hr.		Pre.	Ad.		hr.		Pre.	Ad.		hr.		1st day AM	7th day AM	21th day AM	
			1	2	2.5	3		5	1	2	3		1	2	3	1		2	2.5	3	5				7
Drug tolerance	Physical exams.	○					△				△	×											(○)		
	Haematology	○					□				□												(○)		
	Serum-biochemistry	○					○				○												(○)		
	Urinalysis	○					○				○												(○)		
	Fecal exam.	●					○				○												○	○	○
Pharmacokinetics	Plasma level	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
	Urinary level	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
	Fecal level						○				○											○	○		

△ : Electrocardiogram was not examined □ : PT, APTT, and Coombs' test were not examined
 × : Only Electrocardiogram ● : Sample taken on the day before Administration
 Ad.: Administration

Table 3 Assay method of CXM by HPLC

Pump	Hitachi 635A
Detector	Oyobunko UVILOG-5 III (UV280nm) Hitachi Multi-Wave length UV monitor 635-0900
Integrator	Yokogawa Hewlett Packard 3390A Reporting Integrator
Column	φ4mm×150mm stainless steel packed with Licrosorb RP-18 (Particle size 5μm, Merck)
Guard column	φ4mm×10mm stainless steel packed with Licrosorb RP-18 (Particle size 5μm, Merck)
Eluant	a) Plasma → 1/15M $\left. \begin{matrix} \text{KH}_2\text{PO}_4 & 830 \text{ ml} \\ \text{CH}_3\text{OH} & 170 \text{ ml} \end{matrix} \right\} = \text{Total Volume } 1,000 \text{ ml}$ b) Urine → 1/20M $\left. \begin{matrix} \text{Phosphate buffer (pH7.0)} & 835 \text{ ml} \\ \text{CH}_3\text{OH} & 165 \text{ ml} \end{matrix} \right\} = \text{Total Volume } 1,000 \text{ ml}$
Flow rate	a) Plasma → 1.1 ml/min b) Urine → 1.0 ml/min
Column temperature	Room temperature
Sensitivity	0.02 AUFS
Injection	a) Plasma → 100 μl b) Urine → 10 μl
Internal standard	CEZ 20 μg/ml sample
Determination quantity	Peak height ratio (CXM/CEZ)

なお、血液試料は採血後直ちに遠心分離した血漿を、尿試料は尿量計測後の尿の一部を直ちに凍結させて -20°C に保存し、24 時間以内に CXM 濃度を測定した。また、bioassay における検量線は血漿測定には Moni-trol I (ミドリ十字)、尿には 1/15 M リン酸塩緩

衝液 (pH 6.0) を用いて作製し、尿の希釈には同緩衝液を用いた。なお、bioassay での定量範囲は 0.39~25 μg/ml である。

5. 糞中 CXM-AX および CXM 濃度の測定
 糞便試料は約 1 g を秤量して上野の希釈液で 10 倍希

積したものを用いた。10 倍希釈液を 3,000rpm, 15 分間遠心分離し、上清中の薬剤濃度を測定した。

CXM-AX 濃度の測定は、試料液を Silicagel 60 F-254 (Merck) で調製した薄層板上に 5 μ l スポットし、エタノール：酢酸エチル：水 (=4:2:1) の溶媒系で展開後、ラット小腸 4 倍ホモジネートの遠沈上清 (エステルアゼ) を噴霧し、37°C, 30 分間反応後、別に調製した培地 (ペプトン 0.5%, 肉エキス 0.3%, クエン酸ナトリウム 1.0%, 塩化トリフェニルテトラゾリウム 0.01%, カンテン 1.5%) にプレートを埋えこみ、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌として 37°C, 18 時間培養後阻止円径を測定した。本法での検出限界は 31.3 μ g/g である。

また、CXM 濃度の測定は、上記試料液を *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法により測定した。本法での検出限界は 3.90 μ g/g である。

6. 血漿中ならびに尿中活性代謝物の検索

CXM-AX 250 mg 連続投与 7 回目および 46 回目の血漿ならびに 7 回目の尿について尿中活性代謝物の検索を行った。

血漿はメタノールで除蛋白し、濃縮した後 20 μ l を、尿は原液 5 μ l を、Silicagel 60 F-254 (Merck) で調製した薄層板上にスポットし、クロロホルム：メタノール：ギ酸 (=45:8:2) の溶媒系を用いて展開した後、ラッ

ト小腸 4 倍ホモジネート遠沈上清 (エステルアゼ) を噴霧し、37°C, 30 分間反応後、*S. aureus* 209 P を試験菌とした bioautogram を行った。

7. 薬動学的解析

血漿中濃度については、パーソナルコンピューター (NEC PC-9801) を用い、全自動血中濃度データ解析プログラム (Automated Pharmacokinetic Analysis system, APAS) の 1 コンパートメント・1 次吸収 (lag time) モデルにより、薬動学的解析を実施した。

実測値をストリップング法およびくり返し付非線形最小二乗法の SIMPLEX 法により吸収率を 1 と仮定し、重み $1/C_p \wedge (0)$ として各種パラメーターを算出し、これらを初期値として MARQUARDT 法により再び各種パラメーターの収束値を求めた。

II. 試験成績

1. 忍容性

250 mg および 500 mg の単回投与 (Group I) および 250 mg 46 回連続投与 (Group IV, V) で検討された忍容性試験成績の概要を Table 4 にまとめた。自他覚症状としては連続投与の初期に一過性の軽度腹部膨満感 (食後 30 分および空腹時投与各 5 例中 3 例) がみられた以外に異常はなく、これらの膨満感も投与継続中に消失した。

また、理学的検査、血液検査では単回投与、連続投与

Table 4 Summary of tolerance test

Item	Single dose				46 repeated doses of 250mg tablet	
	250mg (6 cases each)		500mg (6 cases each)		30 mins after meal (5 cases)	in fasting (5 cases)
	30mins after meal	in fasting	30mins after meal	in fasting		
Subjective/objective symptoms	No abnormality				Feeling of mild abdominal distension	
Physical examinations	No abnormality				No abnormality	
Haematology	No abnormality				No abnormality	
Serum biochemistry	Al-P \uparrow : 2 cases (12.6 \rightarrow 17.3 K-AU) (8.2 \rightarrow 10.6 K-AU)	No abnormality	Al-P \uparrow : 1 case (14.0 \rightarrow 17.1 K-AU)	No abnormality	GPT \uparrow : 1 case (18 \rightarrow 29 \rightarrow 18 IU/l) Amylase was high before and after doses: 1 case	Amylase was high before and after doses: 1 case
Urinalysis	No abnormality			Protein: 1 case (-) \rightarrow (+) \rightarrow (-)	No abnormality	

Fig. 3 Laboratory findings (500 mg single administration)

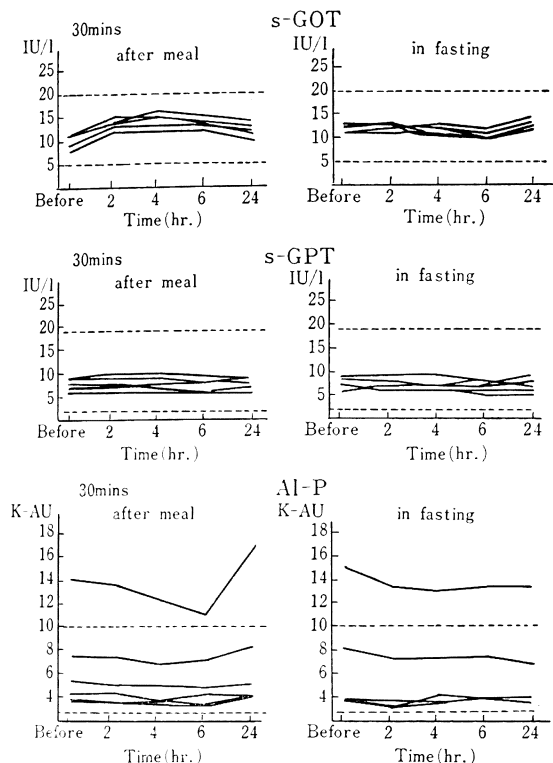


Fig. 4 Laboratory findings (250 mg 46 multiple administration)

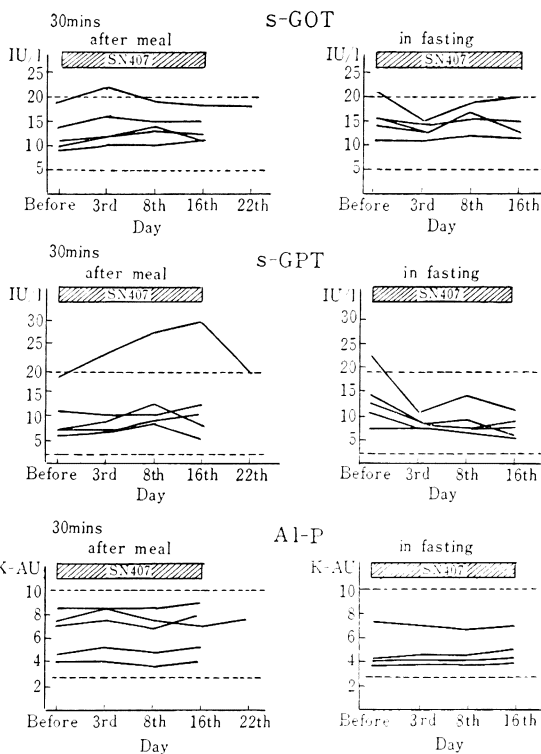
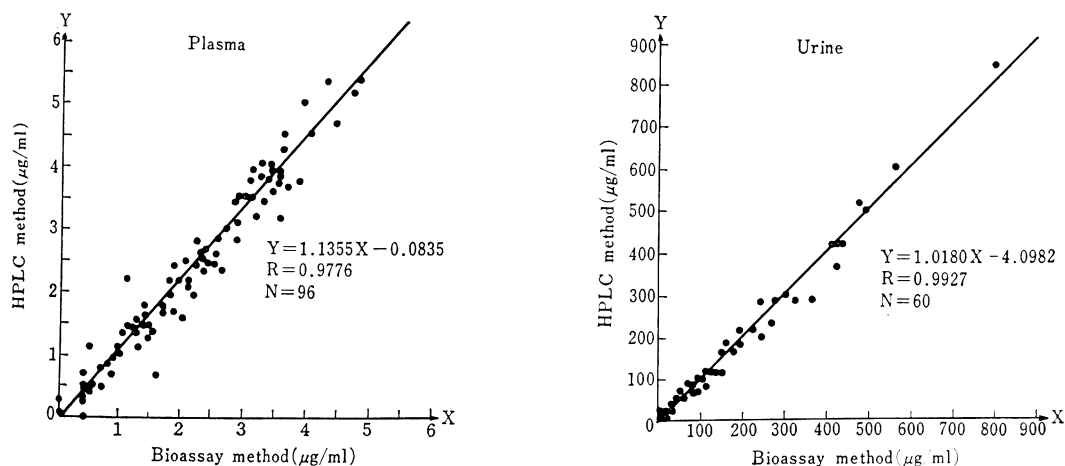


Fig. 5 Correlation between the HPLC and the bioassay methods for the determination of CXM levels in plasma, urine(250 mg single administration)



いずれの場合にも異常はみられなかった。

その他の臨床検査値では Al-P の軽度上昇が 250 mg および 500 mg 食後 30 分単回投与, GPT の軽度上昇が連続投与(食後 30 分)でみられたことを除いては, 本剤に起因すると考えられる異常はみられなかった。

なお, 500 mg 単回投与時および 250 mg 46 回連続投与時の肝機能検査成績を Fig. 3 および Fig. 4 に示した。

2. 血漿中濃度

血漿中ならびに尿中濃度ともに測定は bioassay と HPLC により検討したが, Fig. 5 に示すように両者の測

Table 5 Mean plasma levels of CXM after single oral administration of CXM-AX 250mg and 500mg (Group I)

Dose	Time Administration	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8hr.
		250mg	30 mins after meal (n=6)	<0.84	2.48 ±0.37	3.58 ±0.41	3.74 ±0.28	3.38 ±0.18	2.51 ±0.21	1.29 ±1.00
	in fasting (n=6)	1.33 ±0.26	2.33 ±0.35	2.89 ±0.28	3.00 ±0.22	2.40 ±0.27	1.75 ±0.23	<0.87	<0.39	N.T.
500mg	30 mins after meal (n=6)	0.79 ±0.28	2.56 ±0.93	4.10 ±1.35	4.45 ±1.36	4.16 ±1.28	3.46 ±1.16	2.15 ±0.75	0.70 ±0.27	<0.35
	30 mins after meal (n=4*)	1.19 ±0.20	3.84 ±0.71	6.05 ±0.88	6.41 ±0.89	6.01 ±0.83	5.09 ±0.83	3.12 ±0.66	1.05 ±0.24	<0.52
	in fasting (n=6)	1.55 ±0.44	2.82 ±0.57	3.30 ±0.44	4.26 ±0.22	4.64 ±0.49	3.97 ±0.56	2.44 ±0.40	0.87 ±0.21	<0.20

Mean ± S.E. (µg/ml)

* : 2 cases showing poor absorption excluded
 N.D. : Not detected, N.T. : Not tested

Fig. 6 Mean plasma levels of CXM after single oral administration of CXM-AX 250 mg and 500 mg (Group I)

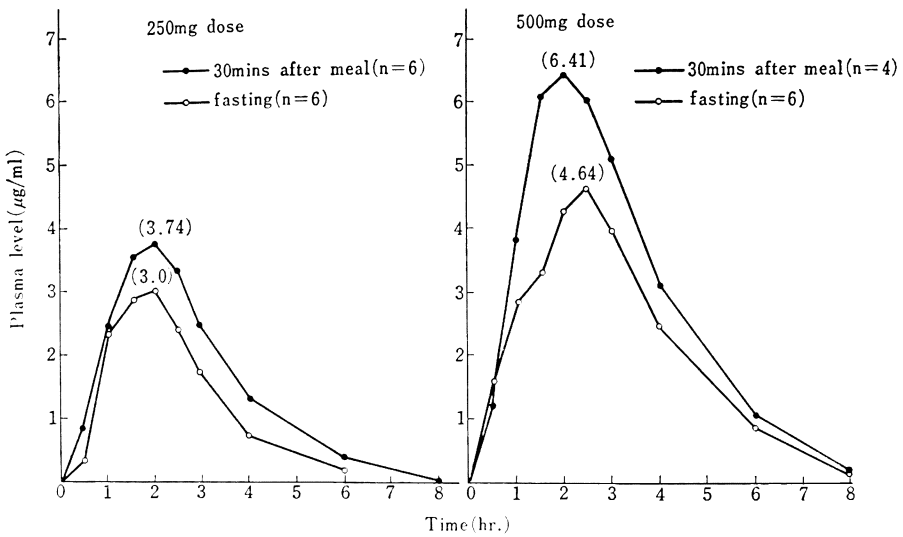


Table 6 Pharmacokinetic parameters on CXM levels after single oral administration of CXM-AX 250 mg and 500mg (Group I)

Dose	Administration	Item	Ka (/hr.)	Kel (/hr.)	T1/2 (hr.)	Vd (l)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (hr.)	AUC ^{0-∞} (hr·µg/ml)
250 mg	30 mins after meal (n=6)		0.952 ±0.063	0.783 ±0.047	0.902 ±0.056	27.55 ±2.24	3.77 ±0.26	1.71 ±0.11	11.85 ±0.87
	in fasting (n=6)		0.933 ±0.071	0.798 ±0.069	0.910 ±0.097	34.80 ±3.41	2.98 ±0.25	1.50 ±0.11	9.68 ±1.22
500 mg	30 mins after meal (n=4)		0.814 ±0.073	0.635 ±0.085	1.160 ±0.173	35.08 ±5.17	6.30 ±0.81	1.87 ±0.15	23.73 ±3.31
	in fasting (n=6)		0.732 ±0.077	0.619 ±0.084	1.186 ±0.150	44.57 ±0.92	4.49 ±0.15	1.96 ±0.29	17.86 ±1.57

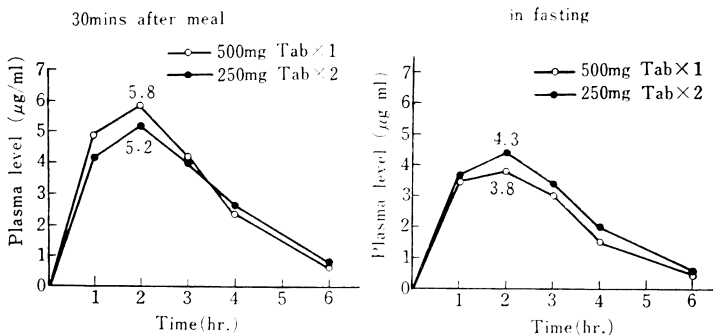
Mean ± S.E.

Table 7 Mean plasma levels of CXM after single oral administration of CXM-AX 500 mg (Group II)

Administration	Time Dose	1	2	3	4	6 hr.
		500 mg × 1	4.87 ±0.64	5.79 ±0.59	4.13 ±0.35	2.34 ±0.14
30 mins after meal (n=6)	250 mg × 2	4.14 ±0.60	5.20 ±0.44	4.01 ±0.50	2.62 ±0.31	0.78 ±0.20
	t-Test	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	500 mg × 1	3.49 ±0.45	3.80 ±0.36	3.00 ±0.13	1.54 ±0.13	<0.48
in fasting (n=6)	250 mg × 2	3.61 ±0.51	4.32 ±0.34	3.37 ±0.19	1.97 ±0.22	<0.55
	t-Test	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.: Not significant Mean ± S.E. ($\mu\text{g/ml}$)

Fig. 7 Mean plasma levels of CXM after single oral administration of CXM-AX 500 mg (Group II)



定値は非常によく一致するので、以下には bioassay による成績について報告する。

(1) 250 mg および 500 mg 単回投与 (食後 30 分および空腹時, Group I)

CXM-AX 250 mg および 500 mg を食後 30 分あるいは空腹時に単回投与時の平均血漿中濃度の推移を Table 5 および Fig. 6 に、薬動学的解析結果を Table 6 に示した。

250 mg 単回投与時の最高血漿中濃度は食後 30 分、空腹時のいずれでも投与後 2 時間にあり、それぞれ 3.74 および 3.00 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、食後 30 分投与の方が空腹時より高い濃度を示した。また、それぞれの血漿中半減期は 0.90 および 0.91 時間とほぼ同等であった。

一方、500 mg 単回投与群の最高血漿中濃度は食後 30 分投与では投与後 2 時間で 6.41 $\mu\text{g/ml}$ であり、空腹時投与では投与後 2.5 時間で 4.64 $\mu\text{g/ml}$ を示した。ま

た、それぞれの血漿中半減期は 1.16 および 1.19 時間を示し、投与後 6 時間でも 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 前後の濃度を示した。

なお、 C_{\max} および AUC において 250 mg 投与と 500 mg 投与の間には明確な用量依存性がみられた。

(2) CXM-AX 500 mg 1 錠と 250 mg 2 錠単回投与時の bioequivalency (食後 30 分および空腹時投与, Group II)

CXM-AX 500 mg 投与において 500 mg 1 錠投与と 250 mg 2 錠投与間における血漿中濃度について比較検討するため 6 例の volunteers を用いて cross over 法により血漿中濃度の推移を検討し、その成績を Table 7 および Fig. 7 にまとめた。

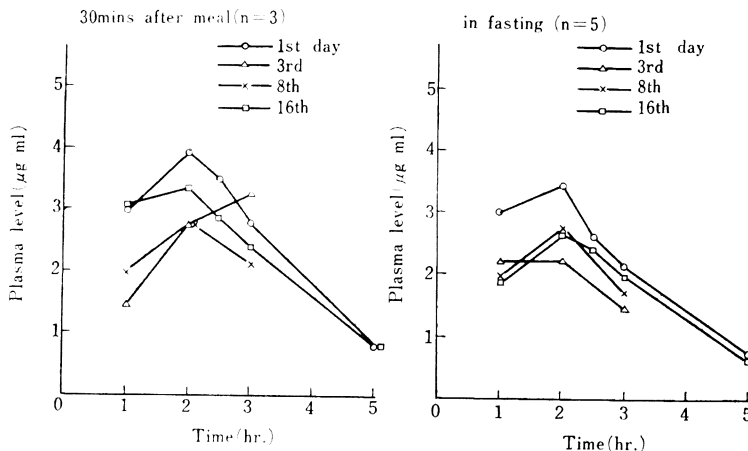
図表から明らかなように食後 30 分あるいは空腹時のいずれの投与でもその血漿中濃度推移は 250 mg 2 錠投与と 500 mg 1 錠投与ではほぼ同等であった。

Table 8 Mean plasma levels of CXM after multiple oral administration of CXM-AX 250 mg × 3/day (Group IV, V)

Administration	Time Day	1	2	2.5	3	5 hr.
			Mean ± S.E.	Mean ± S.E.	Mean ± S.E.	Mean ± S.E.
30 mins after meal (n = 3)	1 st	2.97 ± 0.14	3.89 ± 0.58	3.48 ± 0.71	2.76 ± 0.66	<0.81
	3 rd	1.45 ± 0.51	2.75 ± 0.42	N.T.	3.22 ± 0.44	N.T.
	8 th	1.98 ± 0.35	2.71 ± 0.43	N.T.	2.10 ± 0.66	N.T.
	16th	3.08 ± 0.72	3.35 ± 0.65	2.85 ± 0.60	2.37 ± 0.67	0.77 ± 0.46
in fasting (n = 5)	1 st	3.00 ± 0.42	3.42 ± 0.24	2.61 ± 0.38	2.01 ± 0.35	<0.69
	3 rd	2.20 ± 0.37	2.22 ± 0.27	N.T.	1.43 ± 0.33	N.T.
	8 th	1.98 ± 0.24	2.75 ± 0.24	N.T.	1.71 ± 0.33	N.T.
	16th	1.93 ± 0.38	2.65 ± 0.26	2.37 ± 0.35	1.95 ± 0.41	<0.62

N.T. : Not tested Mean ± S.E. (μg/ml)

Fig. 8 Mean plasma levels of CXM after multiple oral administration of CXM-AX 250 mg × 3/day (Group IV, V)



(3) 250 mg 46 回連続投与 (食後 30 分および空腹時投与, Group IV, V)

CXM-AX 250 mg 1 日 3 回食後 30 分あるいは空腹時に 46 回連続投与した場合の血漿中濃度の推移を Table 8 および Fig. 8 に示したが, 食後 30 分および空腹時いずれの投与でも連続投与によると考えられる蓄積性は認められなかった。

3. 尿中排泄

(1) 250 mg および 500 mg 単回投与 (食後 30 分お

よび空腹時, Group I)

CXM-AX 250 mg および 500 mg を食後 30 分あるいは空腹時投与の尿中排泄の推移を Table 9 および Fig. 9 に示したが, 投与後 0 ~ 6 時間の尿中回収率は, 250 mg および 500 mg のいずれの投与量でも 食後 30 分投与 (250 mg 45%, 500 mg 51%) の方が, 空腹時投与 (250 mg 37%, 500 mg 32%) よりも高かった。

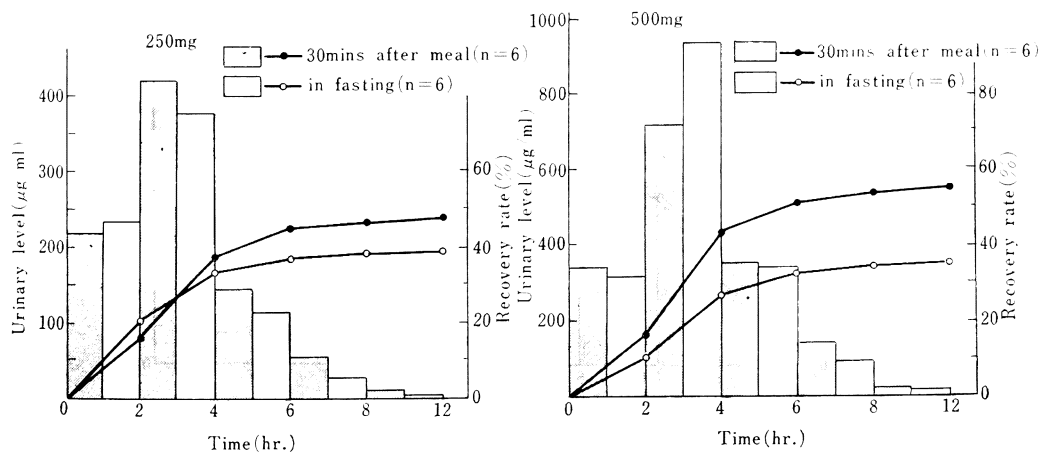
(2) CXM-AX 500 mg 1 錠と 250 mg 2 錠単回投与時の bioequivalency (食後 30 分および空腹時投与,

Table 9 Urinary excretion after single oral administration of CXM-AX 250 mg and 500 mg

Dose	Administration	Time Item	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 12	12 ~ 24 hr.	Recovery (%) (0 ~ 6 hr.)
250 mg	30 mins after meal (n = 6)	Recovery (%)	15.8 ±1.4	21.7 ±1.9	7.1 ±0.5	1.7 ±0.1	0.7 ±0.2	0	44.6
		Conc. (μg/ml)	218.0 ±56.0	418.5 ±57.4	144.6 ±22.6	54.6 ±4.3	9.1 ±2.9	<0.7	
	in fasting (n = 6)	Recovery (%)	20.1 ±1.6	12.1 ±1.5	4.4 ±0.9	1.3 ±0.2	0.4 ±0.1	0	36.6
		Conc. (μg/ml)	234.6 ±50.9	378.9 ±90.6	113.3 ±32.1	26.0 ±6.2	3.6 ±1.0	N.D.	
500 mg	30 mins after meal (n = 4)	Recovery (%)	15.9 ±2.4	26.9 ±1.6	8.2 ±0.6	2.3 ±0.5	0.9 ±0.2	0.1 ±0.1	51.0
		Conc. (μg/ml)	350.9 ±78.8	714.5 ±289.3	346.2 ±64.6	137.2 ±44.9	16.9 ±4.4	<1.7	
	in fasting (n = 6)	Recovery (%)	9.4 ±1.6	16.5 ±2.2	6.0 ±1.3	1.8 ±0.3	0.9 ±0.1	0	31.9
		Conc. (μg/ml)	318.2 ±101.0	935.7 ±165.7	332.8 ±83.2	91.2 ±25.4	13.8 ±2.4	<0.9	

N.D.: Not detected Mean ± S.E.

Fig. 9 Urinary excretion after single oral administration of CXM-AX 250 mg and 500 mg



Group II)

CXM-AX 500 mg 1錠と 250 mg 2錠単回投与間の尿中排泄の異同について比較検討した成績を Table 10 および Fig. 10 にまとめた。投与後 0 ~ 6 時間までの尿中回収率は両者間で差はみられず、食後 30 分では 51%、空腹時では 38~40% の尿中回収率を示した。

(3) 尿中排泄と投与時期 (Group III)

血漿中濃度、尿中濃度ともに空腹時より食後投与の方が高い吸収排泄を示したが、本剤の至適投与時期を検討するため、CXM-AX 250 mg を食事の前後 2 時間に亘って 1 時間の間隔で単回投与した。

その成績を Fig. 11 にまとめたが、6 時間までの尿中回収率は食後 1 時間で 54% と最も高く、次いで食直後で 53% を示し、以下、食後 2 時間 (46%)、食前 1 時間 (42%) の順であり、食前 2 時間では 39% と最も低かった。

(4) 250 mg 46 回連続投与 (食後 30 分および空腹時投与, Group IV, V)

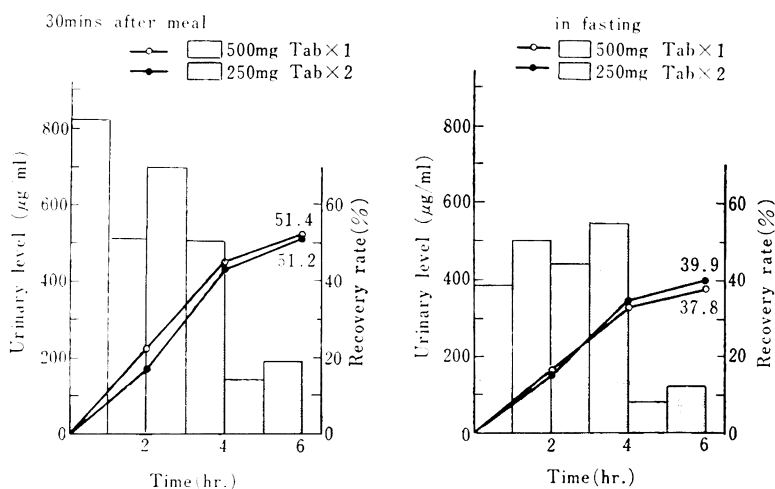
CXM-AX 250 mg 1 日 3 回食後 30 分あるいは空腹時に 46 回連続投与し、初回、7 回、22 回および 46 回目に尿中排泄状況を検討した成績を Table 11 および Fig. 12 に示した。図表から明らかのように食後 30 分および

Table 10 Urinary excretion after single oral administration of CXM-AX 500 mg (Group II)

Administration	Time Item Dose	0 ~ 2			2 ~ 4			4 ~ 6 hr.			Total Recov. 0 ~ 6 hr. (%)
		Conc. $\mu\text{g ml}^{-1}$	Recov. (%)	Ex. rate (mg min)	Conc. $\mu\text{g ml}^{-1}$	Recov. (%)	Ex. rate (mg min)	Conc. $\mu\text{g ml}^{-1}$	Recov. (%)	Ex. rate (mg min)	
30 mins after meal (n = 6)	500 mg \times 1	821.6 ± 236.8	22.0 ± 2.4	0.92 ± 0.10	699.7 ± 241.0	22.8 ± 1.2	0.95 ± 0.05	146.2 ± 38.1	6.6 ± 0.7	0.28 ± 0.03	51.4 ± 2.2
	250 mg \times 2	512.5 ± 106.2	18.5 ± 2.3	0.77 ± 0.10	507.3 ± 74.2	24.7 ± 1.7	1.03 ± 0.07	192.7 ± 46.8	8.1 ± 0.9	0.34 ± 0.04	51.2 ± 1.5
	t-Test	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
in fasting (n = 6)	500 mg \times 1	387.2 ± 58.0	16.0 ± 1.5	0.67 ± 0.05	440.0 ± 62.7	17.2 ± 1.4	0.72 ± 0.06	84.7 ± 6.9	4.6 ± 0.7	0.19 ± 0.03	37.8 ± 1.0
	250 mg \times 2	451.5 ± 69.0	15.1 ± 1.8	0.63 ± 0.07	548.0 ± 90.9	18.9 ± 0.9	0.73 ± 0.06	127.4 ± 36.6	5.9 ± 1.0	0.25 ± 0.04	39.9 ± 0.9
	t-Test	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

N.S. : Not significant Mean \pm S.E.

Fig. 10 Urinary excretion after single oral administration of CXM-AX 500 mg (Group II)



空腹時投与のいずれでも連続投与による蓄積性はみられず、また、尿中回収率は食後 30 分投与で空腹時投与より高い回収率を示した。

4. 糞中排泄

250 mg 1 日 3 回食後 30 分 46 回の連続投与において投与 3 日目、8 日目および投与終了後 1 日目および 7 日目の糞中 CXM および CXM-AX 濃度を測定したが、いずれの検体でもその濃度は検出限界以下 (CXM 3.9 $\mu\text{g/g}$, CXM-AX 31.3 $\mu\text{g/g}$) であった。

5. 血中ならびに尿中活性代謝物

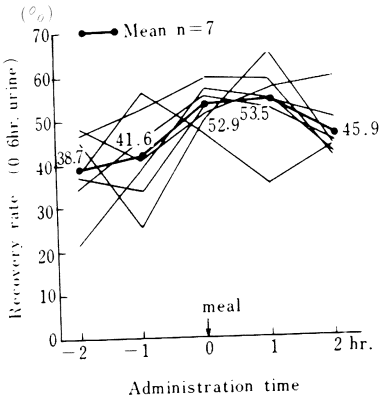
250 mg 1 日 3 回、食後 30 分あるいは空腹時 46 回連

続投与の血漿あるいは尿のうち、7 回目あるいは 46 回目の検体について bioautogram により、血中あるいは尿中活性代謝物の有無を検討した。Fig. 13 および Fig. 14 にその成績の一部を示したが、CXM-AX 投与時の活性物は CXM のみであり、CXM-AX それ自身および他の活性代謝物は認められなかった。

III. 考 察

Cefuroxime axetil は既に市販されている注射用 Cephalosporin 剤 cefuroxime の prodrug で、cefuroxime の 4 位のカルボキシル基を acetoxyethyl 化させることによって、経口吸収を可能とした Cephalosporin 系抗生物

Fig. 11 Effect of meal on urinary recovery after single oral administration of CXM-AX 250 mg (Group III)



質である。

本剤の臨床治験に先立ち、ヒトの安全性および吸収、排泄を検討するため延 29 名の健康成人男子を対象に臨床第一相試験を実施したが、自覚的異常は単回投与では全く認められず、250 mg 1 日 3 回 46 回連続投与では 10 例中 6 例に軽度の一過性の腹部膨満感を訴えたが、服薬継続中に消えた。また、臨床検査値異常として単回投与では Al-P の上昇が 2 例、250 mg 46 回連続投与で GPT の上昇が 1 例にみられたが、その上昇は極めて軽度であり、特に問題になるとは思われなかった。

吸収、排泄については、250 mg および 500 mg の単回投与、250 mg 2 錠投与と 500 mg 1 錠投与の bio-equivalency、投与時期による尿中回収率、250 mg 46 回連続投与などについて検討したが、投与量、投与時期別

Table 11 Urinary excretion after multiple oral administration of CXM-AX 250 mg × 3 day

Administration	Day	Time Item	0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 3	3 ~ 5 hr.	Recovery (%)	
							0 ~ 3 hr.	0 ~ 5 hr.
30 mins after meal (n = 3)	1 st	Recovery (%)	3.1 ± 1.2	15.4 ± 2.8	20.7 ± 0.9	15.6 ± 2.3	39.2	54.8
		Conc. (μg/ml)	130.9 ± 67.7	977.9 ± 116.9	618.0 ± 100.5	178.8 ± 36.2		
	3 rd	Recovery (%)	1.8 ± 0.9	13.3 ± 3.2	17.4 ± 0.4	N.T.	32.5	
		Conc. (μg/ml)	68.6 ± 30.0	530.9 ± 112.4	482.2 ± 196.4			
	8 th	Recovery (%)	4.7 ± 1.9	18.1 ± 2.7	19.7 ± 2.9		42.5	
		Conc. (μg/ml)	154.7 ± 52.9	795.4 ± 82.5	398.7 ± 116.7			
	16 th	Recovery (%)	7.9 ± 4.0	13.1 ± 2.1	13.9 ± 1.4	12.6 ± 3.8	34.9	47.5
		Conc. (μg/ml)	283.3 ± 124.3	494.5 ± 220.8	238.0 ± 100.8	273.5 ± 59.8		
in fasting (n = 5)	1 st	Recovery (%)	7.3 ± 1.0	14.2 ± 1.1	11.1 ± 0.6	8.5 ± 1.0	32.6	41.1
		Conc. (μg/ml)	195.5 ± 45.3	669.6 ± 80.9	554.1 ± 98.0	157.5 ± 33.4		
	3 rd	Recovery (%)	4.6 ± 1.0	11.9 ± 1.4	8.0 ± 1.1	N.T.	24.5	
		Conc. (μg/ml)	225.7 ± 69.4	486.0 ± 110.3	315.7 ± 47.1			
	8 th	Recovery (%)	7.7 ± 1.3	10.7 ± 1.0	10.6 ± 1.3		29.0	
		Conc. (μg/ml)	417.3 ± 101.7	748.6 ± 104.9	458.2 ± 169.1			
	16 th	Recovery (%)	6.3 ± 1.6	12.6 ± 1.6	11.9 ± 1.2	9.6 ± 1.7	30.8	40.4
		Conc. (μg/ml)	199.8 ± 68.0	401.1 ± 85.8	207.1 ± 34.4	112.1 ± 30.3		

N.T.: Not tested Mean ± S.E.

Fig. 12 Urinary recovery after multiple oral administration of CXM-AX 250 mg x 3/day (Group IV, V)

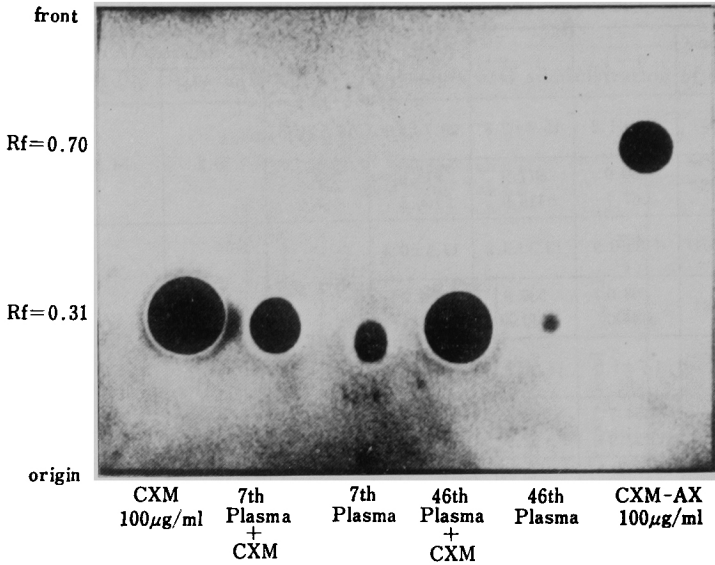
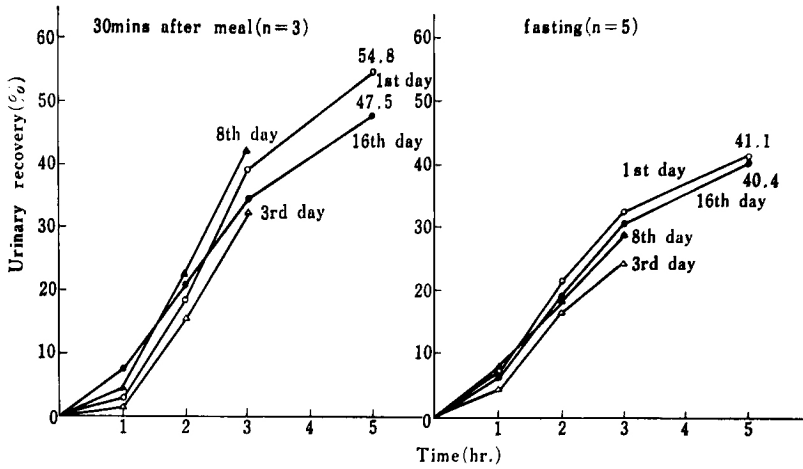


Fig. 13 Bioautograms of human plasma after multiple oral administration of CXM-AX 250 mg x 3/day 30 mins after meal (Group IV).

Solvent : chloroform · methanol · formic acid (45 : 8 : 2)
 TLC : kieselgel 60 F-254 (Merck)
 Organism : *Staphylococcus aureus* 209 P

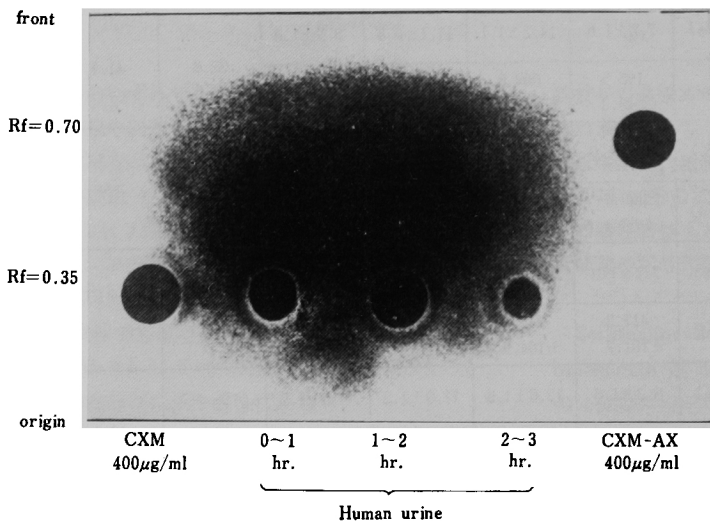


Fig. 14 Bioautograms of human urine after multiple 7th oral administration of CXM-AX 250 mg x 3/day 30 mins after meal (Group IV).

Solvent : chloroform · methanol · formic acid (45 : 8 : 2)
 TLC : kieselgel 60 F-254 (Merck)
 Organism : *Staphylococcus aureus* 209 P

Fig. 15 Summary of peak plasma levels

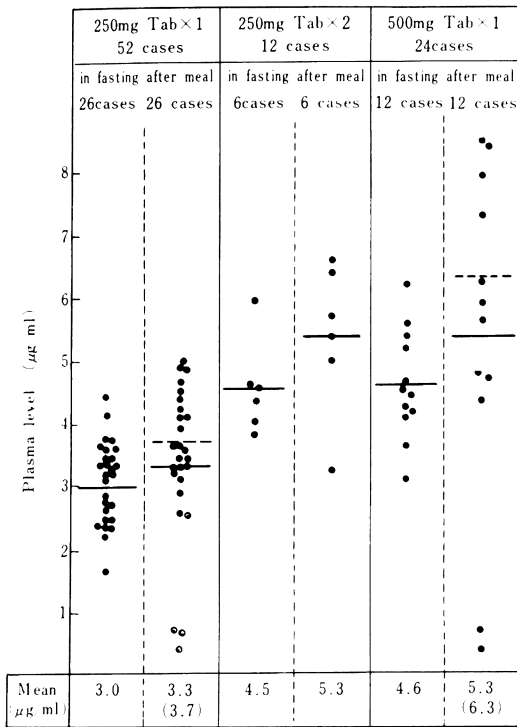


Fig. 16 Summary of urinary excretion (0~6 hr.)

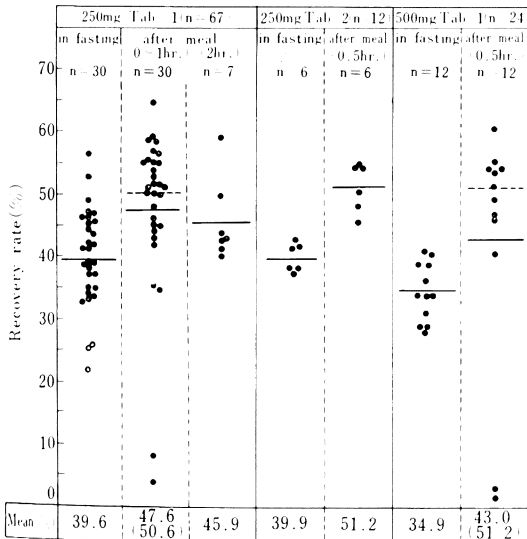


Fig. 16 にまとめた。

250 mg, 500 mg いずれの投与でも血漿中濃度, 尿中回収率ともに食後投与の方が空腹時投与より高く, その原因については十分に解明されていないが, 本剤が主として小腸上部で吸収され, 空腹時には腸管通過が速すぎ

るために吸収部位と十分に接触する時間がもてないことによるものと考えられる。

また, 本剤は小腸粘膜でエステラーゼにより Cefuroxime の他に自然界にも存在するアセトアルデヒドならびに酢酸を産生するが, その量は 500 mg 投与の場合それぞれ 52 mg, 71 mg と微量であり, さらに, 肝臓で速やかに分解されるため, 特に問題はない。

本剤 250 mg 連続投与, あるいは 500 mg 単回投与時で食後 30 分投与により最高血漿中濃度で 1 µg/ml 以下, 0~6 時間の尿中回収率で 20% 以下の低吸収例がそれぞれ 3 例および 2 例にみられたが, 500 mg 錠では剤型の大きさがその原因と考えられることから, 250 mg 2 錠投与と 500 mg 1 錠投与の bioequivalency を実施し, 両者の吸収・排泄動態が全く一致することから, 以後の臨床治験においては 250 mg 錠のみを用いて検討することにした。また, 250 mg 錠の低吸収については剤皮を再検討することによって解決し得た。

以上の成績から本剤は 250 mg あるいは 500 mg 投与により, 有効かつ安全に使用し得る薬剤と考えられた。

文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, D. M. RYAN, R. D. FOORD & P. W. MUGGLETON : Cefuroxime. A new cephalosporin antibiotic J. Antibiot. 29 : 29~37, 1976
- 2) RICHMOND, M. H. & S. WOTTON : Comparative study of seven cephalosporins : Susceptibility to beta-lactamases and ability to penetrate the surface layers of *Escherichia coli*. Antimicrob. Agents Chemother. 10 : 219~222, 1976
- 3) O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, A. GRIFFITHS & J. E. THORNTON : Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic : Activity *in vitro*. Antimicrob. Agents Chemother. 9 : 511~519, 1976
- 4) EYKYN, S.; C. JENKINS, A. KING & I. PHILLIPS : Antibacterial activity of cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic, compared with that of cephaloridine, cephalothin and cefamandole. Antimicrob. Agents Chemother. 9 : 690~695, 1976
- 5) JONES, R. N.; P. C. FUCHS, T. L. GAVAN, E. H. GERLACH, A. L. BARRY & C. THORNSBERRY : Cefuroxime, a new parenteral cephalosporin : Collaborative *in vitro* susceptibility comparison with cephalothin against 5,887 clinical bacterial isolates. Antimicrob. Agents Chemother. 12 : 47~50, 1977
- 6) 五島瑛智子, 辻 明良, 小川正俊, 金子康子, 桑原章吾 : Cephalosporinase に安定な新誘導体 Cefuroxime の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用, お

- よび不活化酵素に対する安定性の検討。Chemotherapy 27 (suppl. 6) : S 1~S 18, 1979
- 7) 大槻雅子, 宇津井幸男, 日置恵二, 平畑賢一, 西野武志: 新しいセファロsporin系抗生物質 Cefuroxime に関する細菌学的評価。Chemotherapy 27 (suppl. 6) : S 32~S 49, 1979
- 8) 三橋 進: Cefuroxime の抗菌力について。Chemotherapy 27 (Suppl. 6) : S 19~S 22, 1979
- 9) 奥村和夫, 横田 健, 加藤日出子, 遠 彦二: グラム陰性菌の産生する β -Lactamase に対する Cefuroxime の安定性と抗菌力への影響。Chemotherapy 27 (Suppl. 6) : S 70~S 75, 1979
- 10) 鈴木祥一郎, 上野一恵: 臨床嫌気性菌マニュアル ヌースライブラリー No. 97, 1979

PHASE I CLINICAL STUDY ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX)

MASARU KOYAMA and KEIICHI NAKAGAWA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

KENZO TAKEDA and YOSHINOBU TOSHIMITSU

Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

Single and multiple doses of cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407), the prodrug of cefuroxime (CXM), was administered to 29 healthy male volunteers in Phase I clinical study to evaluate its safety, absorption and excretion.

1. The plasma and urinary levels of CXM after a single dose or multiple doses of 250 mg or 500 mg of CXM-AX given after meal were higher than those given in the fasting state.

2. Following single doses of CXM-AX 250 mg, the mean plasma levels reached the peak at 2 hrs, and the mean peak levels were 3.74 μ g/ml when administered 30 mins after meal and 3.00 μ g/ml after administration in fasting. The plasma half life was 0.9 hr in both cases.

3. Following single doses of CXM-AX 500 mg, the mean plasma levels reached the peak at 2-2.5 hrs, and the mean peak levels were 6.41 μ g/ml when administered 30 mins after meal and 4.64 μ g/ml after administration in fasting. Clear dose dependence was observed between 250 mg and 500 mg dosing groups.

4. The 0-6 hr urinary recovery rates after single doses given 30 mins after meal and in the fasting state were 45-51% and 32-37%, respectively, whichever the dose was 250 mg or 500 mg.

5. When plasma concentrations and urinary recovery rates were compared between two 250 mg tablets and one 500 mg tablet, there was no difference.

6. After 46 multiple doses of CXM-AX 250 mg three times daily, there was no tendency to accumulation. The concentrations of CXM or CXM-AX in faeces in this multiple dosing study was lower than the detectable limit. In plasma and urine, only CXM was detected and no other active metabolite was not detected.

7. In the drug tolerance study, transient, mild feeling of abdominal fullness was observed after multiple dosing, and slight elevation of GOT, GPT and Al-P values, after single and multiple dosing. However, no other abnormality attributable to the drug was noted in subjective and objective symptoms, physical examinations, haematology, serum-biochemistry or urinalysis.