

外科領域における新セファロスポリン系経口剤 Cefuroxime axetil
(CXM-AX) の抗菌力, 吸収, 排泄および代謝について

中山一誠・川村弘志・山地恵美子

日本大学医学部第3外科学教室

秋枝洋三

秋枝病院外科

渡辺哲弥

板橋中央総合病院外科

鈴木俊明

要町病院外科

糸川冠治

瀬谷中央病院外科

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) に関し臨床応用に必要な基礎的検討を行った。本剤は Cefuroxime (CXM) の prodrug であり, グラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを示す。外科病巣由来菌の *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *B. fragilis* に対しては良好な感受性成績を示し, 一方, *P. aeruginosa* に対しては抗菌力を示さない。吸収・排泄に関しては, 本剤の経口投与により, 速やかに高い血清中濃度が得られる。特に本剤は食後投与が空腹時投与に比較して高い血清中濃度が得られる特徴を有し, 従来の経口薬剤とは異なる¹⁾。

本剤 250 mg 空腹時投与では, 投与後 2 時間に平均 3.0 $\mu\text{g/ml}$ (Bioassay), 2.96 $\mu\text{g/ml}$ (HPLC) と最高血清中濃度に達し T 1/2 は 0.96 時間 (Bioassay), 0.92 時間 (HPLC) であった。尿中回収率は 8 時間までに平均 36.0% (Bioassay), 35.4% (HPLC) であった。一方, 500 mg 投与群では, 投与後 2 時間に平均 4.37 $\mu\text{g/ml}$ (Bioassay), 4.57 $\mu\text{g/ml}$ (HPLC) と最高血清中濃度を示し, T 1/2 は 0.95 時間 (Bioassay), 0.92 時間 (HPLC) であった。尿中回収率は投与後 8 時間までに平均 28.5% (Bioassay), 27.8% (HPLC) であり, CXM-AX は用量依存的に血清中濃度は上昇した。

生体内代謝に関しては HPLC による血清中および尿中濃度の検討において CXM 以外の代謝物は認められず, 本剤は生体内で代謝されることなく排泄される事を証明した。

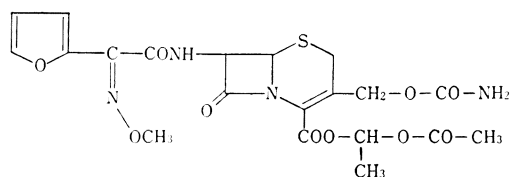
Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社で開発された経口用セファロスポリン系抗生物質であり, 化学構造上の特徴は Cefuroxime の prodrug であり, acetoxyethyl ester 誘導体である (Fig. 1)。

CXM-AX はそれ自体にはほとんど抗菌作用を有しておらず, 経口投与された CXM-AX は腸管壁で吸収される際に脱エステル化され Cefuroxime として吸収され, 抗菌作用を発揮する¹⁾。

Cefuroxime の抗菌作用は β -lactamase に対して安定であるため, 従来の経口セファロスポリン系薬剤より広域性であり, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumo-*

niae, *S. pyogenes* やこれまで効果の期待できなかったセファロスポリン耐性 *E. coli* および *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* などの菌種に対して抗菌力を有し, さらに, *H. influenzae* や *N. gonorrhoeae* に対しては従来のセファロスポリン系薬剤に比較して強い抗菌力を示すが, 緑膿菌に対しては抗菌作用は示さない。本剤を健康成人に経口投与した場合, 血清中濃度は用量依存的に上昇し, 血中半減期は約 1 時間前後である。各組織への移行は良好であり, 尿中へは 6 時間までに約 30~50% が回収される。また, 連続投与でも蓄積性は認められていない。本剤の特徴は空腹時投与

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX



Chemical name : (RS)-1-acetoxyethyl (6R,7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(2Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylate

Generic name : Cefuroxime axetil

Molecular formula : $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ (510.47)

(Molecular weight)

に比較して食後投与の方が血清中濃度が高く認められる点にある。

本剤は白色ないし淡黄色の粉末であり、溶解性に関しては、メタノール、アセトン、酢酸エチル、またはクロロホルムにやや溶けやすく、95% エタノール、トルエンまたはジエチルエーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

本剤について昭和59年10月より昭和60年12月にかけて臨床応用に必要な基礎的検討を行った。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する Cefuroxime の抗菌力を検討した。方法は Mueller-Hinton broth (DIFCO) 2.0 ml に継代培養直後の菌を1白金耳接種し、37°C、24時間後の菌液を用い、寒天平板希釈法 (agar plate dilution method) により、感性ディスク用培地-N (ニッスイ) pH7.4±0.1 を使用し、マイクロプランターにより菌接種を行い、37°C、18~20 時間後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。

2. 病巣分離菌の感受性分布

日本化学療法学会標準法²⁾に準じ、抗菌スペクトルと同様の方法により外科病巣からの分離菌について MIC を測定した。使用菌種は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E.*

coli, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *B. fragilis* である。

接種菌量はすべての菌種について 10^6 cells/ml に行った。

3. 吸収, 代謝, 排泄

1) 標準曲線

Cefuroxime の標準曲線は、Bioassay および HPLC により測定した。Bioassay は *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする cup 法および paper disc 法を用いた。

培地は NUTRIENT AGAR (DIFCO) pH 6.8 にクエン酸ナトリウムを 1% 加えた。

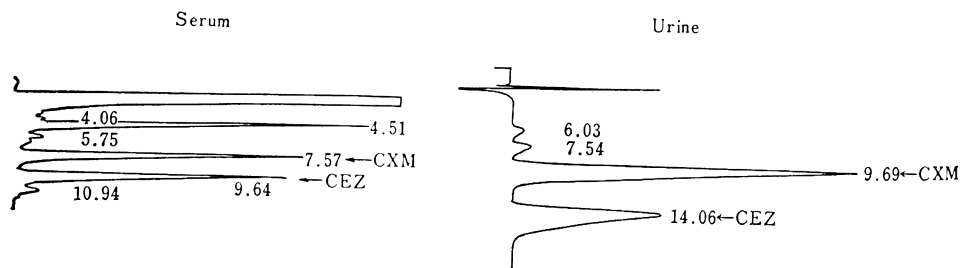
血清中濃度の標準曲線は concera による cup 法にて、また尿中濃度は 1/15 M PBS pH 6.0 による paper disc 法により作製した。

HPLC は装置に Waters M 600 型を用い、血清は内部標準物質として Cefazolin (CEZ) を含む 70% 過塩素酸で除蛋白し 5 倍希釈となるよう調製した。さらに 3,000 rpm, 5 分間遠心分離しその上清を 100 μ l 注入した。尿

Table 1 HPLC condition

Pump : Waters M 600
Detector : Sohma S-310
Integrator : Shimadzu C-RIA CHROMATOPAC
Column : ϕ 4 mm \times 150 mm stainless steel packed with Lichrosorb RP-18
Eluant : a) plasma 1/15 M KH_2PO_4 : CH_3OH = 81 : 19
b) urine 1/20 M phosphate buffer : CH_3OH = 83 : 17
Flow rate : 1.0 ml/min.
Column temperature : Room temperature
Sensitivity : UV 254 nm, 0.01 AuFs
Injection : a) plasma 100 μ l b) urine 20 μ l
Int. Standard : Cefazolin

Fig. 2 Chromatogram of Cefuroxime axetil (HPLC)



に関しては 1/20 M PBS pH 6.0 で希釈し内部標準液を加え 20 μ l を注入した。移動相およびその他の条件に関しては、Table 1, Fig. 2 のごとくである。

2) 血清中濃度, 尿中濃度

志願健康成人 6 名を 2 群に分け本剤 250 mg および 500 mg を空腹時に水 200 ml とともに経口投与を行い、経時的に採血、採尿を行った。血清は投与後 1/4, 1/2, 1, 2, 3, 4, 6 時間に、また尿は投与後 1/2, 1, 2, 4, 6, 8 時間に採取した。

3) 薬動力学的解析

本剤投与後の血清中濃度のデータを用い one compartment open model method により pharmacokinetic parameter を computer により算出した。使用した機種はオリベッティ P 6060 である。

II. 成績

1. 抗菌スペクトル

本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを示したが、*P. aeruginosa* に対しては無効である (Table 2)。

2. 病巣分離菌の感受性分布

1) *Staphylococcus aureus*

S. aureus 27 株に対して本剤の抗菌力は 0.2~100 μ g/ml 以上に分布し、0.4 μ g/ml にピークを示し、27 株中 13 株 (48.1%) が分布した。100 μ g/ml 以上の耐性を示す株を 8 株認めた。

他剤との比較検討では Cephalexin (CEX), Cefroxadine (CXD) より 1~2 段階優れ、Cefaclor (CCL), Cefatrizine (CFT), Cefadroxil (CDX) とほぼ同等の成績を示した (Fig. 3)。

2) *Staphylococcus epidermidis*

S. epidermidis 27 株に対して本剤の抗菌力は ≤ 0.05 ~100 μ g/ml 以上に分布し、0.8~1.56 μ g/ml にピークを示し、27 株中 11 株 (40.7%) が分布した。他剤との比較検討では CCL, CEX, CFT, CXD, CDX と同等の成績を示した (Fig. 4)。

3) *Escherichia coli*

E. coli 27 株に対する本剤の抗菌力は 1.56~50 μ g/ml に分布し、12.5 μ g/ml 以下に 27 株中 26 株 (96.3%) が

Table 2 Antimicrobial spectrum of CXM-AX

No.	Organism	CXM	CCL	CEX	CFT
1	<i>S. aureus</i> 209 P	0.8	≤ 0.025	0.8	0.2
2	<i>S. aureus</i> JC-1	1.56	0.4	0.4	0.4
3	<i>S. aureus</i> TERAJIMA	1.56	1.56	1.56	0.8
4	<i>S. aureus</i> SMITH	3.13	25	0.8	0.8
5	<i>S. aureus</i> NEWMANN	0.8	1.56	3.13	0.8
6	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	1.56	3.13	1.56	1.56
7	<i>S. faecalis</i> ATCC 8043	>100	>100	3.13	25
8	<i>Streptococcus</i> Mg.	>100	>100	>100	25
9	<i>Micrococcus lysodeikticus</i>	≤ 0.05	≤ 0.025	0.4	0.8
10	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	≤ 0.05	0.05	3.13	0.4
11	<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.8	3.13	0.4	1.56
12	<i>Bacillus pumilus</i> IFO 3813	3.13	0.4	0.8	0.8
13	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.8	—	0.1	0.1
14	<i>B. cereus mycoides</i> ATCC 9654	50	50	50	25
15	<i>B. cereus mycoides</i> ATCC 11778	100	0.8	50	25
16	<i>Corynebacterium</i> No. 1	0.1	25	0.4	0.2
17	<i>E. coli</i> K 12	1.56	6.25	25	12.5
18	<i>E. coli</i> B	0.8	6.25	3.13	0.8
19	<i>E. coli</i> BMW	0.4	3.13	6.25	50
20	<i>E. coli</i> C 14	0.2	6.25	6.25	3.13
21	<i>E. coli</i> NIHJ	1.56	6.25	6.25	12.5
22	<i>E. coli</i> JC-2	3.13	12.5	12.5	6.25
23	<i>Shigella sonnei</i> I	1.56	6.25	12.5	1.56
24	<i>Aerobacter aerogenes</i> IAH 1102	0.8	12.5	3.13	6.25
25	<i>Proteus morgani</i> No. 1001	6.25	>100	>100	> 100
26	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100	1.56	6.25	3.13	3.13
27	<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100	>100	> 100

Fig. 3 Susceptibility of *S. aureus* to CXM (27 strains 10⁶ cells/ml)

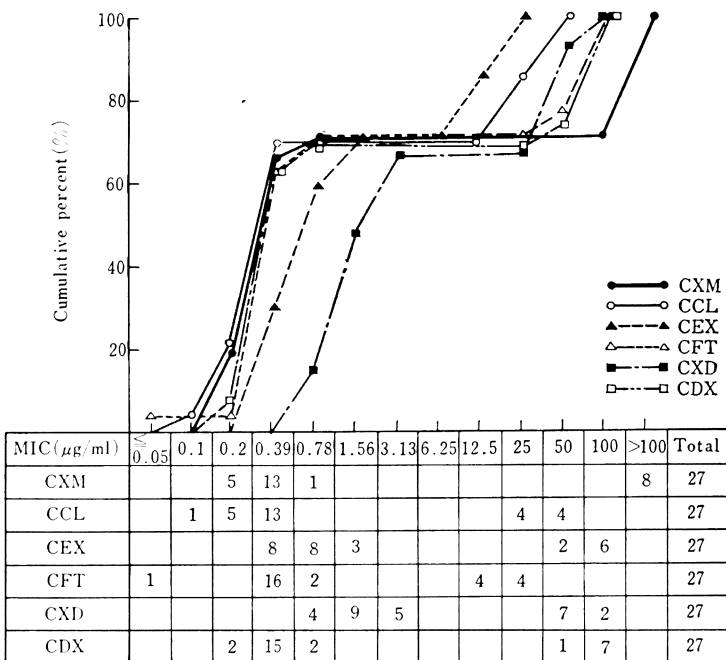


Fig. 4 Susceptibility of *S. epidermidis* to CXM (27 strains 10⁶ cells/ml)

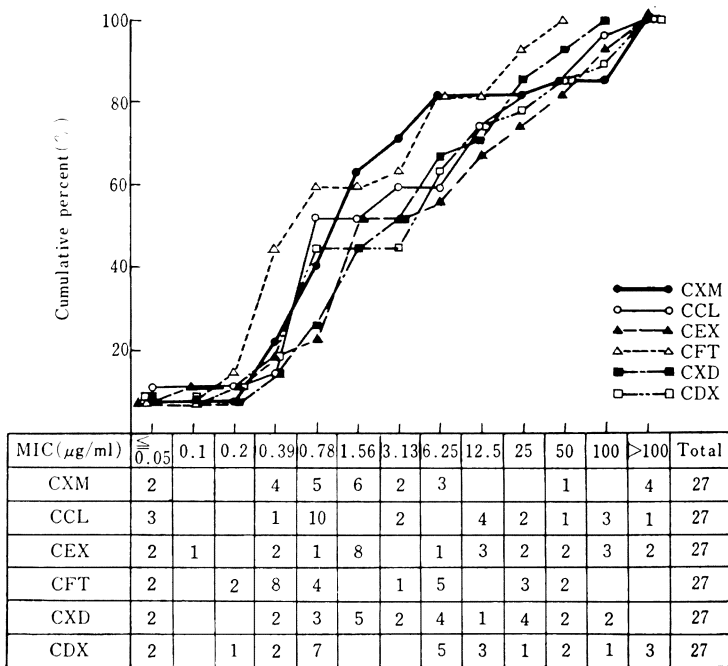


Fig. 5 Susceptibility of *E. coli* to CXM (27 strains 10⁶ cells/ml)

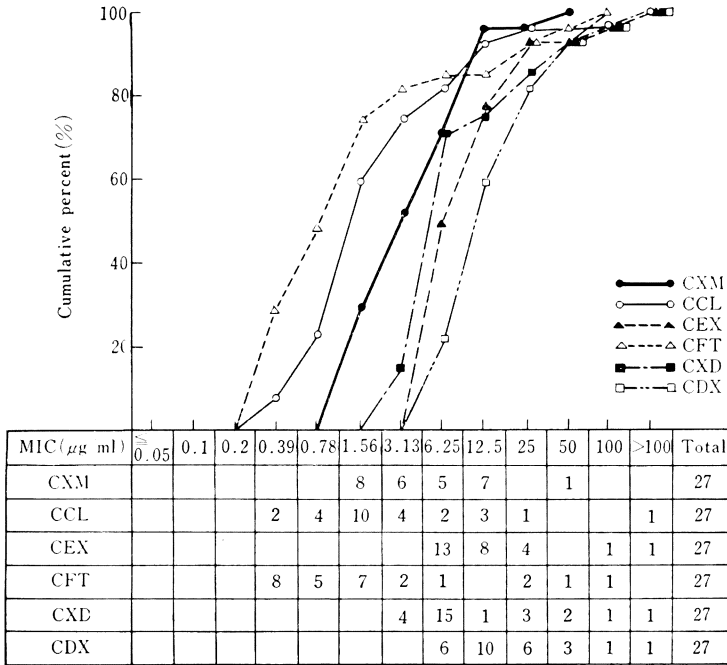
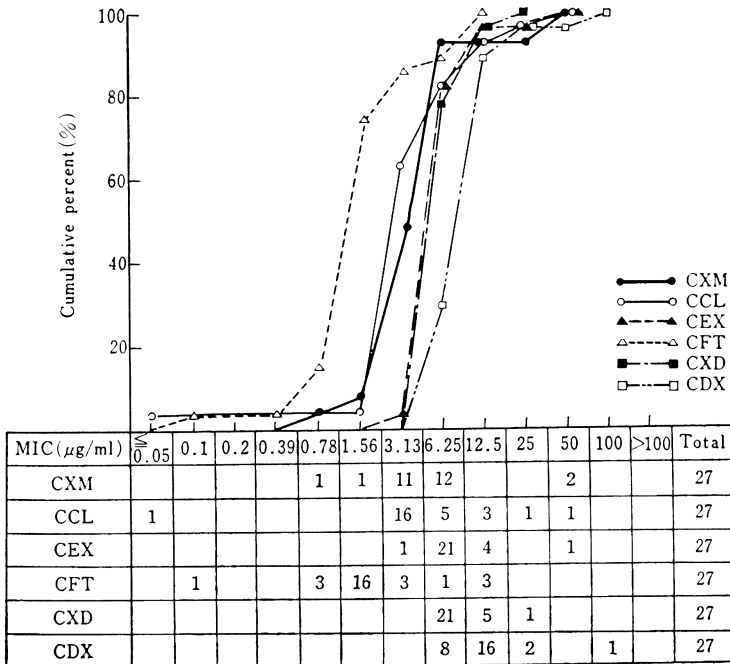


Fig. 6 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CXM (27 strains 10⁶ cells/ml)



分布した。他剤との比較検討では CCL, CFT より 2 段階劣り, CEX, CXD, CDX より 1~2 段階優れた成績を示した (Fig. 5)。

4) *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae 27 株に対して本剤は 0.8 から 50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 27 株中 23 株 (85.2%) が分布した。他剤との比較検討では CFT より 1 段階劣り, CCL と同等, CEX, CXD, CDX より 1~2 段階優れた成績を示した (Fig. 6)。

5) *Serratia marcescens*

S. marcescens 27 株に対する本剤の抗菌力は 0.2~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, 50 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 27 株中 23 株 (85.2%) を認めた。他剤との比較検討では CCL, CEX, CFT, CXD, CDX より 1 段階優れた成績を示した (Fig. 7)。

6) *Citrobacter freundii*

C. freundii 27 株に対する本剤の抗菌力は 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 27 株中 12 株 (44.4%) が分布した。他剤との比較検討では CCL, CFT より 1~2 段階劣り, CEX, CXD, CDX より 1~2 段階優れた成績を示した (Fig. 8)。

7) *Proteus mirabilis*

P. mirabilis 27 株に対する本剤の抗菌力は 0.8~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 27 株中 24 株 (88.9%) が分布した。他剤との比較検討では CCL, CFT と同等であり, CEX, CXD, CDX より 2~4 段階優れた成績を示した (Fig. 9)。

8) *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa 27 株に対する抗菌力は本剤ならびに他剤 (CCL, CEX, CFT, CXD, CDX) すべてに 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した (Fig. 10)。

9) *Bacteroides fragilis*

B. fragilis 27 株に対する本剤の抗菌力は 0.8~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 27 株中 15 株 (55.6%) が分布した。他剤との比較検討では Cephalaridine と同等であり, Benzylpenicillin Ampicillin, Ticarcillin, Clavulanic acid-Amoxicillin, Sultamicillin, Clavulanic acid-Ticarcillin より 1~6 段階優れた成績を示した (Fig. 11)。

3. 吸収・排泄

1) 標準曲線

Cefuroxime axetil の Bioassay による標準曲線は 10 $\mu\text{g/ml}$ より 0.3 $\mu\text{g/ml}$ まで直線関係を示した。Concra による血清標準液, および 1/15 M PBS pH 6.0 におい

Fig. 7 Susceptibility of *S. marcescens* to CXM (27 strains 10^6 cells/ml)

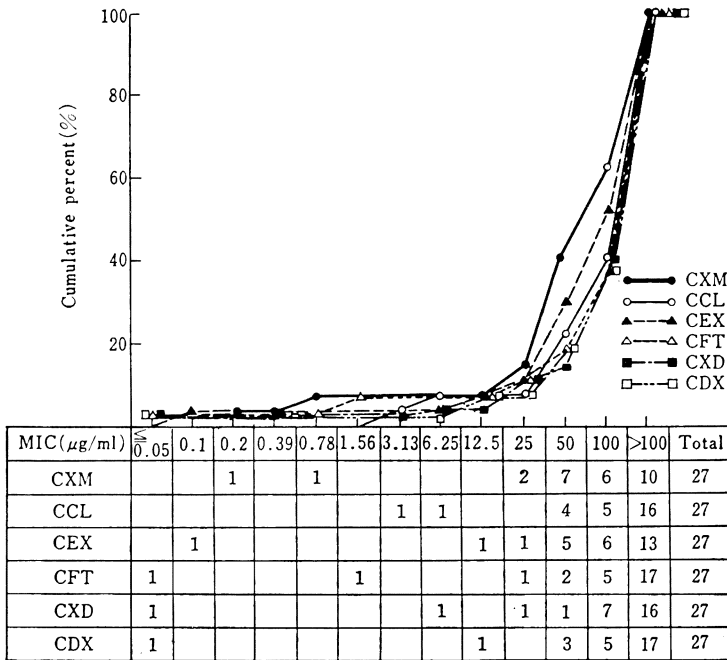


Fig. 8 Susceptibility of *C. freundii* to CXM (27 strains 10⁶ cells/ml)

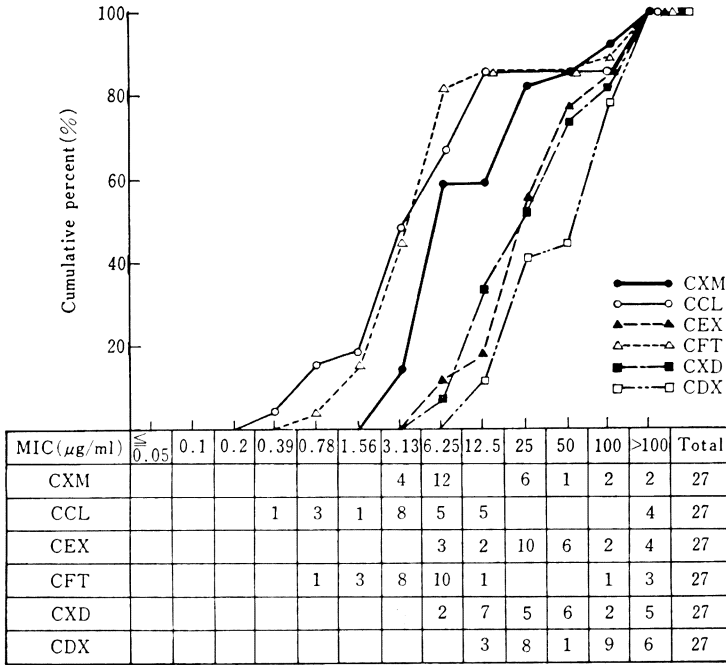


Fig. 9 Susceptibility of *P. mirabilis* to CXM (27 strains 10⁶ cells/ml)

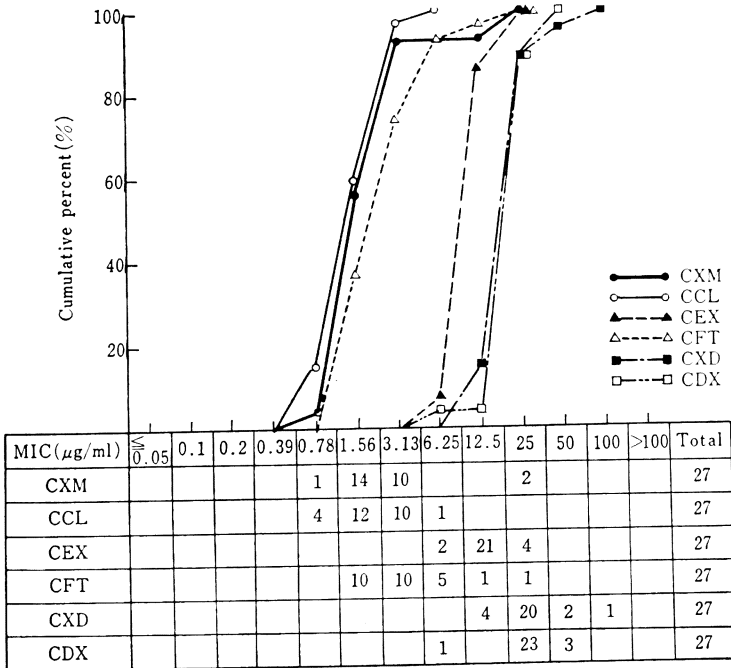


Fig. 10 Susceptibility of *P. aeruginosa* to CXM (27 strains 10⁶ cells/ml)

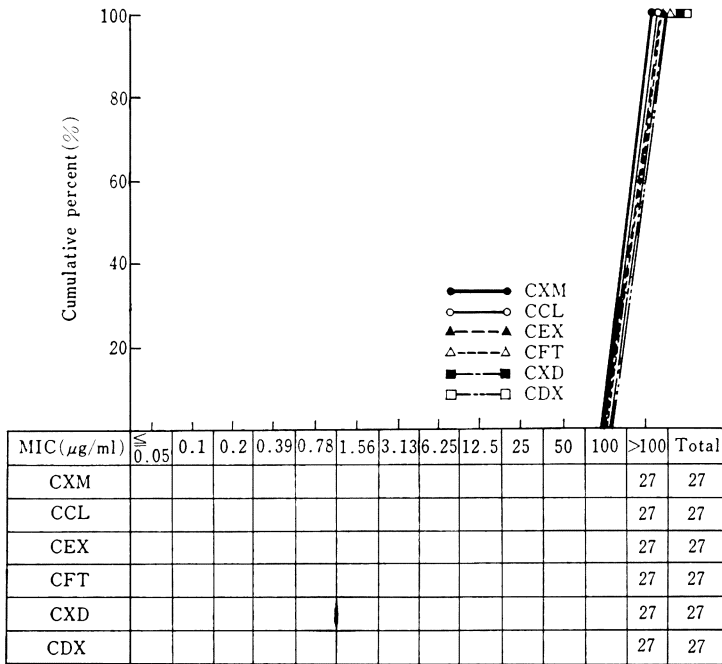
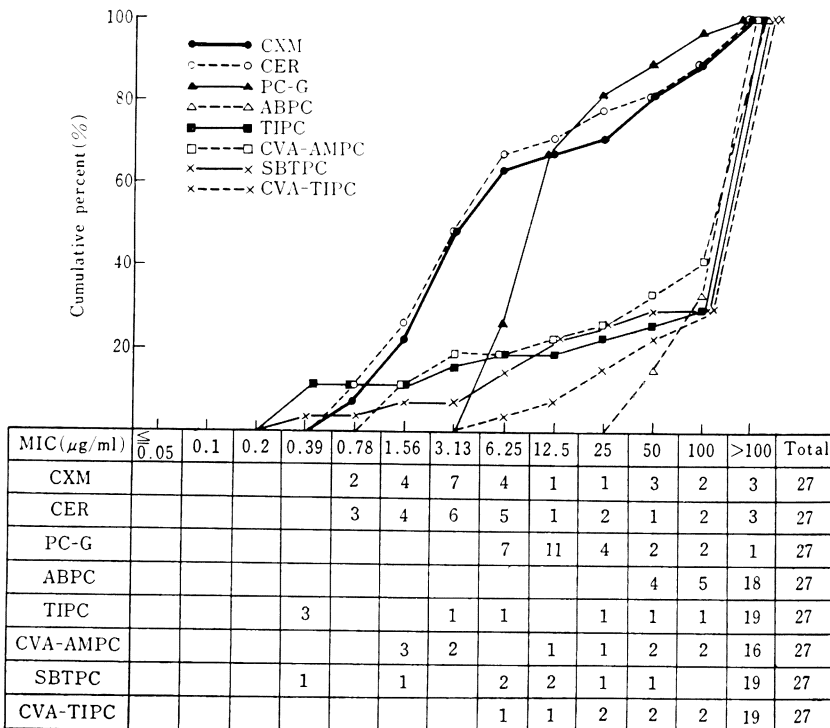


Fig. 11 Susceptibility of *B. fragilis* (27 strains 10⁶ cells/ml)



でも類似の標準曲線を示した。

2) 血清中濃度

Cefuroxime axetil の 250 mg 投与群の Bioassay による血清中濃度は投与後 1/4 時間で平均 0.26 $\mu\text{g/ml}$, 1/2 時間で 1.02 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間で 2.16 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間で最高値となり 3.00 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。3 時間で 1.83 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間で 0.73 $\mu\text{g/ml}$, および 6 時間で 0.12 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Table 3, Fig. 12)。また, 同一試料を HPLC により測定した結果, 投与後 1/4 時間で平均 0.04 $\mu\text{g/ml}$, 1/2 時間で 1.09 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間で 2.05 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間で最高値となり 2.96 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。3 時間で 1.75 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間で 0.69 $\mu\text{g/ml}$, および 6 時間で 0.08 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Table 4, Fig. 13)。

Cefuroxime axetil 500 mg 投与群の Bioassay による血清中濃度は投与後 1/4 時間で平均 0.62 $\mu\text{g/ml}$, 1/2 時間で 2.10 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間で 4.10 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間で最高値となり 4.37 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。3 時間で 2.90

$\mu\text{g/ml}$, 4 時間で 1.60 $\mu\text{g/ml}$ および 6 時間で 0.35 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Table 5, Fig. 12)。

HPLC による測定では 1/4 時間で平均 0.31 $\mu\text{g/ml}$, 1/2 時間で 1.96 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間で 4.10 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間で最高値となり, 4.57 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。3 時間で 2.89 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間で 1.64 $\mu\text{g/ml}$, および 6 時間で 0.12 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Table 6, Fig. 13)。

Bioassay と HPLC は相関性を示した (相関係数 $R=0.9913$) (Fig. 14)。

3) 尿中濃度

Cefuroxime axetil 250 mg 投与群の Bioassay による尿中濃度は投与後 1/2 時間で平均 11.2 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間で 291.3 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間で最高値 376.7 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間で 91.7 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間で 45.3 $\mu\text{g/ml}$, および 8 時間で 10.2 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。8 時間までの平均尿中回収率は 36.0% であった (Table 7, Fig. 15)。

一方, HPLC による測定では, 投与後 1/2 時間で平均 32.8 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間で 302.5 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間で最高値と

Table 3 Serum levels of CXM-AX

	250mg p.o. fasting bioassay						
	1/4 hr.	1/2	1	2	3	4	6
I.N. (3.05mg/kg)	0.32	0.36	1.70	2.70	2.00	0.95	0.13
C.S. (4.81mg/kg)	0.35	1.60	2.20	3.20	1.90	0.75	0.12
A.K. (4.39mg/kg)	0.12	1.10	2.60	3.10	1.60	0.50	0.12
Mean (4.08mg/kg)	0.26	1.02	2.16	3.00	1.83	0.73	0.12
S.D.	0.13	0.62	0.45	0.26	0.21	0.23	0.01
S.E.	0.07	0.36	0.26	0.15	0.12	0.13	0.00

($\mu\text{g/ml}$)

Fig. 12 Serum levels of CXM-AX (Bioassay)

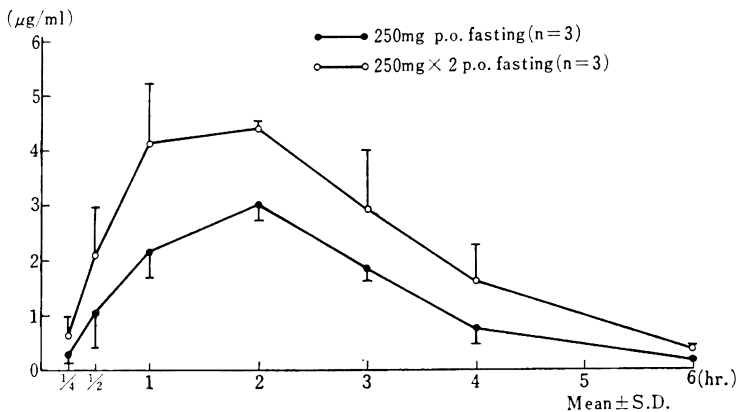


Table 4 Serum levels of CXM-AX

	250mg p.o. fasting HPLC						
	1/4 hr.	1/2	1	2	3	4	6
I.N. (3.05mg/kg)	0.01	0.16	1.37	2.59	1.99	0.92	0.12
C.S. (4.81mg/kg)	0.05	1.94	1.98	3.25	1.74	0.70	0.10
A.K. (4.39mg/kg)	0.06	1.17	2.80	3.05	1.53	0.46	0.02
Mean (4.08mg/kg)	0.04	1.09	2.05	2.96	1.75	0.69	0.08
S.D.	0.03	0.89	0.72	0.34	0.23	0.23	0.05
S.E.	0.02	0.52	0.41	0.20	0.13	0.13	0.03

($\mu\text{g/ml}$)

Fig. 13 Serum levels of CXM-AX (HPLC)

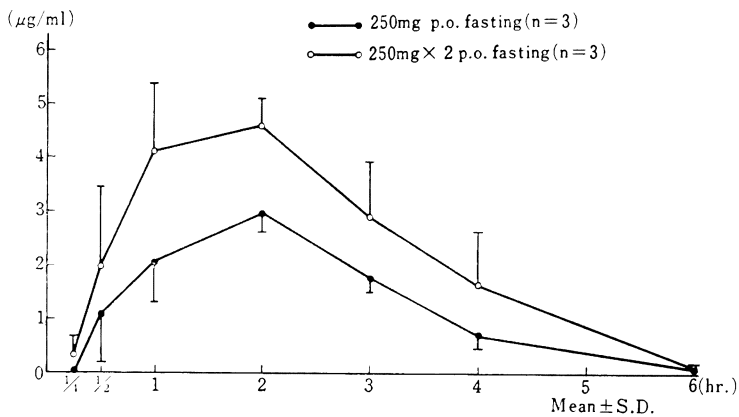


Table 5 Serum levels of CXM-AX

	250mg \times 2 p.o. fasting bioassay						
	1/4 hr.	1/2	1	2	3	4	6
H.K. (5.56mg/kg)	1.00	3.00	5.40	4.40	2.90	1.70	0.34
C.S. (9.62mg/kg)	0.30	0.90	3.40	4.20	1.80	0.90	0.30
A.K. (8.77mg/kg)	0.55	2.40	3.50	4.50	4.00	2.20	0.40
Mean (7.98mg/kg)	0.62	2.10	4.10	4.37	2.90	1.60	0.35
S.D.	0.35	0.88	1.13	0.15	1.10	0.66	0.05
S.E.	0.20	0.51	0.65	0.09	0.64	0.38	0.03

($\mu\text{g/ml}$)

Table 6 Serum levels of CXM-AX

	250mg × 2 p.o. fasting HPLC						
	1/4 hr.	1/2	1	2	3	4	6
H.K. (5.56mg/kg)	0.73	3.12	5.56	5.14	2.79	1.48	0.14
C.S. (9.62mg/kg)	0.03	0.28	3.36	4.12	1.92	0.77	0.05
A.K. (8.77mg/kg)	0.17	2.49	3.37	4.44	3.97	2.68	0.18
Mean (7.98mg/kg)	0.31	1.96	4.10	4.57	2.89	1.64	0.12
S.D.	0.37	1.49	1.27	0.52	1.03	0.97	0.07
S.E.	0.23	0.86	0.73	0.30	0.59	0.56	0.04

(µg/ml)

Fig. 14 Correlogram between HPLC and bioassay of CXM (Serum)

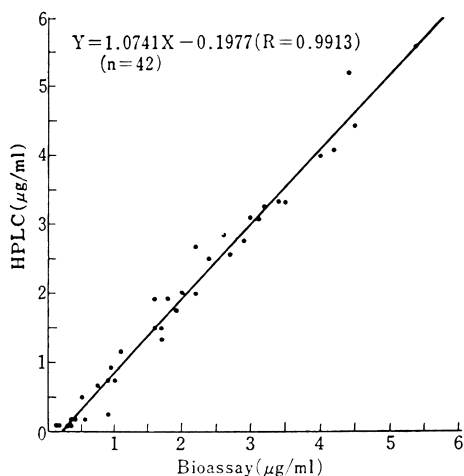


Fig. 15 Urinary excretions of CXM-AX (Bioassay)

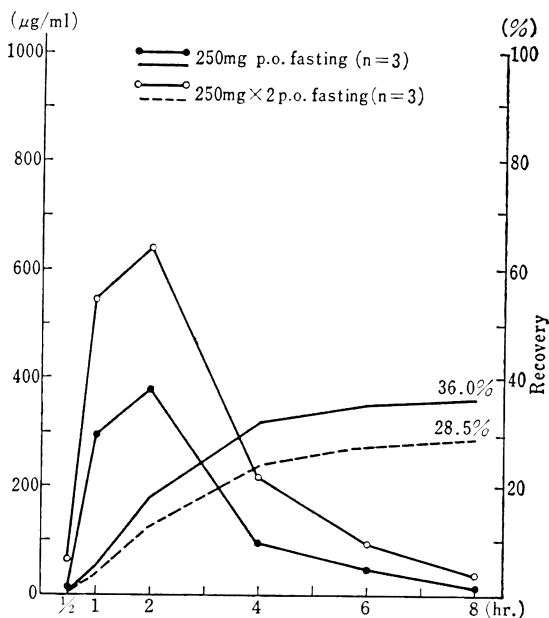


Table 7 Urinary excretion of CXM

	250mg p.o. fasting bioassay						
	1/2	1	2	4	6	8 hrs.	Recovery
I.N. (3.05mg/kg)	145 2 0.29	40 230 9.2	120 240 28.8	650 65 42.3	255 55 14.0	570 ml 6 µg/ml 3.4mg	98.0mg (39.2%)
C.S. (4.81mg/kg)	350 11.5 4.0	170 64 10.9	100 440 44.0	370 100 37.0	170 50 8.5	130 ml 9.5 µg/ml 1.2mg	105.6mg (42.2%)
A.K. (4.39mg/kg)	55 20 1.1	20 580 11.6	50 450 22.5	215 110 23.7	175 31 5.4	130 ml 15 µg/ml 2.0mg	66.3mg (26.5%)
Mean (4.08mg/kg)	11.2 1.8	291.3 10.6	376.7 31.8	91.7 34.3	45.3 9.3	10.2 µg/ml 2.2mg	90.0mg (36.0%)

Table 8 Urinary excretion of CXM

	250mg p.o. fasting HPLC						
	1/2	1	2	4	6	8 hrs.	Recovery
I. N. (3.05mg/kg)	145 26.5 3.8	40 221.5 8.9	120 275.2 33.0	650 69.8 45.4	255 61.8 15.8	570 ml 8.8 µg/ml 5.0mg	111.9mg (44.8%)
C. S. (4.81mg/kg)	350 10.8 3.8	170 58.4 1.0	100 365.0 36.5	370 92.0 34.0	170 54.1 9.2	130 ml 9.5 µg/ml 1.2mg	82.7mg (33.1%)
A. K. (4.39mg/kg)	55 61.1 3.4	20 627.6 12.6	50 394.8 19.7	215 96.5 20.7	175 43.5 7.6	130 ml 26.5 µg/ml 3.4mg	67.4mg (27.0%)
Mean (4.08mg/kg)	32.8 3.7	302.5 7.5	345.0 29.7	86.1 33.4	53.1 10.9	14.9 µg/ml 3.2mg	88.4mg (35.4%)

Table 9 Urinary excretion of CXM

	250mg × 2 p.o. fasting bioassay						
	1/2	1	2	4	6	8 hrs.	Recovery
H. K. (5.56mg/kg)	40 160 6.4	25 1,000 25.0	65 800 52.0	165 360 59.4	210 110 23.1	120 ml 65 µg/ml 7.8mg	173.7mg (34.7%)
C. S. (9.62mg/kg)	65 25 1.6	20 400 8.0	40 1,000 40.0	305 200 61.0	110 125 13.8	120 ml 35 µg/ml 4.2mg	128.6mg (25.7%)
A. K. (8.77mg/kg)	355 7.5 2.7	60 230 13.8	330 115 38.0	565 85 48.0	405 40 16.2	470 ml 13 µg/ml 6.1mg	124.8mg (25.0%)
Mean (7.98mg/kg)	64.2 3.6	543.3 15.6	638.3 43.3	215 56.1	91.7 17.7	37.7 µg/ml 6.0mg	142.3mg (28.5%)

なり 345.0 µg/ml の濃度を示した。4時間で 86.1 µg/ml, 6時間で 53.1 µg/ml, および8時間で 14.9 µg/ml の濃度を示した。8時間までの平均尿中回収率は 35.4% であった (Table 8, Fig. 16)。

500 mg 投与群の Bioassay による尿中濃度は投与後 1/2 時間で平均 64.2 µg/ml, 1時間で 543.3 µg/ml, 2時間で最高値となり, 638.3 µg/ml の濃度を示した。4時間で 215 µg/ml, 6時間で 91.7 µg/ml, および8時間で 37.7 µg/ml の濃度を示した。8時間までの平均尿中回収率は 28.5% であった (Table 9, Fig. 15)。一方, HPLC による測定では投与後 1/2 時間で平均 67.5 µg/ml, 1時間で 606.0 µg/ml, 2時間で最高値となり 663.8 µg/ml の濃度を示した。4時間で 198.8 µg/ml, 6時間で 78.0 µg/ml, および8時間で 39.4 µg/ml の濃度を示した。8時間までの平均尿中回収率は 27.8% であった (Table 10, Fig. 16)。

Bioassay と HPLC は相関性を示した (相関係数 R =

0.9930) (Fig. 17)。

4) 薬動学的解析

空腹時に本剤 250 mg および 500 mg 経口投与時の血清中濃度成績を用いオリベッティ P 6060, one compartment open model method にて薬動学的解析を行った結果, Bioassay の平均血清中濃度成績から, 250 mg は K_a 0.88 (hr⁻¹), K_{el} 0.72 (hr⁻¹), T_{max} 1.51 (hr.), C_{max} 2.70 (µg/ml), V_d 37.72 (l), AUC 9.22 (hr·µg/ml), $T_{1/2}(\beta)$ 0.96 (hr.) であり (Table 11), 500 mg は K_a 0.90 (hr⁻¹), K_{el} 0.75 (hr⁻¹), T_{max} 1.45 (hr.), C_{max} 4.53 (µg/ml), V_d 45.63 (l), AUC 15.29 (hr·µg/ml), $T_{1/2}(\beta)$ 0.95 (hr.) の結果を得た (Table 12)。なお, 血清中濃度のシミュレーションを Fig. 18, Fig. 19 に示した。また, HPLC での平均血清中濃度成績から 250 mg は K_a 0.88 (hr⁻¹), K_{el} 0.77 (hr⁻¹), T_{max} 1.51 (hr.), C_{max} 2.70 (µg/ml), V_d 37.27 (l), AUC 8.91 (hr·µg/ml), $T_{1/2}(\beta)$ 0.92 (hr.) であ

Fig. 16 Urinary excretions of CXM-AX (HPLC)

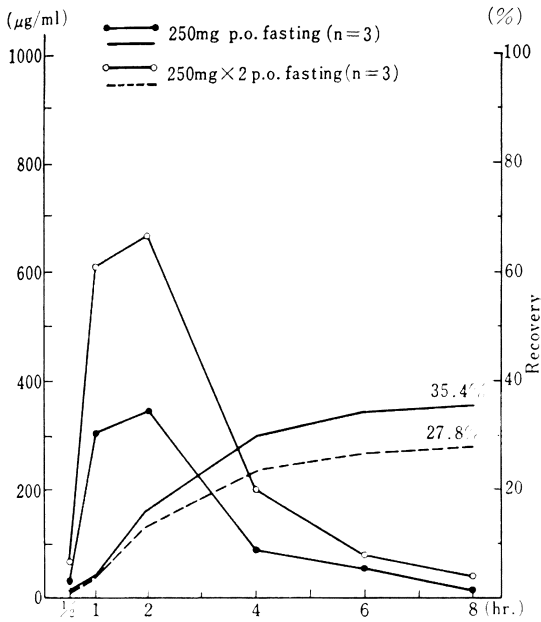


Fig. 17 Correlogram between HPLC and bioassay of CXM (Urine)

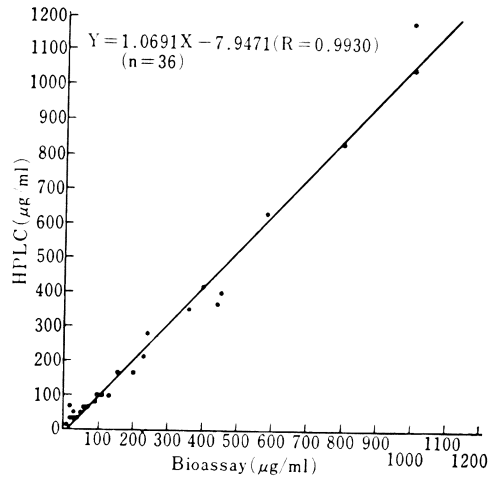


Table 10 Urinary excretion of CXM

	250mg × 2 p.o. fasting HPLC							Recovery
	1/2	1	2	4	6	8 hrs.		
H.K. (5.56mg/kg)	40 164.7 6.6	25 1,180.2 29.5	65 828.7 53.9	165 353.3 58.3	210 98.7 20.7	120 ml 68.4 µg/ml 8.2mg	177.2mg (35.4%)	
C.S. (9.62mg/kg)	65 26.1 1.7	20 420.4 8.4	40 1,047.6 41.9	305 161.5 49.3	110 94.5 10.4	120 ml 37.9 µg/ml 4.5mg	116.2mg (23.2%)	
A.K. (8.77mg/kg)	355 11.6 4.1	60 217.5 13.1	330 115.2 38.0	565 81.7 46.2	405 40.9 16.6	470 ml 12.0 µg/ml 5.6mg	123.6mg (24.7%)	
Mean (7.98mg/kg)	67.5 4.1	606.0 17.0	663.8 44.6	198.8 51.3	78.0 15.9	39.4 µg/ml 6.1mg	139.0mg (27.8%)	

Table 11 Pharmacokinetic parameter of CXM-AX

	250mg p.o. fasting bioassay						
	Ka (hr. ⁻¹)	Kel (hr. ⁻¹)	T _{max} (hr.)	C _{max} (µg/ml)	T 1/2 (hr.)	Vd (l)	AUC (hr·µg/ml)
I.N. (3.05mg/kg)	0.73	0.65	1.73	2.29	1.07	42.53	9.10
C.S. (4.81mg/kg)	0.91	0.72	1.43	2.89	0.96	35.57	9.71
A.K. (4.39mg/kg)	1.01	0.80	1.37	2.93	0.86	35.07	8.86
Mean (4.08mg/kg)	0.88	0.72	1.51	2.70	0.96	37.72	9.22
S.D.	0.15	0.08	0.19	0.36	0.11	4.17	0.44
S.E.	0.08	0.05	0.11	0.21	0.06	2.41	0.25

Table 12 Pharmacokinetic parameter of CXM-AX

250mg \times 2 p.o. fasting bioassay

	Ka (hr. ⁻¹)	Kel (hr. ⁻¹)	T _{max} (hr.)	C _{max} (μ g/ml)	T 1/2 (hr.)	Vd (l)	AUC (hr \cdot μ g/ml)
H.K. (5.56mg/kg)	0.98	0.84	1.28	5.36	0.82	36.88	16.06
C.S. (9.62mg/kg)	0.96	0.79	1.42	3.70	0.88	54.74	11.63
A.K. (8.77mg/kg)	0.76	0.61	1.65	4.52	1.14	45.28	18.19
Mean (7.98mg/kg)	0.90	0.75	1.45	4.53	0.95	45.63	15.29
S.D.	0.12	0.12	0.19	0.83	0.17	8.94	3.35
S.E.	0.07	0.07	0.11	0.48	0.10	5.16	1.93

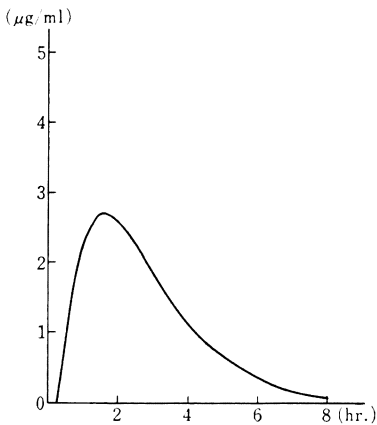
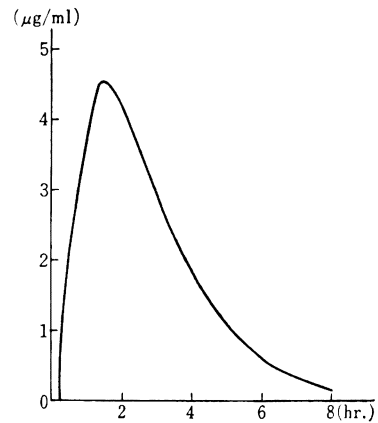
Fig. 18 Serum levels of CXM-AX
250 mg p.o. fasting bioassayFig. 19 Serum levels of CXM-AX
250 mg \times 2 p.o. fasting bioassay

Table 13 Pharmacokinetic parameter of CXM-AX

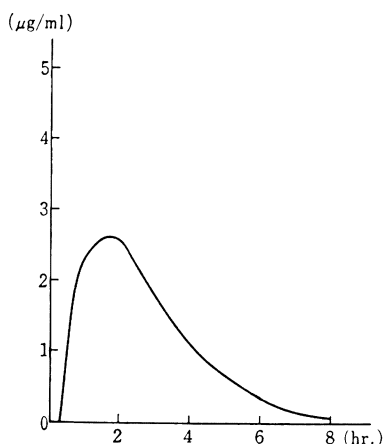
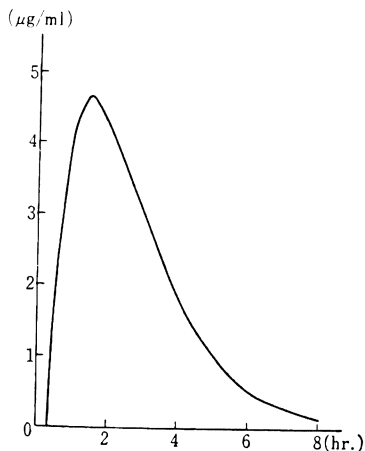
250mg p.o. fasting HPLC

	Ka (hr. ⁻¹)	Kel (hr. ⁻¹)	T _{max} (hr.)	C _{max} (μ g/ml)	T 1/2 (hr.)	Vd (l)	AUC (hr \cdot μ g/ml)
I.N. (3.05mg/kg)	0.72	0.62	1.83	2.14	1.11	46.17	8.70
C.S. (4.81mg/kg)	0.90	0.80	1.40	2.90	0.87	33.72	9.30
A.K. (4.39mg/kg)	1.01	0.90	1.32	3.05	0.77	31.93	8.72
Mean (4.08mg/kg)	0.88	0.77	1.52	2.70	0.92	37.27	8.91
S.D.	0.15	0.14	0.28	0.49	0.18	7.76	0.34
S.E.	0.08	0.08	0.16	0.28	0.10	4.48	0.20

Table 14 Pharmacokinetic parameter of CXM-AX

250mg × 2 p.o. fasting HPLC

	Ka (hr. ⁻¹)	Kel (hr. ⁻¹)	T _{max} (hr.)	C _{max} (μg/ml)	T 1/2 (hr.)	Vd (l)	AUC (hr·μg/ml)
H.K. (5.56mg/kg)	1.03	0.88	1.26	5.79	0.78	34.19	16.54
C.S. (9.62mg/kg)	0.93	0.82	1.46	3.60	0.84	54.12	11.23
A.K. (8.77mg/kg)	0.73	0.62	1.69	4.56	1.11	43.70	18.38
Mean (7.98mg/kg)	0.90	0.78	1.47	4.65	0.91	44.00	15.38
S.D.	0.15	0.14	0.22	1.10	0.18	9.97	3.71
S.E.	0.09	0.08	0.12	0.63	0.10	5.76	2.14

Fig. 20 Serum levels of CXM-AX
250 mg p.o. fasting HPLCFig. 21 Serum levels of CXM-AX
250 mg × 2 p.o. fasting HPLC

り (Table 13), 500 mg は K_a 0.90 (hr.⁻¹), K_{el} 0.78 (hr.⁻¹), T_{max} 1.47 (hr.), C_{max} 4.65 (μg/ml), V_d 4.00 (l), AUC 15.38 (hr·μg/ml), $T_{1/2}(\beta)$ 0.91 (hr.) の結果を得た (Table 14)。なお、血清中濃度のシミュレーションを Fig. 20, Fig. 21 に示した。

III. 考 案

Cefuroxime axetil は CXM の prodrug であり、生体内において CXM として作用し、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。CXM-AX の抗菌作用は β -lactamase に対して安定であり、従来の経口セファロsporin系薬剤より広域性であるため、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* やこれまで効果の期待できなかったセファロsporin耐性 *E. coli* および *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* などの菌種に対して抗菌力を有し、さらに *H. influenzae* や *N. gonorrhoeae* に対しては従来のセファロsporin系薬剤に比較して強い抗菌力を示すが、緑膿菌に対しては抗菌作用を示さない。

しかし *B. fragilis* に対しては有効な薬剤と考えられる³⁾。

吸収・排泄に関しては空腹時投与の成績では、用量依存的に上昇する。われわれの健康成人における 250 mg および 500 mg の空腹時における成績でも 250 mg 群における最高血清中濃度の平均は Bioassay で 3.0 μg/ml, HPLC で 2.96 μg/ml であり、500 mg 群では Bioassay で 4.37 μg/ml, HPLC で 4.57 μg/ml と用量依存的であった。T 1/2 は 250 mg 群では Bioassay (HPLC), 0.96 時間 (0.92 時間) であり、500 mg 群では Bioassay (HPLC) 0.95 時間 (0.91 時間) の成績を得た。

一方、本剤の製剤上の特徴は従来の経口剤に比較して、空腹時投与より、食後投与の方が血清中濃度が高

い⁴⁻⁷⁾。T_{1/2} に関しても 1.28 時間と空腹時投与成績より長い傾向にある¹⁾。したがって本剤の Bioavailability に関しては一定かつ良好な薬剤と考えられ、感染症の治療薬としては極めてユニークな薬剤である。

本剤の尿中移行はわれわれの成績では 8 時間までに約 30% 前後が移行する。本剤はプロベネッド併用により血清中濃度は上昇し、尿細管分泌の関与が考えられている¹⁾。正常腎機能者においては連続投与でも蓄積されることはない。生体内代謝に関しては、HPLC による測定において、特に本剤以外の代謝物は認められなかった。

文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会：新薬シンポジウム I、Cefuroxime axetil (SN 407)。大阪, 1985
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 3) 中川圭一：Cefuroxime。Jpn. J. Antibiotic 35 (2) : 283~295, 1982
- 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 Cefatrizine 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
- 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, 岩井重富, 鷹取睦美, 秋枝洋三, 水足裕子, 坂部 孝, 石山俊次：新経口 Cephalosporin 系抗生物質 Cefadroxil 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。Chemotherapy 28 (S-2) : 266~274, 1980

STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX), A NEW ORAL
CEPHALOSPORIN, IN THE FIELD OF SURGERY :
ANTIBACTERIAL ACTIVITIES, ABSORPTION,
EXCRETION AND METABOLISM

ISSEI NAKAYAMA, HIROSHI KAWAMURA and EMIKO YAMAJI

The Third Department of Surgery, Nippon University School of Medicine

YOZO AKIEDA

Department of Surgery, Akieda Hospital

TETSUYA WATANABE

Department of Surgery, Itabashi Chuo Sogo Hospital

TOSHIAKI SUZUKI

Department of Surgery, Kanamemachi Hospital

KANJI ITOKAWA

Department of Surgery, Seya Chuo Hospital

We carried out fundamental studies on cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) to support its clinical use.

CXM-AX, a prodrug of cefuroxime (CXM), has broad antibacterial spectrum against Gram-positive, Gram-negative and anaerobic organisms. In our study, it demonstrated good antibacterial activities against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *P. mirabilis* and *B. fragilis* isolated from patients with surgical infections, but not against *P. aeruginosa*.

After oral administration of CXM-AX, high serum level of CXM were obtained rapidly. Unlike conventional antibiotics, CXM-AX showed the properties of achieving higher serum levels following administration after meal than following administration in fasting. After administration of CXM-AX 250 mg in fasting, the serum levels reached the peak at 2 hrs, the mean peak levels being 3.0 $\mu\text{g/ml}$ (bioassay) and 2.96 $\mu\text{g/ml}$ (HPLC). Elimination half lives were 0.96 hr (bioassay) and 0.92 hr (HPLC), and the mean 0-8 hr urinary recovery rates were 36.0% (bioassay) and 35.4% (HPLC).

In the 500 mg dosing group, the mean peak serum levels of 4.37 $\mu\text{g/ml}$ (bioassay) and 4.57 $\mu\text{g/ml}$ (HPLC) were attained at 2 hrs after dosing, half lives being 0.95 hr (bioassay) and 0.92 hr (HPLC). The mean 0-8 hr urinary recovery rates were 28.5% (bioassay) and 27.8% (HPLC). These results indicate that CXM levels in serum correlate with the dose of CXM-AX.

In the metabolism study, no metabolite other than CXM was detected by HPLC determination of serum and urine. This proves that CXM-AX is excreted without being metabolised in body.