

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的・臨床的検討

大井 聖至・戸塚 恭一・熊田 徹平・清水喜八郎
東京女子医科大学内科

新しく開発された経口用セファロsporin剤 Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) について基礎的・臨床的検討を行なった。

本剤 500 mg を健康成人男子 2 名に空腹時経口投与した際の血中濃度は 1 時間で 3.12, 4.17 $\mu\text{g/ml}$ で、1.5 時間から 2 時間でピークに達し 3.87, 5.59 $\mu\text{g/ml}$ であった。T_{1/2} は 1.89, 1.23 時間であった。尿中回収率は 6 時間までの値が 40.7%, 17.0% であった。

臨床的検討は 4 例につき行なった。疾患別では急性気管支炎 3 例、急性膀胱炎 1 例であった。原因菌は急性気管支炎例は検出されず、急性膀胱炎例は *E. coli* であった。投与法は 1 回 250 mg を 1 日 2～3 回経口投与した。臨床成績は全例有効であった。

副作用および臨床検査値の異常は特に認めなかった。

CXM-AX は新しく開発された経口用セファロsporin剤 Cefuroxime axetil で経口投与によりほとんど吸収されなかった Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体であり、本剤自体には抗菌作用はないが、腸管内で脱エステル化され Cefuroxime として吸収され、抗菌作用を発揮する。抗菌作用については従来のセファロsporinに耐性を示す *E. coli* や *Klebsiella* に、また *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* にも抗菌作用を示すといわれている¹⁾。

本剤の吸収・排泄および内科領域における臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

I. 吸 収・排 泄

1. 方 法

CXM-AX を投与した際の血中濃度および尿中回収率を高速度液体クロマトグラフィー (HPLC) 法により測定した。

被験対象は健康成人男子 2 例 (35 歳 74 kg, 36 歳 67 kg)。

本剤 500 mg を早朝空腹時に経口投与し、血中濃度については内服後 1 時間、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、4 時間、6 時間の値を測定した。尿中濃度については 0～2 時間、2～4 時間、4～6 時間の検体について測定し、6 時間までの尿中回収率を計算した。

2. HPLC による測定

使用した機器はポンプが Hitachi 635 A, 測定機が \bar{O} yobunko UVILOG-5 III (280 nm) であり、カラムは Lichrosorb RP-18 (Merck 社製 $\phi 4 \times 150$ mm) であった。

移動相は血清検体測定時は 1/15 M KH_2PO_4 とメタノールを 83:17, 尿検体は 1/20 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) とメタノールを 835:165 とした。

送液速度は血清 1.1 ml/min, 尿 1.0 ml/min であった。

血清検体は Cefazolin (CEZ) 50 mg を蒸留水に溶解し全量を 100 ml とした後、その 1 ml に 70% 過塩素酸 4.71 ml と蒸留水を加え全量 100 ml とした血清試料用内部標準液 0.8 ml に血清検体 0.2 ml を加え攪拌後 3,000 rpm で 5 分遠心分離し、上清 100 μl を用いた。

尿検体は Cefazolin 200 mg を蒸留水に溶解し全量 100 ml とした尿検体用内部標準液 10 μl と原尿または 1/20 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) で希釈した尿 1.0 ml を攪拌後 10 μl を用いた。

3. 成 績

測定結果は Table 1, 2, Fig. 1 に示すごとくであった。

Fig. 1 Serum concentration of CXM (CXM-AX 500 mg, oral)

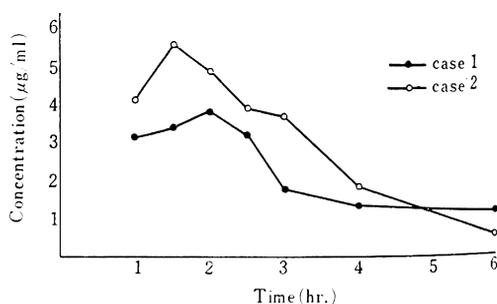


Table 1 Serum concentration of CXM (CXM-AX 500mg, oral)

Case	Time(hr.)	Time(hr.)							
		1	1.5	2	2.5	3	4	6	T 1/2
Case 1	♂ 35y (74 kg)	$\mu\text{g/ml}$ 3.12	3.43	3.87	3.22	2.79	2.31	1.18	1.89
Case 2	♂ 36y (67 kg)	4.17	5.59	4.96	3.93	3.71	1.89	0.55	1.23

Table 2 Urinary concentration & recovery rate of CXM (CXM-AX 500mg, oral)

Case	Time(hr.)	Time(hr.)				
		0~2	2~4	4~6	Total(%)	
Case 1	♂ 35y (74 kg)	$\mu\text{g/ml}$ 635	813	80.7		
Case 2	♂ 36y (67 kg)	385	202	41.4		
recovery (%)	Case 1	♂ 35y (74 kg)	19.7	17.9	3.1	40.7
	Case 2	♂ 36y (67 kg)	5.4	7.9	3.7	17.0

血中濃度は内服後1時間で3.12, 4.17 $\mu\text{g/ml}$ であり, 1.5時間から2時間でピークに達し, 3.87, 5.59 $\mu\text{g/ml}$ であり, 6時間で1.18, 0.55 $\mu\text{g/ml}$ であった。T 1/2は1.89, 1.23時間であった。

尿中回収率は6時間までの値が40.7%, 17.0%であった。

II. 臨床成績

1. 対象・投与方法

対象患者は外来通院の同意の得られた4症例であり男性2名, 女性2名であった。年齢は22~72歳であった。検討症例は総計4例であり, 疾患別では急性気管支炎3例, 急性膀胱炎1例であった。

原因菌は急性気管支炎例では全例検出されなかった。急性膀胱炎例は *E. coli* であった。

投与方法は1回250mgを1日2~3回経口投与した。投与日数は全例7日であり, 総投与量は3,500~5,250mgであった。

2. 成績

効果判定は以下のごとく行なった。細菌学的には起炎菌が消失し, 臨床症状, 検査所見の改善が著しかったものを著効, 起炎菌が消失または著明に減少し, 臨床症状, 検査所見に改善が認められたものを有効, 起炎菌の消失または減少を認めるが臨床症状, 検査所見の改善が少なかったもの, あるいは起炎菌の消失は認められないが, 臨床症状, 検査所見に改善が認められたものをやや有効, 起炎菌および臨床症状, 検査所見に改善の認められなかったものを無効と判定した。

症例の概要はTable 3に示すごとくである。

症例1は咳嗽, 咯痰, 咽頭痛, 発熱を主訴とした急性気管支炎例で, 本剤250mgを1日3回投与し4日目に解熱し5日目には症状も消失し有効と判定した。

症例2と3は, 咳嗽, 咽頭痛を訴える急性気管支炎例で本剤250mgをそれぞれ1日2回, 3回投与し, 臨床症状の消失を認め有効と判定した。

Table 3 Clinical results of CXM-AX

No.	Age Sex	Diagnosis	Dose, Days	Organism	Clinical effect	Side effect
1	31 M	Acute bronchitis	250×3 7	N.D.	Good	(-)
2	22 F	Acute bronchitis	250×2 7	N.D.	Good	(-)
3	72 M	Acute bronchitis	250×3 7	N.D.	Good	(-)
4	49 F	Acute cystitis	250×2 7	<i>E. coli</i> 10 ⁵ →(-)	Good	(-)

Table 4 Laboratory data before & after CXM-AX therapy

No.		RBC	Hb	Ht	WBC	GOT	GPT	Al-P	BUN	Cr.
1	B	436	14.9	42.0	8,900	12	8	7.1	18.0	0.9
	A	441	14.2	40.0	6,400	14	11	6.8	14.0	0.8
2	B	425	12.4	37.2	3,900	13	7	4.1	11.0	1.1
	A	418	12.6	38.1	4,300	16	8	4.3	13.0	1.1
3	B					12	12	7.0		
	A	455	14.2	43.0	7,200	20	14	7.4	18.8	1.3
4	B	423	12.6	37.8	5,800	14	7	6.8	12.0	0.9
	A	431	12.8	36.5	6,100	16	8	7.1	14.0	0.8

症例4は急性膀胱炎の症例で頻尿、残尿感、排尿痛があり、尿検査にて膿尿を認め、尿培養にて *E. coli* 10^5 /ml を検出した。本剤 250 mg を1日2回投与し、臨床症状、膿尿の改善、細菌尿の消失を認め有効と判定した。

III. 副作用

本剤投与による副作用は全例で認めなかった。また、本剤投与前後における臨床検査値は Table 4 に示すごとく異常は認められなかった。

IV. 考 按

CXM-AX はセファロスポリン系の経口剤 Cefuroxime axetil で経口投与でほとんど吸収されなかった Cefuroxime の 1-acetoxyethyl ester 誘導体であり、腸管内で脱エステル化され Cefuroxime として吸収され抗菌力を発揮する。その抗菌力は従来のセファロスポリンに耐性を示す *E. coli* や *Klebsiella* に、また、*Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* にも抗菌作用をもつことが知られている。

第33回日本化学療法学会西日本支部総会において、本剤に関するシンポジウムが行なわれ、全国研究機関の集計成績が示された¹⁾。

吸収・排泄に関しては2例について測定したが、その成績は血中濃度、尿中回収率など全国集計の成績とはほぼ同様の結果が得られた。

臨床成績についての検討では、CXM-AX 250 mg を1日2～3回投与で急性気管支炎3例と *E. coli* が検出された急性膀胱炎の1症例、全例で有効の結果が得られたが、全国集計の成績によれば1回 250 mg 投与時の血中濃度は内服後1時間で約 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間で約 2.9 $\mu\text{g/ml}$ 、2.5時間で約 3.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間で約 1.9 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間で約 0.7 $\mu\text{g/ml}$ であり、尿中濃度は0～2時間で約 200 $\mu\text{g/ml}$ 、2～4時間で約 400 $\mu\text{g/ml}$ 、4～6時間で約 200 $\mu\text{g/ml}$ であり¹⁾、CXM-AX の抗菌力から考えて中等症以下の呼吸器および尿路感染症では250 mg の1日2～3回投与で効果が期待できると考えられる。

副作用に関しては全例において認められず、比較的安全性の高い薬剤と思われる。

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 (SN407)、大阪、1985

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL

SATOSHI OI, KYOICHI TOTSUKA, TEPPEI KUMADA and KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

The fundamental and clinical studies were performed on Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407), a newly developed oral cephalosporin.

After a single oral dose of 500 mg of CXM-AX in two healthy male volunteers in the fasting state, the blood levels of CXM were 3.12 and 4.17 $\mu\text{g/ml}$ respectively at one hour, and reached the peaks of 3.87 and 5.59 $\mu\text{g/ml}$ at 1.5–2 hours. The serum half-lives ($T_{1/2}$) were 1.89 and 1.23 hours, respectively. The 0–6 hr urinary recovery rates were 40.7% and 17.0%.

Clinical efficacy of CXM-AX was evaluated in 4 cases, i.e. 3 of acute bronchitis and 1 of acute cystitis. The causative organism was *E. coli* in the acute cystitis case, but was not isolated from the acute bronchitis cases. CXM-AX was administered in the dose levels of 250 mg twice or three times daily. The clinical efficacy was good in all the cases.

No noteworthy adverse events or abnormal laboratory findings were noted.