

Cefuroxime axetil (CXM-AX) にかんする臨床的研究

齋藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也・山路武久
北條敏夫・加地正伸・奥田新一郎・堀 誠治・宮原 正

東京慈恵会医科大学第2内科

上田 泰

東京慈恵会医科大学

Cefuroxime の prodrug である Cefuroxime axetil について、吸収・排泄および臨床効果を検討し、以下の成績をえた。

1. 血中濃度・尿中排泄

健康成人男子志願者 5 名に Cefuroxime axetil 250 mg (Cefuroxime 相当) を朝食 30 分後に 1 回内服させた際の Cefuroxime の血中濃度は、2 時間後に最高値 3.12 $\mu\text{g/ml}$ を示したのち、1.07 時間の血中半減期をもって漸減し、6 時間後には 0.49 $\mu\text{g/ml}$ 未満に低下した。この血中濃度推移は、同量内服時の Cefaclor に比して最高血中濃度値および血中濃度曲線下面積において有意に高値を示した。この際の 6 時間累積尿中回収率は、Cefuroxime で 51.6%，Cefaclor で 65.6% であった。

Cefuroxime の血中濃度、尿中排泄におよぼす Probenecid の影響を検討した結果、Probenecid 併用によりいずれも有意差をもって最高血中濃度値、血中濃度曲線下面積は高く、血中半減期は延長し、6 時間累積尿中回収率は減少し、本剤はヒトでは尿管分泌機序のあることが示唆された。

2. 臨床成績

内科系諸感染症 7 例に Cefuroxime axetil 1 日 750 mg を 4～7 日間使用し、有効 4 例、無効 3 例の臨床効果をえた。細菌学的には *P. aeruginosa* を除き、B 群 *Streptococcus*、*H. influenzae*、*E. coli*、*P. rettgeri* はいずれも除菌された。全例において副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) は、英国 Glaxo 社で開発された経口用の Cephem 剤で、Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。本剤はそれ自体では抗菌作用を有しないが、内服後に腸管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¹⁾。

今回、われわれは CXM-AX の吸収・排泄について若干の検討を行うとともに、内科系諸感染症に対する臨床評価を試みたので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 血中濃度・尿中排泄

1. 対象ならびに測定方法

健康成人男子志願者 5 名 (Table 1) を対象に、朝食 30 分後に CXM-AX 250 mg (CXM 相当) を 1 回内服させた際の CXM の血中濃度を測定した。また Cefaclor (CCL) 250 mg、1 回内服後の血中濃度を cross over 法によって検討した。採血時間は両剤ともに内服後 30 分、1、1.5、2、2.5、3、4、6 時間である。

血中濃度測定と同時に CXM-AX、CCL 内服後 0～

2 時間、2～4 時間、4～6 時間の各尿について尿中濃度を測定し、これに各時間帯での尿量を乗じて尿中排泄量を算出し、使用量との比から 6 時間累積尿中回収率を求めた。

ついで Probenecid が CXM の血中濃度、尿中排泄におよぼす影響を検討する目的で、同一志願者の朝食終了時に Probenecid 1000 mg を前投与し、30 分後に CXM-AX 250 mg を 1 回内服させた際の CXM の血中濃度お

Table 1 Summary of healthy volunteers

Case	Sex	Age (yrs)	BL (cm)	BW (kg)	Ccr (ml/min)
H.A.	Male	20	178	70	96
Y.Y.	Male	20	179	68	119
K.S.	Male	20	171	74	106
H.N.	Male	20	179	75	110
T.Y.	Male	20	175	76	139
Mean		20	176.4	72.6	114.0
±SD		±0	±3.4	±3.4	±16.2

よび尿中濃度を前記の時間帯で測定し、Probenecid 非併用時のそれと比較した。

CXM および CCL の濃度測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とした薄層ディスク法により行い、血中濃度測定には Monitrol I 血漿希釈による標準曲線を、尿中濃度測定には pH 6.0 の 1/15 M リン酸塩緩衝液による標準曲線を用いた。

CXM および CCL の血中濃度については、one compartment open model により薬動学的解析を行った。

2. 成績

1) CXM と CCL の血中濃度・尿中排泄の比較

健康成人を対象に、朝食 30 分後に CXM-AX および CCL を各 250 mg、それぞれ 1 回内服させた際の血中濃度推移は Table 2, Fig. 1 のとおりである。CXM-AX 内服 1 時間後の CXM の平均血中濃度は 1.45 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後に最高値の 3.12 $\mu\text{g/ml}$ がえられ、以後、3 時間値 2.11 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 1.08 $\mu\text{g/ml}$ と漸減して、6 時間値は 0.49 $\mu\text{g/ml}$ 未満に低下した。CCL は内服後 1 時間値が 1.11 $\mu\text{g/ml}$ 未満であり、2.5 時間後に最高値の 2.24 $\mu\text{g/ml}$ を示したものの、全経過を通じて CXM より低濃度で推移し、6 時間値は 0.08 $\mu\text{g/ml}$ 未満であった。

両剤の薬動学的パラメーターは Table 3 のとおりである。CXM では最高血中濃度 (C_{max}) 2.82 $\mu\text{g/ml}$ 、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) 1.90 時間、血中半減期 ($T_{1/2}$) 1.07 時間、血中濃度曲線下面積 (AUC) 9.67 $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$ 、CCL ではそれぞれ 2.21 $\mu\text{g/ml}$ 、1.80 時間、0.97 時間、6.56 $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$ となり、 $T_{1/2}$ 、 T_{max} は両剤

ほぼ同等であったものの、 C_{max} 、AUC において、CXM が有意に高値を示した。

この際の尿中濃度、尿中排泄量ならびに尿中回収率は Table 4, Fig. 2 のとおりである。CXM-AX 250 mg 内服後の平均尿中濃度および尿中排泄量は、0~2 時間尿で 395 $\mu\text{g/ml}$ と 48 mg、2~4 時間尿で 343 $\mu\text{g/ml}$ と 62 mg、4~6 時間尿で 101 $\mu\text{g/ml}$ と 19 mg となり、内服後 6 時間までの尿中排泄量は 129 mg、回収率は 51.6% であった。これに対して CCL 250 mg 内服時の場合は、0~2 時間尿で 652 $\mu\text{g/ml}$ と 75 mg、2~4 時間尿で 431 $\mu\text{g/ml}$ と 74.8 mg、4~6 時間尿で 89 $\mu\text{g/ml}$ と 14.2

Fig. 1 Plasma levels of CXM and CCL in healthy volunteers

[cross over (n=5), 250 mg, per os, non-fasting (30 min. after meal)]

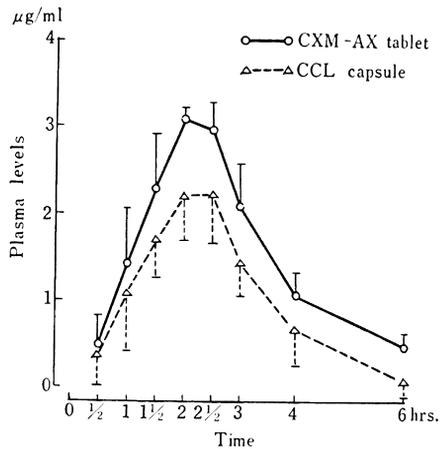


Table 2 Plasma levels of CXM and CCL in healthy volunteers

(cross over (n=5), 250 mg, per os, non-fasting (30 min. after meal))

	Case	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)							
		1/2	1	1 1/2	2	2 1/2	3	4	6 hr
CXM-AX tablet	H.A.	ND	0.66	2.08	3.13	3.27	2.11	0.79	0.70
	Y.Y.	0.80	2.36	3.39	3.08	2.48	1.67	0.97	<0.39
	K.S.	0.86	1.17	2.02	3.26	3.26	1.79	1.12	<0.39
	H.N.	<0.39	1.73	2.17	3.00	3.11	2.87	1.46	0.56
	T.Y.	0.55	1.32	1.92	3.12	2.78	2.10	1.05	<0.39
	Mean ±SD	<0.52 ±0.35	1.45 ±0.64	2.32 ±0.61	3.12 ±0.09	2.98 ±0.34	2.11 ±0.47	1.08 ±0.25	<0.49 ±0.14
CCL capsule	H.A.	0.71	1.19	1.48	1.73	1.75	2.02	1.40	0.42
	Y.Y.	0.85	1.24	1.80	2.68	2.31	1.12	0.43	ND
	K.S.	ND	ND	1.37	2.73	3.21	1.64	0.58	ND
	H.N.	ND	1.73	2.43	1.86	1.83	1.42	0.75	ND
	T.Y.	0.43	1.40	1.54	2.00	2.10	1.10	0.24	ND
	Mean ±SD	<0.40 ±0.39	<1.11 ±0.66	1.72 ±0.43	2.20 ±0.47	2.24 ±0.59	1.46 ±0.38	0.68 ±0.44	<0.08 ±0.19

Table 3 Pharmacokinetic parameters of CXM and CCL in healthy volunteers
(cross over (n=5), 250 mg, per os, non-fasting (30 min. after meal))

	Case	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (hr· $\mu\text{g/ml}$)
CXM-AX tablet alone	H.A.	2.94	2.00	0.87	9.84
	Y.Y.	3.16	1.49	0.85	9.43
	K.S.	2.56	1.96	1.20	8.84
	H.N.	2.97	2.06	1.11	11.44
	T.Y.	2.45	1.97	1.31	8.81
	Mean ±SD	2.82 ±0.30	1.90 ±0.23	1.07 ±0.20	9.67 ±1.08
CXM-AX tablet with Probenecid	H.A.	4.08	2.71	1.38	19.76
	Y.Y.	4.56	1.75	1.98	19.82
	K.S.	4.10	1.47	1.69	16.08
	H.N.	4.31	2.45	1.33	21.08
	T.Y.	4.07	1.56	1.08	16.87
	Mean ±SD	4.22** ±0.21	1.99 ±0.56	1.49* ±0.35	18.72** ±2.14
CCL capsule alone	H.A.	1.78	2.15	1.63	8.25
	Y.Y.	2.09	1.62	0.99	5.94
	K.S.	3.05	2.07	0.52	6.38
	H.N.	2.26	1.57	0.89	7.36
	T.Y.	1.86	1.59	0.84	4.85
	Mean ±SD	2.21* ±0.51	1.80 ±0.28	0.97 ±0.41	6.56** ±1.31

* P<0.05, ** P<0.01

Table 4 Urinary excretion of CXM and CCL in healthy volunteers
(cross over (n=5), 250 mg, per os, non-fasting (30 min. after meal))

	Case	0 ~ 2 hr		2 ~ 4 hr		4 ~ 6 hr		0 ~ 6 hr	
		UL ($\mu\text{g/ml}$)	UR (mg)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	UR (mg)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	UR (mg)	UR (mg)	RR (%)
CXM-AX tablet	H.A.	176	14.1	482	55.4	127	17.8	87.3	34.9
	Y.Y.	638	79.8	240	66.0	50	14.6	160.4	64.2
	K.S.	102	47.9	96	20.6	70	19.1	87.6	35.0
	H.N.	557	52.9	634	82.4	116	19.1	154.4	61.8
	T.Y.	503	45.3	263	85.5	144	24.5	155.3	62.1
	Mean ±SD	395 ±240	48.0 ±23.4	343 ±213	62.0 ±26.2	101 ±40	19.0 ±3.6	129.0 ±38.0	51.6 ±15.2
CCL capsule	H.A.	567	56.7	815	93.7	273	36.9	187.3	74.9
	Y.Y.	1,065	90.5	707	81.3	69	9.0	180.8	72.3
	K.S.	448	62.7	272	95.2	39	10.4	168.3	67.3
	H.N.	569	82.5	151	44.5	38	9.0	136.0	54.4
	T.Y.	610	82.4	211	59.1	27	5.8	147.3	58.9
	Mean ±SD	652 ±239	75.0 ±14.5	431 ±306	74.8 ±22.2	89 ±104	14.2 ±12.8	163.9 ±21.8	65.6 ±8.7

UL : Urine levels UR : Urinary recovery RR : Recovery rate

Fig. 2 Urinary excretion of CXM and CCL in healthy volunteers

[cross over (n=5), 250 mg, per os, non-fasting (30 min. after meal)]

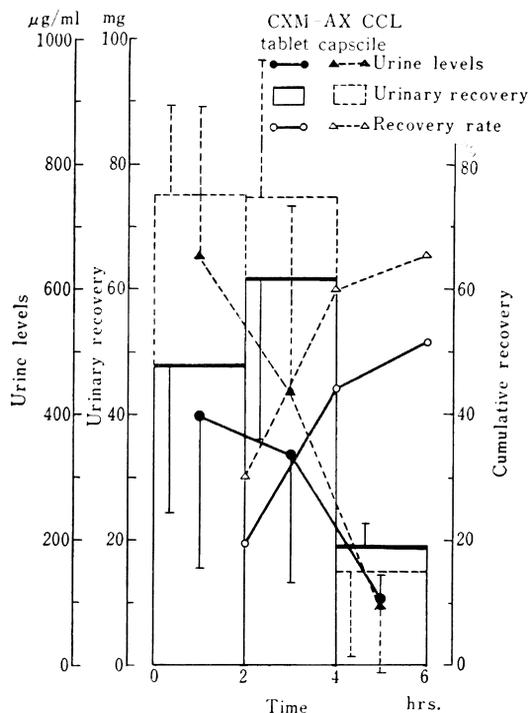


Fig. 3 Plasma levels of CXM in healthy volunteers

[cross over (n=5), 250 mg, per os, non-fasting (30 min. after meal)]

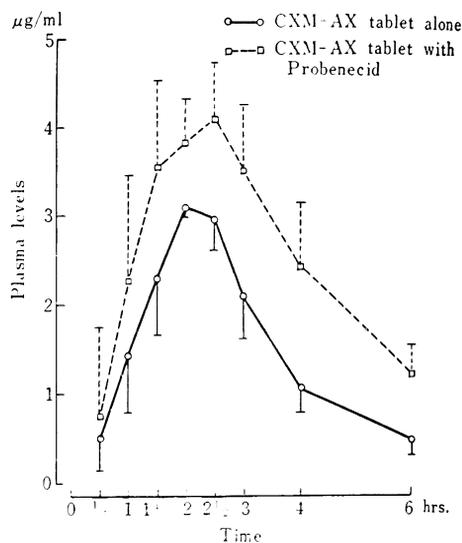


Table 5 Plasma levels of CXM in healthy volunteers

(cross over (n=5), 250 mg, per os, non-fasting (30 min. after meal))

	Case	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)							
		1/2	1	1 1/2	2	2 1/2	3	4	6 hr
CXM-AX tablet alone	H.A.	ND	0.66	2.08	3.13	3.27	2.11	0.79	0.70
	Y.Y.	0.80	2.36	3.39	3.08	2.48	1.67	0.97	<0.39
	K.S.	0.86	1.17	2.02	3.26	3.26	1.79	1.12	<0.39
	H.N.	<0.39	1.73	2.17	3.00	3.11	2.87	1.46	0.56
	T.Y.	0.55	1.32	1.92	3.12	2.78	2.10	1.05	<0.39
	Mean \pm SD	<0.52 \pm 0.35	1.45 \pm 0.64	2.32 \pm 0.61	3.12 \pm 0.09	2.98 \pm 0.34	2.11 \pm 0.47	1.08 \pm 0.25	<0.49 \pm 0.14
CXM-AX capsule with Probenecid	H.A.	ND	0.82	2.30	3.00	4.55	4.62	3.21	1.57
	Y.Y.	<0.39	2.40	4.47	4.32	4.13	3.45	2.37	1.25
	K.S.	1.01	3.63	4.08	3.86	3.18	2.95	1.76	0.88
	H.N.	ND	1.39	2.84	4.05	4.89	3.94	3.16	1.56
	T.Y.	2.43	3.23	4.26	4.00	3.87	2.76	1.74	0.92
	Mean \pm SD	<0.77 \pm 1.02	2.29 \pm 1.19	3.59 \pm 0.56	3.85 \pm 0.50	4.12 \pm 0.66	3.54 \pm 0.76	2.45 \pm 0.72	1.24 \pm 0.33

mg となり、6 時間累積排泄量および回収率は、それぞれ 163.9 mg と 65.6% であった。

2) CXM の血中濃度、尿中排泄におよぼす Probenecid の影響

CXM-AX 250 mg 内服 30 分前に Probenecid 1000 mg を前投与した際の CXM の血中濃度推移は Table 5, Fig.3 に示すとおりである。Probenecid 併用時の CXM の平均血中濃度は、CXM-AX 内服後 1 時間値 2.29 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 3.85 $\mu\text{g/ml}$ となり、2.5 時間後に最高値の 4.12 $\mu\text{g/ml}$ を呈したのち漸減して、6 時間後には 1.24 $\mu\text{g/ml}$ となったが、全経過を通じて Probenecid 非併用時に比して血中濃度は高値を示した。

この際の平均尿中濃度および尿中排泄量は、それぞれ 0~2 時間尿で 87 $\mu\text{g/ml}$ と 22.9 mg、2~4 時間尿で 82 $\mu\text{g/ml}$ と 34.8 mg、4~6 時間尿で 60 $\mu\text{g/ml}$ と 14.9 mg で、6 時間累積尿中排泄量および回収率は 72.6 mg と 29.0% と、Probenecid 非併用時にくらべて明らかな低値を示した。とくに CXM-AX 内服後 4 時間までの尿中排泄量の低下が著明であった (Table 6, Fig. 4)。

Probenecid 併用時における CXM の薬動学的パラメーターのうち、 C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、AUC はそれぞれ 4.22 $\mu\text{g/ml}$ 、1.99 時間、1.49 時間、18.72 $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$ となり、Probenecid 併用によって明らかな C_{max} 、AUC の高値と $T_{1/2}$ の延長が認められた (Table 3)。

Fig. 4 Urinary excretion of CXM in healthy volunteers

[cross over (n=5), 250 mg, per os, non-fasting (30 min. after meal)]

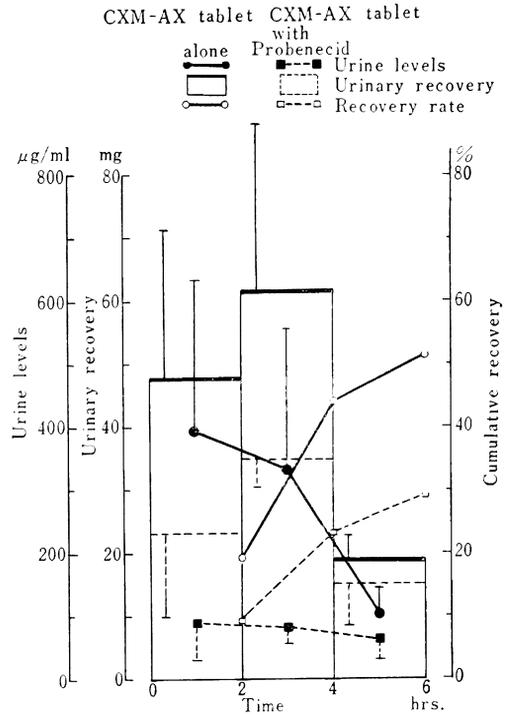


Table 6 Urinary excretion of CXM in healthy volunteers

(cross over (n=5), 250 mg, per os, non-fasting (30 min. after meal))

Case	0 ~ 2 hr		2 ~ 4 hr		4 ~ 6 hr		0 ~ 6 hr		
	UL ($\mu\text{g/ml}$)	UR (mg)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	UR (mg)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	UR (mg)	UR (mg)	RR (%)	
CXM-AX tablet alone	H.A.	176	14.1	482	55.4	127	17.8	87.3	34.9
	Y.Y.	638	79.8	240	66.0	50	14.6	160.4	64.2
	K.S.	102	47.9	96	20.6	70	19.1	87.6	35.0
	H.N.	557	52.9	634	82.4	116	19.1	154.4	61.8
	T.Y.	503	45.3	263	85.5	144	24.5	155.3	62.1
	Mean ±SD	395 ±240	48.0 ±23.4	343 ±213	62.0 ±26.2	101 ±40	19.0 ±3.6	129.0 ±38.0	51.6 ±15.2
CXM-AX tablet with Probenecid	H.A.	18	6.5	76	36.2	66	21.4	64.1	25.6
	Y.Y.	129	25.2	103	36.1	55	15.3	76.6	30.6
	K.S.	99	32.8	55	28.4	13	4.2	65.4	26.2
	H.N.	35	13.0	58	38.6	94	18.8	70.4	28.2
	T.Y.	155	37.2	117	34.5	70	14.6	86.3	34.5
	Mean ±SD	87 ±59	22.9 ±13.0	82 ±27	34.8 ±3.8	60 ±30	14.9 ±6.6	72.6 ±9.1	29.0 ±3.6

UL : Urine levels

UR : Urinary recovery

RR : Recovery rate

II. 臨床成績

1. 対象

内科系諸感染症のうち、腺窩性扁桃炎1例、慢性気道感染症4例（感染を伴った肺気腫およびびまん性汎細気管支炎各1例、感染を伴った気管支拡張症2例）、尿路感染症2例（急性および慢性膀胱炎各1例）の計7例に

CXM-AXを使用した。年齢分布は33~89歳で、性別は男性5例、女性2例であった。

2. 使用方法

CXM-AXの1日使用量は750mgで、これを3分割にて毎食30分後に内服させた。使用期間は4~7日間であった。

Table 7 Clinical results with CXM-AX

No.	Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Causative organisms	CXM-AX		Response		Side effect	Remarks
					Daily dose(mg)	Duration (days)	Clinical	Bacteriological		
1	H.Y.	34 M	Lacunar tonsillitis	B group <i>Streptococcus</i>	750	7	Good	Eradicated	—	
2	T.Y.	74 M	Infected emphysema	<i>H. influenzae</i>	750	7	Good	Eradicated	—	
3	T.K.	89 M	D P B	ND	750	7	Poor	Inevaluable	—	Respiratory failure
4	M.M.	33 M	Infected bronchiectasis	ND	750	7	Poor	Inevaluable	—	
5	H.S.	41 M	Infected bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i>	750	4	Poor	Persisted	—	Drug allergy (CCL)
6	R.Y.	56 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	750	7	Good	Eradicated	—	
7	Y.T.	49 F	Chronic cystitis	<i>P. rettgeri</i>	750	7	Good	Eradicated	—	Polyradiculo-myeloneuropathy

Table 8 Laboratory data on CXM-AX administration

No.	Case	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC ($\times 10^3$)	PLT ($\times 10^4$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (BLU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	H.Y.	B 469	13.9	9.8	26.0	21	19	1.5	14	1.0
		A 461	13.7	6.0	32.2	22	23	1.4	15	1.1
2	T.Y.	B 456	12.4	9.3	41.1	16	8	1.9	29	1.3
		A 454	12.2	9.1	41.0	18	8	1.8	26	1.1
3	T.K.	B 355	12.0	7.4	18.6	14	6	2.0	12	1.3
		A 363	12.1	7.1	18.2	16	5	2.1	10	1.1
4	M.M.	B 473	14.4	6.0	20.3	16	8	1.7	12	0.8
		A 498	15.5	6.5	30.7	17	8	1.8	16	0.8
5	H.S.	B 462	13.5	9.8	40.7	12	6	2.7	14	0.9
		A 441	12.9	14.4	41.5	11	7	2.6	12	0.8
6	R.Y.	B 481	14.6	6.1	22.9	30	40	1.6	13	0.7
		A 467	13.6	5.0	27.2	24	31	1.4	16	0.7
7	Y.T.	B 393	13.2	5.6	35.5	13	9	1.5	9	0.5
		A 390	13.0	6.3	33.6	16	13	1.5	10	0.5

B : Before A : After

3. 成績

臨床効果は各主治医判定に従い、細菌学的効果は本剤使用後における原因菌の消長によった。

臨床効果は腺窩性扁桃炎、感染を伴った肺気腫、急性および慢性膀胱炎各1例の計4例に有効の判定をえたが、びまん性汎細気管支炎1例および感染を伴った気管支拡張症2例に対しては無効であった。細菌学的効果はB群 *Streptococcus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. rettgeri* で菌消失を認めたが、*P. aeruginosa* は存続した (Table 7)。

自・他覚的な副作用は全例においてみられず、また臨床検査値にも本剤によると思われる異常変動は1例も経験されなかった (Table 8)。

III. 考 察

CXM-AX は、広域スペクトルを有し、多くの β -lactamase に安定性が高いものの、経口使用ではほとんど吸収されない CXM の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。本剤は内服後腸管内の非特異的エステラーゼにより加水分解を受けて CXM として吸収され、抗菌作用を発揮するに至る¹⁾。

CXM-AX は食後内服の方が、空腹時内服より bioavailability が約 1/3 高まるという²⁾。そこで、われわれは健康成人5名を対象として朝食 30 分後に本剤 250 mg を1回内服させたときの CXM の血中濃度を、同一条件下での CCL 250 mg 内服時のそれと比較した。その結果、前者では内服 2 時間後に 3.12 $\mu\text{g/ml}$ の最高値がえられ、以後 1.07 時間の T 1/2 をもって漸減したのに対して、後者では内服 2.5 時間後に最高値 2.24 $\mu\text{g/ml}$ を示したのち、0.97 時間の T 1/2 で漸減し、薬動学的パラメーターでは C_{max} および AUC において CXM が有意に高値を示した。一方、CXM-AX 250 mg 内服時の6時間累積尿中回収率は 51.6% と HARDING ら³⁾の報告による8時間累積尿中回収率の 47.3% に近似の値がえられた。

今回の検討による両剤の血中濃度の差は、CXM-AX が空腹時内服より食後内服の方が高値をとるのに対して、CCL は食後内服で低値をとること⁴⁾に起因するとも考えられる。経口剤の臨床使用に際しては、薬剤ごとに食前、後での使用法を考慮すべきであり、bioavailability の観点から本剤の場合は食後内服が妥当であろう。

CXM の腎排泄機序には、糸球体濾過および尿細管分泌の関与が考えられている⁵⁾。われわれは CXM の血中

濃度および尿中排泄におよぼす Probenecid の影響を検討した結果、Probenecid 併用によりいずれも有意差をもって C_{max} および AUC は高く、T 1/2 は延長し、6 時間累積尿中回収率は減少したことから、CXM はヒトでは尿細管分泌機序のあることが確認された。

今日では、内科領域においても β -lactamase 産生菌による感染症の増加が指摘されている。CXM は現在広く臨床使用されている Ampicillin や Amoxicillin, 内服用 Cephem 剤などに比して β -lactamase 産生菌に対する抗菌力が強いという特徴を有している⁵⁾。われわれは腺窩性扁桃炎1例、慢性気道感染症4例、急性および慢性膀胱炎各1例の計7例に CXM-AX を使用した結果、有効4例、無効3例の成績をえた。有効例のうち、慢性膀胱炎症例 (No. 7) は Cefmetazole 耐性の *P. rettgeri* が原因菌であり、本剤の有用性が確認された。一方、無効3例のうちの1例は *P. aeruginosa* による気管支拡張症の感染増悪例であり、本剤の抗菌スペクトルからみれば無効は当然の帰結であろう。また他の2例も少数ながら *P. aeruginosa* が検出された慢性気道感染症であった。

副作用および臨床検査値異常は、今回の検討ではとくに経験されなかったが、本剤が CXM の prodrug である点で、アレルギー反応、消化器、肝、腎、血液障害などについては今後とも注意深い観察が必要であろう。

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) WILLIAMS, P. E. O. & 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
- 3) HARDING, S. M.; P. E. O. WILLIAMS & J. AYRTON: Pharmacology of cefuroxime as the 1-acetoxyethyl ester in volunteers. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 25: 78~82, 1984
- 4) 神木照雄, 山田秀雄, 尾熊隆嘉: Cefaclor の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 27 (S-7): 158~174, 1979
- 5) BALL, A. P.; G. R. BROOKES, I. D. FARRELL, A. M. GEDDES & I. GOUD: Studies with cefuroxime: a new beta-lactamase resistant cephalosporin. *Chemotherapy* 25: 214~221, 1979

CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX)

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI, KOHYA SHIBA,
TAKEHISA YAMAJI, TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI, SHINICHIRO OKUDA,
SEIJI HORI and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine

Cefuroxime axetil (CXM-AX), a prodrug of Cefuroxime (CXM), was studied for its absorption and excretion and clinical efficacy, and following results were obtained.

1. Blood levels and urinary excretion

Following a single oral dose of CXM-AX 250 mg (CXM equivalent), given 30 mins after breakfast, the blood levels of CXM in 5 healthy male volunteers reached the peak of 3.12 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hrs, and then declined gradually to less than 0.49 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hrs, with the mean serum half-life of 1.07 hrs.

When the blood level profile of CXM was compared with that of Cefaclor in the equal dose, peak blood level and AUC of CXM were significantly higher. 0–6 hr cumulative urinary recovery rates of CXM and Cefaclor were 51.6% and 65.6%, respectively.

When probenecid was used concurrently for the investigation of the effects of probenecid on blood levels and urinary excretion, peak blood level and AUC became higher, serum half-life was prolonged and 0–6 hr cumulative urinary recovery rate decreased, with statistically significant difference. This suggested that CXM-AX had the mechanism of renal tubular excretion in man.

2. Clinical results

CXM-AX was administered to 7 patients with infections in the internal medicine, in the daily dose of 750 mg for 4–7 days. The clinical response was good in 4 cases and poor in 3 cases. Bacteriologically, all strains of B Group *Streptococcus*, *H. influenzae*, *E. coli* and *P. rettgeri*, i. e. all the organisms other than *P. aeruginosa* were eradicated.

No side effect or abnormal laboratory value was observed in any patient.