

Cefadroxil の臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・鈴木達夫・小山 優・木原令夫

東京共済病院内科

横 沢 光 博

東京共済病院検査科

新しい経口用セファロスポリン剤 Cefadroxil は Cephalexin に比し、血中濃度の持続が長く、殺菌作用も強いといわれている。われわれは本剤 500 mg を 5 人の健康成人に投与し、血中濃度および尿中排泄率を食前投与と食後投与と比較したところ、空腹時投与の Peak は 2 時間後で 7.2 $\mu\text{g/ml}$ 、食後投与の Peak は 4 時間後で 7.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し、前者の $T_{1/2}$ は 1.9 h、後者では 1.65 h であり、AUC は両者はほぼ同様であった。尿中排泄率について空腹時投与と食後投与と比べると投与後 2 時間以内の排泄率は空腹時投与がすぐれ、食後投与時の吸収の遅延が反映されるが 6 時間までの排泄率は空腹時投与では 74.2%、食後投与では 78.0% と両者はほぼ同様であった。

臨床治験例は呼吸器感染症 17 例、尿路感染症 3 例の計 20 例で、RTI 17 例中有効 10 例、やや有効 4 例、無効 3 例であり、1 日投与量は 750 mg 6 例、1,000 mg 1 例、1,500 mg 10 例であった。無効例は慢性気道感染症であり、細菌学的には *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* の検出例が無効であり、*H. inf.* 検出例は有効であった。尿路感染症 3 例は全例 *E. coli* によるものであったが、臨床的にも細菌学的にも有効であった。副作用は皆無であった。本剤は軽症呼吸器感染症、尿路感染症に有用性のある薬剤と思われる。

Cefadroxil は米国 Bristol 研究所において開発された新しい経口 Cephalosporin 剤で抗菌スペクトルおよび抗菌力では Cephalexin (以下 CEX と略) とほぼ同様であるが、CEX に比し吸収はややすぐれ、血中濃度の半減期は CEX の約 2.2 倍との報告^{1),2)}もあり、殺菌作用も CEX より強いといわれている³⁾。

われわれは本剤の吸収および排泄について検討し、軽症感染症 20 例に投与したのでそれらの成績について報告する。

I. 実験的検討 方 法

本剤 500 mg 投与後の血中濃度および尿中排泄率

5 人の健康成人に本剤 500 mg 投与後の血中濃度および尿中排泄率について食事の影響を検討した。血清中濃度測定法は Paper disc 法で、検定菌として *Micrococcus luteus* ATCC 9341、標準曲線は Monitrol I で希釈したものを用い、尿中濃度測定法も同様の方法であるが、標準曲線作成に M/10 PBS (pH 6.5) を用いた。

成 績

Table 1 に示すように 5 人の Volunteer を A, B の 2 group に分け、空腹時投与後と食後投与後の血中濃度を cross over で比較し、同時に尿中排泄率をも比較した。食事の内容は 260 カロリーのパンと牛乳 180 ml とし、食後投与の際は食事摂取後 20 分以内に本剤を投与し、食

前投与の際の朝食は本剤投与後 1~2 時間にとらせた。

血清中濃度は Table 1, Fig. 1 に示すように食後投与では投与後 30 分では検出されず、その Peak は 4 時間後で 7.8 $\mu\text{g/ml}$ 、空腹時投与の際の Peak は 2 時間で 7.2 $\mu\text{g/ml}$ であったが $T_{1/2}$ は前者が 1.65 h、後者が 1.9 h であり、AUC はそれぞれ 40.5, 41.5 でほぼ同様であった。

尿中排泄率は Table 2, Fig. 2 に示すように空腹時投与では最初の 2 時間までに 24.9%、2~4 時間で 33.0%、4~6 時間で 16.3% が排泄され、食後投与では最初の 2 時間までに 8.7%、2~4 時間で 44.4%、4~6 時間で 24.9% となり、食後投与の際の吸収の遅れが尿中排泄にも反映された。

II. 臨床成績 方 法

臨床治験例は呼吸器感染症 17 例と尿路感染症 3 例の計 20 例である。これらの症例に対する 1 日投与量は 0.75 g ~ 1.5 g で、投与日数は 7 日前後が 11 例で、他の 6 例は 14~21 日間であった。

成 績

20 例の臨床成績は Table 3 に示す如くである。上気道感染症 3 例 (No. 1, 2, 3) に対しては 1 日 0.75 g でいずれも有効の結果をえている。全例とも投与 3 日後に下熱、局所症状、自覚症状の改善がみられた。肺炎 2

Table 1 Serum concentration after oral administration of cefadroxil in five healthy volunteers, cross over (Dose : 500 mg)

Fasting state ($\mu\text{g/ml}$)	Group	No.	Body weight	Sex	Age(y.o.)	½hr.	1hr.	2hrs.	4hrs.	6hrs.
	A	1	52 kg	♂	29	2.0	9.7	7.5	3.8	1.1
		2	58 kg	♂	25	2.3	6.3	7.0	7.5	4.3
		3	64 kg	♂	31	2.3	3.8	4.6	3.2	1.2
	B	1	56 kg	♂	35	2.1	3.3	7.7	4.5	2.0
		2	57 kg	♂	29	2.4	10.5	9.0	6.3	3.5
					Mean	2.2	6.7	7.2	5.1	2.4

Non-fasting state ($\mu\text{g/ml}$)	Group	No.	Body weight	Sex	Age(y.o.)	½hr.	1hr.	2hrs.	4hrs.	6hrs.
	B	1	56 kg	♂	35	0.0	0.8	4.3	4.8	3.9
		2	57 kg	♂	29	0.0	2.6	5.1	6.5	3.0
	A	1	52 kg	♂	29	0.0	1.8	5.0	5.6	2.8
		2	58 kg	♂	25	0.0	2.3	9.1	12.5	4.0
		3	64 kg	♂	31	0.0	3.8	12.0	9.6	3.0
					Mean	0.0	2.3	7.1	7.8	3.3

Table 2 Urinary recovery after oral administration of cefadroxil in five healthy volunteers, cross over (Dose : 500 mg)

			0~2 hrs.			2~4 hrs.			4~6 hrs.			0~6 hrs.	
			μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%	μg/ml	%
Fasting	A	1	1,200	156.0	31.2	1,900	247.0	49.4	500	42.5	8.5	445.5	89.1
		2	2,000	190.0	38.0	1,250	181.3	36.3	313	37.6	7.5	408.9	81.7
		3	520	91.5	18.3	520	52.0	10.4	1,600	160.0	32.0	303.5	60.7
	B	1	310	93.0	18.6	500	250.0	50.0	130	45.5	9.1	388.5	77.7
		2	240	93.1	18.6	240	93.6	18.7	1,050	120.8	24.2	307.5	61.5
	Mean		854.0	124.7	24.9	882.0	164.8	33.0	718.6	81.3	16.3	370.8	74.2
	Non-fasting	B	1	160.0	20.8	4.2	950	247.0	49.4	1,060	159.0	31.8	426.8
2			240.0	48.0	9.6	2,000	220.0	44.0	1,400	126.0	25.2	394.0	78.8
A		1	650.0	45.5	9.1	2,800	224.0	44.8	1,500	127.5	25.5	397.0	79.4
		2	400.0	32.0	6.4	2,400	228.0	45.6	1,900	161.5	32.3	421.5	84.3
		3	380.0	70.7	14.1	1,500	192.0	38.4	600	49.2	9.8	311.9	62.4
Mean		366.0	43.4	8.7	1,930	222.2	44.4	1,292.0	124.6	24.9	390.2	78.0	

Fig. 1 Serum concentration after oral administration of cefadroxil (Dose : 500 mg) $n=5$

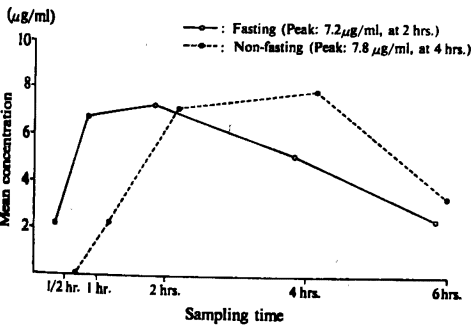


Fig. 2 Urinary recovery after oral administration of cefadroxil (Dose : 500 mg) $n=5$

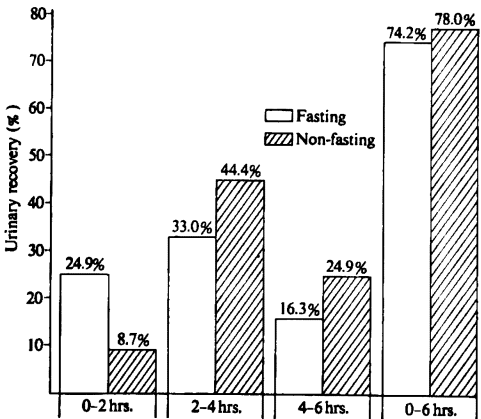


Table 3 Clinical results of cefadroxil

Case No.	Name	Age	Sex	Disease	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	Y.S.	30	F	Acute pharyngitis	0.75	8	6.0	normal flora (Throat swab)	Good		-
2	T.Y.	52	M	Acute pharyngitis	0.75	7	5.25	<i>H. parainf.</i> (")	Good	?	-
3	C.T.	13	M	Acute tonsillitis	0.75	5	3.75	normal flora (")	Good		-
4	T.F.	50	F	Pneumonia	1.5	21	31.5	<i>H. inf.</i> → (-)	Good	Good	-
5	K.T.	56	F	Pneumonia	1.5	17	25.5	normal flora	Good		-
6	T.S.	75	M	Secondary inf. with pulm. emph.	1.5	14	21.0	<i>Kleb. pneum.</i> ↓ <i>Kleb. pneum.</i>	Fair	Poor	-
7	T.O.	75	M	"	1.5	14	21.0	<i>Kleb. pneum.</i> (+) <i>H. inf.</i> (+) ↓ <i>Kleb. pneum.</i> (+) <i>H. inf.</i> (*)	Poor	Poor	-
8	T.M.	75	M	Infected bronchiectasis	1.5	14	21.0	<i>E. coli</i> (+) ↓ <i>E. coli</i> (+)	Poor	Poor	-
9	A.Y.	34	M	"	1.0	7	7.0	<i>H. inf.</i> (+) ↓ (-)	Poor	Good	-
10	K.Y.	51	M	Acute bronchitis	1.5	7	10.5	<i>H. inf.</i> (*) ↓ (-)	Good	Good	-
11	A.K.	65	M	"	1.5	14	21.0	<i>H. inf.</i> (*) ↓ (-)	Good	Good	-
12	Y.C.	24	M	"	0.75	6	4.5	normal flora	Fair		-
13	T.N.	68	F	"	1.5	7	10.5	normal flora	Good		-
14	Y.F.	48	F	"	1.5	5	7.5	normal flora	Good		-
15	S.I.	38	F	"	1.5	7	10.5	<i>H. parainf.</i> (+) ↓ (+)	Fair	Poor	-
16	C.K.	61	F	"	0.75	8	6.0	<i>H. parainf.</i> (+)	Fair	?	-
17	E.T.	74	M	Chronic bronchitis	0.75	7	5.25	<i>H. parainf.</i> (*) ↓ (*)	Good	Poor	-
18	C.H.	67	F	Acute pyelonephritis	1.5	7	10.5	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)	Good	Good	-
19	S.A.	77	F	Chronic cystitis	1.0	5	5.0	<i>E. coli</i> 10 ⁴ /ml ↓ (-)	Good	Good	-
20	K.I.	48	F	Acute cystitis	0.75	5	3.75	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)	Good	Good	-

Table 4 Clinical laboratory findings

Case No.	Blood										Hepatic function						Renal function			
	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC (×10 ⁶ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Platelet (×10 ⁴ /mm ³)		GOT (I.U.)		GPT (I.U.)		Al-P (K.A.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	12.5	11.8	38.1	38.8	435	418	5600	5600	24.5	20.2	13		7		6.0					
2	13.5		38.7		430		7400		26.4		12		6		7.7		12.4		0.7	
3	13.7	12.7	38.4	36.3	427	403	11300	8400	21.2		16	21	9	9	16.0	12.7	15.2		1.0	
4	12.1	(10.9)	35.5	(34.7)	404	(398)	9400	(4100)	34.4	(28.3)	17	15	11	11	6.4	4.5	11.6	13.3	1.0	0.9
5	10.3	10.8	33.7	37.6	423	433	14200	4600	13.8	18.1	79	9	55	5	21.9	4.4	14.3	23.3	0.8	0.9
6	14.1	13.3	45.4	43.2	434	436	9300	7300	20.9	18.7	8	8	5	6	9.3	8.6	12.8	13.6	1.1	1.0
7	11.7	12.8	35.1	37.5	326	347	9400	8100	24.9	26.8	15	10	11	8	6.6	6.8	15.9	13.6	1.1	1.0
8	13.3	12.4	43.1	39.8	436	402	8500	8000	19.6	29.3	12	9	8	4	10.1	9.3	15.3	13.5	0.9	0.9
9	14.3	(13.6)	42.9	(42.9)	448	(442)	9800	(15200)	24.7	(23.3)	16	(20)	8	(8)	14.6	(14.5)	13.8	(10.4)	0.6	(0.8)
10	13.3	12.9	37.8	35.7	407	387	8800	5000	24.1	21.4	15	21	13	19	5.5	4.2	16.3	15.3	1.2	1.2
11	12.9	13.7	35.2	36.0	392	406	9600	6800	28.9	26.9	15	13	12	7	9.9	4.5	18.6	18.8	1.0	1.0
12	15.9	(15.4)	46.9	(45.1)	520	(516)	7600	(6900)			13	(13)	11	(13)	6.8	(6.8)	11.4	(14.2)	0.9	(1.0)
13	16.9	14.9	49.6	45.4	538	500	7500	5000	12.9	12.0	38	20	15	14	13.2	10.0	16.7	15.8	0.9	0.9
14	14.3	14.0	42.3	41.6	429	416	8300	7100	30.9	38.5	11	17	8	8	5.2	5.5	10.3	10.6	0.9	0.9
15	13.2	13.0	39.2	38.4	425	413	8700	6900	34.0	22.2	14	13	11	17	7.4	6.8	13.2	16.6	0.9	0.8
16	14.4	14.1	44.9	43.3	406	455	9400	8500	32	28.9	11	9	8	9	5.7	6.0	15.4	9.7	1.0	1.0
17	12.2	12.3	38.9	38.1	446	452	13100	6200	33.9	30.9	9	10	4	5	6.5	7.2	16.2	15.9	0.8	1.3
18	12.9	12.8	36.5	34.1	401	395	9500	4600	18.8	18.5	13	12	4	6	6.5	5.6	8.8	9.0	1.1	1.0
19	10.1		29.6		308		6400	6000	17.3		11	50	4	20	13.2	22.5				
20	12.8	12.6	36.2	35.4	398	388	7300	4300	16.4	21.8	11	12	4	4	6.2	6.9	12.2	13.5	0.8	0.9

B: before treatment A: after treatment (): during treatment

例 (No. 4, 5) に対しては 1 日 1.5 g 投与で、外来で治療した症例であるが、投与後 7 日目には胸部 X 線像の改善、白血球増多および自他覚的症狀、所見が改善したので有効とした。No. 4 は *H. inf.* が喀痰から分離され投与後陰性となった。No. 6 から No. 9 までの 4 例は慢性気道感染症に属するもので、喀痰からの分離菌は *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli* であったが、1 日量 1.0~1.5 g 投与で無効であった。No. 10 から No. 17 までの 8 例は気管支炎 (No. 17 は慢性気管支炎の急性増悪) で 1 日 0.75~1.5 g で治療し、投与期間は 1 例を除き 7 日前後であった。発熱、咳嗽、喀痰、白血球増多を parameter として投与終了後に効果判定を行ったところ有効 5 例、やや有効 3 例となる。喀痰中からの分離菌はほとんどが *Haemophilus* 属であった。尿路感染症は No. 18, 19, 20 の 3 例で、いずれも *E. coli* が分離され本剤投与により No. 18, No. 19 は 4 日目に尿中細菌の陰性化、尿沈渣の正常化がみられ、No. 20 も 7 日後には同様の結果がえられ、全例有効と判定した。

本剤投与による副作用としては臨床的には全くなく、投与前後の検査値は Table 3 に示すごとくであるが、No. 19 において投与後 GOT, GPT, Alkali-P が上昇しているが、本例は基礎疾患として胆道疾患があり、過去においてもこれらの検査値が異常上昇をきたしたことがあるので、本例の異常値は本剤によるものとは思われない。

考 察

Cefadroxil は CEX とほぼ同程度の抗菌スペクトルおよび抗菌力を示しているものの、殺菌効果において CEX よりすぐれていることおよび血中濃度の持続が CEX より長く、われわれの成績でも $T_{1/2}$ が 1.65~1.96 時間であり、本剤の吸収率も食事に影響されないことが示されている。これらの事実から本剤は 1 回 250 mg、1 日 3 回の投与量でも CEX 1 回 250 mg 1 日 4 回の臨床効果とほぼ同程度の効果が期待される。

われわれの呼吸器感染症 17 例中 1 日量 750 mg 投与例は上気道感染症 3 例、急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例の計 6 例であったが、気管支炎の 2 症例にはやや有効で、他の症例には有効であった。1 日量

1.5 g 投与の気管支炎は 5 例であったがそのうち 4 例が有効であった。肺炎 2 例に対しても 1 日量 1.5 g で有効であった。また慢性気道感染症に属する 2 次感染の 4 例に対しては 1 例を除き 1 日量 1.5 g 投与したが、その効果はやや有効または無効であった。

これらの成績から呼吸器感染症のうち上気道感染症に対しては 1 日量 750 mg で十分であろうが、肺炎、気管支炎に対しては 1 日量 1.5 g が適当であろう。また慢性気道感染症に対しては起炎菌の種類にもよるとはわれるが、本剤 1 日 1.5 g では効果は期待できないようである。

分離菌と本剤の効果の関連をみると Table 3 に示すように呼吸器感染症においては *Haemophilus* 属の検出例が多かったが No. 9 の如く *H. inf.* は消失しても喀痰量の減少もなく臨床的に無効な症例もあることから、*Haemophilus* の起炎菌としての役割にも疑問があるが、*H. inf.* 検出例に対しては一応細菌学的に有効の結果がでている。また慢性気道感染症に対しては無効であったが、*Klebsiella* (No. 7), *E. coli* (No. 8) に対する本剤の感受性は比較的低いので、これらの結果は当然といえよう。尿路感染症に対してはわずかに 3 例の経験であるが、全例臨床的にも細菌学的にも有効であったことは有用性がある薬剤と思われる。

また本剤投与による副作用は臨床的にも諸検査値においても全く認められなかったことは注目すべきことであろう。

文 献

- 1) PFEFFER, M.; A. JACKSON, J. XIMENES & J.P. de MENEZES: Comparative human oral pharmacology of cephadroxil, cephalixin, and cephadrine. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 11 (2): 331-338, 1977
- 2) JOLLY, E.: Human safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of cephadroxil, a new cephalosporin antibiotic for oral administration. *Curr. Ther. Res.* 22 (5): 727-736, 1977
- 3) BUCK R.E. & K.E. PRICE: Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 11 (2): 324-330, 1977

CLINICAL INVESTIGATION ON CEFADROXIL

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE, TATSUO SUZUKI,
MASARU KOYAMA and TOSHIO KIHARA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Department of Clinical Tests, Tokyo Kyosai Hospital

Cefadroxil, a new cephalosporin drug, has more prolonged blood level and stronger antibacterial activity than cephalexin.

The present authors determined serum level and urinary excretion ratio of the drug, when 500 mg of CDX was administered to 5 healthy adults before and after meal. Peak at fasting was $7.2 \mu\text{g/ml}$ in 2 hours, while peak at non-fasting was $7.8 \mu\text{g/ml}$ in 4 hours. $T_{1/2}$ of the former was 1.9 hours, while that of the latter was 1.65 hours, and AUC was almost the same. Urinary excretion ratio of the drug was compared between the fasting and the non-fasting. Excretion ratio within 2 hours was higher at fasting, reflecting thus a delayed absorption at non-fasting, while excretion ratio after 6 hours was 74.2 % at fasting, and this was almost the same of 78.0 % at non-fasting.

The drug was administered clinically to 17 cases with respiratory tract infection and 3 cases with urinary tract infection, totalling 20 cases. Among 17 cases with RTI, a daily dose was 750 mg in 6 cases, 1,000 mg in 1 case, and 1,500 mg in 10 cases, and the results obtained were good in 16 cases, fair in 4 cases, and poor in 3 cases. The drug was poor in chronic respiratory tract infection, and bacteriologically it was poor in the cases from which *Klebsiella pneumoniae* and *E. coli* were isolated, while it was good in *H. influenzae* infection. Three cases with urinary tract infection were all due to *E. coli*, and they responded well both clinically and bacteriologically. No side effect was observed with the drug.

Cefadroxil may be expected to be a useful drug in the moderate infections of respiratory tract and urinary tract.