

Cefadroxil : 体内動態および臨床成績

斎藤 玲・加藤康道・石川清文・上村裕樹・小田柿栄之輔

北海道大学第二内科

富沢磨須美

札幌北辰病院

山中一朗

札幌鉄道病院

木下与四男

札幌通信病院

新しい経口 Cephalosporin 製剤 Cefadroxil の体内動態と臨床成績を検討した。体内動態は、Cefadroxil 空腹時および食後、Cephalexin 空腹時の3群について、各剤 500 mg を2回経口投与し、血中濃度、尿中排泄をみた。Cefadroxil 空腹時では、最高 19.7 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示し、食後で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。Cephalexin は 15.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。Cefadroxil は、食事により血中濃度の低下はあったが、持続性があり、AUC も差がなく、食事の影響は少ないものであった。Cephalexin に較べて $T_{1/2}$ が長く、AUC も有意に大きかった。尿中排泄率は、12時間までで、それぞれ81.0, 76.1, 82.3%と、3群間に差はなかった。31例の感染症に使用し、臨床効果をみた。有効率93.5%であった。副作用は下痢が1例であった。

Cefadroxil は、米国プリストル研究所で開発された、新しい経口用 Cephalosporin 製剤である。本剤は化学構造上 Cephalexin に類似している。その抗菌スペクトルも類似しているが、*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌力は、*in vitro*, *in vivo* 共に、Cephalexin より優れているといわれる^{1),2)}。本剤について、空腹時および食後の各2回投与における体内動態を、空腹時2回投与の Cephalexin と比較し、また、内科的感染症に対する臨床効果について検討を行なったので報告する。

方 法

1) 体内動態

6名の健康成人男子(年齢21~27才, 平均22.5才, 体重 57~80 kg, 平均 64.8 kg, 身長 160~177 cm, 平均 168 cm)に、Cefadroxil および Cephalexin (Palitrex) 各 500 mg を6時間間隔で2回投与し、血中濃度および尿中排泄をみた。薬剤投与は食事との関係で次のように行なった。第1回目は空腹時投与とし、早朝空腹時にまず服薬し、その後朝食をとり、昼食前の空腹時に2回目の服薬を行ない、その後に昼食をとった。服薬と食事の間は2時間とした。なお服薬は 200 ml の水とともに行なった。第2回目は、同一例を cross over で行なったが、2群に分け、1群3例とし、第1群は Cefadroxil の食後投与とし、第2群は Cephalexin の空腹時投与

とした。第1群は朝・昼食後30分に服薬し、第2群は第1回目と同様の方法によった。なお食事は、朝食約 400 cal, 昼食約 800 cal のものを摂取した。各群とも経時的に採血・採尿を行ない、12時間まで観察した。

薬剤濃度測定は、Cefadroxil は *Micrococcus luteus* ATCC 9341株、Cephalexin は *Bacillus subtilis* ATCC 6633株を検定菌とする薄層平板ディスク法によった。標準曲線は、ヒト血清およびリン酸緩衝液(Cefadroxil は pH 6.0, Cephalexin は pH 7.0)を用い、それぞれ血清および尿を測定した。なお尿は、それぞれのリン酸緩衝液で10倍以上に希釈して測定した。得られた測定成績を、薬動力学的解析を行ない、 $T_{1/2}$, K_a , K_{el} , T_{max} , C_{max} , AUC などのパラメーターを算出し、有意差検定も行なった。

2) 臨床成績

昭和53年6月より昭和54年1月までに北大第二内科および関連施設における内科的感染症患者に対し、Cefadroxil を投与し、細菌学的効果および臨床効果を検討した。臨床効果は、主治医の判定により、著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。細菌学的効果については、治療の前後における細菌学的検査結果により、菌消失、菌減少、菌不変、菌交代などに分けて判定した。なお呼吸器感染症においては、喀痰または咽頭 swab より起炎菌と推定できるものが検出されない場合は normal

flora とした。そして喀痰が膿性痰であったもの、または咽頭に膿苔があったものが、治療後、喀痰の喀出がなくなったり、咽頭粘膜が正常化したものは、薬剤により起炎菌が消失したものと考え、菌消失として取り扱った。

治療の前後において、血液・肝・腎機能検査を行なっ

た。

結 果

1) 体内動態

各群における血中濃度の推移を、Table 1, 2, 3 に示した。Cefadroxil 空腹時投与群では、濃度のピークは1回目は2時間にあつて 14.3~19.0 $\mu\text{g/ml}$ で、平均16.1

Table 1 Serum levels of cefadroxil 500 mg orally administered twice at 6-hour interval to fasted healthy volunteers (N=6)

No.	Age	BW (kg)	BH (cm)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)									
				0.5	1	2	4	6	6.5	7	8	10	12 hr.
1	1	63	163	1.7	12.5	19.0	5.8	1.9	4.3	17.0	23.0	5.5	1.85
2	7	80	177	2.5	10.0	14.5	5.4	1.35	9.3	21.5	16.0	4.1	1.55
3	21	65	169	7.0	14.0	14.3	5.1	1.7	3.7	20.0	16.5	5.3	2.6
4	21	67	170	6.0	17.5	15.5	5.2	1.8	2.3	4.5	20.0	6.6	3.5
5	24	57	160	3.7	9.8	16.2	4.8	1.4	3.5	21.5	20.5	3.0	1.6
6	21	57	169	2.6	16.0	17.3	6.9	2.4	2.5	15.5	22.0	7.3	2.9
Mean \pm S.D.				3.9 \pm 2.12	13.3 \pm 3.14	16.1 \pm 1.79	5.5 \pm 0.76	1.8 \pm 0.37	4.3 \pm 2.57	16.7 \pm 6.44	19.7 \pm 2.87	5.3 \pm 1.57	2.3 \pm 0.78

Table 2 Serum levels of cefadroxil 500 mg orally administered twice at 6-hour interval to non-fasted healthy volunteers (N=3)

No.	hr.	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)									
		0.5	1	2	4	6	6.5	7	8	10	12
1	1.5	11.5	16.0	5.6	3.8	3.1	2.7	7.0	6.5	6.3	
3	1.5	6.1	10.5	5.0	3.1	2.1	2.0	7.9	7.7	5.0	
5	0.3	5.1	11.0	6.8	1.9	1.7	2.3	7.4	6.2	3.1	
Mean \pm S.D.		1.1 \pm 0.69	7.6 \pm 3.45	12.5 \pm 3.05	5.8 \pm 0.92	2.9 \pm 0.97	2.3 \pm 0.73	2.3 \pm 0.35	7.4 \pm 0.45	6.8 \pm 0.80	4.8 \pm 1.61

Table 3 Serum levels of cephalixin 500 mg orally administered twice at 6-hour interval to fasted healthy volunteers (N=3)

No.	hr.	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)									
		0.5	1	2	4	6	6.5	7	8	10	12
2	19.4	13.9	3.7	N.D.	N.D.	N.D.	6.1	7.5	3.0	N.D.	
4	9.9	11.5	4.3	3.4	N.D.	3.5	10.8	10.0	2.4	N.D.	
6	15.1	20.9	8.6	2.9	N.D.	N.D.	4.3	11.4	4.2	1.3	
Mean \pm S.D.		11.8 \pm 9.68	15.4 \pm 4.88	5.5 \pm 2.67	2.1 \pm 1.84		1.2 \pm 2.03	7.1 \pm 3.36	9.6 \pm 1.97	3.2 \pm 0.90	0.43 \pm 0.74

Fig. 1 Comparative mean serum levels of cefadroxil in 6 fasting and 3 non-fasting volunteers

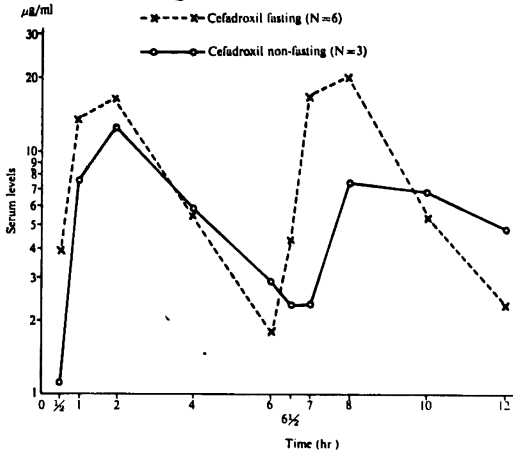


Fig. 2 Comparative mean serum levels of cefadroxil and cephalixin in fasting state

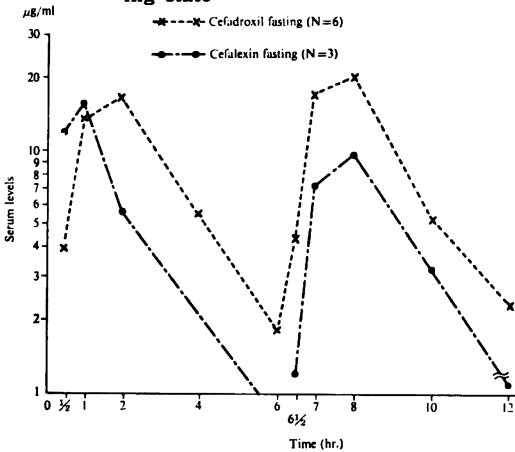
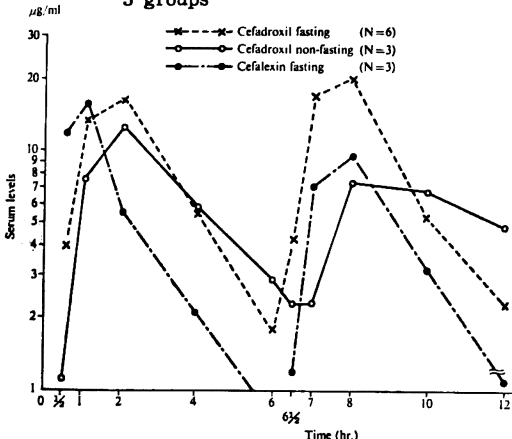


Fig. 3 Comparative mean serum levels of 3 groups



μg/ml であった。2回目も服薬後2時間で16.0~23.0 μg/ml で平均19.7 μg/ml であった。最終12時間目で1.55~3.5 μg/ml, 平均2.3 μg/ml であった。

Cefadroxil 食後投与群では1回目のピークは2時間で10.5~16.0 μg/ml, 平均12.5 μg/ml であった。2回目も服薬後2時間で7.0~7.9 μg/ml で, 平均7.4 μg/ml であり, 濃度の低下が認められた。しかし最終12時間では3.1~6.3 μg/ml, 平均4.8 μg/ml で, 前者より高い値を示した。Cephalexin 空腹時投与群では, 1回目のピークは1時間で11.5~20.9 μg/ml, 平均15.4 μg/ml であった。2回目は服薬後2時間で7.5~11.4 μg/ml, 平均9.6 μg/ml であった。服薬後6時間では, 1, 2回共に, 1例を除いて限界値以下に下がった。これら3群の濃度を比較したものを Fig. 1, 2, 3 に図示した。Fig. 1 で, 1/2, 1, 2, 7, 8時間では, 空腹時投与群の濃度が, 6, 12時間では, 食後投与群の濃度が, 有意に高かった。

尿中排泄については Table 4, 5, 6 に示した。各群において, 時間あたりの排泄率に相異があるが, 12時間の合計でみると, Cefadroxil 空腹時投与群で81.0%, Cefadroxil 食後投与群で76.1%, Cephalexin 空腹時投与群で82.3%であった。

各群の1回目投与時の測定値により算出した, $T_{1/2}$, K_a , K_{el} , T_{max} , C_{max} , AUC を Table 7, 8, 9 に示した。 $T_{1/2}$ は0.7~1.1 hr. で差はなかった。 K_a はCephalexin が大きく, 吸収の速いことを示した。 K_{el} もCephalexin が有意に大きく, 排泄の速いことを示した。Cephalexin は吸収の速いことから, T_{max} が有意に小さく, ピークに達する時間の速いことが分った。血中濃度のピーク C_{max} は, Cefadroxil 食後投与で有意に低く, 食事による影響が考えられた。 AUC は, Cefadroxil では, 空腹時と食後で有意差はなかったが, Cephalexin はCefadroxil に較べて有意に小さい値であった。

なお, Cefadroxil 空腹時投与の際, 前, 1, 8, 12時間の血清で GOT, GPT, および, 前と12時間の血清で間接クームス試験を行なったが, いずれも異常値は認められなかった。

2) 臨床成績

呼吸器感染症23例(気管支肺炎1例, 急性気管支炎10例, 慢性気管支炎2例, 急性咽喉炎6例, 急性扁桃炎4例), 急性膀胱炎6例, 急性腸炎2例の計31例に使用した。これらの症例についての概要を Table 10 に示した。男13例, 女18例, 年齢は18~78才であった。高令者は糖尿病, 高血圧症などの基礎疾患をもつものが多かったが, 多くは軽症で外来患者が大部分であった。Cefadroxil

Table 4 Urinary excretion of cefadroxil 500 mg orally administered twice at 6-hour interval to fasted healthy volunteers (N=6)

No.	0 ~ 2 hrs.		2 ~ 4 hrs.		4 ~ 6 hrs.		6 ~ 8 hrs.		8 ~ 10 hrs.		10 ~ 12 hrs.		0 ~ 12 hrs.	
	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)
1	66.6	13.3	100.0	20.0	52.2	10.4	204.0	40.8	270.0	54.0	66.3	13.3	755.8	75.6
2	62.5	12.5	176.0	35.2	45.1	9.0	291.5	58.3	183.0	36.6	55.0	11.0	813.1	81.3
3	160.0	32.0	107.1	21.4	50.7	10.1	270.0	54.0	220.0	44.0	65.0	13.0	872.8	87.3
4	160.0	32.0	122.5	24.5	41.6	8.3	123.0	24.6	247.5	49.5	67.1	13.4	761.7	76.2
5	135.0	27.0	91.3	18.3	61.2	12.2	297.5	59.5	183.8	36.8	54.6	10.9	823.4	82.3
6	149.9	30.0	98.0	19.6	63.0	12.6	206.9	41.4	238.0	47.6	73.8	14.8	829.6	83.0
Mean ±S.D.	123.3 ±45.70	24.5 ±9.15	115.8 ±31.34	23.2 ±6.26	52.3 ±8.52	10.4 ±1.70	232.2 ±67.19	46.4 ±13.44	223.7 ±35.15	44.8 ±7.02	63.6 ±7.49	12.7 ±1.51	809.4 ±44.24	81.0 ±4.42

Table 5 Urinary excretion of cefadroxil 500 mg orally administered twice at 6-hour interval to non-fasted healthy volunteers (N=3)

No.	0 ~ 2 hrs.		2 ~ 4 hrs.		4 ~ 6 hrs.		6 ~ 8 hrs.		8 ~ 10 hrs.		10 ~ 12 hrs.		0 ~ 12 hrs.	
	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)
1	195.8	39.2	224.7	44.9	72.5	14.5	51.3	10.3	117.5	23.5	81.3	16.3	742.9	74.3
2	119.9	30.0	208.0	41.6	45.6	19.1	35.4	7.1	279.5	55.9	114.0	22.8	802.4	80.2
5	105.6	21.2	256.3	51.3	43.5	8.7	88.2	17.6	143.8	28.8	101.8	20.4	739.1	73.9
Mean ±S.D.	140.4 ±49.48	30.1 ±9.00	229.7 ±24.53	45.9 ±4.93	53.9 ±16.17	10.8 ±3.24	58.3 ±27.09	11.7 ±5.38	180.3 ±86.94	36.1 ±17.38	99.0 ±16.52	19.8 ±3.29	761.5 ±35.50	76.1 ±3.53

Table 6 Urinary excretion of cephalixin 500 mg orally administered twice at 6-hour interval to fasted healthy volunteers (N=3)

No.	0 ~ 2 hrs.		2 ~ 4 hrs.		4 ~ 6 hrs.		6 ~ 8 hrs.		8 ~ 10 hrs.		10 ~ 12 hrs.		0 ~ 12 hrs.	
	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)	urinary recovery (mg)	urinary rate (%)
2	262.5	52.5	127.5	25.5	21.5	4.3	204.0	40.8	144.0	28.8	47.1	9.4	806.6	80.7
4	223.2	44.6	115.5	23.1	50.6	10.1	250.0	50.0	162.5	32.5	38.7	7.7	820.5	84.1
6	260.0	52.0	108.0	21.6	30.0	6.0	185.0	37.0	184.0	36.8	52.7	10.5	819.7	82.0
Mean ±S.D.	248.6 ±22.00	49.7 ±4.42	117.0 ±9.84	23.4 ±1.97	34.0 ±14.96	6.8 ±2.98	213.0 ±33.42	42.6 ±6.68	163.5 ±20.02	32.7 ±4.00	46.2 ±7.05	9.2 ±1.41	822.3 ±17.10	82.3 ±1.72

Table 7 Pharmacokinetic parameters of cefadroxil 500 mg orally administered twice at 6-hour interval to fasted healthy volunteers (N=6)

No.	$T_{1/2}$	k_a	k_{el}	T_{max}	C_{max}	AUC
1	0.7554	0.9213	0.9174	1.5044	16.0706	47.5183
2	0.8273	0.8476	0.8377	1.6034	13.3569	43.0901
3	0.8453	0.8768	0.8198	1.4292	15.3544	49.2436
4	1.2842	2.2485	0.5396	1.2518	18.9842	55.2086
5	0.8264	0.8467	0.8386	1.6035	14.3682	46.3527
6	0.8565	0.9560	0.8091	1.5524	18.6097	57.6521
Mean ±S.D.	0.8992 ±0.19	1.1162 ±0.56	0.7937 ±0.13	1.4908 ±0.13	16.1240 ±2.27	49.8447 ±5.54

Table 8 Pharmacokinetic parameters of cefadroxil 500 mg orally administered twice at 6-hour interval to non-fasted healthy volunteers (N=3)

No.	$T_{1/2}$	k_a	k_{el}	T_{max}	C_{max}	AUC
1	0.8660	0.8009	0.8002	1.5044	14.8751	55.5077
3	1.3927	0.8509	0.4976	1.4292	9.7050	41.5225
5	0.9859	0.7100	0.7029	1.6035	7.0329	27.0617
Mean ±S.D.	1.0815 ±0.28	0.7873 ±0.07	0.6669 ±0.16	1.5124 ±0.09	10.5377 ±3.98	41.3640 ±14.22

Table 9 Pharmacokinetic parameters of cephalexin 500 mg orally administered twice at 6-hour interval to fasted healthy volunteers (N=3)

No.	$T_{1/2}$	k_a	k_{el}	T_{max}	C_{max}	AUC
2	0.4416	3.8805	1.5694	0.4750	19.7843	23.3110
4	0.6625	2.3100	1.0460	1.0435	9.9649	18.3521
6	0.9300	8.2794	0.7451	0.7363	24.3078	41.3934
Mean ±S.D.	0.6780 ±0.24	4.8233 ±3.09	1.1202 ±0.42	0.7516 ±0.28	18.0190 ±7.33	27.6855 ±12.13

Table 10 Summary of 31 patients with bacterial infections treated with cefadroxil

Case	Age	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriology	Cefadroxil		Responses		Remarks
							Dosis (mg) x Times	Days	Bacteriological	Clinical	
1. K.I.	56	F	48	Bronchopneumonia	Diabetes mellitus	<i>Pneumococcus</i>	250 x 3	7	Cured	Excellent	
2. K.K.	41	F	50	Bronchitis acuta	Hypertension	normal flora	500 x 3	8	Decreased	Fair	
3. K.S.	22	F	58	"	"	normal flora	500 x 3	10	Cured	Good	
4. M.Y.	38	F	68	"	"	normal flora	500 x 3	8	Cured	Good	
5. C.W.	78	F	53	"	"	normal flora	500 x 3	4	Cured	Good	
6. K.K.	64	F	45	"	Hypertension	normal flora	250 x 3	3	Cured	Excellent	
7. H.K.	55	M	58	"	Angina pectoris Duodenal ulcer	<i>Pneumococcus</i> <i>H. influenzae</i>	250 x 3	4	Cured	Good	
8. R.M.	18	M	48	"	Hypertension	<i>S. aureus</i>	250 x 3	7	Cured	Fair	
9. T.T.	58	M	59	"	Angina pectoris	<i>Pneumococcus</i>	500 x 4	7	Cured	Good	
10. C.S.	65	F	63	"	Hypertension	<i>Pneumococcus</i>	250 x 3	4	Cured	Excellent	
11. M.M.	63	F	58	"	Hypertension	normal flora	250 x 3	4	Cured	Good	
12. M.N.	67	M	77	Bronchitis chronica	Diabetes mellitus	<i>Pneumococcus</i>	250 x 3	7	Cured	Good	
13. F.K.	66	M	54	"	Coronary insufficiency	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	250 x 3	7	Cured	Good	Diarrhoea (3rd day)
14. M.K.	47	M	60	Pharyngitis acuta	Coronary insufficiency	normal flora	500 x 3	4	Cured	Good	
15. T.N.	51	F	50	"	Hypertension	normal flora	250 x 3	7	Cured	Good	
16. S.T.	43	F	47	"	Hypertension	normal flora	250 x 3	4	Cured	Excellent	
17. H.T.	23	M	51	"	Hypertension	normal flora	250 x 3	7	Cured	Good	
18. K.H.	51	F	64	"	"	normal flora	500 x 3	5	Cured	Good	
19. M.I.	39	F	50	"	"	normal flora	250 x 4	4	Cured	Good	
20. R.S.	53	M	64	Tonsillitis acuta	"	<i>β-Streptococcus</i>	250 x 4	4	Cured	Excellent	
21. M.H.	54	M	61	"	"	<i>S. aureus</i>	250 x 4	4	Cured	Excellent	
22. H.N.	39	M	62	"	"	<i>β-Streptococcus</i>	250 x 4	5	Cured	Good	
23. Y.T.	26	F	60	"	"	normal flora	250 x 3	5	Cured	Good	
24. T.O.	71	F	60	Cystitis acuta	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁷	250 x 3	7	Cured	Excellent	
25. M.S.	74	F	49	"	Hypertension	<i>E. coli</i> 10 ⁸	250 x 4	4	Cured	Excellent	
26. K.S.	35	F	50	"	Hypertension	<i>E. coli</i> 10 ⁸	500 x 3	4	Cured	Good	
27. A.I.	68	F	49	"	"	<i>Proteus mirabilis</i> 10 ⁶	500 x 4	5	Cured	Good	
28. T.K.	45	F	58	"	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁸	250 x 4	3	Cured	Excellent	
29. T.K.	77	F	54	"	Coronary sclerosis	<i>E. coli</i> 10 ⁸	250 x 4	4	Cured	Excellent	
30. Y.Y.	24	M	65	Enteritis acuta	"	(normal flora)	500 x 3	6	Cured	Good	
31. A.S.	20	M	65	"	"	(normal flora)	500 x 3	4	Cured	Good	

は1日投与量750mg~2gで、250mg×3回が13例と最も多く、250mg×4回7例、500mg×3回9例、500mg×4回2例であった。投与日数は3~10日間であった。細菌学的検査所見としては、呼吸器感染症では不明のものが多かったが、肺炎球菌4例、黄色ブドウ球菌3例、溶連菌2例などであった。急性膀胱炎は大腸菌5例、変形菌1例であった。細菌学的には殆どが菌消失で、菌減少が1例のみであった。臨床効果は、疾患別にみたものをTable 11に示したが、著効10例、有効19例、やや有効2例で有効率は93.5%とよい成績であった。副作用は

Table 11 Clinical responses to cefadroxil treatment by diseases

Diseases	No. of cases	Clinical responses			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Respiratory tract infection	23	6	15	2	
Bronchopneumonia	1	1			
Bronchitis acuta	10	2	6	2	
Bronchitis chronica	2		2		
Pharyngitis acuta	6	1	5		
Tonsillitis acuta	4	2	2		
Cystitis acuta	6	4	2		
Enteritis acuta	2		2		
Total	31	10	19	2	
		93.5%			

Table 12 Laboratory findings of 31 patients before and after cefadroxil treatment

	RBC (×10 ⁴)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		GOT (u)		GPT (u)		Al-P (u)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Coombs' Test	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1. K.I.	490	465	15.0	14.6	42.0	43.0	9,700	7,900	24	33	14	24	6.8	6.5	18.8	21.2	0.86	0.8	-	-
2. K.K.	410	428	12.4	13.1	36.4	37.6	7,900	5,900	17	16	9	11	8.8	9.2	15.0	17.0	1.1	0.9	-	-
3. K.S.	448	451	13.4	13.4	39.3	39.5	6,400	6,400	9	8	8	8	7.8	7.4	11.0	9.0	1.0	0.9	-	-
4. M.Y.	467	473	13.9	13.8	40.3	40.9	8,900	6,700	19	24	31	21	7.3	6.7	16.0	1.5			-	-
5. C.W.	520	507	15.8	15.3	47.3	45.5	10,700	6,700	13	15	8	3	7.9	7.4	19.0	10.0	1.3	1.2	-	-
6. K.K.	402	398	12.9	12.7	39.0	38.0	4,500	4,700	19	20	11	9	4.8	5.0	12.9	18.0	0.64	0.66	-	-
7. H.K.	500	480	14.9	14.3	44.5	42.0	9,600	5,700	15	20	11	12	8.2	6.6	22.1	18.8	0.82	1.03	-	-
8. R.M.	475	501	14.8	15.8	43.6	45.1	5,800	6,200	16	16	6	8	7.5	6.7	13.0	15.0	1.1	1.0	-	-
9. T.T.	464	485	14.8	15.0	41.0	41.4	8,900	7,200	24	21	26	20	5.0	5.0	12.0	12.0	0.7	0.7	-	-
10. C.S.	394	412	12.4	12.1	37.0	37.5	10,900	7,900	20	25	18	11	6.2	6.0		17.1		0.72	-	-
11. M.M.	461		14.5		44.0		7,100	5,800	15		8		5.6						-	-
12. M.N.	354	357	11.3	11.5	34.0	35.0	7,000	8,500	20	21	7	9	6.2	5.8	41.0	33.5	16.8	1.3	-	-
13. F.K.	340	343	12.3	12.4	38.0	36.0	6,700	5,300	14	18	2	5	6.2	5.0	11.9	18.4	0.68	0.72	-	-
14. M.K.	444	455	14.9	13.7	39.7	39.7	9,700	5,400	14	20	11	12	9.2	7.6	13.0	14.0	1.6	1.4	-	-
15. T.N.	417	421	12.8		38.0		9,500	8,000	22	21	14	9	6.8	6.7	12.3	9.7	0.92	0.62	-	-
16. S.T.	426	431	12.5	12.7	38.0	38.0	7,500	5,500	13	14	5	7	6.7	10.9	11.4	15.0	0.52	0.62	-	-
17. H.T.	481	473	14.7	14.4	42.1	41.5	14,100	9,000	12	10	9	3	5.8	5.1	14.0	13.0	1.4	1.1	-	-
18. K.H.	483	459	14.8	14.0	43.2	41.0	8,800	8,800	19	22	16	24	7.5	7.3	11.0	14.0	0.8	0.8	-	-
19. M.I.	355		11.8		36.0		8,400		15		4		5.6		13.3		0.76		-	-
20. R.S.	490	501	15.0	15.1	42.2	42.3	9,800	6,400	18	21	21	24	6.0	6.0	12.0	10.0	0.8	0.7	-	-
21. M.H.	502	490	15.2	15.0	43.2	43.0	10,100	6,300	21	19	20	23	6.0	5.0	13.0	12.0	0.7	0.7	-	-
22. N.N.	495	501	15.1	15.0	42.0	42.0	9,800	7,500	21	22	26	20	6.0	6.0	10.0	10.0	0.8	0.7	-	-
23. Y.T.	442	412	13.9	13.2	42.0	38.5	12,000	7,400	31	24	24	18	7.9	7.6	15.7	14.2	0.52	0.56	-	-
24. T.O.	405	432	12.5	13.9	37.5	40.5	7,000	8,500	17	20	7	10	4.1	4.6	22.2	23.0	0.85	0.78	-	-
25. M.S.	439	455	14.2	14.4	39.7	40.2	8,100	6,500	18	20	21	24	6.0	6.0	13.0	10.0	0.8	0.8	-	-
26. K.S.	476	489	14.8	15.0	40.5	41.0	8,800	7,600	19	20	16	26	6.0	6.0	13.0	12.0	0.8	0.8	-	-
27. A.I.	492	485	15.0	15.0	41.0	40.5	9,000	7,800	22	20	26	25	7.0	7.0	13.0	12.0	0.9	0.9	-	-
28. T.K.	460	482	14.6	14.6	41.1	41.2	7,500	7,000	14	10	18	15	5.0	6.0	10.0	10.0	0.7	0.7	-	-
29. T.K.	431	467	14.1	14.4	40.1	40.8	7,900	7,500	12	16	14	16	6.0	6.0	10.0	10.0	0.8	0.7	-	-
30. Y.Y.	553	535	16.2	15.7	46.8	45.0	6,300	9,300	14	11	12	10	4.2	4.5	12.0	15.0	1.4	1.3	-	-
31. A.S.	488	519	15.9	15.2	42.6	44.3	12,200	5,200	14	17	14	16	4.9	4.3	14.0	10.0	1.4	1.3	-	-

1例に下痢が認められた。本剤の投与前後に行なった臨床検査成績をTable 12に一括して示した。赤血球数、Hb、Ht、白血球数、GOT、GPT、Al-P、BUN、Creatinine、Coombs' testなどに異常値は認められなかった。

考 案

新しい経口 Cephalosporin 製剤 Cefadroxil について、体内動態および臨床効果を検討した。体内動態については、Cefadroxil 空腹時投与群、食後投与群、Cephalexin 空腹時投与群の3群について、血中濃度と尿中排泄を見た。これらの測定値より3群の比較をすると、Cefadroxilは、血中濃度のピークは2時間にあつて、空腹時では16.1および19.7 μg/mlであり、食後では12.5および7.4 μg/mlという成績であった。食事によるピークの濃度の低下が認められるが持続性があり、12時間

後では、食後の方が高い値であった。Cephalexinは、ピーク値はほぼ同じであるが、1時間と早い時間に達し、血中からの消失も早かった。これらの成績は他の報告¹⁾と近似のものであった。薬動学的解析を行ない、これらの成績をさらに詳細にみてみた。薬剤の吸収および排泄は、Cephalexinの方が、Cefadroxilより大きな値を示した。即ち、Cephalexinは吸収が速く、かつ排泄も速いものである。このことは最高濃度に達する時間が速く、かつT/2も小さい値であった。最高濃度のCmaxは差はなかったが薬剤効率を示す濃度下面積AUCは、Cefadroxilの方が大きい値であった。即ち、Cefadroxilの方が血中に高いレベルを維持していることを示した。食事の影響については、食後投与の方がCmaxは小さいが、AUCは差はなく、有意差は認められなかった。

しかし、AUC, Cmax とともに空腹時の方が大きく、食事の影響はないという PFEFFER *et al*¹¹⁾ の報告とやや異なる成績であった。ただし、AUC, Cmax とともに近似の値であり、差は大なるものではないと考える。

31例の感染症に対して、Cefadroxil の治療効果を見た。軽症のものが多かったが、細菌学的にも、臨床的にも、よい成績であった。細菌学的には1例が菌減少であったが、他の殆どが菌消失であった。臨床的には、著効10例、有効19例、やや有効2例で無効例はなかった。有効率は93.5%と良い成績であった。

副作用は1例に下痢を認めたのみで、その他の臨床検査でも異常はなかった。

文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II, BL-S 578 (セフトロキシル), 福岡, 1979
- 2) BUCK, R. E. & K. E. PRICE: Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 324~330, 1977
- 3) PFEFFER, M.; R. E. JACKSON, J. XIMENES & J. P. DE MENEZES: Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalexin, and cephadrine. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 331~338, 1977

CEFADROXIL: PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EVALUATION

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA,
HIROKI UEMURA and EINOSUKE ODAGAKI
The Second Department of Internal Medicine,
Hokkaido University School of Medicine

MASUMI TOMIZAWA
Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA
Sapporo Tetsudo Hospital

YOSHIO KINOSHITA
Sapporo Teishin Hospital

Pharmacokinetics and clinical evaluation were studied with cefadroxil, a new oral cephalosporin agent. As to the pharmacokinetics, blood level and urinary excretion were determined after 500 mg of the agent administered orally twice in 3 groups; cefadroxil at fasting and after meal, and cephalixin at fasting. With cefadroxil at fasting, blood level was 19.7 $\mu\text{g/ml}$ at maximum, and 12.5 $\mu\text{g/ml}$ after meal, whereas cephalixin level was 15.4 $\mu\text{g/ml}$ at fasting. Cefadroxil showed a durability, though blood level decreased after meal, without difference of AUC, and less influenced by meal. $T_{1/2}$ was longer and AUC was larger significantly than cephalixin. Urinary recovery rate was 81.0%, 76.1% and 82.3% respectively within 12 hours, and no difference was observed among 3 groups.

Cefadroxil was applied clinically in 31 cases with infections, and efficacy ratio obtained was 93.5%. No side effects were observed with cefadroxil, except a diarrhea was noticed in 1 case.