

Cefdinir にかんする臨床的研究

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田甚五郎・加地正伸

堀 誠治・吉田正樹・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科*

上田 泰

東京慈恵会医科大学

新経口用セフェム剤 cefdinir について基礎的、臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. 血中濃度, 尿中濃度: 本剤の腎排泄機序解明の一環として probenecid 併用が本剤の吸収, 排泄に及ぼす影響について cross-over 法により検討した。健康成人男子志願者 6 名 (平均年齢 20.2 歳, 平均体重 68.0 kg) に本剤 100 mg を空腹時 1 回内服した時の最高血中濃度 (Cmax) は投与後 3.18 時間 (Tmax) で $0.82 \mu\text{g/ml}$ であり, その血中半減期 ($T_{1/2}$) は 1.52 時間, 血中濃度曲線下面積 (AUC) は $4.40 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。一方, 同一志願者で probenecid 1 g を併用した際の Tmax, Cmax, $T_{1/2}$, AUC はそれぞれ 4.00 時間, $1.15 \mu\text{g/ml}$, 2.39 時間, $9.69 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり, Tmax 以外は単独投与時に比べ有意 ($P < 0.05$) に高値を示した。また, 投与後 24 時間までの尿中排泄率は, 単独投与時 25.7%, 併用時 20.9% であった。以上の成績から, 本剤の腎排泄機序として尿細管分泌の関与が示唆された。

2. 臨床成績: 呼吸器感染症 3 例 (扁桃炎 1 例, 肺炎 2 例), 尿路感染症 2 例 (急性膀胱炎 1 例, 無症候性細菌尿 1 例), 不明熱 1 例の計 6 例に本剤を 1 日 300~600 mg (分 3), 1~13 日間使用した。臨床効果を判定しえた 5 例では, 呼吸器感染症 3 例有効, 尿路感染症 2 例著効と全例有効以上であった。細菌学的効果を判定しえた尿路感染症 2 例 (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) は除菌された。副作用に関しては, 不明熱の症例で発疹が出現した他は副作用および臨床検査値異常変動は認められなかった。

Key words: Cefdinir, 体内動態, 排泄機序, 臨床的検討

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された経口用のセフェム系抗生剤である。本剤は幅広い抗菌スペクトルを有し, グラム陰性菌に対する強い抗菌力のほか既存の同系剤に比べて *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を示すとされている¹⁾。また, ヒトにおける経口使用後の血中濃度, 尿中濃度は既存の経口用セフェム剤に比べて高い²⁾といわれている³⁾。その優れた抗菌力によって同等以上の臨床効果が期待できる。

ここでは, CFDN の腎排泄機序を解明する一環として probenecid を併用することによる本剤の吸収, 排泄について検討するとともに, 内科系一般細菌感染症におけ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

1987年10月に本試験参加の同意が得られた健康成人男

子志願者 6 名 (平均年齢 20.2 歳, 平均体重 68.0 kg, 平均 Ccr 123 ml/min) を対象とした (Table 1)。CFDN 100 mg (力価) カプセルおよび probenecid 250 mg 錠を使用し, 早朝空腹時 1 回本剤 100 mg 単独または probenecid 500 mg を本剤投与 30 分前および 4 時間後にそれぞれ内服させた際の CFDN の血漿中濃度および尿中濃度を cross-over 法にて測定した。

採血時間は内服前, 内服後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24 時間とし, 同時に本剤内服後の 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~12, 12~24 時間の各尿について尿中濃度を測定し, これに各時間帯における尿量を乗じて尿中排泄量を算出し, 本剤使用量の比から 24 時間累積尿中回収率を求めた。

CFDN の濃度測定は *Providencia stuartii* ATCC 43664 および ATCC 43665 を検定菌とした寒天平板拡散法 (ディスク法) により行い, 血中濃度測定には新鮮血漿, 尿中濃度測定には M/15 リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) に

よる標準曲線を用いた。なお、本剤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。

健康成人男子志願者は事前の血液一般、血液生化学検査などにより肝、腎機能正常を確認したうえで採用した。試験当日の朝食は摂取せず、内服後4時間以内の食事、喫煙は避けた。昼食(内服4時間後)、夕食および翌日の朝食は志願者全員同じものとした。

Table 1. Profile of healthy male volunteers

Case No.	Age (years)	Height (cm)	Body weight (kg)	Creatinine clearance (ml/min)
1	20	175.6	68.9	124
2	20	170.1	58.3	111
3	20	175.4	72.1	120
4	21	169.5	63.0	137
5	20	173.2	66.3	114
6	20	175.6	79.5	132
Mean ±SD	20.2 ±0.4	173.2 ±2.8	68.0 ±7.4	123.0 ±10.1

2. 成績

1) CFDNの血中濃度、尿中排泄

健康成人男子志願者6名に、早朝空腹時本剤1回100mg内服させた際の血中濃度はTable 2, Fig.1のごとくである。平均最高血中濃度(Cmax)は内服後4時間(最高濃度到達時間Tmax)でもって0.78μg/mlに達した。その後は血中半減期(T_{1/2})1.52時間をもつて漸減し、内服8, 12時間後でも0.28, 0.03μg/mlと測定可能な値であった。

この際の尿中濃度、尿中排泄量ならびに尿中回収率はTable 3, Fig.2のごとくである。CFDN 100mg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18.2μg/mlと2.2mg, 2~4時間尿で53.6μg/mlと7.1mg, 4~6時間尿で51.1μg/mlと8.5mg, 6~8時間尿で26.4μg/mlと4.8mg, 8~10時間尿で15.7μg/mlと2.0mg, 10~12時間尿で4.49μg/mlと0.7mg, 12~24時間尿で0.71μg/mlと0.5mgとなり、内服後24時間までの回収率は25.7%であった。

2) CFDNの血中濃度、尿中排泄に及ぼすprobenecidの影響

CFDN 100mg内服30分前にprobenecid 500mgを前

Table 2. Plasma levels of CFDN in healthy volunteers (cross-over (n=6), 100 mg, per os, fasting)

	Case No.	Plasma levels (μg/ml)							
		1	2	3	4	5	6	8	12h
CFDN alone	1	0.30	0.67	0.95	1.27	1.12	0.76	0.30	0.03
	2	0.07	0.31	0.40	0.52	0.53	0.62	0.42	0.05
	3	0.23	0.45	0.67	0.80	0.92	0.69	0.31	0.04
	4	0.26	0.68	0.86	1.08	1.09	0.79	0.33	0.04
	5	0.27	0.63	0.67	0.51	0.34	0.18	0.06	—
	6	0.18	0.39	0.52	0.50	0.50	0.52	0.28	0.04
	Mean ±SD	0.22 ±0.08	0.52 ±0.16	0.68 ±0.20	0.78 ±0.33	0.75 ±0.33	0.59 ±0.22	0.28 ±0.12	0.03 ±0.02
CFDN with probenecid	1	0.44	1.16	1.27	1.35	1.33	1.19	0.62	0.19
	2	0.30	0.47	0.57	0.59	0.68	0.61	0.35	0.13
	3	0.17	0.50	0.94	0.97	1.19	1.04	0.77	0.24
	4	0.45	1.20	1.39	1.49	1.31	1.02	0.61	0.19
	5	0.05	0.32	1.11	1.29	1.48	1.24	0.89	0.24
	6	0.07	0.31	0.85	1.17	1.42	1.41	1.05	0.42
	Mean ±SD	0.25 ±0.18	0.66 ±0.41	1.02 ±0.30	1.14 ±0.32	1.24 ±0.29	1.09 ±0.27	0.72 ±0.24	0.24 ±0.10

— : <0.04

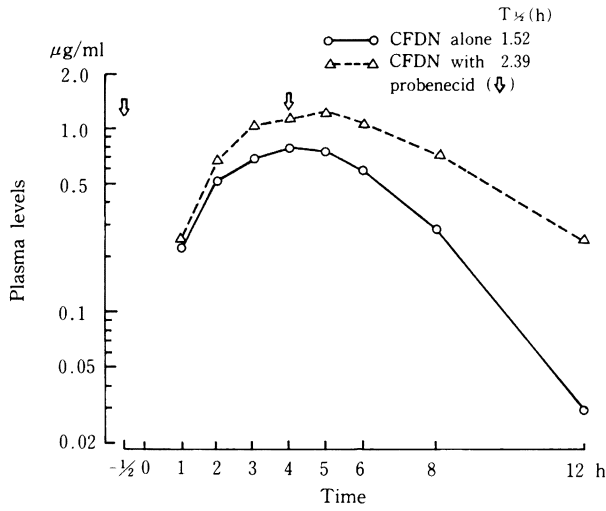


Fig. 1. Plasma levels of CFDN in healthy volunteers (cross-over (n=6), 100 mg, per os, fasting).

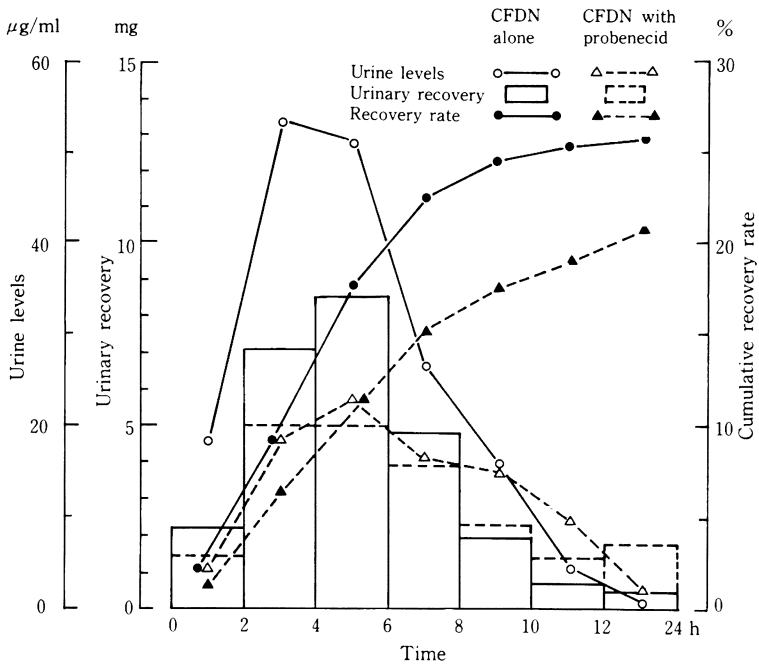


Fig. 2. Urinary excretion of CFDN in healthy volunteers (cross-over (n=6), 100 mg, per os, fasting).

Table 3. Urinary excretion of CFDN in healthy volunteers
(cross-over (n=6), 100 mg, per os, fasting)

Case No.	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 10		10 ~ 12		12 ~ 24		0~24h
	levels (μg/ml)	recovery (mg)	levels (μg/ml)	recovery (mg)	levels (μg/ml)	recovery (mg)	levels (μg/ml)	recovery (mg)	levels (μg/ml)	recovery (mg)	levels (μg/ml)	recovery (mg)	levels (μg/ml)	recovery (mg)	recovery (mg=%)
CFDN alone	1	10.3	3.1	45.2	9.9	12.7	19.6	6.1	18.2	2.3	5.98	0.8	0.87	0.5	35.4
	2	13.7	0.9	43.3	3.2	4.1	8.95	3.6	14.2	2.3	4.98	0.8	1.02	0.5	15.5
	3	29.4	1.6	85.9	6.9	10.5	41.9	5.9	21.8	2.5	7.94	0.9	1.08	0.6	28.9
	4	12.9	2.8	31.6	8.2	13.0	40.6	6.5	22.0	2.2	3.09	0.6	0.42	0.4	33.6
	5	28.6	2.9	95.0	8.1	5.0	15.0	1.5	2.02	0.4	0.45	0.1	0.16	0.1	18.0
	6	14.0	2.0	20.7	6.2	5.9	32.6	4.9	16.1	2.4	4.47	0.8	0.69	0.6	22.8
Mean ±SD	18.2 ±8.5	2.2 ±0.9	53.6 ±30.0	7.1 ±2.3	8.5 ±4.0	26.4 ±13.9	4.8 ±1.9	15.7 ±7.39	2.0 ±0.8	4.49 ±2.56	0.7 ±0.3	0.71 ±0.36	0.5 ±0.2	0.5 ±0.2	25.7 ±8.2
CFDN with probenecid	1	12.9	5.4	21.3	8.7	6.7	25.1	2.6	6.56	2.4	5.06	1.3	1.80	1.5	28.7
	2	2.94	0.8	6.55	2.3	2.7	5.13	2.2	4.40	0.7	2.62	0.6	0.58	0.4	9.7
	3	4.69	0.9	9.78	4.2	5.2	19.3	5.6	22.8	2.4	11.9	1.8	3.55	2.3	22.4
	4	2.07	0.6	25.3	6.8	4.6	13.3	4.4	20.5	1.8	10.1	1.0	2.84	1.3	20.5
	5	0.68	0.2	23.9	4.0	6.3	20.4	4.7	20.6	3.0	14.9	1.6	2.55	1.5	21.2
	6	1.93	0.3	23.9	4.1	4.7	15.4	4.1	15.8	3.6	13.7	2.3	3.39	1.8	22.9
Mean ±SD	4.20 ±4.46	1.4 ±2.0	18.5 ±8.14	5.0 ±2.3	5.0 ±1.4	16.4 ±6.90	3.9 ±1.3	15.1 ±7.83	2.3 ±1.0	9.71 ±4.89	1.4 ±0.6	2.45 ±1.11	1.8 ±1.2	20.9 ±6.2	

投与し、さらに本剤内服4時間後に500mgを再投与した際の血中濃度推移はTable 2, Fig.1に示すごとくである。平均Cmaxは本剤投与4時間後に1.14 μ g/mlに達し、その後は2.39時間のT_{1/2}をもって減じ、8, 12時間後でも0.72, 0.24 μ g/mlであった。全経過を通じてprobenecid非併用時に比べて、併用時の血中濃度は高値を示した。

この際の前平均尿中濃度および尿中排泄量は、それぞれ0~2時間尿4.20 μ g/mlと1.4mg, 2~4時間尿で18.5 μ g/mlと5.0mg, 4~6時間尿で22.9 μ g/mlと5.0mg, 6~8時間尿で16.4 μ g/mlと3.9mg, 8~10時間尿で15.1 μ g/mlと2.3mg, 10~12時間尿で9.71 μ g/mlと1.4mg, 12~24時間尿で2.45 μ g/mlと1.8mgであった。24時間までの回収率は20.9%であった。

Probenecid非併用時および併用時におけるCFDNの薬動学的パラメーターはTable 4に示すごとくである。Probenecid非併用時におけるCmax, Tmax, T_{1/2}, 血中濃度曲線下面積(AUC)の平均値はそれぞれ0.82 μ g/ml, 3.18時間, 1.52時間, 4.40 μ g \cdot h/mlであり、併用時のそれは1.15 μ g/ml, 4.00時間, 2.39時間, 9.69

μ g \cdot h/mlであった。Tmax以外は非併用時に比べ有意(P<0.05)に高値を示した。また、投与後24時間までの尿中排泄率は非併用時25.7%, 併用時20.9%であった。なお、本剤単独およびprobenecid併用時のいずれにおいても本剤内服前の血中および尿中濃度、内服後24時間の血中濃度は測定限界以下であった。

II. 臨床成績

1. 対象ならびに使用方法

1987年6月から1988年4月までに当院にて加療した内科系一般細菌感染症で、試験参加の同意が得られたものを対象としてCFDNの臨床的検討を行った。症例の概要はTable 5に示すごとく呼吸器感染症3例(扁桃炎1例, 肺炎2例), 尿路感染症2例(急性膀胱炎1例, 無症候性細菌尿1例)ならびに不明熱1例の計6例である。

年齢分布は30から78歳までで、男性3例, 女性3例であった。分離した原因菌は*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*各1例で、いずれも尿路感染症であり、他の4例ではいずれも有意菌は検出されなかった。

使用法はCFDN 100mg(力価)カプセルを食後1回

Table 4. Pharmacokinetic parameters of CFDN in healthy volunteers (cross-over (n=6), 100 mg, per os, fasting)

	Case No.	Cmax (μ g/ml)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μ g \cdot h/ml)
CFDN alone	1	1.02	3.89	1.04	5.22
	2	0.67	3.77	2.02	3.91
	3	0.89	3.17	1.73	4.95
	4	1.19	3.05	1.59	6.08
	5	0.70	2.27	1.12	2.88
	6	0.47	2.93	1.59	3.34
	Mean \pm SD	0.82 \pm 0.26	3.18 \pm 0.59	1.52 \pm 0.37	4.40 \pm 1.22
CFDN with probenecid	1	1.51	3.30	1.97	10.1
	2	0.66	3.50	2.33	5.37
	3	1.01	4.21	2.47	9.28
	4	1.36	3.19	1.84	10.1
	5	1.48	4.48	2.53	10.3
	6	0.89	5.29	3.19	13.0
	Mean \pm SD	1.15* \pm 0.35	4.00 \pm 0.82	2.39* \pm 0.48	9.69* \pm 2.47

*P<0.05

100mg1日3回4例, 1回200mg 1日3回2例であり, 使用期間は発疹により本剤の内服を2回で中止した1例を除き7~13日間で, 総投与量は0.2~7.8gであった。なお, 効果判定に影響する他の抗菌剤は併用しなかった。

2. 臨床効果判定基準

CFDNの臨床効果は自, 他覚所見および臨床検査値の改善度をもとにした主治医判定に従い, 細菌学的効果は本剤使用前後の原因菌の消長によって判定した。

3. 臨床効果

臨床効果を判定しえた5例では呼吸器感染症3例有効, 尿路感染症2例とも著効と全例において有効以上の成績を得た。なお, 発疹により本剤の内服を2回で中止した不明熱1例は効果判定から除外した。

細菌学的効果を判定しえた尿路感染症2例 (*P. mirabilis*, *E.coli*) では, いずれも除菌された。

4. 副作用

臨床的副作用ならびに本剤使用前後における臨床検査値変動は Table 5, 6 に示すごとくである。

副作用としては, 不明熱の症例において本剤100mgを1回内服6時間後に中等度の発疹が出現した。2回目の服用でさらに増悪したため, 以後の使用を中止し, 抗ヒスタミン剤を内服させたところ, 5日目には消失した。リンパ球刺激試験 (LST) で本剤は陽性を示し, 併用薬のイブプロフェンは疑陽性であり, 発疹は本剤によるものと考えられた。その他本剤によると思われる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。

III. 考 察

新しく開発された経口用セフェム系抗生剤であるCFDNの血中濃度, 尿中排泄ならびに臨床的検討を行った結果について, 以下に若干の考察を試みる。

1. 血中濃度, 尿中排泄

CFDNの血中濃度は, 3~4時間に最高値に達し, その値は cefroxadine (CXD), cefaclor (CCL) に比べて低いが, 逆に血中 $T_{1/2}$ は長いと言われている。また, 本剤の尿中排泄は持続的で10~12時間後においても有効濃度が得られる²⁾。

今回, われわれは本剤の排泄に対する腎関与の機構を知る目的で, 健康成人男子志願者6名にCFDN 100mgを空腹時1回単独または probenecid を併用した際の血中濃度, 尿中排泄について cross-over 法を用いて比較検討した。

Pharmacokinetics でみる本剤単独服用時の平均 C_{max} は $0.82\mu\text{g/ml}$, T_{max} は3.18時間であり, 以後1.52時間の $T_{1/2}$ をもって血中から消退した。内服8, 12時間後の血中濃度はそれぞれ0.28, $0.03\mu\text{g/ml}$ と測定可能な値であった。この成績はCXDやCCLなどの同系他剤と比べ, C_{max} はやや低かったが, T_{max} や $T_{1/2}$ は長く²⁾, 本剤の優れた抗菌力とともに臨床の場での有用性を示唆する成績である。この際の尿中濃度, 排泄量は, 内服後2~4時間で最も高く $53.6\mu\text{g/ml}$ と 7.1mg で, 24時間までの尿中回収率は25.7%であった。本剤の尿中排泄は持続的であり, 内服後10~12時間尿でも $4.49\mu\text{g/ml}$ と有効濃度が認められた。本剤の尿中回収率はCXDやCCLのそれに比べ劣る成績であるが, 有効濃度の持続が臨床に反映するものと思われる。

Table 5. Clinical results of CFDN

Case No.	Age Sex	Clinical diagnosis	Causative organisms	CFDN			Response		Side effect	Remarks
				daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)	clinical	bacteriological		
1	30 M	lacunar tonsillitis	NT	200 × 3	10	6.0	good	unevaluated	(-)	
2	45 M	pneumonia	(sputum) ND	200 × 3	13	7.8	good	unevaluated	(-)	
3	77 M	pneumonia	(sputum) ND	100 × 3	12	3.6	good	unevaluated	(-)	old myocardial infarction cholelithiasis diabetes mellitus
4	62 F	acute cystitis	(urine) <i>P. mirabilis</i> > 10^5	100 × 3	7	2.1	excellent	eradicated	(-)	
5	69 F	asymptomatic bacteriuria	(urine) <i>E. coli</i> > 10^5	100 × 3	7	2.1	excellent	eradicated	(-)	gastric ulcer
6	78 F	FUO	NT	100 × 3	2/3	0.2	unevaluated		eruption	hypertension bronchiectasis old pulmonary tuberculosis

FUO: fever of undetermined origin NT: not tested ND: not detected

Table 6. Laboratory data on CFDN administration

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-p (BLU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	467	13.8	11,100	45.9	18	11	1.2	11	0.8
	A	420	12.7	6,400	38.8	15	14	1.3	13	0.8
2	B	396	11.3	13,300	43.8	10	4	2.4	9	0.9
	A	444	12.2	6,200	25.1	27	31	2.5	12	1.0
3	B	372	11.4	13,800	36.1	10	6	2.6	20	1.5
	A	397	11.8	8,000	33.9	11	6	2.2	20	1.5
4	B	414	12.3	7,700	31.9	17	11	2.5	7	0.5
	A	387	12.2	5,600	31.3	17	12	2.5	10	0.6
5	B	403	11.8	5,400	24.8	12	7	1.5	19	0.6
	A	455	13.6	6,600	24.0	15	12	1.9	16	0.7
6	B	326	10.5	5,600	25.4	16	8	1.8	17	0.8
	A	297	9.5	5,500	24.9	13	6	1.4	13	0.8

B: before treatment A: after treatment

Probenecidを併用した際の本剤の平均Cmaxは1.15 $\mu\text{g/ml}$, Tmaxは4.00時間となり、その後は2.39時間の $T_{1/2}$ をもって漸減し、8, 12時間後の血中濃度は0.72, 0.24 $\mu\text{g/ml}$ と測定可能であった。この際の尿中濃度、尿中排泄量は4~6時間に最大値に達し22.9 $\mu\text{g/ml}$ と5.0 mgであり、24時間までの尿中回収率は20.9%と本剤単独に比べ低くなっていた。

以上のように全経過を通じ、probenecid併用時は本剤単独使用時に比べ血中濃度は高く、 $T_{1/2}$ は延長し、AUCの増大、尿中排泄の低下などが認められ、本剤の体内動態(吸収、排泄)はprobenecidの影響をうけ、排泄機序として尿管分泌の関与が考えられる。

2. 臨床成績

呼吸器感染症3例(扁桃炎1例、肺炎2例)、尿路感染症2例(急性膀胱炎、無症候性細菌尿各1例)、不明熱1例の計6例にCFDNを1日300~600mg(分3)使用し、臨床効果を判定しえた5例では、著効2例、有効3例と全例において有効以上の優れた成績を得た。また、細菌学的効果を判定しえた2例ではいずれも除菌された。

副作用として1例に発疹を認めたが、本剤の使用を中止し、抗ヒスタミン剤の内服により5日目には消失した。

本剤との因果関係は、本剤1回服用時に発現し、2回目の服用で増悪し、またLSTで本剤が陽性であったことなどからみて本剤によるものと考えられる。その他本剤によると思われる副作用はなく、また臨床検査値については、検討しえた範囲内では異常値を認めなかった。

以上の成績からCFDNは内科系一般感染症に対し1日300~600mgの使用で効果が期待される。また、本剤は副作用の比較的小さいとされる経口用セフェム剤ではあるが、既存の同系剤と同様、下痢をはじめとする消化器症状、われわれの経験したようなアレルギー症状、肝障害などの副作用や臨床検査値異常変動について充分な注意が必要であろう。

文 献

- 1) MINE Y, KAMIMURA T, WATANABE Y, TAWARA S, MATSUMOTO Y, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, TAKAYA T, KUWAHARA S: *In vitro* antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin. J. Antibiot 41: 1873~1887, 1988
- 2) 第36回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. FK482, 高知, 1988

CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR

KOHYA SHIBA, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASANOBU KAJI,

SEIJI HORI, MASAKI YOSHIDA and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University,

School of Medicine

3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

YASUSHI UEDA

The Jikei University, School of Medicine

We performed basic and clinical studies on cefdinir (CFDN), a new oral cephem antibiotic, and obtained the following results.

1. Absorption and excretion: CFDN and probenecid, alone and in combination, were given orally to 6 healthy adult male volunteers in a dose of 100mg and 1g, respectively. The effect of probenecid on the plasma level and urinary excretion of CFDN was investigated by cross-over method. After dosing with CFDN alone, the peak plasma level (C_{max}) of CFDN was $0.82\mu\text{g/ml}$, 3.18h (T_{max}) with a half-life ($T_{1/2}$) of 1.52h and AUC of $4.40\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, and the urinary excretion rate was 25.7%. After dosing with CFDN in combination with probenecid, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ and AUC were $1.15\mu\text{g/ml}$, 4.00h, 2.39h and $9.69\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, respectively, and the urinary excretion rate was 20.9%. The above results shows the effect of probenecid on the plasma level and urinary excretion of CFDN, and suggest that the urinary excretion of CFDN is related to secretion by the renal tubules.

2. Clinical results: CFDN was administered in daily doses of 300~600mg(t.i.d.) to 6 patients with tonsillitis 1, pneumonia 2, acute cystitis 1, asymptomatic bacteriuria 1, and fever of undetermined origin 1. The clinical response was excellent in 2 patients, good in 3, unevaluated in 1. *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* detected in the urinary tract infection were eradicated. Eruption was observed in one patient, but no abnormal laboratory findings were noted.