

## Cefdinir に関する基礎的・臨床的検討

松本文夫・桜井 肇・今井健郎・北條敏夫  
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科\*

高橋孝行・国分勝弥・田浦勇二  
同 検査科

森田雅之  
同 薬剤科

新経口セファロsporin剤 cefdinir について抗菌力、吸収・排泄、臨床効果を検討したところ、以下のごとき成績を得た。

1) 抗菌力：臨床分離 *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* および methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA) に対する本剤の抗菌力を測定したところ *S.aureus* は  $6.25\mu\text{g/ml}$ , *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* は  $1.56\mu\text{g/ml}$ , MRSA は  $50\mu\text{g/ml}$  の MIC<sub>90</sub> 値であった。

2) 吸収・排泄：成人4例（健常成人と感染を伴った気管支喘息患者各2例）および高齢者5例に本剤100~200mgを空腹時1回経口使用した時の血漿中濃度、尿中濃度、喀痰中濃度を測定した。本剤200mg使用例の最高血漿中濃度 (Cmax) は成人では平均  $1.51\mu\text{g/ml}$ , 高齢者では平均  $1.15\mu\text{g/ml}$  で、それぞれの平均血漿中半減期 (T<sub>1/2</sub>) は1.76, 1.90時間であり、12時間後でも平均  $0.11, 0.08\mu\text{g/ml}$  の値が得られた。一方、高齢者に1回100mg経口使用例の Cmax は平均  $0.85\mu\text{g/ml}$  であり、T<sub>1/2</sub> は平均1.76時間で12時間後でも平均  $0.035\mu\text{g/ml}$  の値が得られた。本剤使用12時間後までの尿中回収率は16~26%であり、最高喀痰中濃度は  $0.057\sim 0.088\mu\text{g/ml}$  であった。

3) 臨床成績：本剤を急性扁桃炎6例、急性咽頭炎2例、急性気管支炎10例、慢性気管支炎3例、細菌性肺炎3例計24例に1回100~200mg 1日2~3回使用したところ、急性扁桃炎、急性咽頭炎、細菌性肺炎では全例、急性気管支炎では10例中9例、慢性気管支炎では3例中2例で有効の結果を得た。副作用は軽度ふらつきが1例に認められたのみで、その他自他覚所見および臨床検査値異常は認められなかった。

**Key words** : Cefdinir, 抗菌力, 体内動態, 臨床効果

新セファロsporin系経口抗生剤である cefdinir (CFDN) は各種  $\beta$ -lactamase に対して極めて安定で、従来の経口セファロsporin剤に比べ幅広い抗菌力を有する。特に *Staphylococcus aureus* を含む各種グラム陽性菌に対する抗菌力は強力であり、セファロsporin剤に耐性の *Enterococcus faecalis* に対する抗菌力の強さは本剤の大きな特徴とされている<sup>1-3)</sup>。

今回われわれは本剤の抗菌力、吸収・排泄および臨床効果について検討したので報告する。

## I. 材料ならびに研究方法

### 1. 抗菌力

当院において1987年3月から1988年2月迄の1年間に

臨床材料から分離した *S.aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* および methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA) それぞれ25株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法<sup>4)</sup> に準じて測定した。培地には pH7.2 Sensitivity test Agar<sup>®</sup> (栄研化学) を使用し、 $100\mu\text{g/ml}$  から  $0.025\mu\text{g/ml}$  までの2倍希釈系列で薬剤を含む感受性測定用平板培地を作成し、一夜培養菌液の100倍希釈液の一金耳（内径1mm）を接種した。37°C24時間培養後完全に発育を阻止された最低濃度をもって MIC とした。本剤の他に cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC) についても同様に MIC を測定し、本剤のそれと比較検討した。

\* 〒235 神奈川県横浜市磯子区汐見台1-6-5

## 2. 血漿中, 尿中, 喀痰中濃度

本剤100mg(力価)カプセルを試験参加の同意が得られた健康成人と感染症を伴った気管支喘息患者(成人)および70歳以上の高齢者に早朝空腹時200mg 1回経口使用した時の血漿中濃度と, 高齢者に早朝空腹時1回100mg 経口使用した時の血漿中濃度を測定した。使用後1, 2, 3, 4, 6, 8, 10および12時間に採血して試料とした。また, 尿中濃度測定は本剤使用後2時間毎に全尿採取し, それぞれの濃度を測定した。感染を伴った気管支喘息患者2例については本剤使用後0~4, 4~6, 6~8, 8~10および10~12時間に喀出された喀痰中濃度も測定した。

血漿中および喀痰中濃度の測定は *Providencia stuartii* ATCC 43664を, また尿中濃度は *P.stuartii* ATCC 43665を検定菌とする disc 法により行った。標準液は血漿中濃度測定では新鮮血漿を, 尿中および喀痰中濃度測定では M/15リン酸塩緩衝液 (pH7.0) を用いて作製した。

各種薬動力学パラメーターはモデルによらない方法で算出した。すなわち, 得られた最高血漿中濃度を  $C_{max}$ , 最高濃度到達時間を  $T_{max}$  とした。また, 血漿中半減期 ( $T_{1/2}$ ) は本剤投与 4~8時間以降の血漿中濃度を対数変換し, 線形最小二乗法により算出した。血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) については, 12時間ま

での AUC は台形公式により求め, 12時間以降無限時間までの AUC は  $T_{1/2}$  を用いた推定濃度から算出し, これらを合わせて  $AUC_{0-\infty}$  とした。

なお, 本吸収排泄試験は1987年7月より1989年3月の間に行われた。

## 3. 臨床的検討

## 1) 対象

対象は試験参加の同意が得られた急性扁桃炎6例, 急性咽頭炎2例, 急性気管支炎10例, 慢性気管支炎3例, 細菌性肺炎3例, その他2例, 計26例の呼吸器感染症であり, 性別は男性11例, 女性15例で年齢は19~78歳に分布し, 平均38.9歳であった。なお, 臨床的検討した26症例中マイコプラズマ肺炎および結核の2症例は効果判定から除外した。

## 2) 使用方法

本剤の100mg(力価)カプセルを用い, 用量は原則として1回100ないし200mgとし1日2~3回食後使用した。使用期間は3~16日で平均7.1日であった。なお, 効果判定に影響を及ぼす他の抗菌薬の併用は一切行わなかった。

## 3) 効果判定基準

臨床効果は本剤使用3日以内に自, 他覚症状の改善が認められたものを著効, 4~7日で改善あるいは正常化したものを有効, 7日以後で改善, 正常化がみられたも

Table 1. *In vitro* activity of cefdinir( $\mu\text{g/ml}$ )

Organism (25 strains)	Compound	Range of MICs	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S.aureus</i>	cefdinir	0.1 ~6.25	0.78	6.25
	cefixime	1.56~50	12.5	50
	cefaclor	0.78~50	6.25	50
	amoxicillin	0.1 ~6.25	0.78	3.13
MRSA	cefdinir	6.25~ 100	12.5	50
	cefixime	50 ~>100	100	>100
	cefaclor	3.13~>100	25	>100
	amoxicillin	12.5~>100	50	100
<i>E.coli</i>	cefdinir	0.05~6.25	0.2	1.56
	cefixime	0.05~6.25	0.2	3.13
	cefaclor	0.2 ~50	1.56	25
<i>K.pneumoniae</i>	cefdinir	0.05~3.13	0.2	1.56
	cefixime	0.05~6.25	0.1	3.13
	cefaclor	0.39~25	12.5	25
<i>P.mirabilis</i>	cefdinir	0.1 ~3.13	0.78	1.56
	cefixime	0.1 ~3.13	0.39	0.78
	cefaclor	0.78~12.5	3.13	6.25

MRSA : methicillin-resistant *S.aureus*

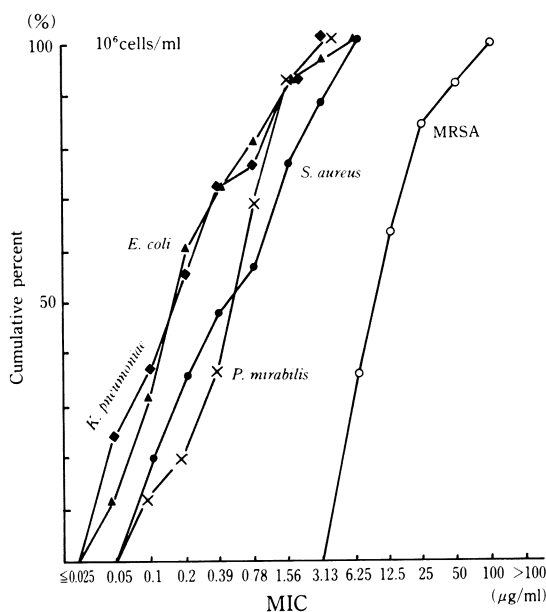


Fig. 1. Susceptibility distribution of clinical isolates (25 strains each) of 5 organisms for CFDN.

のはやや有効、7日以後もなお改善、正常化がみられなかったか、あるいは悪化したものを無効とした。細菌学的効果は本剤使用前後の原因菌の消長から、消失、菌交代、減少、不変の4段階で判定した。

#### 4) 安全性

本剤の使用に際し、自覚症状による副作用を検討するとともに使用前後に可能な限り血液一般検査(赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球、血小板)と生化学検査(S-GOT, S-GPT, AI-P, BUN, S-Cr)を実施し、異常値発現の有無を検討した。

なお、以上の臨床的検討は1987年5月より1988年3月の間に行われた。

## II. 成績

### 1. 抗菌力 (Table 1, Fig. 1)

*S. aureus* 25株に対する本剤のMICは0.1~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.78, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、AMPCとほぼ同等、CFIX, CCLより優れていた。

MRSA 25株に対する本剤のMICは6.25~100 $\mu\text{g/ml}$

Table 2. Plasma levels of CFDN in adult subjects

(200mg p.o., fasting)

Case No.	Age	Body weight (kg)	Plasma level ( $\mu\text{g/ml}$ )							
			1	2	3	4	6	8	10	12 h
1	39	54	0.36	0.95	1.34	1.47	0.98	0.56	0.31	0.11
2	40	59	0.28	0.92	1.54	1.32	0.92	0.47	0.25	0.11
3	52	50	0.32	0.81	1.31	1.49	0.94	0.52	0.22	0.09
4	62	56	0.42	0.94	1.54	1.32	0.89	0.62	0.27	0.13
Mean $\pm$ SD	48.3 $\pm$ 10.9	54.8 $\pm$ 3.8	0.35 $\pm$ 0.06	0.91 $\pm$ 0.06	1.43 $\pm$ 0.12	1.40 $\pm$ 0.09	0.93 $\pm$ 0.04	0.54 $\pm$ 0.06	0.26 $\pm$ 0.04	0.11 $\pm$ 0.02

Table 3. Plasma levels of CFDN in elderly subjects

(p.o., fasting)

Case No.	Dose (mg)	Age	Body weight (kg)	C cr (ml/min)	Plasma level ( $\mu\text{g/ml}$ )							
					1	2	3	4	6	8	10	12h
5	100	72	39	90.5	0.18	0.44	0.88	0.67	0.43	0.12	0.09	0.035
6	100	76	31	89.6	0.23	0.63	0.89	0.72	0.54	0.21	0.10	0.034
7	100	83	38	96.4	0.20	0.51	0.78	0.69	0.44	0.17	0.11	0.037
Mean $\pm$ SD	100	77.0 $\pm$ 5.6	36.0 $\pm$ 4.4	92.2 $\pm$ 3.7	0.20 $\pm$ 0.03	0.53 $\pm$ 0.10	0.85 $\pm$ 0.06	0.69 $\pm$ 0.03	0.47 $\pm$ 0.06	0.17 $\pm$ 0.05	0.10 $\pm$ 0.01	0.035 $\pm$ 0.002
8	200	72	54	98.4	0.22	0.76	1.12	0.92	0.64	0.31	0.17	0.07
9	200	77	52	99.4	0.27	0.78	1.04	1.18	0.72	0.39	0.19	0.09
Mean $\pm$ SD	200	74.5 $\pm$ 3.5	53.0 $\pm$ 1.4	98.9 $\pm$ 0.7	0.25 $\pm$ 0.04	0.77 $\pm$ 0.01	1.08 $\pm$ 0.06	1.05 $\pm$ 0.18	0.68 $\pm$ 0.06	0.35 $\pm$ 0.06	0.18 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.01

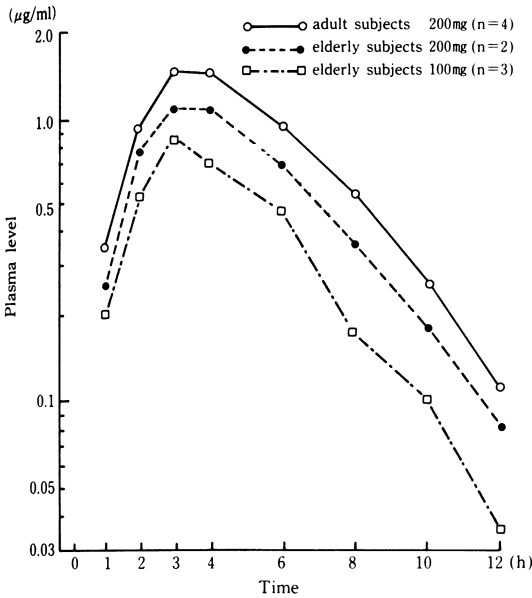


Fig. 2. Mean plasma levels of CFDN.

に分布し、その MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>は12.5、50µg/mlであった。この成績は対照薬剤より優れていた。

*E.coli* 25株に対する本剤の MIC 分布は0.05~6.25 µg/ml であり、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.2、1.56µg/ml であり、CFIX とほぼ同等、CCL より優れていた。

*K.pneumoniae* における本剤の MIC 分布は0.05~3.13µg/ml にあり、25株中23株は1.56µg/ml 以下で発育を阻止され、MIC<sub>90</sub>は1.56µg/ml であり、CFIX とほぼ同等で CCL より優れた成績であった。

*P.mirabilis* は本剤3.13µg/ml 以下で全株が発育を阻止され、MIC<sub>90</sub>は1.56µg/ml であった。CFIX と比較するとほぼ同等であった。

以上、*S.aureus*、MRSA、*E.coli*、*K.pneumoniae* および *P.mirabilis* の 5 菌種各25株に対する本剤の MIC 分布を Fig. 1に示した。

*K.pneumoniae* に対して最も感受性が優れ、次いで *E.coli*、*P.mirabilis*、*S.aureus*、MRSA の順であった。

2. 血漿中、尿中および喀痰中濃度

成人 4 例 (健康成人と感染を伴った気管支喘息患者各 2 例)に CFDNを200mg、高齢者 5 例中 3 例に100mg、2 例に200mg を 1 回空腹使用時におけるそれぞれの血漿中濃度を Table 2、3 に示した。

Table 4. Pharmacokinetic parameters of CFDN

Subjects	Dose (mg)	Case No.	Cmax (µg/ml)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC (µg·h/ml)
Adult	200	1	1.47	4.0	1.70	8.96
		2	1.54	3.0	1.98	8.44
		3	1.49	4.0	1.58	8.33
		4	1.54	3.0	1.77	8.90
		Mean ±SD	1.51 ±0.04	3.5 ±0.6	1.76 ±0.17	8.66 ±0.32
Elderly	100	5	0.88	3.0	1.86	3.92
		6	0.89	3.0	1.52	4.64
		7	0.78	3.0	1.91	4.12
		Mean ±SD	0.85 ±0.06	3.0 ±0.0	1.76 ±0.21	4.23 ±0.37
	200	8	1.12	3.0	1.91	6.39
		9	1.18	4.0	1.89	6.80
		Mean ±SD	1.15 ±0.04	3.5 ±0.7	1.90 ±0.01	6.60 ±0.29

Table 5. Urinary excretion of CFDN in adult subjects

(200mg p.o., fasting)

Case No.	Urinary excretion													
	0~2 h		2~4 h		4~6 h		6~8 h		8~10 h		10~12 h		0~12 h	
	L (μg/ml)	R (mg)	L (μg/ml)	R (mg)	L (μg/ml)	R (mg)	L (μg/ml)	R (mg)	L (μg/ml)	R (mg)	L (μg/ml)	R (mg)	R (mg)	Rate (%)
1	58.0	8.1	75.0	14.3	84.0	13.0	70.0	10.8	89.0	2.2	78.0	1.4	49.8	24.9
2	32.6	9.8	89.1	14.7	10.1	15.6	28.8	9.2	9.2	2.9	3.1	0.29	52.5	26.2
3	10.5	5.8	23.2	10.4	42.5	17.0	16.2	3.9	18.7	4.0	10.2	2.0	43.1	21.6
4	68.0	8.8	81.0	17.8	51.0	11.2	90.0	2.1	98.0	1.6	81.0	1.2	42.7	21.4

L : level, R : recovery

Table 6. Urinary excretion of CFDN in elderly subjects

(p.o., fasting)

Case No.	Dose (mg)	Urinary excretion													
		0~2 h		2~4 h		4~6 h		6~8 h		8~10 h		10~12 h		0~12 h	
		L (μg/ml)	R (mg)	L (μg/ml)	R (mg)	L (μg/ml)	R (mg)	L (μg/ml)	R (mg)	L (μg/ml)	R (mg)	L (μg/ml)	R (mg)	R (mg)	Rate (%)
5	100	4.5	1.4	3.0	3.0	39.5	10.8	29.0	3.8	13.2	2.3	5.2	1.5	22.8	22.8
6	100	22.1	2.1	73.5	9.2	48.4	5.0	31.5	4.7	22.1	1.1	14.9	1.9	24.0	24.0
7	100	33.0	2.2	100	4.8	145	7.3	10.0	5.4	56.0	1.3	36.0	1.5	22.5	22.5
8	200			(0~4 h) 80.0 13.4		(2~6 h) 104 8.9				(6~10 h) 6.2 9.9		4.3 0.2		(0~10 h) 32.4 16.2	
9	200	17.0	2.6			120	18.6	60.0	1.3	48.0	5.4			27.9	14.0

L : level, R : recovery

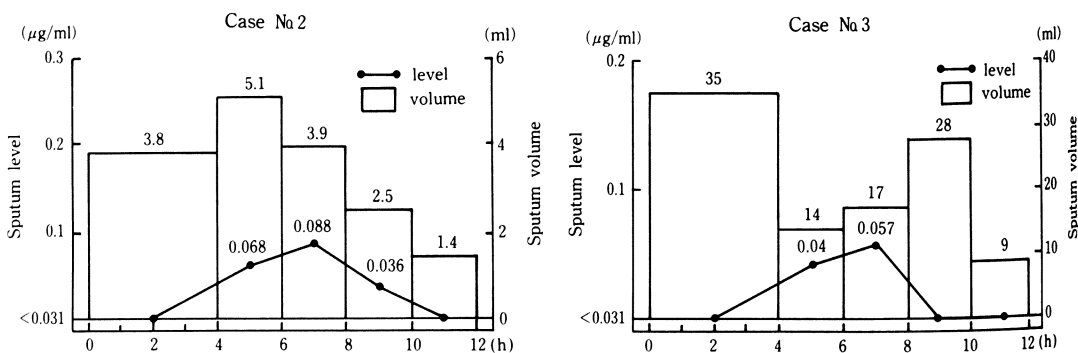


Fig. 3. Sputum levels of CFDN (200mg p.o., fasting).

Table 7-1. Therapeutic results of CFDN

Case No.	Age Sex	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism (MIC)	Treatment			Response		Side effects
				daily dose (mg×times)	duration	total dose (g)	clinical	bacteriological	
1	19 M	acute bronchitis	normal flora	100×3	3	0.9	good	unknown	(-)
2	49 M	acute bronchitis	normal flora	100×3	8	2.4	good	unknown	(-)
3	26 F	acute bronchitis	normal flora	100×3	8	2.4	good	unknown	(-)
4	32 F	acute bronchitis	normal flora	100×2	4	0.8	good	unknown	(-)
5	32 M	acute bronchitis	normal flora	100×3	4	1.2	good	unknown	(-)
6	29 F	acute bronchitis	/	100×3	4	1.2	good	unknown	(-)
7	35 F	acute bronchitis (scleroderma)	normal flora	100×3	4	1.2	good	unknown	(-)
8	25 F	acute bronchitis	normal flora	100×3	7	2.1	good	unknown	(-)
9	78 F	acute bronchitis (arteriosclerosis)	/	100×3	4	1.2	good	unknown	(-)
10	31 F	acute bronchitis (bronchial asthma)	normal flora	100×3	4	1.2	poor	unknown	(-)
11	60 F	chronic bronchitis	normal flora	100×3	14	4.2	good	unknown	(-)
12	65 F	chronic bronchitis	/	100×3	4	1.2	good	unknown	(-)
13	61 M	chronic bronchitis (angina pectoris)	normal flora	100×3	11	3.3	fair	unknown	(-)
14	50 M	pneumonia	normal flora	100×3	16	4.8	good	unknown	(-)
15*	38 M	pneumonia	/	200×3	14	8.4	good	unknown	light-headed
16*	29 F	mycoplasma pneumonia	/	100×3	7	2.1	good	unknown	(-)
17*	55 M	pneumonia (chronic renal failure)	normal flora	200×3	13	7.8	good	unknown	(-)
18*	43 M	pulmonary tuberculosis	/	200×3	7	4.2	poor	unknown	(-)
19	35 M	acute tonsillitis	throat : <i>S.aureus</i> (0.2)	100×3	10	3.0	good	eradicated	(-)
20	37 F	acute tonsillitis	throat : <i>S.aureus</i> (0.2)	100×3	7	2.1	good	eradicated	(-)

\* Cases in the dose-finding study

Table 7-2. Therapeutic results of CFDN

Case No.	Age Sex	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism (MIC)	Treatment			Response		Side effects
				daily dose (mg × times)	duration	total dose (g)	clinical	bacteriological	
21	26 F	acute tonsillitis	throat : <i>S.aureus</i> (0.2)	100 × 3	8	2.4	good	eradicated	(-)
22	38 F	acute tonsillitis	normal flora	100 × 3	4	1.2	good	unknown	(-)
23	39 M	acute tonsillitis	throat : <i>S.aureus</i> (0.39)	100 × 3	4	1.2	good	eradicated	(-)
24	23 M	acute tonsillitis	throat : <i>S.aureus</i> (0.78)	100 × 3	5	1.5	good	eradicated	(-)
25	26 F	acute pharyngitis	normal flora	100 × 3	3	0.9	good	unknown	(-)
26	31 F	acute pharyngitis	throat : <i>S.aureus</i> (0.39)	100 × 3	7	2.1	good	eradicated	(-)

\* Cases in the dose-finding study

Table 8. Clinical response to CFDN

Clinical diagnosis	No. of cases	Response				Total
		excellent	good	fair	poor	
Acute tonsillitis	6		6			6 / 6
Acute pharyngitis	2		2			2 / 2
Acute bronchitis	10		9		1	9 / 10
Chronic bronchitis	3		2	1		2 / 3
Pneumonia*	3		3			3 / 3
Total	24		22	1	1	22/24 (91.7%)

\* except mycoplasma pneumonia

成人に1回200mg 使用例の血漿中濃度ピーク値は使用後3～4時間にあり、その平均値は1.51 $\mu$ g/mlであり、12時間においても平均0.11 $\mu$ g/mlの値を維持していた。

高齢者1回100mg 使用時の血漿中濃度のピーク値は使用後3時間にあり、その平均値は0.85 $\mu$ g/mlであり、12時間においても平均0.035 $\mu$ g/mlの値を維持していた。高齢者1回200mg 使用例のピーク値は3～4時間にあり、その平均値は1.15 $\mu$ g/mlであり、12時間においても平均0.08 $\mu$ g/mlの値を維持していた。以上、成人1回200mg、高齢者1回100mg ないし200mg 使用時の平均血漿

中濃度推移を Fig. 2 に、また各症例の薬動力学パラメーターを Table 4 に示した。平均T<sub>1/2</sub>は成人1回200mg 使用例では1.76時間、高齢者1回100mg 使用例では1.76時間、200mg 使用例では1.90時間であり、各平均AUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ8.66, 4.23, 6.60 $\mu$ g · h/mlであった。

本剤使用12時間後まで測定し得た症例の尿中回収率は Table 5, 6 に示すように成人では21.4～26.2%、高齢者では16.2～24.0%であった。

また、感染を伴った気管支喘息患者2例に本剤200mg 1回空腹時使用の喀痰中濃度を Fig. 3 に示した。使用後4～6, 6～8, 8～10時間の喀痰中濃度はそれぞれ

Table 9. Laboratory findings before and after administration

Case No.	RBC (×10 <sup>4</sup> )		Hb (g/dl)		Ht (%)		Plts (×10 <sup>4</sup> )		GOT (IU)		GPT (IU)		AI-P (KA)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	506	514	14.4	14.2	45.2	46.4	24.2	26.2	14	16	8	8	5.8	6.1	8.6	9.2	0.66	0.67
2	484	474	14.6	13.9	45.1	43.4	24.8	24.6	19	20	14	17	7.1	6.9	21.5	18.1	1.10	0.94
3	432	441	12.9	13.6	40.9	41.9	23.8	29.6	21	18	19	16	6.6	6.5	19.0	16.0	0.69	0.71
4	396	394	12.9	13.1	36.4	36.4	20.4	21.1	14	15	7	8	5.4	5.8	14.0	14.0	0.56	0.61
5	414	424	13.2	13.4	40.1	41.1	28.6	27.4	21	18	18	14	7.9	6.5	21.4	19.4	0.98	0.76
6	439	441	12.8	12.9	38.6	38.4	36.5	34.6	16	10	16	12	6.5	6.4	16.6	15.8	0.84	0.81
7	363	369	11.8	11.3	37.6	34.5	21.1	21.8	14	13	6	9	6.7	5.9	14.0	13.1	0.78	0.68
8	419	423	12.9	12.6	38.4	37.3	25.6	24.6	15	14	11	10	7.0	6.8	14.0	14.0	0.86	0.81
9	425	438	12.7	13.4	39.7	40.2	30.2	33.6	26	24	28	20	6.1	6.1	12.6	13.1	0.90	0.89
10	422	431	13.0	13.4	38.7	39.4	24.0	23.8	14	13	10	8	7.1	6.4	21.0	19.0	0.84	0.72
11	369	451	11.2	14.2	34.1	42.4	35.6	34.9	18	14	14	14	6.1	6.2	18.0	17.0	0.91	0.84
12	430	414	13.1	12.4	39.9	37.9			19	18	9	10	5.4	5.1	19.0	17.0	0.67	0.71
13	488	514	14.9	15.7	46.1	48.9	30.0	36.7	26	26	21	17	6.1	6.0	17.1	18.7	0.96	0.99
14	478	499	14.1	14.7	44.1	45.0	24.6	26.6	23	30	25	23	6.9	7.1	18.0	18.2	0.91	1.03
15	530	507	16.4	15.6	50.1	47.4	29.8	22.8		28		34		6.0		16.5		0.99
16	422	433	13.0	12.9	39.1	39.7	27.7	38.2	44	41	57	67	3.6	4.0	12.6	14.8	0.96	0.89
17	195	202	6.0	6.2	19.1	19.6	21.5	35.8	25	19	16	24	5.4	5.2	65.3	71.8	13.2	13.1
18	361	337	11.1	10.1	34.7	31.7	55.3	44.8	32	22	58	42	14.0	12.8	10.3	8.7	0.63	0.73
19	483	485	14.8	15.1	46.4	46.3	20.9	21.8	24	23	19	21	7.6	7.6	18.0	16.4	0.86	0.72
20	525	521	13.9	14.1	43.3	43.4	21.3	22.4	19	14	14	14	7.7	7.2	19.4	17.1	0.96	0.72
21	464	474	11.5	11.6	36.3	36.4	20.4	21.2	14	14	8	9	5.3	6.0	13.0	13.7	0.96	0.81
22	464	469	13.3	13.6	41.1	41.1	24.3	24.6	52	49	92	84	4.8	4.9	15.2	15.4	0.99	0.89
23	507	514	15.2	15.6	47.1	48.9	29.6	24.6	26	26	32	27	5.8	6.1	10.7	10.1	0.91	0.89
24	500	496	15.6	15.6	47.4	46.4			27	25	30	27	5.2	5.1	9.8	10.1	0.76	0.78
25	464	459	13.3	14.1	41.6	41.7	24.5	27.1	13	13	12	12	5.8	6.1	9.9	9.4	0.71	0.62
26	439	429	12.8	12.6	40.0	39.8	21.6	21.9	16	16	15	13	3.2	4.1	11.2	11.0	0.70	0.72

• B : before    A : after



0.04~0.068 $\mu\text{g/ml}$ , 0.057~0.088 $\mu\text{g/ml}$ , 0.036 $\mu\text{g/ml}$ であり、それ以外の時間帯では測定限界以下であった。

### 3. 臨床成績

CFDNの臨床症例をTable 7に、また臨床効果をTable 8に示した。Table 7のNo.16, 18は本剤使用開始後マイコプラズマ肺炎および肺結核と判明したため臨床効果判定例より除外した。本剤の使用量はTable 7のごとく細菌性肺炎例のNo.15, 17では1回200mg, 他は1回100mgであったが、呼吸器感染症24例のうち、急性扁桃炎、急性咽頭炎、細菌性肺炎では全例有効の結果が得られ、急性気管支炎の10例中9例、慢性気管支炎の3例中2例に有効の結果が得られた。一方、細菌学的効果は急性扁桃炎および急性咽頭炎の原因菌として検出し得た*S.aureus*は6株(MIC0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ )全てが除菌された。

自覚的副作用については、No.15に軽度のふらつきが本剤使用12日目に出現したが、何ら処置せず投与終了2日目には消失しており、本剤の関与が疑われた。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(Table 9)。

### III. 考 察

新経口セファロsporin剤CFDNは従来の経口セフェムに比し、各種細菌の産生する $\beta$ -lactamaseに対し高い安定性を示すことはすでに報告されている<sup>1-3)</sup>。われわれの検討では本剤の抗菌力は、グラム陽性球菌についてはCFIX, CCLより優れ、MRSAに対するMIC<sub>90</sub>値は50 $\mu\text{g/ml}$ であった。また*E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*などグラム陰性桿菌のMIC<sub>90</sub>値は1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤の抗菌力はグラム陽性球菌においてはCFIXより優れ、グラム陰性桿菌についてはCFIXと同等と判断された。

CFDNのヒト血漿中濃度は使用後約4時間でピークに達し、長時間持続するとされているが<sup>3)</sup>、われわれが成人に200mg空腹時1回経口使用した時の検討でも、ほぼ同様の成績がえられ、Tmaxは3~4時間であり、T1/2は平均1.76時間であった。なお、高齢者に200mg空腹時1回使用時のCmaxは平均1.15 $\mu\text{g/ml}$ で、成人の1.51 $\mu\text{g/ml}$ よりやや低く、T1/2は平均1.90時間とほぼ同等であり、AUC<sub>0- $\infty$</sub> は低値であった。

本剤は経口使用後10~12時間尿でも有効濃度を推移し、24時間までの尿中回収率は約26~33%であるが<sup>3)</sup>、われわれが検討した12時間までの尿中回収率は成人で21~26%であり、ほぼ同等の成績であった。ただし、高齢者の12時間回収率は16~24%と成人のそれより低率で

あり、やや低いCmaxとAUC<sub>0- $\infty$</sub> は高齢者における吸収性が関与しているものと思われる。

喀痰中濃度は0.06~0.09 $\mu\text{g/ml}$ であり、他の経口セフェム剤と同等の傾向を示した。

本剤の臨床検討は抗菌力と血漿中濃度を考慮して、1回量を100~200mgと定め、主として1日3回で検討したが、急性扁桃炎、急性咽頭炎、急性気管支炎、慢性気管支炎などでは1回100mg 1日主に3回使用で21例中19例に有効の結果が得られ、細菌性肺炎3例中1例は1回100mg, 2例は1回200mg 1日3回使用で全例有効の成績であった。この良好な成績については本剤のグラム陽性球菌に対する優れた抗菌力と血漿中濃度の持続性が要因と考えられるが、事実原因菌が証明され、臨床的に有効の結果が得られた症例の本剤に対する原因菌の感受性(MIC)は0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と極めて良好であった。また、本剤使用例のほとんどは外来通院の軽症例であったことも高い有効率の原因と思われる。

安全性については自覚的な副作用として軽度のふらつきが1例に認められたのみで、また使用前後の臨床検査値を検討し得た例については本剤によると思われる検査値異常は認められなかった。

以上の成績から本剤は抗菌力の増強と血漿中濃度の持続を特徴とし、軽症ないし中等症であれば1回100mg 1日3回使用でもほぼ満足すべき成績が得られるものと解されるが、臨床呼吸器感染症では原因菌として高頻度に分離される肺炎球菌、ブドウ球菌などに対する抗菌力(MIC<sub>90</sub>値)はほぼ1 $\mu\text{g/ml}$ <sup>3)</sup>であることを考慮すると呼吸器感染症では1回200mg使用が妥当とも考えられる。

### 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) MINE Y, YOKOTA Y, WAKAI Y, KAMIMURA T, TAWARA S, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, KUWAHARA S: *In vivo* antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin. *J.Antibiot.* 41: 1888~1895, 1988
- 3) 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
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR

FUMIO MATSUMOTO, IWAO SAKURAI, TAKEO IMAI and TOSHIO HOJO

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and  
Hygienic School Hospital

1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama 235, Japan

TAKAYUKI TAKAHASHI, KATSUYA KOKUBU and YUJI TAURA

Central Laboratory, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

MASAYUKI MORITA

Pharmacy, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

We studied the antibacterial activity, absorption, excretion and clinical efficacy on cefdinir (CFDN), a new oral cephalosporin, and obtained the following results.

1. Antibacterial activity : the antibacterial activity of CFDN against 25 clinical isolates each of 5 organisms was investigated. CFDN had a broad-spectrum activity against Gram-positive and-negative organisms, and the MIC<sub>90</sub>s against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and methicillin-resistant *S.aureus* were 6.25, 1.56, 1.56, 1.56 and 50 $\mu$ g/ml, respectively.

2. Absorption and excretion : in adult and elderly subjects, the peak plasma concentrations of CFDN were 1.51 and 1.15 $\mu$ g/ml, respectively, 3~4 hours after a single oral administration of 200mg ; the plasma half-lives were 1.76 and 1.90 h, and the plasma concentrations at 12 h after dosing were 0.11 and 0.08 $\mu$ g/ml. In elderly subjects administered 100mg of CFDN the plasma concentration was 0.85 $\mu$ g/ml 3 h. after administration with a plasma half-life of 1.76 h. The plasma concentration at 12 h after dosing was 0.035 $\mu$ g/ml. The 12-h urinary recovery rate was 16~26%. The peak sputum concentrations ranged from 0.057~0.088 $\mu$ g/ml in 2 patients with bronchial asthma after a single dose of 200mg.

3. Clinical evaluation : CFDN was administered orally at 100 and 200mg 2 or 3 times a day to 24 patients with respiratory tract infections. The clinical response was good in 22 cases and fair and poor in 1 each. A side effect, light headedness, was observed in one case, but no abnormal value was noted.