

## 同一健康成人被験者における Cefdinir と Cefroxadine の体内動態の比較

山作房之輔<sup>1)</sup>・鈴木康稔・宇野勝次<sup>2)</sup>  
水原郷病院内科\*・薬剤科<sup>2)</sup>

1) 現 新潟市西保健所

健康成人被験者 6 名に cefdinir (CFDN) は 100mg, cefroxadine (CXD) は 250mg を空腹時に内服させ、血漿中、尿中濃度を bioassay で測定して比較した。血漿中濃度のピークは CFDN は 3 時間後から 5 時間後にみられ、0.55~1.03 $\mu$ g/ml であった。CXD のピークは、1~2 時間後の 4.87~9.94 $\mu$ g/ml であった。CFDN の血漿中濃度は全例 8 時間後まで測定可能で、平均 0.22 $\mu$ g/ml を維持し、CXD では 4 時間後まで測定可能で、その平均は 0.57 $\mu$ g/ml であったが、6 時間後には全例測定限界以下となった。CFDN の 12 時間後までの尿中回収率は 14.7~45.1, 平均 30.5% で、一方、CXD の 8 時間後までの回収率は 87.3~101.8, 平均 97.6% に達した。CFDN および CXD の pharmacokinetic parameter は一次吸収過程を含む two-compartment open model および one-compartment open model によりそれぞれ求めた。平均 Tmax は CFDN では 3.41 時間、CXD では 0.96 時間、T<sub>1/2</sub> は CFDN では 1.12 時間、CXD では 0.66 時間で、両剤の体内動態には大きな差が認められた。

**Key words** : Cefdinir, CXD, 体内動態, 同一被験者

経口 cephem 剤は 7 位側鎖に aminothiazolyl-methoxyimino 基をもつ oxime 型の薬剤が開発され、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が格段に強化された半面、ブドウ球菌に抗菌力が及ばなくなった。このため、7 位に aminothiazol 基をもち、グラム陰性桿菌とともにブドウ球菌に対しても強い抗菌力を示す経口 cephem 剤が開発された。cefdinir (CFDN) もその中の一つで 7 位側鎖には aminothiazolyl-hydroxyimino 基を、3 位側鎖には cefixime (CFIX) と同じく vinyl 基を有する。本剤の臨床応用にあたって適切な使用方法を選択するために従来の経口 cephem 剤の中から cefroxadine (CXD) を選び、同一の健康成人被験者 6 名に CFDN 100mg, CXD 250mg を内服させ、その際の体内動態を比較検討した。

## 1. 対象と方法

### 1. 対象

被験者の背景を Table 1 に示した。試験の目的等を説明し文書にて同意を得た健康男子被験者 6 名で、試験前に血液検査 (赤血球数, Hb, Ht, 白血球数, 血液像), 血液生化学的検査 (ビリルビン値, GOT, GPT, Al-P, LAP, BUN, S-Cr), 尿検査 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣) を行ない、全例異常のないことを確認した。

### 2. 薬剤投与方法

被験者には前夜 9 時以降の食事を禁じ、翌朝 7 時に CFDN 100mg カプセルまたは CXD 250mg カプセルを

それぞれ約 200ml の水と共に内服させた。なお、各試験は 1988 年 2 月に 17 日間の間隔をおいて実施した。

### 3. 採血, 採尿法

血液は CFDN の場合には内服前, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 時間後に, CXD の場合には内服前, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 時間後に, 尿は内服前と CFDN の場合には 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~12 時間後, CXD の場合には 0~1, 1~2, 2

Table 1. Background of healthy male volunteers

Volunteer	Age	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface area (m <sup>2</sup> )
1	22	169.8	58	1.66
2	20	166.5	60	1.67
3	21	181.8	64	1.83
4	20	178.0	63	1.79
5	22	175.0	60	1.73
6	22	177.0	53	1.66
Mean	21	174.7	59.7	1.72

～3, 3～4, 4～6, 6～8時間後に採取した。血漿を分離後、尿とともに測定まで $-20^{\circ}\text{C}$ 以下に保存した。

#### 4. 体液内濃度測定法

藤沢薬品開発研究所に依頼してCFDNの血漿中濃度は *Providencia stuartii* ATCC43664, 尿中濃度は *Providencia stuartii* ATCC43665を検定菌とする disc 法により, CXD では *Bacillus subtilis* ATCC6633を用いる disc 法により,  $1\ \mu\text{g}/\text{ml}$  以下の血漿中濃度の場合のみ *Micrococcus luteus* ATCC9341を用いる cup 法によって測定した。標準液は血漿中濃度測定にはCFDNでは新鮮血漿, CXDではmonitrol Iを用い, 尿中濃度測定にはともに $1/15\text{M}$ リン酸塩緩衝液を用いた。

なお, 血漿中濃度の測定限界はCFDNで $0.06\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満, CXDでは $0.25\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満であった。

#### 5. 薬動学的解析

藤沢薬品開発研究所に依頼して薬動学的パラメー

ターを算出した。両薬剤の血漿中濃度の実測値について, 最も良く適合するモデルとして, CFDNでは一次吸収過程を含む two-compartment open model, CXDでは一次吸収過程を含む one-compartment open modelを用いた。

## II. 成績

### 1. 血漿中濃度

被験者ごとの測定値と平均値をCFDNはTable 2, CXDはTable 3に, CFDNの濃度推移はFigure 1に, CXDの濃度推移はFigure 2に示した。

CFDN 100mg内服後の血漿中濃度のピークは3時間後が1例, 4時間後が3例, 5時間後が2例で,  $0.55\sim 1.03\ \mu\text{g}/\text{ml}$ の間にあり, 全例8時間後まで測定可能で, その時点の濃度は $0.07\sim 0.39\ \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。一方, CXD250 mg内服後のピークは1時間後5例, 2時間後1例で,

Table 2. Plasma concentration of CFDN

No.	Age (y)	Body weight (kg)	Plasma concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )								
			1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10h	12h
1	22	58	0.14	0.41	0.57	0.85	0.89	0.75	0.39	0.16	0.06
2	20	60	0.33	0.43	0.54	0.55	0.38	0.21	0.08	<0.06	<0.06
3	21	64	0.10	0.33	0.46	0.70	0.61	0.44	0.21	0.08	<0.06
4	20	63	0.28	0.47	0.80	0.96	1.03	0.84	0.38	0.14	<0.06
5	22	60	0.09	0.41	0.64	1.01	0.99	0.61	0.19	0.07	<0.06
6	22	53	0.33	0.66	0.77	0.60	0.47	0.25	0.07	<0.06	<0.06
Mean $\pm$ SE			0.21 $\pm$ 0.05	0.45 $\pm$ 0.05	0.63 $\pm$ 0.05	0.78 $\pm$ 0.08	0.73 $\pm$ 0.11	0.52 $\pm$ 0.11	0.22 $\pm$ 0.06	0.08 $\pm$ 0.03	0.01 $\pm$ 0.01

Table 3. Plasma concentration of CXD

No.	Age (y)	Body weight (kg)	Plasma concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )						
			0.5h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h
1	22	58	0.70	3.53	6.08	1.59	0.60	<0.25	<0.25
2	20	60	3.56	4.87	4.84	1.18	0.52	<0.25	<0.25
3	21	64	3.45	9.06	3.59	1.39	0.62	<0.25	<0.25
4	20	63	7.02	8.46	2.55	0.91	0.41	<0.25	<0.25
5	22	60	4.94	9.94	3.01	1.28	0.55	<0.25	<0.25
6	22	53	2.54	9.47	3.48	1.24	0.72	<0.25	<0.25
Mean $\pm$ SE			3.70 $\pm$ 0.86	7.56 $\pm$ 1.09	3.93 $\pm$ 0.53	1.27 $\pm$ 0.09	0.57 $\pm$ 0.04	<0.25 $\pm$ 0	<0.25 $\pm$ 0

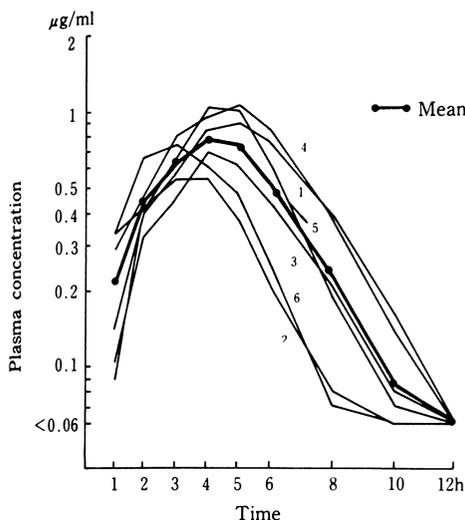


Fig. 1. Plasma concentration of CFDN after a single 100mg p.o. administration by bioassay.

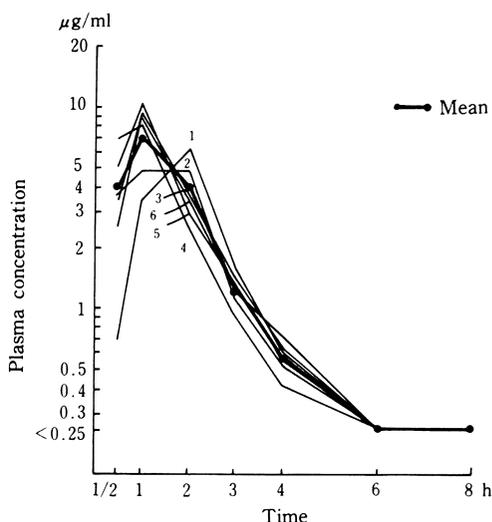


Fig. 2. Plasma concentration of CXD after a single 250mg p.o. administration by bioassay.

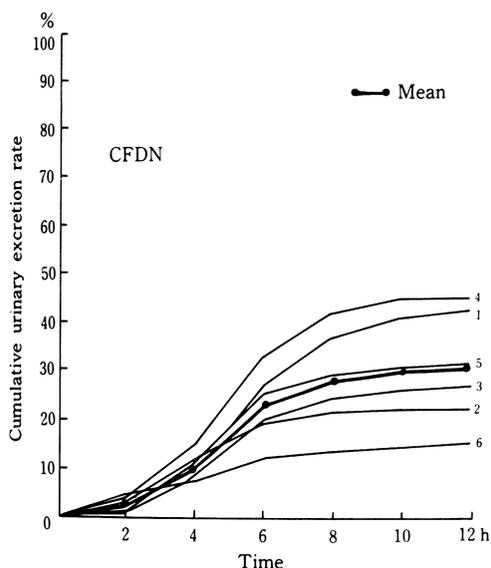


Fig. 3. Urinary recovery of CFDN (100mg) and CXD (250mg) after a single oral administration by bioassay.

4.87~9.94 $\mu\text{g/ml}$ の間にあり、全例4時間後まで測定可能で、その時点の濃度は0.41~0.72 $\mu\text{g/ml}$ であったが、6時間後には全例測定限界以下となった。

## 2. 尿中回収

両剤の被験者ごとの尿中回収率をCFDNはTable 4、CXDはTable 5に、累積尿中回収率の推移をFigure 3に示した。CFDNは排泄が遅く、且つ個人差がみられ、4時間後までに7.2~14.4、平均10.7%、12時間後までに14.7~45.1、平均30.5%、回収されたが、CXDは速やか

に尿中に排泄されて個人差が少なく、3時間後までに73.8~93.8、平均86.3%、8時間後までに87.3~101.8、平均97.6%回収された。CFDNの個人差は吸収の差と思われた。

CFDNの場合、2例では6~8時間尿まで、4例では8~10時間尿においても10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の尿中濃度が得られていたが、CXDでは全例4~6時間尿までしか10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が得られなかった。

## 3. 薬動学的解析

Table 4. Urinary excretion of CFDN

No.	Age (y)	Body weight (kg)		Time						Total 0~12h
				0~2h	2~4h	4~6h	6~8h	8~10h	10~12h	
1	22	58	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	25.0	48.2	124	108	19.3	8.35	42.37
			volume of urine (ml)	85	171	129	95	222	175	
			recovery rate (%)	2.13	8.24	16.00	10.26	4.28	1.46	
2	20	60	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	43.7	91.5	68.7	22.4	3.36	1.01	22.48
			volume of urine (ml)	73	95	109	104	161	239	
			recovery rate (%)	3.19	8.69	7.49	2.33	0.54	0.24	
3	21	64	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	22.6	106	107	38.6	10.8	3.09	26.83
			volume of urine (ml)	74	67	104	114	170	225	
			recovery rate (%)	1.67	7.10	11.13	4.40	1.84	0.70	
4	20	63	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	68.9	243	191	112	17.8	0.57	45.08
			volume of urine (ml)	47	46	95	81	175	584	
			recovery rate (%)	3.24	11.18	18.15	9.07	3.12	0.33	
5	22	60	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	39.4	258	155	28.5	10.3	2.69	31.23
			volume of urine (ml)	43	37	89	133	175	223	
			recovery rate (%)	1.69	9.55	13.80	3.79	1.80	0.60	
6	22	53	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	65.8	38.0	42.8	9.91	1.68	1.82	14.72
			volume of urine (ml)	61	84	119	145	460	117	
			recovery rate (%)	4.01	3.19	5.09	1.44	0.77	0.21	
Mean $\pm$ SE			concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	44.23	130.78	114.75	53.24	10.54	2.92	30.45
				$\pm 8.03$	$\pm 39.31$	$\pm 22.27$	$\pm 18.35$	$\pm 2.94$	$\pm 1.15$	
			recovery rate (%)	2.66	7.99	11.94	5.22	2.06	0.59	
				$\pm 0.39$	$\pm 1.11$	$\pm 2.05$	$\pm 1.48$	$\pm 0.58$	$\pm 0.19$	$\pm 4.76$

Table 6 に両剤の薬動学的パラメーターを平均値で示した。両剤の体内動態には大きな違いがみられ、CFDNの  $T_{\text{max}}$  は  $3.41 \pm 0.25$  時間であったが、CXD では  $0.96 \pm 0.19$  時間、CFDNの  $T_{1/2\beta}$  は  $1.12 \pm 0.07$  時間であったが、CXDの  $T_{1/2}$  は  $0.66 \pm 0.03$  時間であった。CFDNは吸収が緩やかで、一方、CXDの吸収、排泄はともに速やかであることを示す結果であった。

### III. 考 案

経口 cephem 剤は第 1 世代型 cephem 剤が永年用いられてきた。近年第 3 世代型の oxime 型経口剤が開発され、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は格段に強化されたが、ブドウ球菌に抗菌力が及ばなくなった。このため、aminothiazol 基を 7 位にもち、ブドウ球菌とともにグラム陰性桿菌に対しても第 1 世代型経口 cephem 剤に比して強い抗菌力を示し、比較的広範な抗菌スペクトルを有する新しい経口 cephem 剤が開発された。CFDNもそ

の中のひとつで、適切な使用法を検討する為に第 1 世代型経口剤の中で、本剤同様グラム陽性菌および陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し、現在臨床に広く使用されている CXD を対照として体内動態を比較した。

血漿中濃度を解析して得られたパラメーターの中、CXDの  $T_{\text{max}}$ 、 $T_{1/2}$ 、AUC は既に報告されている成績とほぼ同一であった<sup>2)</sup>。 $T_{\text{lag}}$  は CFDN では  $0.02 \sim 0.76$  時間、平均  $0.38$  時間、CXD では  $0 \sim 0.49$  時間、平均  $0.39$  時間でほぼ等しかったが、 $T_{\text{max}}$  は CFDN では内服後長時間を経た  $2.60 \sim 4.00$  時間に対して、CXD は  $0.64 \sim 1.78$  時間で速やかにピークに達し、 $T_{1/2}$  は CFDN の  $0.84 \sim 1.28$  時間に対して、CXD は  $0.54 \sim 0.75$  時間と短く、CFDN は CXD に較べて長時間に亘って吸収され、排泄も緩やかであることが示された。内服量は CFDN の  $100\text{mg}$  に対して CXD は  $250\text{mg}$  で、 $2.5$  倍量であったが、 $C_{\text{max}}$  は CFDN の  $0.54 \sim 0.92$ 、平均  $0.74 \mu\text{g/ml}$  に対して CXD は  $4.52 \sim 12.75$ 、平均  $9.68 \mu\text{g/ml}$  で、およそ  $13.1$  倍高く、尿

Table 5. Urinary excretion of CXD

No.	Age (y)	Body weight (kg)		Time						Total 0~8h
				0~1h	1~2h	2~3h	3~4h	4~6h	6~8h	
1	22	58	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	117	403	292	68.6	31.3	5.25	98.92
			volume of urine (ml)	147	314	232	335	336	439	
			recovery rate (%)	6.88	50.62	27.10	9.19	4.21	0.92	
2	20	60	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	772	1,351	723	226	53.8	6.59	101.76
			volume of urine (ml)	80	77	84	76	158	333	
			recovery rate (%)	24.70	41.61	24.29	6.87	3.40	0.88	
3	21	64	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,537	2,685	945	406	96.2	5.87	97.76
			volume of urine (ml)	46	40	40	36	124	334	
			recovery rate (%)	28.28	42.96	15.12	5.85	4.77	0.78	
4	20	63	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,640	307	130	82.8	28.6	2.84	101.13
			volume of urine (ml)	66	305	251	140	223	123	
			recovery rate (%)	43.30	37.45	13.05	4.64	2.55	0.14	
5	22	60	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	2,666	2,499	1,123	277	26.7	3.28	98.47
			volume of urine (ml)	29	44	30	52	354	412	
			recovery rate (%)	30.93	43.98	13.48	5.76	3.78	0.54	
6	22	53	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,467	1,889	700	102	32.0	6.72	87.29
			volume of urine (ml)	33	52	54	196	358	347	
			recovery rate (%)	19.36	39.29	15.12	8.00	4.58	0.93	
Mean $\pm$ SE			concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,366.50 $\pm$ 352.01	1,522.33 $\pm$ 416.31	652.17 $\pm$ 154.61	193.73 $\pm$ 54.59	44.77 $\pm$ 11.04	5.09 $\pm$ 0.68	97.56 $\pm$ 2.15
			recovery rate (%)	25.58 $\pm$ 4.96	42.65 $\pm$ 1.87	18.03 $\pm$ 2.48	6.72 $\pm$ 0.68	3.88 $\pm$ 0.34	0.70 $\pm$ 0.13	

Table 6. Comparison of pharmacokinetic parameters

	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tmax (h)	Tlag (h)	T $\frac{1}{2}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
CFDN 100mg	0.74 $\pm$ 0.06	3.41 $\pm$ 0.25	0.38 $\pm$ 0.10	1.12 $\pm$ 0.07	4.22 $\pm$ 0.50
CXD 250mg	9.68 $\pm$ 1.38	0.96 $\pm$ 0.19	0.39 $\pm$ 0.08	0.66 $\pm$ 0.03	13.42 $\pm$ 0.74

CFDN: Two-compartment open model with first-order absorption input.

CXD: One-compartment open model with first-order absorption input.

中回収率にもおよそ3.2倍の差を認めたことと併せてCXDの吸収はCFDNに較べて良好であった。しかし、CXDのAUCを100mgあたりに換算すると4.20~5.98, 平均5.37 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ で、CFDN 100mg内服時の

2.77~5.98, 平均4.22 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ に比較して両剤間の差は少なくなった。これは、CFDNが吸収の悪さを排泄の遅さでカバーして、血漿中濃度を長時間維持したことによるものである。

以上の成績からCFDNの吸収には個人差があり、100mg内服時のCmaxの大半は1 $\mu\text{g/ml}$ に達せず、T $\frac{1}{2}$ も1時間前後のため、尿路感染症を除いては1日3回内服を必要とすることが多いと考えられる。*Haemophilus influenzae*のようにMICが比較的高く0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ の起炎菌による慢性気道疾患の場合には、100mg内服療法によっては臨床的あるいは細菌学的効果を期待し難く、中等症の呼吸器感染症患者では1回量200mgを必要としたり、あるいは初めからoxime型の内服剤やnew quinolone剤の選択が妥当な場合もあると思われる。これに対してCXDではグラム陰性菌に対する抗菌性が弱く、呼吸器感染症ではグラム陽性菌を中心として選択されるべきであろう。一方、尿路感染症に対しては、CFDN

は100mg 1回内服で10 $\mu$ g/ml以上の尿中濃度が10時間以上持続するので、100mg 1日2回内服で十分な場合も少なくないが、CXDではグラム陰性桿菌に対する有効尿中濃度の持続が短いので、感受性菌による場合でも1日3回内服を必要とすることが多いと考えられた。

- 1) 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
- 2) 国井乙彦, 深谷一太, 真下啓明, 山岡澄夫: Cefroxadine (CGP-9000) に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-3): 176~193, 1980

## 文 献

# COMPARATIVE STUDY OF PHARMACOKINETICS OF CEFDINIR AND CEFROXADINE IN THE SAME HEALTHY SUBJECTS

FUSANOSUKE YAMASAKU, YASUTOSHI SUZUKI and KATSUJI UNO\*

Department of Internal Medicine and Pharmacy\*, Suibarago Hospital  
13-23 Okayama-cho, Suibara-machi, Kitakanbara-gun, Niigata 959-21, Japan

Cefdinir (CFDN) and cefroxadine (CXD) were administered orally to the same 6 healthy male volunteers in a fasting state. The dose of CFDN was 100mg and of CXD 250mg. Afterwards the plasma and urine levels of the drugs were measured by bioassay.

The peak plasma levels of CFDN ranged from 0.55 - 1.03  $\mu$ g/ml after 3 - 5 h of administration. The peak plasma levels of CXD ranged from 4.87 - 9.94  $\mu$ g/ml after 1 - 2 h of administration. Eight hours after administration, CFDN levels remained at 0.22  $\mu$ g/ml on average, but mean CXD levels dropped to 0.57  $\mu$ g/ml 4 h after administration. The mean urinary recovery rate of CFDN during 12 h was 30.5%, ranging from 14.7 - 45.1%. The mean 8 h urinary recovery rate of CXD was 97.6%, ranging from 87.3 - 101.7%. The pharmacokinetic parameters of CFDN were calculated by two-compartment open model and those of CXD were by one-compartment open model. There were pharmacokinetic differences between the drugs: the mean  $T_{max}$  was 3.41 h for CFDN and 0.81 h for CXD, while the mean  $T_{1/2}$  was 1.12 h for CFDN and 0.68 h for CXD.