

Cefamandole の動物における体内動態

吉 田 正・木 村 靖 雄・土 肥 正 善

中 清 水 弘・棚 野 義 博

塩野義製薬株式会社研究所

Cefamandole の Na 塩 (CMD) をマウス (20 mg/kg) に皮下注, ラット (20, 40 mg/kg) およびイヌ (100 mg/kg) に静注または筋注投与し, 血中濃度, 臓器内分布, 胆汁または尿中への排泄率の推移を調べた。対照に Cefazolin (CEZ) を用いて比較した。皮下注・筋注後の CMD の血中濃度は速やかに上昇し, 投与後 15~30 分でピークに達した。CMD は CMD-Nafate すなわち CMD の formyl ester 体とは血中濃度推移を異にし, CMD の方が速やかに, しかもより高い濃度に達する。CMD をイヌに投与した場合, 投与後 1 時間まで CEZ とほぼ同程度の血中濃度を維持したが, 静注例の血中半減期は, CEZ の 48 分に対し CMD は 30 分であり, より速やかに消失した。ラットにおける臓器への移行は速く, 腎に最も高い濃度を認め, 肝・血漿・肺・心・脾の順に減少した。なお, 腎・肝・肺における活性濃度は時間経過とともに血中濃度より高くなる傾向を示したが, 7 日間の連続静注でも, 蓄積傾向は認められなかった。血清蛋白結合性は, 動物種によって 29 から 83% まで変動したが, CEZ よりも常に低値を示した。排泄は速やかであり, ラットで, 尿中に約 57%, 胆汁中に約 24% が回収され, 胆汁排泄が CEZ (12%) よりも多いことが特徴である。尿中の活性はすべて未変化の CMD と同定され, それ以外の活性代謝物を認めなかった。

Cefamandole は, 1972年 Eli Lilly 社によって創製された新しい Cephalosporin 誘導体で, グラム陰性菌に抗菌力強く, *Proteus*, *Enterobacter* にまで, 抗菌スペクトルの範囲を広げた特徴が明らかにされている^{1,2)}。すでに諸外国では CMD の Formyl ester 体 (CMD-Nafate と略) が臨床に使用されているが³⁾, 我が国では CMD が使用されることになった。

そこで, CMD と CMD-Nafate との体内動態における差違にも注目しながら, CMD の動物体内における吸収・分布・排泄・代謝について種々の検討を行なった。動物には, マウス, ラット, イヌを使用し, 対照薬剤には, 体内動態に関して多くの特徴をもつ Cefazolin を用いて比較した。

I. 材料および方法

1. 使用薬剤

Cefamandole は CMD (Eli Lilly, Lot S 68254) または CMD Nafate (Eli Lilly, Lot B 97-C 60-21) を, Cefazolin は Na 塩 (藤沢薬工, Lot FS-50304) を使用した。

2. 実験動物

ICR 系雄性マウス, 6 週令, 体重 20~25 g, SD 系ラット, 7~9 週令, 体重 250~300 g および雌性ビーグル犬, 10~12 月令, 体重 7.3~9.4 kg を使用した。イヌは, 温度 23~25°C, 湿度 40~65% に調節された犬舎内の個別代謝ケージに収容し, 使用直前にカテーテルによる強制排尿を行ってから実験に供した。

3. 薬剤の投与

投与液は注射用蒸留水で調製した。マウスには 4 mg/ml の溶液を背部皮下に, 体重に応じた容量 (0.1 ml/20 g, 20 mg/kg) を注射した。ラットは, 静注では 4 および 8 mg/ml 溶液を 1.0 ml/200 g の割合で (20 および 40 mg/kg) 尾静脈に注入した。筋注の場合は, 20 および 40 mg/ml 溶液の 0.2 ml/200 g (20 および 40 mg/kg) を腓腸筋に注入した。イヌには, 200 mg/ml 溶液に調製されたものを 5 ml/10 kg (100 mg/kg) 前腕正中静脈に静注または, 大腿四頭筋に筋注投与した。イヌは, 各投与群について CMD, CEZ 両薬剤を 1 週間隔で交叉投与した。

4. 血液の採取

マウスは 1 群 5 匹とし, 2 群用意して 1 群は, 投与後 15, 30 分に, 他の 1 群は 45, 60 分に眼窩静脈叢からヘパリン処理したガラス製の microtube で採血した。ラットは各採血時間毎に 3 匹を用意し, 断頭放血してヘパリン処理した遠沈管に採血した。イヌは 1 群 6 頭とし, ヘパリン処理の disposable syringe で投薬の反対側の前腕正中静脈から経時的に 2 ml ずつ採血した。血液はいずれも採取後すぐに遠心分離 (2,500 rpm, 10 分) を行ない血漿試料とし, bioassay に供するまで -20°C に凍結保存した。

5. 尿および胆汁採取

ラットは 1 群 3 匹を使用して尿および胆汁を経時採取した。イヌは 1 群 6 頭とし, 採血と並行して経時的

に尿を採取した。ラットは、Nembutal 麻酔下に開腹し、膀胱および胆管にチューブを固定し腹部を縫合したのち、ボルマナージュに入れ、麻酔から醒めたのち薬剤を投与し、以後 5% Sucrose 溶液のみを与えた。投与後 0~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~24 時間の尿および胆汁を採取して凍結保存したのち測定に供した。イヌは薬剤投与後 2, 4, 6, 24 時間に、尿道にカテーテルを設置して採尿し、採取後 10 ml の生理食塩液で膀胱洗滌した。尿と洗滌液を混合し、尿容量を測定後、その一部を -20°C に凍結保存して Bioassay 用試料とした。

6. 臓器内濃度測定用試料の調製

ラットは 1 群 12 匹を使用し、20 mg/kg の CMD および CEZ を静脈内注射し、投与後 $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, 2 時間に、それぞれ 3 匹ずつ断頭瀉血し、血液を採取しつつ充分に脱血したのち、心、肺、肝、腎、脾、脳を摘出し、臓器重量 1 g 当たり 4 ml のリン酸緩衝液 (M/20, pH 7.4) を加え、Ultrax (Swiss, Kinematika 社製) で氷冷下にホモジナイズした。高速遠心分離 ($10,000 \times g$, 20 分, $0\sim4^{\circ}\text{C}$) を行なったのち、その上清を採り測定に供するまで -20°C に凍結保存した。

7. 微生物学的定量法

試料中の薬剤濃度の測定は、木村ら³⁾の報告による培養法で行ない、検定菌は両薬剤ともに *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を使用し、最終孢子量 (2×10^5 spores/ml) を、培地 Antibiotic Medium No. 3 (Difco) に Bacto-Agar (Difco) 1% (W/V) を加えたものに接種した。測定用の標準溶液は、CMD 2.5, 1.25, 0.63, 0.32, 0.16 $\mu\text{g/ml}$ と、CEZ 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を M/10 リン酸緩衝液 (pH 7.0) で調製し、検量線を作成したが、この検量線で求められる濃度を体液内または臓器内濃度に換算するための補正関係式を作成しておき、これによって、それぞれの試料中の濃度を計算した。

この関係式は次のように作成した。薬剤を投与していない個体から採取した体液または臓器ホモジネート上清に既知量の薬剤を添加した液、またはその緩衝液による希釈液について、前に述べた緩衝液調製の標準溶液による検量線から求めた検定値と添加濃度との間の関係式を最小二乗法により求めた。いずれの試料についても、その原液は 10~40% の補正を必要としたが、10 倍以上の希釈を行えば補正の必要がなかった。

8. 尿中活性代謝物の検索

ラットおよびイヌに CMD を筋注したのち採取した尿について、抗菌活性をもつ代謝物の検索をシリカゲル 60 F₂₅₄ (Merck 製) の薄層クロマトグラフィーにより行なった。標準液および検体の 10 μl を薄層板にスポッ

トし、n-Butanol: Acetic acid: Water (3: 1: 1), または n-Butanol: Pyridine: Water (3: 2: 1) の溶媒系で展開した。展開後風乾して溶媒を揮散させてから、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 または *Escherichia coli* X 161 を接種した寒天平板に密着し、30 分後に薄層板を除き、 37°C , 16 時間培養した。Bioautography により検出される抗菌像を CMD のそれと比較した。寒天平板は前記(7)と同じ培地で作成し、寒天濃度は 1.5% (W/V) とした。

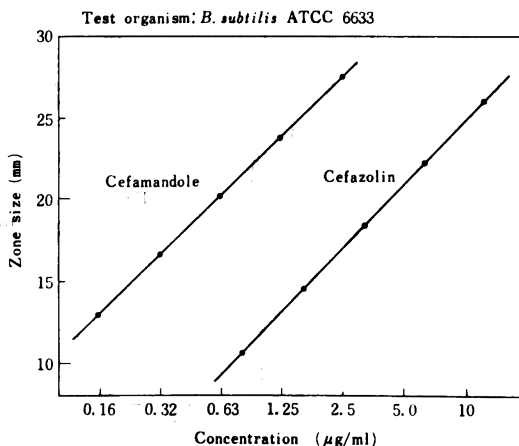
9. 血清蛋白結合率の測定

血清または血漿の 1 容に薬剤の 10 mg/ml 水溶液の 1/100 容を加えて最終濃度 100 $\mu\text{g/ml}$ とし、 37°C , 30 分反応させた。濾過能を確かめた DIA-FLO membrane centriflo CF25 型 (Amicon 社製) に、反応液 2 ml を入れ、 $1,000 \times G$, 30 分, $0\sim4^{\circ}\text{C}$ で遠心限外濾過を行なった。採取した濾液中の薬剤濃度 A を Bioassay で測定した。一方、血清のかわりにリン酸緩衝液 (M/10, pH 7.0) 調製の溶液を同様に処理して得た濾液中の濃度 B を測定し、 $(B-A/B) \times 100\%$ の式から、蛋白結合率を計算した。ヒト血清 (Miles Lab., Lot 43, pH 8.1), ウマ血清 (東洋血清 K. K., Lot 198), イヌ血清 (Miles Lab., Lot 249) は市販品を使用した。サル (Rhesus, 雄性), マウス (ICR 系, 雄性) は新鮮に採取した血漿を用いた。いずれも使用する前に CO_2 ガスで pH 7.0 に修正した。

II. 成 績

Cefamandole の成績は、とくにことわらない限り Na 塩 (CMD) を使用して得たものである。CMD-Nafate を使用する場合も bioassay の標準溶液は、CMD で調製した。CMD および CEZ の *Bacillus subtilis* に対する

Fig. 1 Standard line of cefamandole and cefazolin by band-culture method



検量線は Fig. 1 に示したとおりである。

両薬剤の各種動物の血清蛋白との結合率を限外濾過法で求め Table 1 に示した。結合率はサルが 83% で最も高く、イヌの 29% が最も低く、動物種により差が認められたが、いずれの動物種についても CMD は CEZ よりも結合率が低い。この結合率は検量線にも反映し、体液の影響が無視できないので、各試料の薬剤濃度の補正は前に述べた方法に従って行なった。

Table 1 Binding of cefamandole and cefazolin to serum protein¹⁾

Source of serum	Binding %	
	Cefamandole	Cefazolin
Human	66.0	82.3
Monkey 2)	82.6	91.0
Horse	33.9	39.2
Dog	29.2	36.7
Mouse 2)	37.1	61.2

1) Determined by ultrafiltration method with a concentration of 100 $\mu\text{g/ml}$

2) Plasma

1. 血中濃度

CMD の 20 mg/kg をマウスに皮下注射したときの血中濃度を Fig. 2 に示した。投与後 15 分で、CMD は 39.5 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後約 10 分の半減期で減衰し、CEZ (peak=64 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ =20 分)に比して消失が速

Fig. 2 Plasma levels in mice of cefamandole and cefazolin

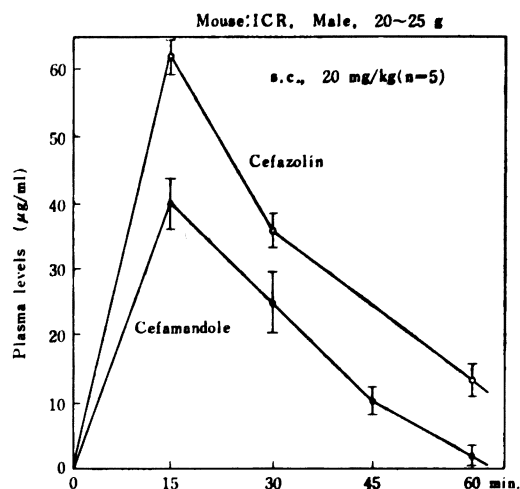


Fig. 3 Plasma levels in rats of cefamandole and cefazolin

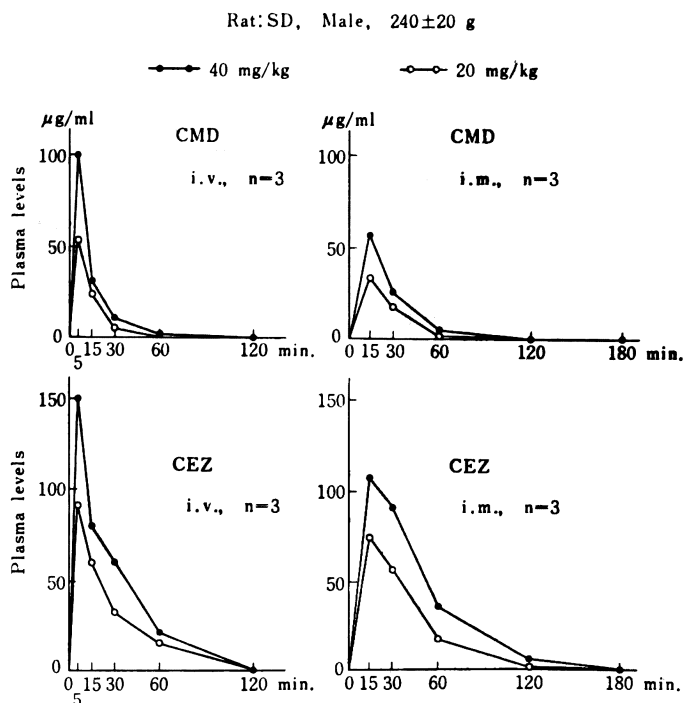
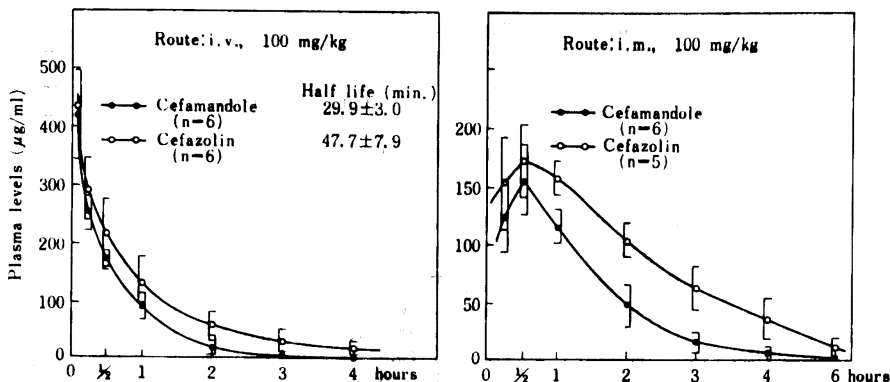


Fig. 4 Plasma levels in dogs of cefamandole and cefazolin by cross-over test

Dog: Beagle, Female, 7.3-9.4 kg



い。この傾向はラットでも同様に認められた (Fig. 3)。ラットに CMD の 20, 40 mg/kg を静注または筋注投与したとき投与量に比例した血中濃度が得られ、筋注例では 15 分後に最高値 (約 34 および 59 µg/ml) に達したが、CEZ (76 および 109 µg/ml) にくらべて約 1/2 であった。静注したときも同様の差が認められ、消失の半減期は CEZ の 20~23 分に比べて CMD が 8~13 分であり、CMD の方が速やかに減衰した。

イヌは各薬剤に 1 群 6 頭を用いたが、3 頭ずつ両薬剤を前後して投与する Cross-over 法に従った。Fig. 4 に示すように、CMD 100 mg/kg の静注では 5 分後に 415 µg/ml に達し、15 分後に 253 µg/ml になり、以後約 30 分の半減期で消失した。筋注例では投与後 30 分に最高値 (154 µg/ml) に達し、約 45 分の半減期で減衰した。いずれの投与経路でも CMD は CEZ よりも消失が速やかであるが、投与後 1 時間までの早い時期には、両剤間の血中濃度に大きな差は認められなかった。

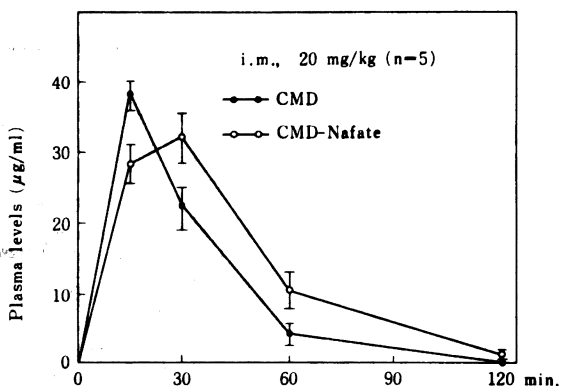
2. CMD-Nafate の血中濃度

ラットに 20 mg/kg を筋注投与したときの CMD-Nafate の血中濃度推移を CMD と比較して、Fig. 5 に示した。最高値は CMD の 38 µg/ml に対し、CMD-Nafate は 32 µg/ml と有意に低く、吸収も CMD-Nafate の方が緩やかである。また、グラフで求めた消失半減期も CMD (13 分) よりも、CMD-Nafate (18 分) の方が長いことを認めた。

3. 体内分布

ラットに 20 mg/kg の薬剤を静注で与え、血中および主要臓器中への分布を経時的に測定し、Table 2 に示した。CMD は腎に最も高濃度に分布し血中の 3 倍以上に達し、次いで肝に多く血中と同程度を示し、肺、心、脾

Fig. 5 Plasma levels of cefamandole after administration of cefamandole and cefamandole-nafate to rats



の順に低くなった。肺と腎については、血中に比べて消失が遅くなる傾向が認められる。脳には検出されなかった。これに対して CEZ は腎に多く分布するが、血中濃度と同程度であり、肺、肝、心の順に低くなり、脾および脳には検出されなかった。このことから、CMD は血中濃度に比べると組織内への移行性が高い性質をもつといえる。両剤ともに 120 分後にはどの臓器にも検出できないが、反復連用による蓄積の有無をしらべる意味で、CMD の 20 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間連続静注して 3 日毎に分布濃度を測定した。Fig. 6 の成績から 4 日および 7 日後の値と初回の値との間に有意の差はなく、蓄積傾向は認められなかった。

4. 尿中および胆汁中排泄

ラットに CMD 20, 40 mg/kg を静注または筋注で投

Table 2 Tissue distribution after intravenous injection of cefamandole and cefazolin in rats

Dosage: 20mg/kg Rat: SD-rat, Male, n=3

Drugs	Tissue	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)			
		15 min.	30 min.	60 min.	120 min.
Cefamandole	Plasma	23.6 $\pm$ 1.1	7.7 $\pm$ 1.9	0.6 $\pm$ 0.5	<0.1
	Liver	26.3 $\pm$ 8.4	7.1 $\pm$ 1.6	<0.7 $\pm$ 0.4	<0.5
	Kidney	76.7 $\pm$ 4.1	28.1 $\pm$ 9.7	3.5 $\pm$ 2.2	<0.5
	Lung	7.0 $\pm$ 0.3	4.4 $\pm$ 0.8	4.3 $\pm$ 3.2	<0.5
	Spleen	1.8 $\pm$ 0.1	<0.5	<0.5	<0.5
	Heart	3.1 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.3	<0.5	<0.5
	Brain	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
Cefazolin	Plasma	63.0 $\pm$ 3.3	32.3 $\pm$ 1.4	16.7 $\pm$ 3.2	<0.5
	Liver	23.8 $\pm$ 1.9	9.3 $\pm$ 0.4	<2.5	<2.5
	Kidney	59.0 $\pm$ 2.0	41.9 $\pm$ 10.5	26.6 $\pm$ 1.8	<2.5
	Lung	20.4 $\pm$ 5.1	10.8 $\pm$ 2.1	5.5 $\pm$ 0.8	<2.5
	Spleen	<2.5	<2.5	<2.5	<2.5
	Heart	10.9 $\pm$ 0.5	6.7 $\pm$ 0.3	<2.5	<2.5
	Brain	<2.5	<2.5	<2.5	<2.5

Fig. 6 Tissue distribution in rat of cefamandole

Dosage: i.v., 20 mg/kg, daily repeated
Rat: SD, Male

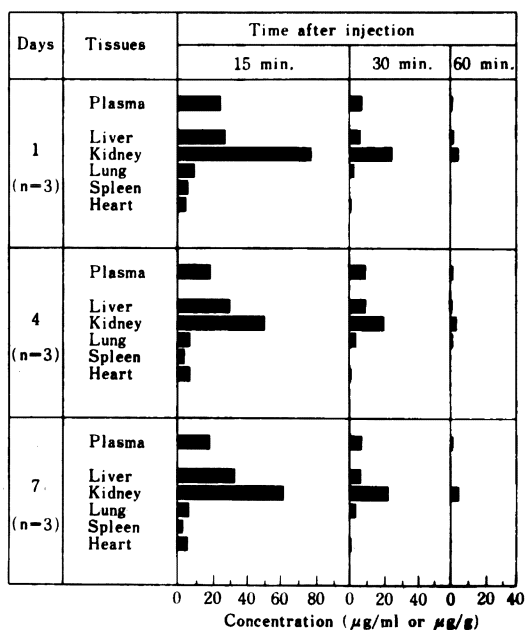


Table 3 Urinary and biliary excretion in rats of cefamandole and cefazolin

Rat: SD-rat, Male, n=3								
Drug	Route	Dose (mg/kg)	Fractional recovery (%)					Total in 24 hours
			0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 24	
(1) Urinary excretion								
Cefamandole	i.v.	20	50.8±7.9	5.2±2.5	0.9±0.4	0.1±0.5	0.2±0.2	57.2±5.1
		40	54.0±5.7	2.4±0.7	0.8±0.2	0.1±0.0	0.1±0.0	57.3±5.1
	i.m.	20	21.3±7.5	16.1±15.0	5.4±3.7	1.4±2.2	3.5±5.7	47.7±17.9
		40	45.7±10.1	13.4±1.5	7.2±2.1	0.4±0.3	0.2±0.1	66.9±14.8
Cefazolin	i.v.	20	46.3±14.2	18.3±1.6	9.2±0.9	1.2±0.4	0.4±0.3	75.4±11.5
		40	60.6±4.1	8.0±1.4	3.0±0.5	0.3±0.1	0.2±0.2	72.1±4.7
	i.m.	20	36.0±12.3	26.7±2.3	18.8±2.5	2.8±0.9	1.6±0.3	85.9±11.5
		40	38.4±8.9	23.0±4.1	13.4±1.9	2.2±1.6	0.8±0.8	77.8±5.0
(2) Biliary excretion								
Cefamandole	i.v.	20	28.0±5.4	1.4±0.4	0.2±0.1	<0.1	<0.1	29.6±5.3
		40	22.5±8.1	1.2±1.0	0.1±0.1	<0.1	<0.1	23.5±8.4
	i.m.	20	16.8±7.7	6.2±4.0	1.7±1.3	0.1±0.1	<0.1	24.8±12.7
		40	11.7±6.8	5.1±1.9	1.6±0.5	0.1±0.1	<0.1	18.5±8.9
Cefazolin	i.v.	20	9.3±2.6	1.7±0.8	0.4±0.2	<0.1	<0.1	11.4±3.2
		40	15.4±0.8	1.0±0.5	0.2±0.1	<0.1	<0.1	16.6±0.2
	i.m.	20	4.9±2.0	2.2±1.0	0.7±0.2	0.1±0.1	0.1±0.1	8.0±2.9
		40	6.8±5.8	2.7±1.2	1.2±0.6	0.1±0.1	<0.1	10.8±7.1

Table 4 Urinary excretion in dogs of cefamandole and cefazolin by cross-over test

Dose: 100 mg/kg

Dog: Beagle, Female, 7.3 ~ 9.4 kg, n=6

Drug	Route		Time (hours) after injection				Total in 24 hours
			0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 24	
Cefamandole	i.v.	Concentration (mg/ml)	23.2±4.6	4.0±2.6	0.5±0.2	0.02±0.02	75.9±5.2
		Fractional recover (%)	64.8±9.8	9.4±8.0	1.1±0.6	0.6±0.1	
	i.m.	Concentration (mg/ml)	21.7±4.6	7.1±4.7	1.1±0.7	0.05±0.03	76.5±7.0
		Fractional recover (%)	56.8±6.7	15.8±9.0	2.6±1.8	1.3±1.0	
Cefazolin	i.v.	Concentration (mg/ml)	22.3±5.4	5.6±1.4	1.5±0.5	0.04±0.02	82.2±2.5
		Fractional recover (%)	67.0±2.3	11.5±2.2	2.9±1.0	0.8±0.2	
	i.m.	Concentration (mg/ml)	20.7±5.3	10.0±2.2	3.2±1.3	0.13±0.1	77.5±3.2
		Fractional recover (%)	47.4±7.5	21.2±2.1	6.7±2.5	2.2±1.4	

与したときの尿中、胆汁中排泄率を経時的に測定した結果を Table 3 に示した。CMD は投与後 24 時間までに尿中に投与量の約 57% (47~67%), 胆汁中に約 24% (18~30%) 排泄された。両者を合わせると投与量の約 81% (65~97%) が体外に排泄されたことになり、CEZ の 90% (84~97%) と同程度の回収率を認めた。CMD 回収は、その殆んどが投与後 2 時間までに終わり、極めて速やかに体外に回収されることを示した。CEZ の胆汁排泄は投与量の約 12% (8~17%) と低く、CMD の方が 2 倍程度胆汁中に排泄されやすいことを示している。

イヌに CMD 100 mg/kg を静注および筋注投与したときの尿中回収率は、投与後 24 時間に約 76% に達し、

その殆んどが投与後 4 時間以内に排泄された (Table 4)。

5. 尿中活性代謝物

ラットおよびイヌに CMD を 1 回筋注した後に採取した尿について 2 種の溶媒系で薄層クロマトを行ない、検定菌を変えて bioautography を作成した。Fig. 7 および Fig. 8 に示した結果から、尿中に単一の活性スポットが得られ、標準品 CMD と同一であると同定された。したがって、CMD はそれ以外の活性代謝物に変化することなく未変化のまま体外に排泄されることを認めた。

Ⅲ. 考 察

CMD の臨床製剤は、諸外国では CMD の formyl

Fig. 7 Bioautograms of rat urine (i.m., 20 mg/kg)

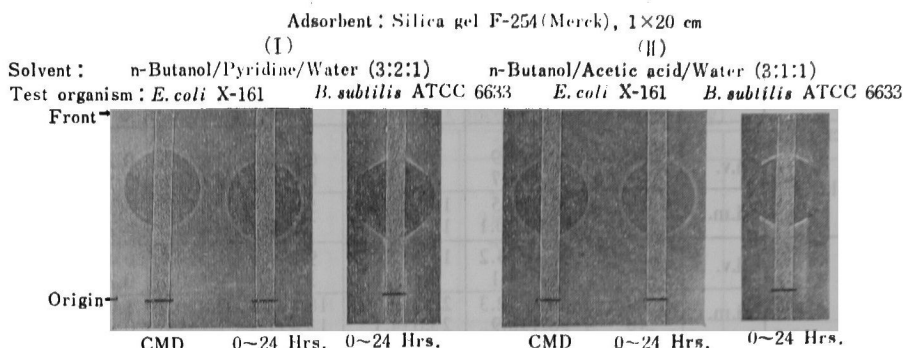
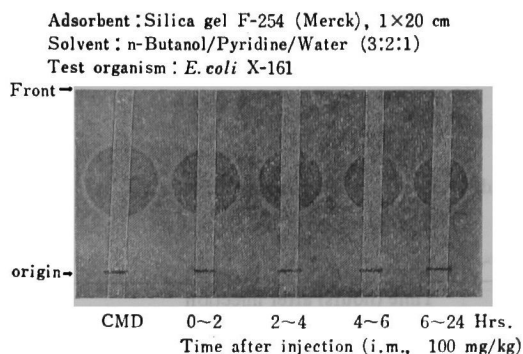


Fig. 8 Bioautograms of dog urine (i.m., 100 mg/kg)



ester 体すなわち CMD-Nafate が使用されている¹⁾。試験管内抗菌作用を通常の方法で検討する限り、CMD-Nafate は CMD と同等の活性を有し²⁾、活性発現までに加水分解されることを示している³⁾。一方、Wold ら⁵⁾によれば、CMD-Nafate を生体内に投与した場合 CMD-Nafate は血中から速やかに消失し、時間経過と共に CMD に変化して CMD の比率をたかめるが、初期には CMD-Nafate がそのまま血中に検出されるという。そこで、臨床使用に際しては Na_2CO_3 を加えて加水分解を促進させたのち投与する方法がとられており、この処方によって血中濃度曲線下の面積に対して CMD-Nafate の占める割合は 13% に減少し、また尿中総回収量のうち、Nafate の占める割合も 41% から 14% に低下できたことが報告されている⁵⁾。今回のラットを用いた比較実験から、CMD を投与すると、CMD-Nafate を投与した時よりも、血中により速やかに、しかもより高い CMD 濃度を与えることが認められ、Wold ら⁵⁾の成績を裏付けた。我が国では、CMD がそのまま臨床製剤として使用されるので、CMD-Nafate のように遊離される蟻酸の懸念のないことと併せて、より良い臨床効

果が期待される。

CMD の 20 および 40 mg/kg をラットに投与した実験から、静注でも筋注例でも投与量に比例した血中濃度を得られた。主要臓器中の濃度は、腎>肝>血漿>肺>心>脾の順に分布し、脳には検出されなかった。特に腎には血中の 3 倍も高く分布し、肝にも血中と同程度移行した。いずれの場合も血中濃度比は、投与後の時間経過と共に増加する傾向がみられ、とくに肺における濃度は 60 分後に、腎内濃度と同程度に達しており、組織によって、分布濃度に差がみられることは、CEZ の場合と異なる点である。そこで、反復連用による影響をしらべたが、どの臓器についても CMD に蓄積傾向はなかった。CEZ は CMD にくらべて血中濃度も高く、消失も遅れるが、臓器内濃度は血中濃度に比して高いといえず、肝内濃度は血中濃度の $\frac{1}{3}$ にすぎず、西田ら⁶⁾の成績と一致した。CMD は主として尿に未変化のまま排泄されるが、ラットでは、総排泄率 (81%) のうち、約 $\frac{1}{3}$ の 24% が胆汁中に回収され、対照の CEZ にくらべると胆汁排泄は 2 倍に達している。肝内濃度の血中濃度に対する比が CEZ よりも CMD の方が大きいことに相関していると考えられる。一方、イヌでは CMD の尿中回収率は 76% で、CEZ と殆んど同等の値を示しており、この場合は胆汁中排泄に大きな差はないと考えられる。CEZ は、閉塞性でなければ胆道疾患に適用される報告⁷⁾もあり、CMD はさらに高い胆管中への移行が考えられ、しかも抗菌スペクトルが拡大されている⁸⁾ことを考慮すれば、胆道感染症に対する有効性が期待される。

謝 辞

本研究に御協力をいただいた大坪 龍、西山進也、東山 昇、中西重頼の各氏に謝意を表します。

文 献

- 1) KAISER, G. V.; M. GORMAN & J. A. WEBBER: Cefamandole—A review of chemistry and microbiology. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S 10~S 16, 1978
- 2) 吉田 正, 元川清司, 亀田康雄, 村上和久, 中野雅夫: Cefamandole の *in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 27 (S-5): 70~106, 1979
- 3) 木村増雄, 土肥正善, 吉田 正: 抗生剤の微量定量——培養法の応用. *Chemotherapy* 25: 449~450, 1977
- 4) TURNER, J. R.; D. A. PRESTON & J. S. WOLD.: Delineation of the relative antibacterial activity of cefamandole nafate. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12: 67~72, 1977
- 5) WOLD, J. S.; R. R. JOOST, H. R. BLACK & R. S. GRIFFITH: Hydrolysis of cefamandole nafate to cefamandole *in vivo*. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S 17~S 24, 1978
- 6) 西田 火, 村川武雄, 上村利明, 岡田直彦, 坂本 博, 深田志計実, 中本昭治, 横田好子, 三木和代: 新しい Cephalosporin 誘導体, Cefesole の基礎評価. *Chemotherapy* 24: 600~608, 1976
- 7) RAM, M. D. & S. WATANABE: Cefazolin excretion into the biliary tract. *Clin. Res.* 22: 322A, 1974

PHARMACODYNAMICS OF CEFAMANDOLE IN
EXPERIMENTAL ANIMALS

TADASHI YOSHIDA, YASUO KIMURA, MASAYOSHI DOI,
HIROMU NAKASHIMIZU and YOSHIHIRO TOCHINO
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

Cefamandole sodium (CMD) was administered parenterally to mice, rats and dogs, and the time courses of distribution and excretion were studied in comparison with cefazolin sodium (CEZ).

The peak plasma level of CMD was observed at 15 to 30 min. after s. c. or i. m. doses in the foregoing species. The time course of bioactivity in plasma differed between CMD and CMD-Nafate in rats, and CMD reached more rapidly to higher concentration than CMD-Nafate. The plasma concentrations found with CMD and CEZ were similar in dogs during the first 1 hr. after i. m. or i. v. administration, while CMD showed faster elimination than CEZ and the plasma half life of CMD was 30 min., compared to 48 min. for CEZ after i. v. doses.

CMD was rapidly distributed into various organs in rats and the concentrations were highest in the kidneys, followed by the liver, plasma, lungs, heart and spleen. Bioactivity levels found in kidneys, liver and lungs tended to be persisted longer than that in plasma, but the consecutive administration of CMD did not produce accumulation of the drug in the body tissues. Serum protein binding of CMD varied among species, ranged from 29% to 83%, which were consistently lower than those of CEZ.

In rats receiving CMD, 57% (47 to 67%) was recovered in the urine and the main excretion completed during the first 2 hr. Biliary excretion of CMD was about 24% (18 to 30%) of the doses given, it being twice as much as that of CEZ. In dogs, the urinary recovery reached to approximately 76% of CMD administered.

Chromatographic studies of urine samples showed that all bioactivity resided in the single spot of the authentic CMD and no active metabolite was found.