

Cefpiramide (SM-1652) の実験動物における体内動態

松井 秀文・野城 洋子・矢野邦一郎

山之内製薬株式会社中央研究所

奥田 隆夫

住友化学工業株式会社医薬事業部研究部

広範囲抗菌スペクトルを有し、かつ長時間持続型の、新しい注射用セファロsporin剤である Cefpiramide (CPM, SM-1652) の、マウス、ラット、ウサギ、サルおよびイヌにおける体内動態について検討した。これら5種の実験動物に Cefpiramide の 20 mg/kg を静脈内投与した時の、血漿中濃度はマウスからサルまでは、動物種の体表面積が大きくなるに従って高く、かつ持続的になった。マウス、ラット、ウサギ、サルおよびイヌにおける Cefpiramide の血漿中濃度半減期はそれぞれ 11.0, 26.0, 65.8, 150.9 および 72.6 分であった。ウサギ、サルおよびイヌにおける、これらの血漿中濃度半減期は、対照薬剤として用いた Cefoperazone (CPZ) や Cefazolin (CEZ) の半減期よりもはるかに持続的であった。Cefpiramide の 20 mg/kg をラットとイヌに静脈内投与した時の組織中濃度は腎が最も高く、次いで血漿、肝、肺の順であった。Cefpiramide の尿中排泄率は、マウスとラットでは投与量の 30~35%、ウサギとイヌでは 70~75%、サルでは 45% であった。胆汁中排泄率は、ラットとウサギでは 0~24 時間で、それぞれ 60 および 19% であり、イヌでは 0~9 時間で、19% であった。したがって、ラットとウサギにおいては、投与量の約 95% が抗菌活性を有した形で尿および胆汁中に回収された。Cefpiramide を投与した、すべての動物種の尿および胆汁からは活性代謝物は検出されなかった。Cefpiramide の血清タンパク結合率は、マウスでは 44.0%、ラットでは 46.0%、ウサギでは 90.4%、サルでは 93.2%、イヌでは 30.0%、ヒトでは 96.3% であった。

Cefpiramide (CPM, SM-1652), Sodium(6R, 7R)-7-[(R)-2-(4-hydroxy-6-methyl-3-pyridyl carboxamido)-2-(*p*-hydroxyphenyl) acetamido]-3-[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate は、住友化学工業株式会社と山之内製薬株式会社との協同研究により開発された、新しい注射用セファロsporin剤である。その構造は、Fig. 1 に示すとおりである。KOMATSU¹⁾ および KATO²⁾ によると本剤はグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌の広範囲の細菌に対し、*in vitro* および *in vivo* において強い抗菌力を有している。すなわち、グラム陽性菌に対する本剤の抗菌力は、CPZ や Cefotaxime (CTX) と同等であった。また、200 株の緑膿菌の臨床分離株に対する本剤の抗菌力は、Cefsulodin (CFS) と同等、CPZ の 2 倍、CTX, Cefmenoxime (CMX) および Latamoxef (LMOX) の 8~10 倍強かった。

CPM のもう一つの特徴は、その体内動態にある。本剤を、各種の実験動物(MATSUI³⁾) およびヒト(NAKAGAWA⁴⁾) に静脈内投与したときの血中濃度は高く、その持続

性は極めて長かった。本論文においては、CPM をマウス、ラット、ウサギ、サルおよびイヌに静脈内投与または筋肉内投与した時の、体内動態および薬動学について述べる。

I. 実験材料および実験方法

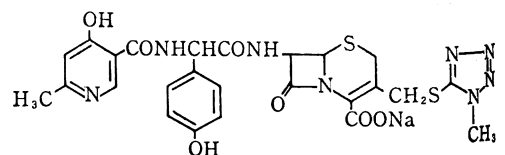
1. 使用薬剤

CPM (山之内製薬(株)), CPZ (富山化学工業(株)) および CEZ (藤沢薬品工業(株)) を用いた。各薬剤の溶液は、各実験日ごとに新たに調製した。

2. 実験動物

6~7 週齢、体重約 30g の雄性 ddY マウス; 7~8 週齢、体重 200~300g の雄性 Sprague-Dawley ラット; 体重 2.5~3.5 kg の雄性白色家兎; 体重 4.5~5.3

Fig. 1 Chemical structure of CPM



kg の雄性および雌性アカゲザル；および体重 8.0～13.0 kg の雌性ビーグル犬を用いた。

3. 薬剤の投与方法

各薬剤を滅菌生理食塩液に溶解して静脈内または筋肉内に投与した。静脈内投与量は、通常 20 mg/kg とした。ラットとイヌにおいては、CPM は 20 mg/kg の投与量以外に、50 および 100 mg/kg を静脈内に投与した。CPM の筋肉内投与量は、ラットに対しては 50 mg/kg、イヌに対しては 20 mg/kg とした。上記の、各薬剤の投与量は、それぞれ対応する遊離酸相当量で表示した。

4. 血漿および組織試料の採取

マウス、ラットおよびイヌを用いた血漿中および組織中濃度測定実験においては、薬剤投与後の各測定時間に、1群3匹の動物からヘパリン添加の血液、および心臓、肺臓、肝臓、腎臓および脾臓を採取した。ウサギ、サルおよびイヌを用いた血漿中濃度の測定実験においては、薬剤投与後、各動物から経時的にヘパリン添加の血液を採取した。ヘパリン添加の血液を 1,400×g で、冷却遠心分離(4°C)し血漿試料を分取した。得られた血漿および組織試料は、-20°C のフリーザー中に保存し、通常3日以内に定量に供した。

5. 尿および胆汁試料の採取

尿試料は、薬剤投与後 0～3、3～6 および 6～24 時間の尿を回収した。マウス、ラットおよびサルの尿は、すべて代謝ケージを用いて回収した。ウサギおよびイヌの尿は、代謝ケージ内に自然排尿された尿と、投与後 3、6 および 24 時間に、膀胱カテーテル法によって強制的に採取した尿を集めた。

胆汁試料の採取は、以下のとおりに行なった。ラットはエーテルで、ウサギとイヌはペントバルビタールで麻酔した。腹部を正中線に沿って切開し、ウサギとイヌに対しては、胆のう胆管を結紮した。総胆管にポリエチレン・カニューレを挿入し、縫合糸で結紮し、他端を体外に導出した。切開部を縫合した後、ラットは固定器内に保持し、水は自由に飲めるようにした。ウサギとイヌはそのまま仰臥状態を保持した。ラットとウサギに対しては、麻酔から覚醒後 CPM の 20 mg/kg を静脈内に投与し、0～3、3～6 および 6～24 時間の胆汁を回収した。イヌに対しては、時々ペントバルビタールを筋肉内に投与し、全実験時間中、麻酔状態を保っておき、CPM の 20 mg/kg を投与後、0～3、3～6 および 6～9 時間の胆汁を採取した。得られた尿および胆汁試料は -20°C のフリーザー中に保存し、通常3日以内に定量に供した。

6. 微生物学的定量法

CPM と CPZ は、*E. coli* NIHJ を試験菌とする

paper disc 法で定量した。培地は感受性ディスク用培地(栄研)を用いた。CEZ は、*B. subtilis* ATCC 6633 を試験菌とする paper disc 法で定量した。培地は Antibiotic medium 1 (Difco) を用いた。マウス、ラットおよびイヌの組織試料は融解後、その重量の3倍容のリン酸塩緩衝液(1/15 M, pH 7.0)を加えてホモジナイズした。ホモジネートを 1,900×g で冷却遠心分離(4°C)し、上清中の薬剤濃度を定量した。尿および胆汁試料は必要に応じて希釈し、その濃度が検量線の濃度範囲内になるようにした。血漿中濃度の定量には、対応する動物種のブランク血漿で調製した標準液を用いて検量線を作成し、尿中、胆汁中および組織ホモジネートの上清中の濃度の定量には、リン酸塩緩衝液(1/15 M, pH 7.0)で調製した標準液を用いて検量線を作成した。薬剤濃度は、それぞれ対応する遊離酸相当濃度で表示した。

7. Bioautographyによる尿中および胆汁中の代謝物の検索

CPM の投与を受けたすべての動物の 0～3 時間の尿、および胆汁試料の 2～10 μl を、蛍光指示剤の入ったシリカゲル薄層プレート(Silica gel 60 F₂₅₄, Merck)上にスポットした。プレートをアセトン-酢酸エチル-酢酸-蒸留水(160:8:15:30 [vol/vol/vol/vol])で溶媒先端が、原点から 10 cm に到達するまで展開した。プレートを風乾し、波長 254 nm の紫外線を照射し、光学スポットを検出した。その後、シリカゲルプレートを *B. subtilis* ATCC 6633 を含む寒天培地の上に 15 分間密着させた。シリカゲルプレートを除去した後、寒天培地を 30°C で一夜培養した。上記の展開溶媒系を用いた場合、CPM の標準品は R_f 値が約 0.81 の阻止円を形成した。

8. 血清タンパクとの結合率

各 1,000 μg/ml の CPM, CPZ または CEZ の水溶液 0.3 ml を、2.7 ml のマウス、ラット、ウサギ、サル、イヌまたはヒトの新鮮なブランク血清に加えた。反応液を緩やかに振とうしながら 37°C で 30 分間インキュベートした後、反応液の各 1 ml ずつを 2 個の CF-50 Centriflo Membrane Cone (Amicon) を用いて遠心限外濾過した。遊離薬剤を含んでいる限外濾液を微生物学的に定量した。3 剤の使用薬剤の membrane cone に対する結合率は数%以下であったが、その結合率は血清の代りに等張緩衝液(pH 7.4)を用いた反応液を同様の操作にかけることによって補正した。

9. 薬動力学的解析

薬剤を静脈内投与した時の血漿中濃度-時間曲線は、主として two-compartment open model に従って解析した。ただし、マウスにおける CPM とマウス、ラッ

トにおける CPZ と CEZ の血漿中濃度-時間曲線は、one-compartment open model に従って解析した。薬剤投与後、t 時間の血漿中濃度 (C₁) は、次の (Eq-1) または (Eq-2) のいずれかで示される。

$$C_1 = C_1^0 e^{-kel \cdot t} \quad (Eq-1)$$

$$C_1 = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (Eq-2)$$

(Eq-1) および (Eq-2) はそれぞれ one- および two-compartment open model に対応している。各薬動力学定数は、one- および two-compartment open model に基づいた通常の式⁵⁾を用いて計算した。血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、曲線を時間 0 から無限時間まで積分することによって求めた。したがって、式の形は (Eq-3) または (Eq-4) のとおりである。

$$AUC = C_1^0 / k_{el} \quad (Eq-3)$$

$$AUC = A/\alpha + B/\beta \quad (Eq-4)$$

(Eq-3) および (Eq-4) は、それぞれ one- および two-compartment open model に対応している。非線形最小二乗法は NONLIN[®] を用いて行なった。

Fig. 2 Plasma concentrations of CPM intravenously administered to mice, rats, rabbits monkeys and dogs in a dose of 20 mg/kg

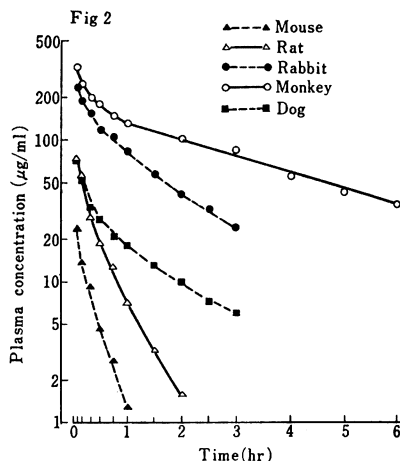


Table 1 Pharmacokinetic parameters of CPM intravenously administered to experimental animals in a dose of 20 mg/kg

Parameter	Mouse ^a	Rat	Rabbit (5)	Monkey (3)	Dog (9)
C ₁ ⁰ µg/ml	30.3	114.9	307.7 ± 35.3	428.4 ± 37.2	118.2 ± 13.8
A µg/ml		77.9	152.2 ± 19.7	251.7 ± 42.8	85.6 ± 13.8
B µg/ml		36.9	155.5 ± 16.8	176.7 ± 8.3	32.6 ± 2.3
α hr ⁻¹		6.48	6.60 ± 1.26	6.02 ± 1.30	7.90 ± 1.27
β hr ⁻¹		1.60	0.64 ± 0.04	0.28 ± 0.03	0.58 ± 0.03
k ₁₂ hr ⁻¹		1.66	2.42 ± 0.59	3.05 ± 0.90	4.13 ± 0.89
k ₂₁ hr ⁻¹		3.18	3.68 ± 0.65	2.59 ± 0.36	2.50 ± 0.14
kel hr ⁻¹	3.77	3.23	1.15 ± 0.10	0.66 ± 0.13	1.86 ± 0.33
t _{1/2} (α) min		6.42	6.30 ± 1.20	6.91 ± 1.49	5.26 ± 0.85
t _{1/2} (β) min	11.0	26.0	65.8 ± 4.8	150.9 ± 16.7	72.6 ± 3.1
V ₁ ml/kg		174.1	68.0 ± 6.6	47.3 ± 3.9	184.3 ± 17.4
V ₂ ml/kg		90.8	41.3 ± 2.6	52.4 ± 6.5	269.8 ± 32.9
V _d ml/kg	660.2	264.9	109.3 ± 8.3	99.8 ± 3.3	454.0 ± 40.1
AUC hr · µg/ml	8.1	35.1	268.6 ± 21.9	684.5 ± 80.0	67.4 ± 4.4
Cl(body) ml/hr/kg	2489	571.0	78.2 ± 10.2	31.2 ± 6.3	342.8 ± 75.1
Cl(renal) ml/hr/kg	789.0	201.0	57.9 ± 7.6	13.9 ± 2.8	242.0 ± 53.0

^a Based on one-compartment model

The figures in parentheses indicate the number of animals.

The values in mice and rats were obtained by one determination.

The values in rabbits, monkeys and dogs show mean ± standard error.

II. 結 果

1. CPM の血漿中濃度

CPM の 20 mg/kg をマウス、ラット、ウサギ、サルおよびイヌに静脈内投与した時の血漿中濃度-時間曲線を Fig. 2 に示した。本剤の血漿中濃度は、マウスからサルまでは動物種の体が大きくなるに従って高く、かつ、持続的になっていった。しかし、イヌは用いた動物種の中では最も大きな動物種であるにもかかわらず、投与後初期の時間の血漿中濃度の高さはラットと同程度であり、持続性はウサギと同等であった。血漿中濃度-時間曲線は、マウスでは mono-exponential に、その他の動物種においては bi-exponential になった。one- および two-compartment open model に従って解析した薬動学定数を Table 1 に示した。本剤投与後 0 時間の血漿中濃度の計算値 (C_0^i) は、マウスでは 30.3 $\mu\text{g/ml}$ 、ラットでは 114.9 $\mu\text{g/ml}$ 、ウサギでは 307.7 $\mu\text{g/ml}$ 、サルでは 428.4 $\mu\text{g/ml}$ 、イヌでは 118.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。血漿中濃度半減期 ($t_{1/2}(\beta)$) は、マウスでは 11.0 分、ラットでは 26.0 分、ウサギでは 65.8 分、サルでは 150.9 分、イヌでは 72.6 分であった。イヌを別にすると、これらの $t_{1/2}(\beta)$ 値は、消失速度定数 (k_{01}) と反比例していた。イヌの $t_{1/2}(\beta)$ は、ウサギのそれよりも長かったが、イヌの k_{01} は、ウサギの k_{01} よりも小さくはなかった。これは、イヌにおいては k_{12}/k_{21} 比が高いことに起因するものであろうと考えられる。すなわち、末梢 compartment に分布した大量の CPM が、中心 (血漿) compartment 中の CPM 濃度の減少に応じて、中心 compartment へ移行してくるために、イヌにおいては k_{01} 値が比較的大きい割には $t_{1/2}(\beta)$ が長くなったものであろうと考えられる。したがって、イヌにおける本剤の体内分布は、ウサギやサルにおけるそれとはかなり異なるように思われる。

2. CPM, CPZ および CEZ の血漿中濃度の比較

CPM, CPZ および CEZ の 20 mg/kg を、マウスに静脈内投与した時の血漿中濃度-時間曲線を Fig. 3 に示した。CEZ の血漿中濃度が最も高く、次いで CPM, CPZ の順であった。

ラットにおいても、血漿中濃度は CEZ が最も高く、次いで CPM, CPZ の順であった (Fig. 4)。

ウサギにおいては、CPM の血漿中濃度が最も高く、CEZ と CPZ は同等であった (Fig. 5)。

サルには、CPM と CEZ だけを投与した。CPM の血漿中濃度は全測定時間にわたって CEZ のそれよりもはるかに高く、その持続性は CEZ の約 4 倍長かった (Fig. 6)。

イヌにおける血漿中濃度は、分布相 (α -phase) では

Fig. 3 Plasma concentrations of CPM, CPZ and CEZ intravenously administered to mice in a dose of 20 mg/kg

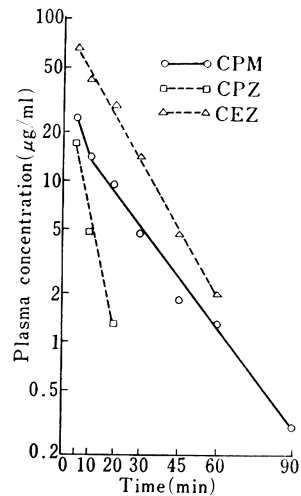
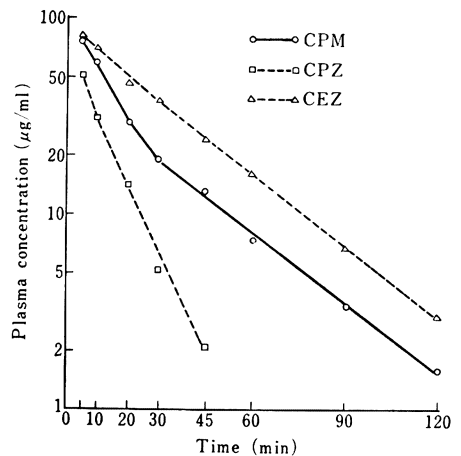


Fig. 4 Plasma concentrations of CPM, CPZ and CEZ intravenously administered to rats in a dose of 20 mg/kg



CEZ が最も高く、次いで CPZ, CPM の順であったが、 $t_{1/2}(\beta)$ は CPM が最長であったために、投与 3 時間後の血漿中濃度は CPM が最高で、次いで CEZ, CPZ の順になった (Fig. 7)。

これら 5 種の動物種における上記 3 剤の $t_{1/2}(\beta)$ 値を Table 2 に一括して示した。CPM の $t_{1/2}(\beta)$ は、マウスとラットにおいては CEZ と同等であり、CPZ の 3.3 倍長かった。ウサギにおける CPM の $t_{1/2}(\beta)$ は CPZ の 1.8 倍、CEZ の 2.7 倍持続的であった。サルにおいては CPM の $t_{1/2}(\beta)$ は CEZ のその 3.6 倍であった。イヌにおいては、CPM は CPZ と CEZ の

Fig. 5 Plasma concentrations of CPM, CPZ and CEZ intravenously administered to rabbits in a dose of 20 mg/kg

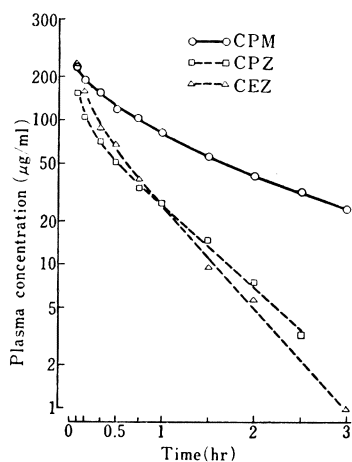
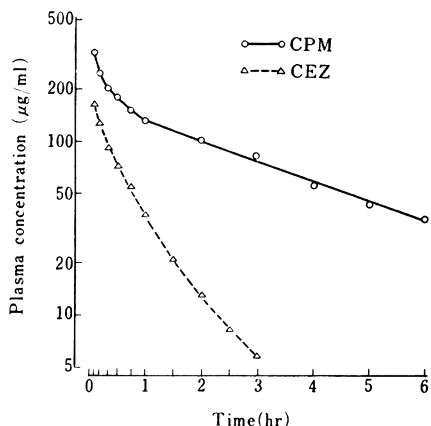


Fig. 6 Plasma concentrations of CPM and CEZ intravenously administered to monkeys in a dose of 20 mg/kg



約2倍の持続性を示した。

3. CPMの組織中濃度

CPMの20 mg/kgをラットに静脈内投与した時の組織中濃度は、腎で最も高く、次いで血漿、肝、肺、心、脾の順であった。各組織からの本剤の消失速度は、血漿からの消失速度とほぼ等しかった (Fig. 8)。イヌにCPMの20 mg/kgを静脈内投与した時の組織中濃度は、心と脾の濃度が逆転した以外はラットの場合と同様の動態を示した (Table 3)。

4. CPMの尿中および胆汁中排泄率

CPMの20 mg/kgを静脈内投与した時の0~24時間の尿中排泄率は、マウスとラットでは投与量の30~35%、ウサギとイヌでは70~75%、サルでは45%であった。ラットとイヌにおいては、CPMの静脈内投与量を50および100 mg/kgに増量しても、または本剤を筋肉内に投与した時も尿中排泄率は変化しなかった

Fig. 7 Plasma concentrations of CPM, CPZ and CEZ intravenously administered to dogs in a dose of 20 mg/kg

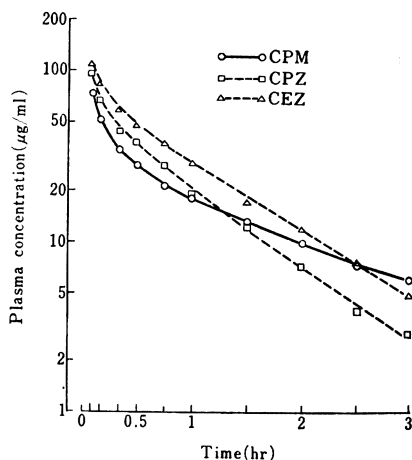


Table 2 Plasma half-lives of CPM, CPZ and CEZ intravenously administered to experimental animals in a dose of 20 mg/kg

Antibiotic	Plasma half-life (min)				
	Mouse	Rat	Mean \pm SE		
			Rabbit	Monkey	Dog
CPM	11.0 ^a	26.0	65.8 \pm 4.8 (5)	150.9 \pm 16.7 (3)	72.6 \pm 3.1 (9)
CPZ	3.3 ^a	7.9 ^a	36.0 \pm 2.3 (4)	NT	36.8 \pm 2.3 (4)
CEZ	11.2 ^a	21.6 ^a	24.7 \pm 0.9 (3)	42.3 \pm 3.7 (3)	43.9 \pm 3.9 (4)

^a Based on one-compartment model

NT: Not tested

The figures in parentheses indicate the number of animals.

Fig. 8 Plasma and tissue concentrations of CPM intravenously administered to rats in a dose of 20 mg/kg

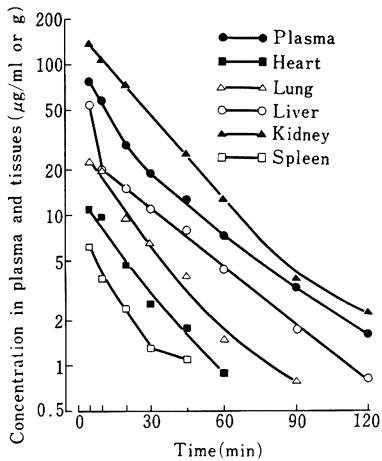


Table 3 CPM concentrations in tissues of beagle dogs intravenously administered with antibiotic in a dose of 20 mg/kg

Tissue	CPM concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)		
	1/2 hr	1 hr	2 hr
Plasma	31.1 ± 1.0^a	22.1 ± 0.8^b	12.0 ± 0.6
Heart	3.3 ± 0.3	2.5 ± 0.1	1.5 ± 0.0
Lung	10.2 ± 1.1	8.6 ± 0.9	6.0 ± 1.0
Liver	22.8 ± 2.6	20.3 ± 3.3	13.5 ± 1.2
Kidney	42.1 ± 14.6	34.3 ± 4.3	16.0 ± 1.2
Spleen	4.5 ± 0.2	3.1 ± 0.3	2.3 ± 0.1

^a Mean of 9 dogs \pm SE

^b Mean of 6 dogs \pm SE

The other values represent mean of 3 dogs \pm SE.

Table 4 Urinary excretion of CPM intravenously and intramuscularly administered to mice, rats, rabbits, monkeys and dogs

Species	Dose (mg/kg)	Route of administration	n	Cumulative % of the dose excreted into urine, Mean \pm SE		
				0~3 hr	0~6 hr	0~24 hr
Mouse	20	I.V.	10	30.8 ± 2.0	31.6 ± 1.8	31.7 ± 1.8
Rat	20	I.V.	6	30.8 ± 1.8	34.0 ± 1.7	35.2 ± 2.2
	50	I.V.	5	36.7 ± 0.9	38.2 ± 0.6	39.3 ± 0.6
	100	I.V.	6	36.3 ± 2.2	38.6 ± 2.6	40.0 ± 2.6
	50	I.M.	4	29.2 ± 1.0	31.9 ± 1.6	33.2 ± 1.8
Rabbit	20	I.V.	9	68.0 ± 5.8	73.1 ± 5.7	74.1 ± 5.5
Monkey	20	I.V.	3	32.6 ± 3.1	43.0 ± 0.9	44.6 ± 0.7
Dog	20	I.V.	14	49.5 ± 1.4	60.4 ± 1.7	70.6 ± 2.7
	50	I.V.	6	45.7 ± 4.2	55.5 ± 5.1	61.7 ± 4.8
	100	I.V.	6	58.3 ± 4.3	66.6 ± 3.9	71.8 ± 3.8
	20	I.M.	4	43.8 ± 4.8	53.7 ± 4.0	63.3 ± 2.8

(Table 4).

CPM の 20 mg/kg を静脈内投与した時の 0~24 時間の胆汁中排泄率は、ラットでは投与量の 59.6%、ウサギでは 19.1% であった。麻酔状態のイヌにおいては、0~9 時間の胆汁中排泄率は投与量の 19.1% であった (Table 5)。したがって、ラットとウサギにおいては、CPM 投与量の 93~95% が微生物学的活性を有した形で尿および胆汁中に回収された。イヌにおける、その値は 90% であった。これはラットやウサギにおける回収

率と比較すると、幾分低いようにみえるが、しかしイヌは全実験時間中、麻酔状態にあったことと、胆汁採取が投与後 9 時間で終了したことを考慮すると、イヌにおける 90% の回収率は、ラットやウサギでの回収率と比較して決して低いものではないと考えられる。

5. CPM の活性代謝物の検索

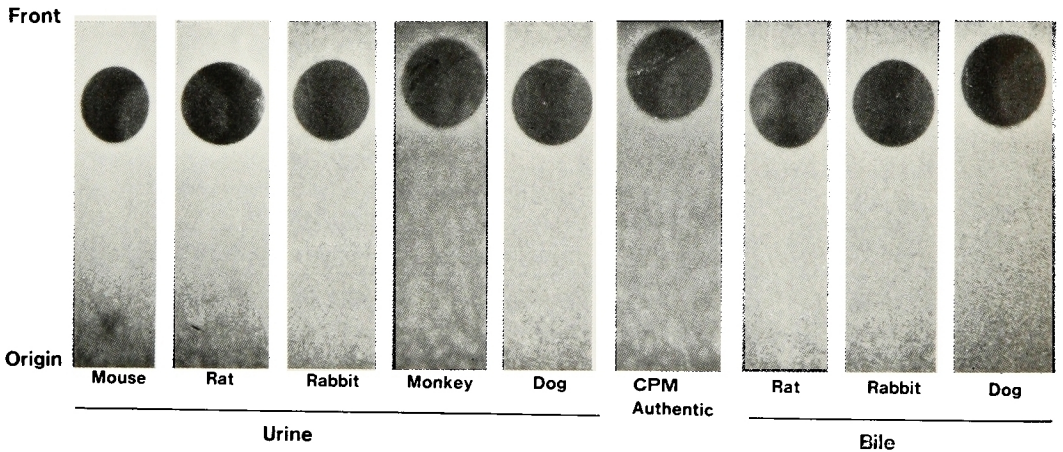
CPM を投与したマウス、ラット、ウサギ、サルおよびイヌの尿および胆汁試料の bioautogram を Fig. 9 に示した。尿および胆汁の各試料によって形成された阻

Table 5 Biliary excretion of CPM intravenously administered to rats, rabbits and dogs in a dose of 20 mg/kg

Species	n	Cumulative % of the dose excreted into bile, Mean±SE			
		0~3 hr	0~6 hr	0~9 hr	0~24 hr
Rat	9	52.7±4.8	57.5±5.2		59.6±5.5
Rabbit	3	16.6±4.7	18.1±4.7		19.1±4.5
Dog ^a	4	13.6±1.2	17.4±1.5	19.1±1.5	

^a The dogs were anesthetized throughout the experiments.

Fig. 9 Bioautogram of the 0~3 hr urine and bile specimens obtained from mice, rats, rabbits, monkeys and dogs intravenously administered with CPM in a dose of 20 mg/kg



止円は、CPM 標準品によって形成された Rf 値が約 0.81 の阻止円と、同じ位置に 1 個認められただけであり、それ以外の阻止円は認められなかった。すなわち、尿および胆汁中に排泄された抗菌活性物質は、投与された CPM の未変化体であることが確認され、それ以外の活性代謝物は検出されなかった。

6. 血清タンパクとの結合率

マウス、ラットおよびイスの血清に対する CPM の結合率は比較的 low、それぞれ 44.0、46.0 および 30.0% であった。これに対してウサギ、サルおよびヒトの血清に対する結合率は高く、それぞれ 90.4、93.2 および 96.3% であった。CPZ の血清タンパクとの結合率についても CPM と同様の種差は認められたが、各結合率は CPM の結合率よりも幾分低かった。マウスとラットの血清に対する CEZ の結合率は CPM や CPZ よりも高かったが、それ以外の動物種とヒトの血清に対する結合率は CPM または CPZ と同程度であった (Table 6)。

Table 6 Serum protein binding of CPM, CPZ and CEZ

Antibiotic	Serum protein binding (%)					
	Mouse	Rat	Rabbit	Monkey	Dog	Human
CPM	44.0	46.0	90.4	93.2	30.0	96.3
CPZ	14.6	25.6	75.2	83.9	25.6	82.4
CEZ	58.1	92.7	78.0	77.6	27.9	87.0

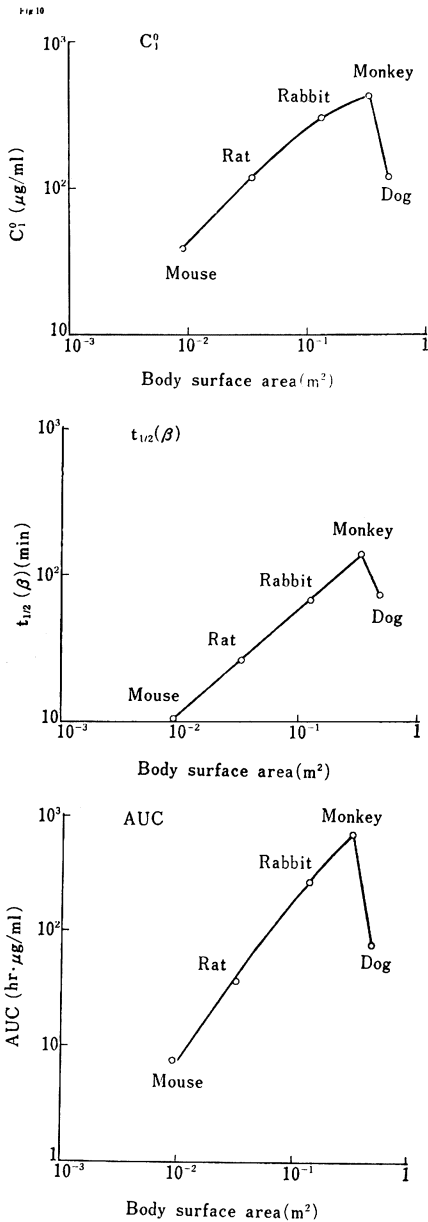
The antibiotic concentration in reaction mixtures was 100 µg/ml.

The unbound antibiotics were separated by a centrifugal ultrafiltration technique.

III. 考 察

マウス、ラット、ウサギ、サルおよびイスに CPM を静脈内、または筋肉内投与した時の体内動態および薬動力学について述べた。CPM の 20 mg/kg を静脈内投与

Fig. 10 Relationship between the plasma level at time zero (C_0^i), the plasma half-life ($t_{1/2}(\beta)$) and the area under plasma concentration-time curve (AUC) of CPM and the body surface area of the animal species



した時の血漿中濃度は、マウスからサルまでは、動物種の体が大きくなるに従って高く、かつ持続的となった (Fig. 2, Table 1)。これに対する薬動学的考察を Fig. 10 に示した。本図においては、横軸に動物種の体表面積を、縦軸に C_0^i , $t_{1/2}(\beta)$ または AUC をとった。各薬

動力学定数はマウスからサルまでは、体表面積の増加に伴ってほぼ直線的に増大したが、その線はサルからイヌの間で急激に低下した。

ウサギ、サルおよびイヌのような比較的大きな実験動物における CPM の血漿中濃度は、従来のセフェロスポリン剤の中では長時間持続型であった CEZ や、健康人で 2.07 時間の $t_{1/2}(\beta)$ を示す CPZ⁷⁾ の血漿中濃度よりもはるかに持続的であった (Table 2)。例えば、イヌにおける CPM の $t_{1/2}(\beta)$ は 72.6 分であり、これは Ceftrizoxime (CZX)⁸⁾ (63.6 分), CMX⁹⁾ (37.8 分, 計算は著者らによる), Cefotaxime (CTX)⁹⁾ (44.4 分, 計算は著者らによる), Cefotetan (CTT)¹⁰⁾ (55.5 分), Ceforanide¹¹⁾ (60.0 分) および Cefonicid¹²⁾ (38.0 分) のような、最近開発されたセフェム系抗生物質のどれよりも持続的であった。

CPM の尿中および胆汁中排泄率には、顕著な種差が認められた (Table 4 および 5)。血清タンパクとの結合率ではこの種差を説明できないようである。CPM の腎クリアランスと肝クリアランスに関する詳細な検討は現在、進行中である。ラット、ウサギおよびイヌにおいて、CPM の静脈内投与量の 90~95% が抗菌活性を有した形で尿および胆汁中に回収された。Bioautography による検索では、CPM を投与した 5 種の動物種の尿および胆汁中からは活性代謝物は検出されなかった (Fig. 9)。これらの事実は、動物の体内で、CPM は活性化代謝または不活性化代謝のいかなをとわず、ほとんど体内変化を受けないことを示唆するものであった。したがって、体内代謝は起ったとしても数%以下であると考えられる。セフェム系抗生物質の中で、活性代謝物が認められているのは Cephalothin (CET)^{13,14)}, Cephapirin¹⁵⁾ (CEPR), Cephacetrile (CEC)¹⁶⁾ および CTX¹⁷⁾ のようなセフェム環の 3 位に acetoxymethyl 基を有する誘導体の desacetyl 体が主である。CPM の 3 位置換基は Cefamandole (CMD), CPZ, CMX, CMZ, CTT および LMOX と同様に (1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl) thiomethyl 基である。この置換基は acetoxymethyl 基とは異なり、酵素的加水分解を受け難いようである。

CPM の薬動学に関していえば、血清タンパクとの結合率と $t_{1/2}(\beta)$ および k_{el} との間に、または尿および胆汁中排泄率との間に明確な相関関係は認められなかった。一般に、血清タンパクとの結合率は薬物の吸収、分布、代謝および排泄に影響を及ぼす因子の一つには違いないであろうが、これだけである一つの薬動学定数の大きさや速度、あるいは薬物の体内動態の、ある一つの過程を十分に説明することはできないであろう。

文 献

- 1) KOMATSU, T.; T. OKUDA, H. NOGUCHI, M. FUKASAWA, K. YANO, M. KATO & S. MITSUHASHI: SM-1652, a new parenterally active cephalosporin: microbiological studies. *Current Chemotherapy and Infectious Disease (Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC) Vol. 1*: 275~278, 1980
- 2) KATO, M.; M. FUKASAWA, H. NOGUCHI, T. OKUDA, T. KOMATSU, K. YANO & S. MITSUHASHI: Comparative studies of SM-1652 with other recently developed cephalosporins. *Program Abstracts of the 12th International Congress of Chemotherapy, Florence, Italy, Abstract No. 300*, 1981
- 3) MATSUI, H.; K. YANO & T. OKUDA: Pharmacokinetics of the cephalosporin SM-1652 in mice, rats, rabbits, dogs, and rhesus monkeys. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 213~217, 1982
- 4) NAKAGAWA, K.; M. KOYAMA, N. NAKATSURU, K. YOSHINAGA, H. MATSUI, C. IKEDA, K. YANO & T. NOGUCHI: Human Pharmacokinetics of SM-1652. *Program Abstracts of the 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, La., Abstract No. 149*, 1980
- 5) GIBALDI, M. & D. PERRIER: *Drugs and Pharmaceutical Science, Vol. 1, Pharmacokinetics.* Marcel Dekker Inc., New York. 1975
- 6) METZLER, C. M.; G. L. ELFRING & A. J. MC-EWEN: A package of computer programs for pharmacokinetic modeling. *Biometrics* 30: 562~563, 1974
- 7) BOLTON, W. K.; W. M. SCHELD, D. A. SPYKER & M. A. SANDE: Pharmacokinetics of cefoperazone in normal volunteers and subjects with renal insufficiency. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19: 821~825, 1981
- 8) MURAKAWA, T.; H. SAKAMOTO, S. FUKADA, S. NAKAMOTO, T. HIROSE, N. ITOH & M. NISHIDA: Pharmacokinetics of ceftizoxime in animals after parenteral dosing. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 157~164, 1980
- 9) TSUCHIYA, K.; Y. KITA, I. YAMAZAKI, M. KONDO, Y. NOJI & T. FUGONO: Absorption, distribution and excretion of cefmenoxime (SCE-1365), a novel broad-spectrum cephalosporin in mice, rats, rabbits and dogs. *J. Antibiot.* 33: 1532~1544, 1980
- 10) KOMIYA, M.; Y. KIKUCHI, A. TACHIBANA & K. YANO: Pharmacokinetics of new broad-spectrum cephamycin, YM 09330, parenterally administered to various experimental animals. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 176~183, 1981
- 11) LEE, F. H.; M. PFEFFER, D. R. VAN HARKEN, R. D. SMITH & G. R. HOTTENDORF: Comparative pharmacokinetics of ceforanide (BL-S786 R) and cefazolin in laboratory animals and humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 188~192, 1980
- 12) ACTOR, P.; J. V. URI, I. ZAJAC, J. R. GUARINI, L. PHILLIPS, D. H. PITKIN, D. A. BERGES, G. L. DUNN, J. R. E. HOOVER, & J. A. WEISBACH: SK & F 75073, new parenteral broad-spectrum cephalosporin with high and prolonged serum levels. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 784~790, 1978
- 13) LEE, C. C.; E. B. HERR, JR. & R. C. ANDERSON: Pharmacological and toxicological studies on cephalothin. *Clin. Med.* 70: 1123~1138, 1963
- 14) WICK, W. E.: *In vitro* and *in vivo* laboratory comparison of cephalothin and desacetyl-cephalothin. pp. 870~875. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1965
- 15) CABANA, B. E.; D. R. VAN HARKEN & G. H. HOTTENDORF: Comparative pharmacokinetics and metabolism of cephapirin in laboratory animals and humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 307~317, 1976
- 16) NAKAI, Y.; Y. KANAI, T. FUGONO & S. TANAYAMA: Metabolic fate of cephacetrile after parenteral administration in rats and rabbits. *J. Antibiot.* 29: 81~90, 1976
- 17) FU, K. P.; P. ASWAPOKEE, I. HO, C. MATTHIJSSEN & H. C. NEU: Pharmacokinetics of cefotaxime. *Antimicrob. Agents Chemother.* 16: 592~597, 1979

PHARMACOKINETICS OF CEFPIRAMIDE (SM-1652), NEW
BROAD-SPECTRUM AND LONG-ACTING CEPHALOSPORIN,
PARENTERALLY ADMINISTERED TO LABORATORY ANIMALS

HIDEFUMI MATSUI, YOKO NOSHIRO and KUNIICHIRO YANO
Central Research Laboratories, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

TAKAO OKUDA
Research Department, Pharmaceuticals Division, Sumitomo Chemical Co., Ltd.

The pharmacokinetics of cefpiramide (CPM, SM-1652), a new broad-spectrum and long-acting cephalosporin, was studied in mice, rats, rabbits, monkeys and dogs. The plasma concentrations of cefpiramide intravenously administered to the five animal species in a dose of 20 mg/kg, became higher and more prolonged in proportion to the increase of the body surface area of the animals from mice to monkeys. The plasma half-lives of cefpiramide were 11.0 min in mice, 26.0 min in rats, 65.8 min in rabbits, 150.9 min in monkeys, and 72.6 min in dogs; these half-lives in rabbits, monkeys and dogs were significantly longer than those of cefoperazone and cefazolin which were examined as reference compounds. The tissue levels of cefpiramide given to rats and dogs by intravenous route at a dose of 20 mg/kg were the highest in kidney, followed by plasma, liver and lung in that order. The 24-hr urinary excretion of cefpiramide were 30 to 35% of the dose in mice and rats, 70 to 75% in rabbits and dogs, and 45% in monkeys. The biliary excretion of the antibiotic over a 24-hr period were 60 and 19% in rats and rabbits, respectively; it was 19% in dogs over a 9-hr period after cefpiramide administration. Therefore, approximately 95% of cefpiramide dose were recovered in the urine and the bile of rats and rabbits in a microbiologically active form. No antibioticly active metabolites were detected from the urine and the bile specimens of the five animal species receiving cefpiramide. The serum protein binding of cefpiramide were 44.0% in mice, 46.0% in rats, 90.4% in rabbits, 93.2% in monkeys, 30.0% in dogs and 96.3% in humans.