

## 新しい経口セファロsporin剤, Cefdinir の実験動物における体内動態

坂本 博・広瀬俊治<sup>1)</sup>・中本昭治<sup>1)</sup>

波多野和男・峯 靖弘

藤沢薬品工業株式会社\*：開発研究所，新薬研究所<sup>1)</sup>

桑原章吾

東邦大学医学部微生物学教室

新しい経口用セフェム剤, cefdinir (CFDN) のマウス, ラット, ウサギおよびイヌにおける体内動態について検討した。CFDN の経口吸収性には種差が認められ, 上記動物種での bioavailability はそれぞれ13.1%, 17.0%, 42.2%および70.5%で, 大動物ほど高くなった。

CFDNを上記動物に20mg/kg 経口投与時の最高血中濃度 (Cmax) は, 1.59, 2.00, 5.28および40.9 $\mu$ g/ml, 血中半減期 ( $t_{1/2}$ ) は同様に0.39, 1.68, 1.11および3.75時間であり, 対照剤 cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cephalixin (CEX) および amoxicillin (AMPC) と比較するとラットでの Cmax は最も低く, ウサギでは, CCL, CEX より劣るがCFIX および AMPC より高く, イヌではCFIX に次いで高値となった。 $T_{1/2}$ はラット, ウサギではCCL, CEX, AMPCと同程度, イヌではCFIX に劣るものの持続性を示した。ラットおよびウサギでの臓器内濃度は, 腎で血中濃度より高く推移し, 肝 $\rightarrow$ 肺, 心 $\rightarrow$ 脾の順に低下した。CFDNを20mg/kg 経口投与後の尿中排泄率はマウス:9.8%, ラット:15.5%, ウサギ:45.8%, イヌ:41.3%であり, 胆汁中排泄率はいずれの動物種でも著しく低く, 腎排泄型であった。CFDNをラットに2.5~80mg/kg, ウサギに1.25~20mg/kg, イヌに2.5~40mg/kg 経口投与したときの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は投与量に比例して増加し, 尿中排泄率はほぼ一定であったことから本剤の経口吸収性はほぼ用量に比例するものと考えられた。

幼若動物での血中濃度を成熟動物のそれと比較した。幼若ラット (4日および21日齢) では血中からの消失が遅延したが, 幼若犬 (3週齢) では血中濃度が若干低下したにすぎなかった。

本剤は主としてラット小腸中部で吸収され, 吸収速度はCFIX, CEX より遅く, 下部消化管で失活した。

薄層クロマトグラフィー-bioautography により, 血漿, 尿, 胆汁中には, CFDN以外の活性代謝物は認められなかった。

血清蛋白結合率は, マウス:76.8%, ラット:89.6%, ウサギ:60.2%, イヌ:92.8%, ヒト:73.1%でCFIX と類似した。

**Key words** : Cefdinir, 体内動態, ラット, ウサギ, イヌ

経口セフェム剤 cefdinir (CFDN) は, 緑膿菌を除くグラム陰性菌に *in vitro*, *in vivo* で cefixime と同等の強い抗菌活性を示し<sup>1,2)</sup>, かつ, グラム陽性菌, 特に staphylococci に対して強い活性を示し, enterococci に対しても中等度の活性を示す点で cefixime と異なる。本報ではCFDNをマウス, ラット, ウサギおよびイヌの各動物に投与したときの吸収・分布・代謝・排泄について, cefixime, cefaclor, cephalixin および amoxicillin を対照剤として比較検討した。

## I. 実験材料および方法

### 1. 使用薬剤

Cefdinir (CFDN), cefixime (CFIX), cephalixin (CEX) および amoxicillin (AMPC) は藤沢薬品研究所で合成した標準品を用いた。Cefaclor (CCL) は市販製剤 (塩野義製薬) より抽出, 精製して使用した。

### 2. 実験動物

ICR系雄性マウス (5~6週齢, 24~31g), SD系雄性ラット (6週齢, 170~230g), SD系幼若雄性ラット (4日齢, 9.0~10.9g および21日齢, 46.0~58.5g), 日本白色在来種雄性ウサギ (体重2.6~3.7kg), 雄性ビーグル犬

(体重8.5~13.5kg), 幼若雌雄性ビーグル犬(3週齢, 0.79~0.94kg)を使用した。

幼若動物およびマウスを除き経口投与時および消化管内投与実験では、一夜絶食した動物を用いた。

### 3. 薬剤の投与

経口投与時、各薬剤は0.5%メチルセルロース溶液で均一な懸濁液を調製した。投与量はマウス:0.25ml/マウス, ラット:10ml/kg(幼若ラットでは5ml/kg), ウサギ:5 ml/kg, イヌ:2 ml/kg(幼若犬では5 ml/kg)とし、経口針または胃ゾンデを用い胃内に投与した。イヌおよびウサギでは薬剤投与後、それぞれ20mlおよび5 mlの水を与えた。静脈内投与では薬剤は、5% NaHCO<sub>3</sub>および生理食塩液で溶液として、マウス, ラットでは尾静脈内にそれぞれ0.25ml/マウス, 5ml/kg, ウサギ耳静脈内に0.5ml/kg, イヌ前肢静脈内に0.5ml/kgで注入した。

### 4. 採血

マウス, ラットは各採血時間に一群7~10匹を用い心臓採血を行った。幼若ラットの場合は大腿部動脈または腹部大動脈より採血した。ウサギおよびイヌは一群4~5例として、投与と反対側の耳静脈または前肢静脈から経時的に採血した。血漿の場合はヘパリン処理した注射器で採血した。血液は遠心分離(3,000rpm, 10分間)し、血漿または血清として測定まで-20~-80°Cで保存した。

### 5. 臓器内濃度

ラットおよびウサギを各時点一群3~4例用いた。ラットでは薬剤投与後一定時間に大腿動脈を切断し、ウサギでは頸動脈より採血して脱血後、肝、腎、肺、心および脾臓を摘出した。各臓器は生理食塩液で洗浄、脱湿し、臓器1g当たり2 mlのM/15リン酸塩緩衝液(pH7.0)を加えて、Polytron homogenizerでホモジネートした。冷却遠心分離(10,000×g, 10分間)して得られた上清をbioassayに供した。

### 6. 尿中排泄

マウス(一群10匹), ラット(一群9~10匹)を用い、薬剤投与後代謝ケージ内で、マウスでは0~24時間, ラットでは0~3, 3~6, 6~24時間に分けて採尿した。ウサギおよびイヌは血中濃度測定時に採尿も行った。薬剤投与後代謝ケージ内に入れ3, 6および24時間に膀胱カテーテルで採尿し、蓄尿と合わせた。

### 7. 胆汁中排泄

尿中排泄とは別の動物を用い、ウサギ, イヌについてはCFDNのみ実施した。ラットは一群10匹, ウサギ, イヌは一群3匹として、ペントバルビタール麻酔下に固定し、開腹して、ウサギ, イヌでは胆嚢を結紮後、総胆管

にポリエチレンチューブを挿入した。薬剤投与後0~3, 3~6, 6~24時間に胆汁を採取した。

### 8. 消化管内動態

吸収部位および吸収速度は *in situ* loop 法で実施した。一夜絶食したラットを麻酔下に開腹し、胃, 小腸上部(十二指腸部, 約10cm), 中部(空腸部, 約10cm), 下部(回腸部, 約10cm)および大腸の両端を結紮してループを作製した。一部位につき1匹のラットを用い一群6匹とした。ループ内に薬剤の生理食塩溶液(5 mg/ml)1 mlを注入し、投与後3時間の尿を採取した。吸収速度は小腸中部の10cmループ(3~7例)を用い、薬剤注入後0.5, 1, 2, 3時間目のループ内残存薬剤量を測定した。消化管内容物中での安定性を調べるため、一群3匹のラットの各消化管を摘出し、胃, 小腸(上, 中, 下部), 盲腸, 大腸内容物に蒸留水を加え30%ホモジネートを作製した。ホモジネート0.2mlにCFDN水溶液(200 μg/ml)0.2mlを加え、37°Cでインキュベートし、一定時間に2倍容のエタノールを加えて遠心し、上清中の残存濃度を測定した。

### 9. 微生物学的定量法

検体中の薬剤濃度は、ペーパー・ディスク法によりbioassayで行った。CFDNは *Providencia stuartii* ATCC 43664 (1.0 μg/ml以下)および *P.stuartii* ATCC 43665を検定菌とし、Antibiotic medium No 1 (AM-1, Difco)を培地として測定した<sup>3)</sup>。CFIXは *Escherichia coli* ATCC 39188, Nutrient agar (NA, Difco)を、CCL, CEX, AMPCは *Bacillus subtilis* ATCC 6633, クエン酸ナトリウム培地(クエン酸ナトリウム1.0%, ポリペプトン0.5%, 肉エキス0.3%, 寒天末1.0%)を使用した。標準溶液は、検体と同一組成の体液に合わせ、尿, 胆汁についてはM/15リン酸塩緩衝液(pH7.0)で希釈するため同緩衝液を、消化管内容物中濃度は、67%エタノール溶液を標準溶液として使用した。この時、阻止径徑に及ぼすエタノールの影響は無視できた。

### 10. 活性代謝物の検索

薄層クロマトグラフィー(TLC)-bioautographyによりCFDNをヒト<sup>4)</sup>および実験動物に経口投与後の各検体中の抗菌活性物質の検索を行った。TLC-plateは逆相系シリカゲルRp-8F254(Merck)を用い、5%KCl-ジオキサン-ギ酸(5:1:1)を展開溶媒とした。検定菌は *P.stuartii* ATCC 43664またはATCC 43665を、培地はAM-1を使用した。

### 11. 血清(血漿)蛋白結合率

マウス, ラット, ウサギ, イヌおよびヒトから得た新鮮血清をプールし、ヒト血清アルブミン(HSA, カビ社)は4%に調製し、1N-HClまたは1N-NaOHでpH7.4に

調整後、血清またはアルブミン溶液 9 容に薬剤 1 容を加え、37°C で 20 分間インキュベート後、visking tube (8/32) に入れ、1,000×g、30~40 分間遠心して得られた限外濾液中の薬剤濃度を M/15 リン酸塩緩衝液 (pH7.0) を標準液として bioassay で測定し結合率を算出した。In vivo でのヒト血漿蛋白結合率を測定するため、CFDN 第一相試験 100 および 200mg 単回投与試験<sup>4)</sup>時の検体を用い、上記同様、遠心限外濾過法により非結合型濃度を測定した。

## 12. 体液中安定性

CFDN のラット血漿、臓器ホモジネート (10 $\mu$ g/ml) および人工胃液、腸液 (1000 $\mu$ g/ml) 中で 37°C に保存し、4 時間までの残存活性を bioassay により求めた。同時に CCL でも検討した。

## 13. 薬動学的解析

経口投与後の各薬剤の血漿 (血清) 中濃度はマウスおよびラットでは平均値を、ウサギおよびイヌでは各個体毎に、モデルによらない方法で解析した。すなわち、血漿 (血清) 中濃度の測定値のうち、最高濃度を Cmax、また、Cmax に対応する投与後の最高濃度到達時間を Tmax とした。消失の半減期 ( $t_{1/2}$ ) は消失相の血漿 (血清) 中濃度を対数変換し、最小二乗法で直線回帰して得た勾配 ( $\beta$ ) を用い、 $0.693/\beta$  で算出した。投与後無限大時間までの  $AUC_{0-\infty}$  は台形法と外挿法より求めた。静注時の血中濃度はマウス、ラット、ウサギでは one-compartment model、イヌでは two-compartment model に従って、NONLIN プログラム<sup>9)</sup>を用いて解析した。

## II. 実験結果

### 1. マウス体内動態

CFDN を 20mg/kg 経口および静注後の血清中濃度、尿中排泄を Table 1 に示した。経口投与後の血清中濃度は

投与 0.5 時間後に Cmax 1.59 $\mu$ g/ml となり、 $t_{1/2}$  : 0.39 時間で消失した。このときの AUC は 2.3 $\mu$ g·h/ml で、静注時の AUC から算出した availability は 13.1% であった。投与後 24 時間までの尿中排泄率は経口投与時 9.8%、静注時では 76.1% であり、マウスでの本剤の経口吸収は低率であった。

### 2. ラット体内動態

CFDN を 20mg/kg 投与時の成績を対照剤と比較して Table 2 に示した。CFDN 経口投与後の血漿中濃度は低く推移し、Cmax は 2.00 $\mu$ g/ml で、CFIX、CCL、CEX および AMPC の約 1/3~1/4、AUC も CFIX の約 1/5、CCL、CEX、AMPC の約 1/2~1/3 であった。 $T_{1/2}$  は 1.68 時間で、CFIX とその他の対照剤の間であった。Bioavailability は 17.0% でマウスの場合と同様に低かった。100mg/kg 経口投与後の臓器内濃度は腎で血漿中濃度の約 3 倍、肝および肺では約 20~30%、心臓で約 15%、脾臓では約 10% であり、対血漿中濃度比は経時的にほぼ一定であった。本剤の各臓器内濃度は対照剤より低く推移した。CFDN 経口投与後 24 時間までに尿中に 15.5% が排泄され、CFIX : 29.5%、CCL : 46.8%、CEX : 80.9%、AMPC : 44.7% より低率であった。胆汁中排泄率は 1.4% と低く、他剤との比較でも最も低率であった。また、CFDN 静脈内投与時、尿中に 80.0%、胆汁中に 3.4% が排泄された。

### 3. ウサギ体内動態

CFDN を 20mg/kg 投与時の成績を Table 3 に示した。CFDN 経口投与後の血漿中濃度は、投与後 1.4 時間に Cmax 5.28 $\mu$ g/ml に達し、CFIX の約 3 倍、AMPC の約 1.5 倍高値となったが、CCL : 8.91 $\mu$ g/ml および CEX : 7.46 $\mu$ g/ml より低値となった。CFDN の  $t_{1/2}$  は 1.11 時間で、CFIX より消失は速く、CCL、CEX および AMPC とほぼ同等であった。静注時の AUC 比より求めた bioavailability は 42.2% であった。臓器内濃度は腎>血

Table 1. Serum levels and urinary excretion of CFDN in mice

Mouse : ICR strain, male, 5~6 week-old, n=10

Dose : 20mg/kg

Route	Serum levels ( $\mu$ g/ml)					$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu$ g·h/ml)	Urinary excretion 0~24h (% of dose)
	0.25	0.5	1	1.5	2h			
p.o.	1.51±0.18	1.59±0.10	1.37±0.21	0.87±0.29	0.23±0.12	0.39	2.3(13.1*)	9.8±1.2
i.v.	23.37±0.92	12.82±2.01	3.43±0.90	0.63±0.10	0.27±0.08	0.27	17.5	76.1±1.3

\* Absolute bioavailability (%)

Mean ± SE

Table 2. Plasma levels, distribution and excretion of CFDN in rats

Rat : SD strain, male, 6 week-old

(1) Plasma levels and pharmacokinetic parameters (20mg/kg, n=10)

Antibiotic	Route	Plasma (serum <sup>a</sup> ) levels ( $\mu\text{g/ml}$ )						$t_{1/2}$ (h)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
		0.25	0.5	1	2	4	6h		
CFIX	p.o.	0.64±0.04	1.50±0.16	2.00±0.14	1.65±0.19	0.59±0.11	0.12±0.03	1.68	6.8(17.0*)
	i.v.	51.0±3.04	29.4±1.59	9.66±1.11	0.61±0.06	NT	NT	0.28	39.9
CFIX	p.o.	2.86±0.22	7.15±0.44	7.13±0.39	7.14±0.37	2.26±0.38	1.99±0.36	2.34	31.8
CCL	p.o.	6.12±0.82	7.38±0.59	5.55±0.30	2.92±0.12	0.67±0.07	NT	1.00	14.5
CEX <sup>a</sup>	p.o.	3.57±0.31	6.44±0.70	6.57±0.29	3.64±0.30	1.35±0.10	—	1.33	17.6
AMPC <sup>a</sup>	p.o.	2.73±0.32	5.76±0.52	6.25±0.30	3.49±0.35	1.06±0.12	0.34±0.05	1.19	15.8

\* Absolute bioavailability (%)

NT : Not tested

Mean±SE

(2) Tissue distribution (100 mg/kg, p.o., n=3)

Tissue	Time (h)	Tissue levels ( $\mu\text{g/g}$ or ml) Mean±SE				
		CFDN	CFIX	CCL	CEX	AMPC
Liver	0.5	1.2±0.2	7.0±0.3	26.5±0.6	90.4± 9.0	54.9±7.6
	1.0	1.4±0.3	10.1±1.8	19.8±0.6	80.1± 9.9	82.4±7.3
	2.0	1.5±0.3	13.6±1.0	14.4±2.1	55.4± 4.1	85.0±6.6
	4.0	0.5±0.1	11.4±0.2	7.8±1.4	40.5± 2.1	35.8±5.1
Kidney	0.5	15.6±1.0	11.4±1.0	56.4±6.0	137.7±22.9	70.9±6.0
	1.0	15.9±1.7	16.0±2.3	50.6±6.7	102.0±16.9	91.7±2.5
	2.0	16.1±2.5	23.6±4.6	32.0±1.8	67.3± 2.2	81.4±8.9
	4.0	6.2±0.7	17.5±1.3	16.7±1.6	55.2± 2.7	39.0±4.6
Lung	0.5	1.1±0.1	3.8±0.3	7.2±0.9	9.8± 1.5	4.1±0.1
	1.0	1.5±0.3	4.7±0.8	6.0±1.3	7.8± 1.4	6.9±0.5
	2.0	1.1±0.1	10.8±2.7	4.1±0.6	5.3± 0.3	5.4±0.2
	4.0	0.6±0.2	8.4±1.7	1.7±0.1	2.2± 1.1	2.6±0.3
Heart	0.5	0.7±0.1	4.2±1.0	3.4±0.6	5.3± 0.9	2.2±0.2
	1.0	0.8±0.2	4.6±0.9	2.6±0.5	3.2± 1.6	3.5±0.3
	2.0	0.8±0.1	7.0±1.9	1.9±0.4	1.6± 0.8	2.7±0.2
	4.0	0.4±0.1	6.1±1.7	1.0±0.1	0.5± 0.5	1.0±0.2
Spleen	0.5	0.4±0.0	1.2±0.1	6.8±1.0	7.7± 1.4	5.0±0.6
	1.0	0.5±0.0	1.4±0.3	5.8±1.3	8.6± 2.3	9.7±0.5
	2.0	0.4±0.0	3.2±0.7	3.7±0.5	5.5± 0.4	11.1±1.1
	4.0	0.2±0.0	3.5±0.7	1.7±0.4	3.3± 1.2	5.9±0.1
Plasma (*Serum)	0.5	4.6±0.5	19.8±1.6*	19.2±0.7	35.2± 4.4*	13.9±2.3*
	1.0	4.9±0.6	33.4±1.7	14.4±1.0	26.3± 2.1	21.4±1.8
	2.0	5.7±0.6	29.3±1.5	9.2±0.4	19.0± 1.7	13.0±1.2
	4.0	3.2±0.9	27.7±3.4	4.2±0.3	12.5± 0.6	3.6±0.4

## (3) Excretion (20 mg/kg, n=9~10)

Antibiotic	Route		Recovery (% of dose) Mean±SE			
			0~3	3~6	6~24	0~24h
CFDN	p.o.	urine	10.7±0.8	4.3±1.2	0.5±0.2	15.5±0.9
		bile	0.7±0.1	0.5±0.1	0.2±0.1	1.4±0.3
	i.v.	urine	78.5±3.5	1.0±0.2	0.5±0.1	80.0±3.4
		bile	3.4±0.9	—	—	3.4±0.9
CFIX	p.o.	urine	16.1±1.7	9.1±1.2	4.3±0.5	29.5±2.2
		bile	3.8±1.1	3.1±0.6	5.3±0.8	12.1±1.0
CCL	p.o.	urine	43.0±3.4	3.6±0.4	0.2±0.03	46.8±3.7
		bile	4.3±0.8	2.4±0.3	0.6±0.3	7.3±0.5
CEX	p.o.	urine	58.5±2.3	19.4±2.1	3.0±0.4	80.9±2.1
		bile	5.0±0.7	3.1±0.4	1.9±0.4	10.1±0.5
AMPC	p.o.	urine	38.9±2.8	5.0±1.5	0.9±0.2	44.7±3.2
		bile	3.8±0.6	1.4±0.4	0.3±0.1	5.4±0.4

Table 3. Plasma levels, distribution and excretion of CFDN in rabbits

Rabbit : JW, male, 2.57~3.65kg

Dose : 20mg/kg

## (1) Plasma levels and pharmacokinetic parameters (n=5)

Antibiotic	Route	Plasma (serum <sup>a)</sup> ) levels (μg/ml)						Cmax (μg/ml)	Tmax (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/ml)
		0.25	0.5	1	2	4	6h				
CFDN	p.o.	1.12	2.26	4.58	3.87	1.08	0.64	5.28	1.4	1.11	14.5
		±0.48	±0.77	±0.41	±0.19	±0.19	±0.19	±0.19	±0.2	±0.07	±0.6(42.2*)
	i.v.	52.3	23.3	6.50	0.90	NT	NT			0.03	34.4
		±3.7	±1.6	±0.70	±0.20					±0.01	±1.9
CFIX <sup>a)</sup>	p.o.	0.24	0.53	0.92	1.00	1.44	1.04	1.77	3.0	3.06	10.3
		±0.11	±0.25	±0.35	±0.22	±0.45	±0.37	±0.44	±0.6	±0.34	±2.3
CCL	p.o.	3.01	5.73	8.91	4.59	1.17	0.68	8.91	1.0	1.43	20.9
		±1.58	±1.90	±1.28	±0.45	±0.19	±0.15	±1.28	±0.0	±0.19	±1.8
CEX <sup>a)</sup>	p.o.	3.81	5.62	5.58	2.73	0.60	—	7.46	0.7	0.91	12.9
		±2.23	±1.41	±0.67	±0.65	±0.26		±0.64	±0.1	±0.14	±1.0
AMPC <sup>a)</sup>	p.o.	0.98	1.97	3.53	1.92	0.54	0.16	3.61	0.8	1.21	8.1
		±0.50	±0.92	±0.92	±0.19	±0.10	±0.05	±0.91	±0.1	±0.08	±1.3

\* Absolute bioavailability (%)

NT : Not tested

Mean±SE

## (2) Tissue distribution (20 mg/kg, p.o., n=3~4)

Tissue	Time (h)	Tissue levels ( $\mu\text{g/g}$ or ml)			Mean $\pm$ SE
		CFDN	CCL	CEX	
Liver	0.5	0.4 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.2	11.1 $\pm$ 0.5	
	1.0	2.8 $\pm$ 0.7	2.6 $\pm$ 1.7	13.5 $\pm$ 1.6	
	2.0	1.7 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 1.1	8.9 $\pm$ 1.2	
Kidney	0.5	22.5 $\pm$ 9.7	67.7 $\pm$ 14.9	132.0 $\pm$ 13.5	
	1.0	63.2 $\pm$ 8.9	181.5 $\pm$ 46.7	170.3 $\pm$ 13.7	
	2.0	28.5 $\pm$ 4.4	69.9 $\pm$ 6.1	97.1 $\pm$ 18.9	
Lung	0.5	0.8 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.5	3.0 $\pm$ 0.6	
	1.0	2.6 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.4	3.9 $\pm$ 0.6	
	2.0	1.6 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.0	2.3 $\pm$ 0.2	
Heart	0.5	0.6 $\pm$ 0.6	1.8 $\pm$ 0.3	2.8 $\pm$ 0.3	
	1.0	1.2 $\pm$ 0.3	2.3 $\pm$ 0.2	3.3 $\pm$ 0.6	
	2.0	0.5 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.0	—	
Spleen	0.5	0.6 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.2	2.2 $\pm$ 0.1	
	1.0	0.7 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.4	
	2.0	0.4 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.0	2.2 $\pm$ 0.0	
Plasma (*Serum)	0.5	2.3 $\pm$ 0.8	5.7 $\pm$ 1.9	5.6 $\pm$ 1.4*	
	1.0	4.6 $\pm$ 0.4	8.9 $\pm$ 1.3	5.6 $\pm$ 0.7	
	2.0	3.9 $\pm$ 0.7	4.6 $\pm$ 0.5	2.7 $\pm$ 0.7	

## (3) Excretion (20 mg/kg, n=3~5)

Antibiotic	Route		Recovery (% of dose)				Mean $\pm$ SE
			0~3	3~6	6~24	0~24h	
CFDN	p.o.	urine	25.6 $\pm$ 2.2	12.8 $\pm$ 2.1	7.3 $\pm$ 0.9	45.8 $\pm$ 3.2	
		bile	0.01	0.01	0.03	0.05 $\pm$ 0.01	
CFIX	p.o.	urine	84.1 $\pm$ 4.3	1.8 $\pm$ 0.9	0.1 $\pm$ 0.1	86.0 $\pm$ 4.9	
		urine	2.5 $\pm$ 1.0	4.0 $\pm$ 1.7	8.3 $\pm$ 2.8	14.8 $\pm$ 2.0	
CCL	p.o.	urine	30.0 $\pm$ 4.7	2.8 $\pm$ 1.2	0.6 $\pm$ 0.4	33.3 $\pm$ 5.6	
CEX	p.o.	urine	46.6 $\pm$ 2.2	9.6 $\pm$ 1.5	3.9 $\pm$ 1.2	60.1 $\pm$ 3.9	
AMPC	p.o.	urine	18.4 $\pm$ 3.5	3.1 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.3	23.1 $\pm$ 3.7	

Table 4. Plasma levels and excretion of CFDN in dogs

Dog : beagle, male, 8.5~12.0kg

Dose : 20mg/kg

## (1) Plasma levels (n=4~5)

Antibiotic	Route	Plasma (serum <sup>a)</sup> ) levels ( $\mu\text{g/ml}$ )							
		0.25	0.5	1	2	4	6	8	24h
CFDN	p. o.	5.2 $\pm$ 0.6	18.0 $\pm$ 1.1	28.7 $\pm$ 1.5	40.9 $\pm$ 2.6	38.2 $\pm$ 2.5	27.4 $\pm$ 1.2	18.8 $\pm$ 0.8	0.9 $\pm$ 0.1
	i. v.	123.6 $\pm$ 3.0	100.5 $\pm$ 6.2	90.6 $\pm$ 3.1	72.0 $\pm$ 3.0	45.7 $\pm$ 3.7	34.2 $\pm$ 2.1	NT	1.3 $\pm$ 0.2
CFIX <sup>a)</sup>	p. o.	2.2 $\pm$ 0.7	10.9 $\pm$ 2.3	31.7 $\pm$ 5.1	53.1 $\pm$ 5.8	52.9 $\pm$ 3.6	44.0 $\pm$ 2.5	39.9 $\pm$ 3.1	5.7 $\pm$ 1.1
CCL	p. o.	5.3 $\pm$ 1.6	9.4 $\pm$ 1.4	13.5 $\pm$ 0.8	15.8 $\pm$ 1.7	7.1 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.3	NT	NT
CEX <sup>a)</sup>	p. o.	5.7 $\pm$ 2.2	10.1 $\pm$ 2.6	18.4 $\pm$ 3.2	23.2 $\pm$ 1.3	10.8 $\pm$ 1.1	7.5 $\pm$ 0.9	NT	NT
AMPC <sup>a)</sup>	p. o.	4.8 $\pm$ 1.3	10.5 $\pm$ 2.5	14.9 $\pm$ 2.8	13.2 $\pm$ 1.7	4.4 $\pm$ 0.3	1.7 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.0	NT

NT : Not tested

Mean  $\pm$  SE

## (2) Pharmacokinetic parameters (n=4~5)

Antibiotic	Route	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tmax (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
CFDN	p. o.	40.9 $\pm$ 2.6	2.0 $\pm$ 0.0	3.75 $\pm$ 0.06	403.4 $\pm$ 16.3(70.5*)
	i. v.			3.87 $\pm$ 0.09	572.5 $\pm$ 32.9
CFIX	p. o.	56.9 $\pm$ 4.4	2.8 $\pm$ 0.5	6.17 $\pm$ 0.60	756.8 $\pm$ 43.5
CCL	p. o.	16.1 $\pm$ 1.5	1.8 $\pm$ 0.3	1.89 $\pm$ 0.07	65.9 $\pm$ 4.0
CEX	p. o.	23.5 $\pm$ 1.6	1.8 $\pm$ 0.2	2.50 $\pm$ 0.22	109.3 $\pm$ 10.7
AMPC	p. o.	15.5 $\pm$ 2.3	1.2 $\pm$ 0.2	1.51 $\pm$ 0.08	50.6 $\pm$ 5.9

\* Absolute bioavailability (%)

Mean  $\pm$  SE

## (3) Excretion (20mg/kg, n=3~5)

Antibiotic	Route		Recovery (% of dose) Mean $\pm$ SE			
			0~3	3~6	6~24	0~24h
CFDN	p. o.	urine	9.7 $\pm$ 1.5	16.2 $\pm$ 1.8	15.4 $\pm$ 2.7	41.3 $\pm$ 3.9
		bile	—	0.006	0.007	0.013
	i. v.	urine	54.2 $\pm$ 3.8	12.3 $\pm$ 0.4	13.4 $\pm$ 0.7	68.1 $\pm$ 4.3
CFIX	p. o.	urine	6.7 $\pm$ 0.9	6.8 $\pm$ 1.3	9.6 $\pm$ 1.5	23.1 $\pm$ 3.1
CCL	p. o.	urine	21.7 $\pm$ 0.8	3.0 $\pm$ 0.3	0.1 $\pm$ 0.04	24.9 $\pm$ 1.0
CEX	p. o.	urine	26.4 $\pm$ 3.2	34.3 $\pm$ 3.2	9.8 $\pm$ 0.6	70.5 $\pm$ 4.6
AMPC	p. o.	urine	18.4 $\pm$ 3.7	6.2 $\pm$ 0.7	1.7 $\pm$ 0.9	26.2 $\pm$ 4.1

漿>肝≒肺>心≒脾の順で、各臓器とも CEX より低く推移し、肝、肺では CCL に近い濃度を示した。

CFDNの尿中排泄率は45.8%で、CEXの60.1%より低かったが、CFIX:14.8%, CCL:33.3%, AMPC:23.1%と比べると高率であった。胆汁への排泄は0.05%と著しく低かった。

#### 4. イヌ体内動態

CFDNおよび対照剤を20mg/kg 投与した時の成績を Table 4 に示した。Cmax を比較すると、CFDN:40.9 μg/ml で、CFIX:56.9 μg/ml より低かったが、CCL:16.1 μg/ml、CEX:23.5 μg/ml、AMPC:15.5 μg/ml の約1.7~2.5倍ほど高く、 $t_{1/2}$ もCFDN:3.75時間で、CFIX:6.17時間より消失は速かったが、他剤より持続性を示した。Bioavailabilityは70.5%であった。

CFDN経口投与後の尿中排泄率は41.3%でCEX:70.5%より低く、CFIX:23.1%, CCL:24.9%, AMPC:26.2%より高く、CFIX 同様に投与後6~24時間でも高い排泄率を示した。胆汁への移行はウサギの場合と同様に極めて低かった。

#### 5. 用量相関

CFDNをラットに2.5~80mg/kg、ウサギに1.25~20 mg/kg、イヌに2.5~40mg/kg 経口投与時の血漿中濃度を解析して得られた各パラメーターおよび尿中排泄率を Table 5 に示した。ウサギおよびイヌでの Cmax は投与量に比例して増加したが、ラットでは40および80mg/kg 投与時での Cmax は20mg/kg 投与時のそれぞれ約1.3倍および2.3倍の増加にすぎなかった。AUCはいずれの動物においても投与量にほぼ比例して増加し、 $t_{1/2}$ はラットを除きほぼ一定の値が得られた。尿中排泄率は、ラット:13.1~17.6%、ウサギ:42.5~46.6%、イヌ:41.3~52.0%となり、各投与量でほぼ一定であった。

#### 6. 幼若動物における体内動態

幼若ラットおよびイヌでの血漿中濃度を成熟動物と比較して Fig.1に、その時の薬動学的パラメータを Table 6 に示した。4日、21日および6週齢ラットにCFDNを100mg/kg 経口投与時の Cmax はそれぞれ、23.3 μg/ml、3.64 μg/ml、5.40 μg/ml で、4日齢ラットで著しく高値を示し、 $t_{1/2}$ は6週齢で1.90時間に対し、4

Table 5. Dose-proportionality of CFDN in rats, rabbits and dogs after oral doses

Animal	Dose (mg/kg)	Pharmacokinetic parameters			Urinary excretion 0~24h (% of dose)
		Cmax (μg/ml)	$t_{1/2}$ (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/ml)	
Rat (n=7~10)	2.5	0.43	1.13	1.12	15.7±1.5
	5	0.61	1.48	1.84	13.1±1.4
	10	1.13	1.30	3.12	17.6±1.8
	20	2.00	1.68	6.79	15.5±0.9
	40	2.55	2.19	12.44	16.2±1.2
	80	4.66	2.40	21.67	14.6±1.1
Rabbit (n=5)	1.25	0.25±0.06	1.59±0.22	0.78± 0.23	46.2±4.1
	2.5	0.61±0.09	1.25±0.09	1.84± 0.32	43.3±6.2
	5	1.29±0.14	1.16±0.14	3.83± 0.21	42.5±3.2
	10	1.86±0.25	1.43±0.14	6.30± 0.57	46.6±5.7
	20	5.28±0.19	1.11±0.07	14.50± 0.59	45.8±3.2
Dog (n=5)	2.5	7.93±0.42	4.95±0.68	68.9± 8.2	43.8±2.9
	5	15.1±0.25	3.31±0.19	131.7± 6.0	44.4±2.3
	10	28.8±2.90	3.81±0.09	272.7± 21.7	51.8±3.4
	20	40.9±2.55	3.75±0.06	403.4± 16.3	41.3±3.9
	40	93.6±11.8	3.97±0.15	1032.1±187.5	52.0±5.5

Mean ± SE



日齢では3.78時間, 21日齢では2.91時間と, 幼若ラットで持続的となり, AUCも顕著に増加した。3週齢幼若犬雌雄各3例に, CFDNを20mg/kg経口投与後のCmaxは32.5 $\mu$ g/mlで, 成犬の47.5 $\mu$ g/mlより低く, 各測定時点とも成犬より低く推移したが,  $t_{1/2}$ は4.15時間で成犬の4.06時間と同程度となった。

#### 7. 消化管内動態

ラット消化管を用い, *in situ* loop法により吸収部位を調べた成績をTable 7に示した。CFDNを各消化管loopに注入後3時間までの尿中排泄率は, 胃: 0.4%, 小

腸上部: 7.8%, 中部: 20.7%, 下部: 5.0%, 大腸: 7.6%であり, 主として小腸中部で吸収されたが大腸でも小腸上部とほぼ同程度に吸収され, 胃からはほとんど吸収されなかった。CFDNを小腸中部に注入後, 経時的に残存濃度を測定したときの消失速度は4.6時間であった。

CFDNの37°Cにおける消化管内容物中での安定性をFig 2に示した。胃, 小腸内容物中では6時間後でも80%以上が残存し, 比較的安定であったが, 盲腸および大腸での残存率はそれぞれ73%, 35%であり本剤は不安定であった。

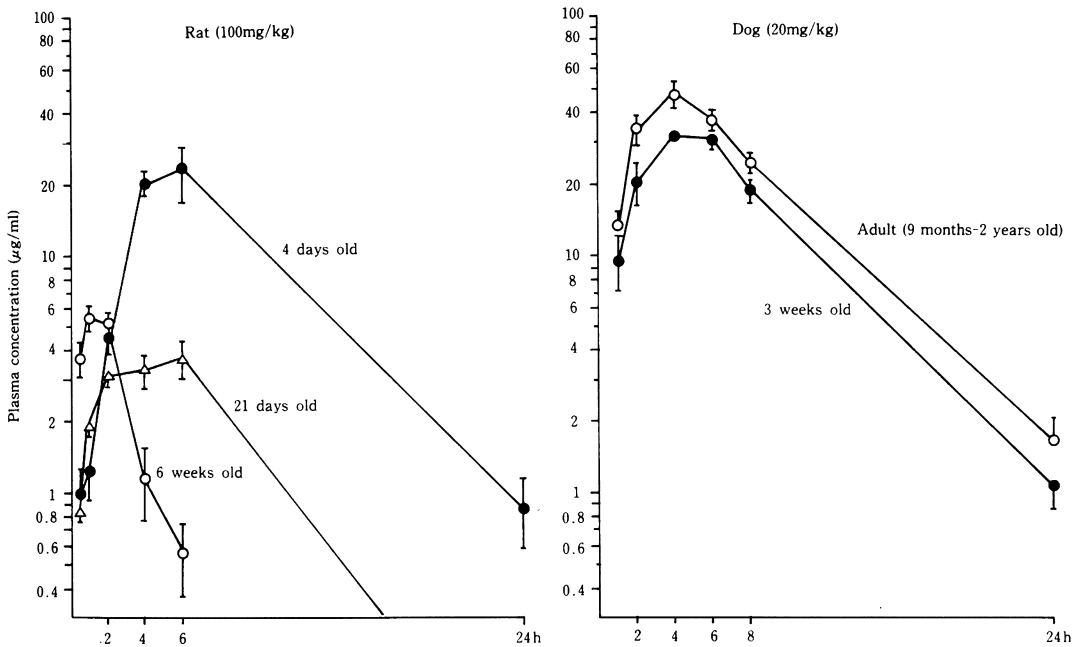


Fig. 1. Mean ( $\pm$ SE) plasma levels of CFDN in rats and dogs of various ages after oral dose.

Table 6. Pharmacokinetic parameters of CFDN in rats and dogs of various ages after oral dose

Animal	Dose (mg/kg)	Age	n	Cmax ( $\mu$ g/ml)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu$ g·h/ml)
Rat	100	4 days	4	23.3	6.0	3.78	294.4
		21 days	4	3.64	6.0	2.91	50.1
		6 weeks	4	5.40	1.0	1.90	17.9
Dog	20	3 weeks	6	32.5 $\pm$ 1.61	5.0 $\pm$ 0.5	4.15 $\pm$ 0.16	347.2 $\pm$ 23.0
		Adult (9 months-2 years)	5	47.5 $\pm$ 5.38	4.0 $\pm$ 0.0	4.06 $\pm$ 0.31	482.2 $\pm$ 41.9

Mean  $\pm$  SE

## 8. 活性代謝物の検索

ラット、ウサギ、イヌに CFDN を 20mg/kg 経口投与後の血漿、尿、胆汁検体の TLC-bioautography を Fig.3 に、ヒトに CFDN を 100mg 経口投与後の血漿、尿検体のそれを Fig.4 に示した。いずれの検体にも未変化体である CFDN の阻止帯のみが検出され、抗菌活性を示す代謝物は認めなかった。

## 9. 血清(血漿)蛋白結合率

Table 8 に *in vitro* および *in vivo* での CFDN の遠心限外濾過法による血清(血漿)蛋白結合率を示した。*In vitro* において CFDN (30 $\mu$ g/ml) は各動物血清に対し

CFIX とほぼ同程度に結合し、結合率はヒト:73.1%, イヌ:92.8%, ウサギ:60.2%, ラット:89.6%, マウス:76.8%, 4% HSA:76.8% で、いずれの動物種でも CCL, CEX および AMPC より高い値となった。

*In vivo* での結合率を測定するため、CFDN をヒトに 100 および 200mg 経口投与時の血漿検体について検討した。投与後 2, 4, 6 時間の血漿での結合率は 74.6~79.6% を示し、*in vitro* での結合率とほぼ同様の結果が得られた。

## 10. 体液中安定性

CFDN の 37°C における血漿、臓器ホモジネートおよび人工胃液、腸液中での安定性を Table 9 に示した。CFDN はラット血漿、肝ホモジネートおよび人工胃液、人工腸液中では 4 時間後でも 80% 以上の残存率を示し、安定であったが、ラット腎および肺ホモジネート中での残存率はそれぞれ 52%, 68% でやや不安定であった。同時に検討した CCL は、著しく不安定で、4 時間後の血漿および臓器ホモジネート中での残存率は 40% 以下であった。

## III. 考 察

CFDN の体内動態について、マウス、ラット、ウサギおよびイヌを用い CFIX, CCL, CEX および AMPC を対照剤として比較検討した。

CFDN を 20mg/kg 経口投与後の血中濃度の  $C_{max}$  ( $\mu$ g/ml) はマウス:1.59, ラット:2.00, ウサギ:5.28, イヌ:40.9, AUC ( $\mu$ g $\cdot$ h/ml) は同様に 2.3, 6.8, 14.5, 403.4 で動物種により大きな差異が認められ、大動物ほど増大した。静脈内投与時の AUC 比から求めた経口吸収率は、マウス:13.1%, ラット:17.0%, ウサギ:42.2%, イヌ:70.5% であり、これらの成績から本剤の吸収率は大動物ほど良好となることが明らかになった。 $T_{1/2}$  (時間) は、マウス:0.39, ラット:1.68, ウサギ:1.11, イヌ:3.75 であった。他剤と比較すると、CFDN のラットにおける  $C_{max}$  は対照剤の約 1/3~1/4, AUC は約 1/2~1/5 で最も低く、消失は CFIX に次いで遅かった。ウサギでの  $C_{max}$  は CCL および CEX より低かったが、CFIX, AMPC より約 1.5~3 倍高く、イヌにおいては、CFIX に次いで高い  $C_{max}$  と持続性を示した。

CFDN は主として尿に排泄され、胆汁への排泄は極めて少なく、腎排泄型であった。各動物での尿中排泄率は、マウス:9.8%, ラット:15.5%, ウサギ:45.8%, イヌ:41.3% で、血中濃度と同様に大動物で高い排泄率を示した。ヒトに経口投与した時の尿中排泄率は約 30%<sup>4)</sup> であり、ヒト経口吸収性はラットとウサギ、イヌの間であつ

Table 7. Absorption site of CFDN in gastrointestinal (GI) tracts of rats

GI tract	Mean urinary recovery* (% of dose)
Stomach	0.4 $\pm$ 0.1
Small intestine upper	7.8 $\pm$ 1.6
Small intestine middle	20.7 $\pm$ 2.4
Small intestine lower	5.0 $\pm$ 1.2
Large intestine	7.6 $\pm$ 1.6

Mean $\pm$ SE (n=6)

\* Urine was collected for 3 h after injection of CFDN (5mg/1 ml/GI tract).

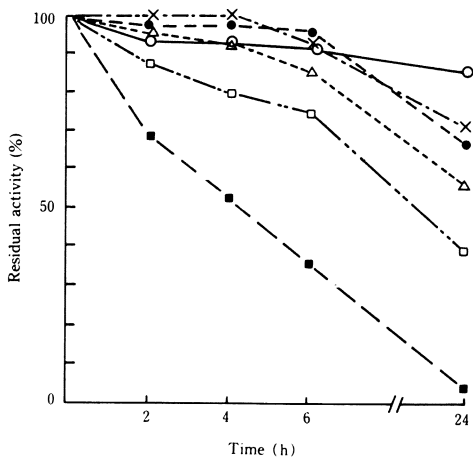


Fig. 2. Stability of CFDN in gastro-intestinal contents of rats.

× stomach ○ intestine (upper) ● intestine (middle)  
 Δ intestine (lower) □ caecum ■ large intestine

た。

本剤の腎排泄機作について<sup>6)</sup>、ウサギおよびイヌで検討したが、ウサギでは糸球体濾過と尿細管分泌により、イヌでは主として糸球体濾過により排泄され、先に報告した CFIX<sup>7)</sup>と比較すると、本剤は、ウサギで尿細管分泌の寄与が多いこと、イヌで尿細管再吸収が認められないことがあげられる。ヒトを含め各動物での血中半減期を CFIX と比較すると、いずれの動物でも CFIX の方が持続的であり、血清蛋白結合率が両剤間で同程度であることから、消失速度の相異は腎排泄機作の相違に依るとこ

ろが大きいと考えられた。

CFDNの主要臓器内濃度をラットおよびウサギに経口投与して調べた。両動物で腎のみが血中濃度より高く推移し、以下、肝≒肺>心≒脾の順となった。本剤の臓器内濃度は対照剤と比べ、同等～低く推移したが、それは吸収が低く血中濃度が増加しないこと、血清蛋白結合率が CCL, CEX より高いことによるものと考えられた。

CFDNの用量相関性をラット、ウサギ、イヌで検討した結果、AUC は投与量に比例して増加し、尿中排泄率はほぼ一定の値を示すことから、経口吸収性は用量にほぼ

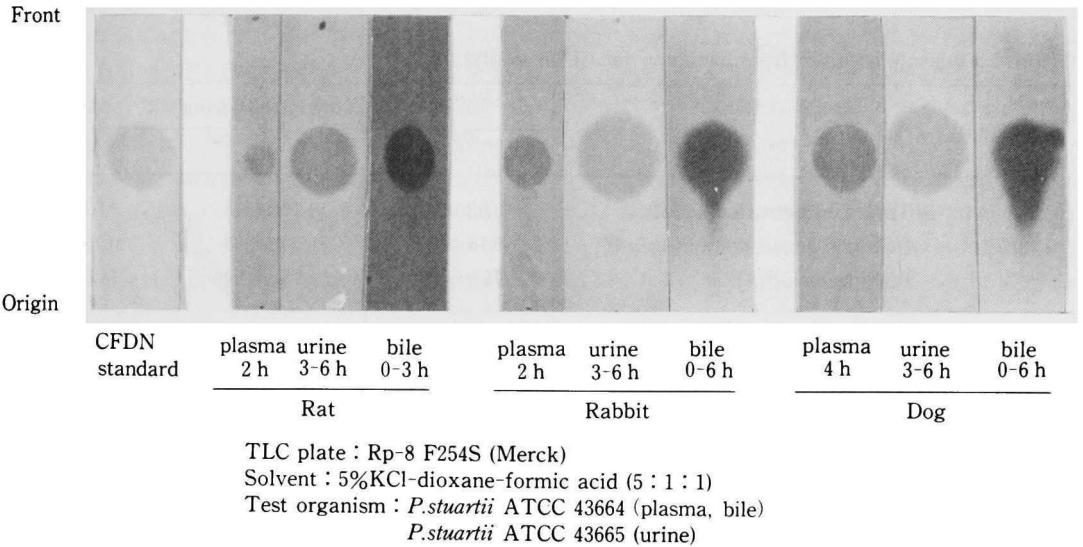
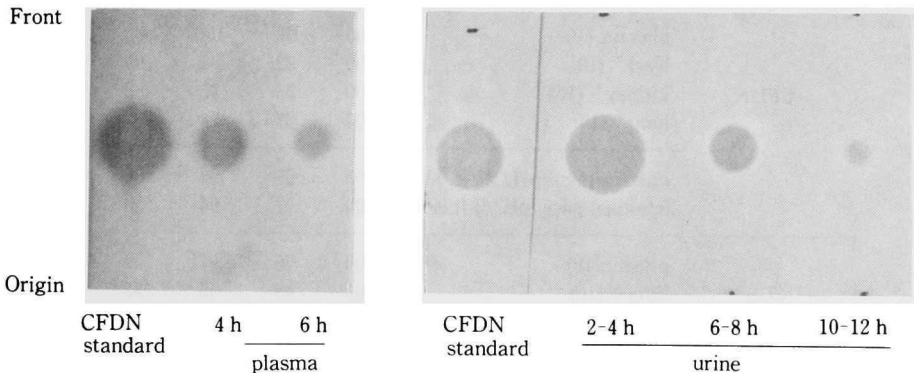


Fig. 3. TLC-bioautograms of plasma, urine and bile samples of rats, rabbits and dogs after oral dose of CFDN at 20 mg/kg.



The same conditions as in Fig. 3

Fig. 4. TLC-bioautograms of plasma and urine of human after oral dose of CFDN at 100 mg.

Table 8 . Serum(plasma) protein binding of CFDN

(1) *In vitro*

Antibiotic*	Binding (%)					
	Human	Dog	Rabbit	Rat	Mouse	4% HSA
CFDN	73.1±2.2	92.8±0.2	60.2±1.6	89.6±0.6	76.8±0.9	76.8±0.4
CFIX	70.2±0.4	92.8±0.8	51.9±2.7	85.8±1.0	72.5±3.1	81.5±1.0
CCL	39.7±0.3	21.7±2.3	23.1±2.1	43.8±2.3	37.8±1.7	33.2±2.5
CEX	28.0±3.4	17.8±4.1	5.7±1.0	17.2±1.0	8.0±2.3	23.0±1.5
AMPC	24.5±1.2	33.6±0.9	20.1±3.3	17.9±2.8	15.8±2.2	10.6±0.5

\* Concentration : 30µg/ml, serum : 90 %

Mean ± SE (n=3~12)

(2) *In vivo* (plasma obtained from human given CFDN orally)

Dose(mg)		Time after dosing (h)		
		2	4	6
100	Total concentration(µg/ml)	0.63±0.11	1.10±0.13	0.63±0.07
	Unbound concentration(µg/ml)	0.16±0.03	0.24±0.03	0.16±0.02
	Binding ratio(%)	75.3±1.5	78.6±0.90	74.6±2.4
200	Total concentration(µg/ml)	0.97±0.15	1.59±0.21	1.02±0.20
	Unbound concentration(µg/ml)	0.20±0.03	0.33±0.05	0.23±0.04
	Binding ratio(%)	78.9±1.6	79.6±1.1	77.1±1.7

Mean ± SE (n=6)

Table 9 . Stability of CFDN in rat plasma, tissue homogenates and artificial digestive juice at 37°C

Antibiotic	Specimen ( ) : Conc.(µg/ml)	Residual activity(%)			
		0	1	2	4h
CFDN	plasma (10)	100	92	100	99
	liver* (10)	100	82	84	90
	kidney* (10)	100	85	76	52
	lung* (10)	100	87	78	68
	gastric juice (pH1.2) (1,000)	100	97	96	80
	intestinal juice (pH7.5) (1,000)	100	97	96	83
CCL	plasma(10)	100	76	57	29
	liver* (10)	100	48	45	38
	kidney* (10)	100	71	52	34
	lung* (10)	100	66	44	22

\* 30% homogenate

比例するものと考えられた。

幼若動物と成熟動物での本剤の血中濃度をラットおよびイヌで検討した。ラットでは幼若動物（4および21日齢）ほど血中濃度の持続化が認められた。イヌでの血中濃度は幼若犬（3週齢）で低く推移し、血中半減期は同様であった。一般に幼若動物では、腎機能が未発達であり、細胞外液量は成熟動物より多く、分布容量が大きくなることが知られている<sup>8-10</sup>。幼若ラットでの本剤の持続化は、本剤が腎排泄型であることから、腎排泄速度が関与しているものと考えられた。幼若犬での血中濃度の低下の要因は明確ではないが、細胞外液量の増加によるものと推測された。

CFDNはCFIXおよびCEXと同様に主として小腸中部で吸収され、消化管下部でも吸収された。小腸中部を用い吸収速度を測定した結果、CFDNは半減期4.6時間で消失し、CFIX<sup>11)</sup>、CEX<sup>11)</sup>より吸収は遅く、低いbioavailabilityの要因と考えられた。本剤は、人工胃液、腸液、ラット血漿および臓器ホモジネート中でCCLより安定であり、さらに静脈内投与後、高い排泄率を示すことから、本剤は吸収後、生体内ではCCLより安定であると考えられた。

CFDN投与後の血漿および尿検体のbioautogramはヒトを含めいずれの実験動物においてもCFDNに一致する位置にのみ抗菌活性を示す阻止帯を認めることから、他の活性をもつ代謝物は存在しないことが示された。

〔試験期間：1983年9月～1987年12月〕

## 文 献

- 1) 峯 靖弘, 上村利明, 坂本 博, 俵 修一, 波多野和男, 渡辺裕二, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の *in vitro* 抗菌作用に関する研究。Chemotherapy 37 (S-2): 100~121, 1989
- 2) 峯 靖弘, 横田好子, 若井芳美, 上村利明, 俵 修一, 松本 哲, 坂本 博, 波多野和男, 広瀬俊治, 中本昭治, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の実験感染に対する治療効果。Chemotherapy 37 (S-2): 145~153, 1989
- 3) 坂本 博, 広瀬俊治, 波多野和男, 峯 靖弘, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の体液内濃度測定法。Chemotherapy 37 (S-2): 154~164, 1989
- 4) 島田 馨, 穴戸 亮, 角尾道夫: Cefdinir の第 I 相臨床試験。Chemotherapy 37 (S-2): 208~245, 1989
- 5) METZLER C M, FLSRING G K, MCEWEEN A J: A package of computer program for pharmacokinetic modeling. Biometrics.30 (3): 562~563 (1974)
- 6) 坂本 博, 波多野和男, 峯 靖弘: Cefdinir のウサギおよびイヌにおける腎排泄機作。Chemotherapy 37 (S-2): 179~186, 1989
- 7) SAKAMOTO H, HIROSE T, NAKAMOTO S, MINE Y: Mechanism of renal excretion of FK027 in dogs and rabbits. J. Antibiotics 38 (8): 1088~1095, 1985
- 8) 中島光好, 橋本久邦: 4. 動物動態の団体による差。ファルマシアレビュー 8: 37~38, 1982
- 9) SMITH A L, GREENFIELD M D, TOOTHAKER R D: Experimental meningitis in the rat: *Haemophilus influenzae*. Infection 12 (S-1): 11~20 (1984)
- 10) TSUJI A, TERASAKI T, IMAEDA N, NISHIDE K: Effect of extracellular water volume on the distribution kinetics of  $\beta$ -lactam antibiotics as a function of age. J. Pharmacobio. Dyn. 8: 167~174 (1985)
- 11) 坂本 博, 広瀬俊治, 峯 靖弘, 五島嵯智子, 西田実, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン剤, Cefixime (CFIX) の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 33 (S-6): 157~168, 1985

## PHARMACOKINETICS OF CEFDINIR, A NEW ORAL CEPHALOSPORIN, IN EXPERIMENTAL ANIMALS

HIROSHI SAKAMOTO, TOSHIHARU HIROSE\*, SHOJI NAKAMOTO\*

KAZUO HATANO and YASUHIRO MINE

New Drug research Laboratories\* and Product Development Laboratories,

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

2-1-6 Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan

SHOGO KUWAHARA

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University, Tokyo

We studied the pharmacokinetics of cefdinir (CFDN), a new oral cephalosporin, in experimental animals. The oral absorption of CFDN differed among animal species, and the bioavailability was 13.1% in mice, 17.0% in rats, 42.2% in rabbits and 70.5% in dogs. These findings showed that the availability was greater in larger animals.

The peak plasma levels ( $C_{max}$ ) of CFDN after oral dosing with 20 mg/kg were 1.59 in mice, 2.00 in rats, 5.28 in rabbits and 40.9  $\mu\text{g/ml}$  in dogs, and the plasma half-lives were 0.39, 1.68, 1.11 and 3.75 h in these species. In rats, the  $C_{max}$  of CFDN was lowest, compared with that of all the reference drugs: cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cephalexin (CEX) and amoxicillin (AMPC), and was higher than CFIX and AMPC in rabbits. The plasma levels of CFDN in dogs were high and prolonged like CFIX. The tissue levels of CFDN in rats and rabbits after oral dosing were highest in the kidney, followed in descending order by the plasma, liver, lung, heart and spleen. The 24 h urinary excretion rates of CFDN were 9.8% in mice, 15.5% in rats, 45.8% in rabbits and 41.3% in dogs. The biliary excretion rates of the drug were extremely low in rats, rabbits and dogs.

A dose-proportionality study was conducted with oral doses of 2.5 to 80 mg/kg in rats, 1.25 to 20 mg/kg in rabbits and 2.5 to 40 mg/kg in dogs. The AUCs were linearly proportional to the doses and the urinary recovery was almost constant in these species. These findings suggest that the absorption of CFDN was roughly dose-dependent.

The plasma levels of CFDN after oral dosing to 4 and 21 day old rats were higher and more prolonged than those in adult rats. In 3 week old dogs, plasma levels of CFDN were somewhat lower than those in adults. These data seem to be related to renal function and the extracellular water volume in young animals.

CFDN was mainly absorbed from the middle part of the intestine in rats, and the absorption rate was slower than that of CFIX and CEX. It was found that CFDN was inactivated in the lower intestine of rats.

No antimicrobially active metabolites except unchanged CFDN were observed in the plasma, urine or bile samples. The binding of CFDN to serum proteins was 76.8% in mice, 89.6% in rats, 60.2% in rabbits, 92.8% in dogs and 73.1% in man, which was similar to that of CFIX.