

新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinirのウサギおよびイヌにおける腎排泄機作

坂本 博・波多野和男・若井芳美

峯 靖弘

藤沢薬品工業株式会社*：開発研究所

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 cefdinir (CFDN)の腎排泄機作を調べるため、ウサギおよびイヌを用い本剤の血中濃度に及ぼすプロベネシドの影響を検討し、腎クリアランス実験および stop-flow 法を実施した。

ウサギにおいて、CFDN単独投与時の血中半減期は0.25時間であったが、プロベネシド併用時には1.11時間と消失が遅延した。イヌリン・クリアランスに対する非結合型CFDNのクリアランス比は5.48~6.07と高値を示し、尿細管分泌による排泄の寄与が大きかった。Stop-flow 法においてもCFDNの尿細管分泌に基づくピークが認められ、プロベネシド併用によりそのピークは消失するのみで、再吸収による trough を認めないことから、CFDNはウサギでは尿細管分泌によっても排泄されることが明らかになった。

イヌにおいては、CFDN単独投与時の血中半減期：3.51時間に対し、プロベネシド併用時は4.16時間でその影響は小さかった。クリアランス実験からもCFDNは主として糸球体濾過により排泄され、stop-flow pattern ではCFDNの尿細管分泌に基づくピークおよび再吸収による trough は認められなかった。

以上の成績から、CFDNは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、動物種により腎排泄機作が異なることが明らかになった。

Key words : Cefdinir, 腎排泄, ウサギ, イヌ

Cefdinir (CFDN)は *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* を含むグラム陽性菌および主要グラム陰性菌に強い抗菌活性を示す経口セファロスポリン剤である¹⁾。本剤はいずれの実験動物でも主として腎で排泄されるが、bioavailability および血中半減期は種差により異なることが明らかにされている²⁾。

本報では、ウサギおよびイヌを用いてCFDNの腎排泄機作を検討した。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬物

CFDNは当研究所で合成された標準品を用いた。マニトール、イヌリン、クレアチニン、p-アミノ馬尿酸 (PAH)、プロベネシドおよびペントバルビタールは特級品を用いた。

2. 実験動物

雄性日本白色在来種ウサギ (体重2.0~3.5kg) および

雄性ビーグル犬 (体重8.0~13kg) を使用した。いずれも使用前一夜絶食したが、給水は制限しなかった。

3. プロベネシド併用時の血漿中濃度、尿中排泄率
ウサギまたはイヌ各5例にCFDNを20mg/kgの投与量で耳静脈または前肢静脈内に注入し、薬剤投与した側と反対側の耳静脈または前肢静脈より経時的に採血した。また、一定時間に膀胱カニューレで採尿し蓄尿と合した。プロベネシドの影響を検討するために、1週間の休薬期間において、同一個体にプロベネシド30mg/kgをCFDN投与20分前と1.5時間後の2回静脈内注射した。血漿中濃度は各個体毎にウサギでは one-compartment open model, イヌでは two-compartment open model に従って解析し、各パラメーターを算出した。

4. 手術処置

ウサギ：ペントバルビタールの25mg/kgを耳静脈内に注射して麻醉し、左側腹部を切開し、腹膜を損傷することなく左輸尿管を分離し、ポリエチレンチューブをか

ニューレした。被検薬物は耳静脈よりそれぞれ静注および定速注入し、反対側の耳静脈より採血した。

イヌ：ペントバルビタールの30mg/kgを前肢静脈に注射して麻酔し、左側腹部を切開し、腹膜を損傷することなく左輸尿管を分離し、ポリエチレンチューブをカニューレした。両大腿静脈にポリエチレンチューブをカニューレし、一方には、被検薬物を静注および定速注入し、他方から採血した。

5. 腎クリアランス実験

輸尿管カニューレを処置したウサギまたはイヌに耳静脈または左大腿静脈内に priming dose としてイヌリン 40mg/kg, PAH 20mg/kg を投与し、さらに、溶液 I (マニトール: 100g, イヌリン: 1.2g, クレアチニン: 1.7g, NaCl: 9g に蒸留水を加えて全量を1000mlとする) を0.3ml/kg/min で注入した。30分後、CFDN の血漿中濃度を段階的に上げるため、ウサギではCFDNの70.04 $\mu\text{g/ml}$ (溶液 Ia), 140.08 $\mu\text{g/ml}$ (溶液 Ib), 280.17 $\mu\text{g/ml}$ (溶液 Ic) を、それぞれ1.26, 2.52, 5.04mg/kg/hr で、イヌでは同様に4.93 $\mu\text{g/ml}$ (溶液 Ia), 9.86 $\mu\text{g/ml}$ (溶液 Ib), 19.73 $\mu\text{g/ml}$ (溶液 Ic) の溶液を、それぞれ0.089, 0.178, 0.355mg/kg/hr で注入した。各注入液に切り換える場合、速かにCFDNの血漿中濃度が平衡になるように、溶液 I から Ia, Ia から Ib, Ib から Ic に切り換える前に、CFDN をウサギでは0.5, 1.01, 2.01mg/kg, イヌでは0.42, 0.85, 1.69mg/kg を静注した。

6. Stop-flow 実験

輸尿管カニューレを処置したウサギまたはイヌに priming dose として、PAH 20mg/kg, クレアチニン 60mg/kg およびCFDNをウサギでは1.25mg/kg, イヌでは10.26mg/kg 静注し、溶液 II [マニトール: 100g, PAH: 0.5g, クレアチニン: 1.7g, NaCl: 9g, CFDN (ウサギでは84.05mg, イヌでは118.38mg) に蒸留水を加えて全量を1000mlとする] を infusion pump により0.5ml/min/kg で注入した。注入開始1時間後、尿量が3~5 ml/min に安定した後、3分間2回採尿し、同時に採血して free-flow クリアランスを測定した。ついで輸尿管カニューレを止血鉗子ではさみ、尿流を停止させた。5分後にイヌリン50mg/kg を静注し、尿流停止6分後輸尿管カニューレを開放し、尿を約0.5ml ずつポリスピッツに連続的に20~40本採取した。さらに、free-flow クリアランスのためのサンプルを採取した。この後、プロベネシド30mg/kg を静注し、20分後に free-flow クリアランスおよび stop-flow サンプルを同様に採取した。

7. 定量法

(1) CFDN

CFDNは検定菌: *Providencia stuartii* ATCC 43665 および *P. stuartii* ATCC 43664, 培地として Antibiotic medium No 1 (Difco) を用い bioassay (disc-plate) により測定した⁹⁾。

(2) イヌリン

Brown らの方法⁴⁾に準じて測定した。すなわち、血漿または M/15リン酸塩緩衝液 (pH7.0) で10倍に希釈した尿 0.2ml に精製水1.4ml, 10%ZnSO₄0.2ml および0.5N NaOH 0.2ml を加え、20分間室温で放置後、3,000 rpm 10分間遠心した。遠心上清1.0ml に 4 N NaOH 0.25ml を加え、沸騰水浴中で15分間加熱し、室温で冷却後、ジフェニルアミン溶液 (ジフェニルアミン14g を600mlの水酢酸に溶かし、濃塩酸360mlを加えた) 3 ml を加え、さらに沸騰水浴中で25分間加熱し、冷却後、620nm で比色定量した。

(3) PAH

Smith らの方法⁵⁾に準じて測定した。すなわち、血漿または M/15リン酸塩緩衝液 (pH7.0) で10倍に希釈した尿 0.2ml に精製水2.1ml および15%トリクロル酢酸0.6ml を加え、3,000rpm で10分間遠心した。上清2 ml に 1 N HCl 1ml, 0.2%NaNO₂ 75 μl を加え室温で3分間放置し、0.5%スルファミン酸アンモニウム0.25ml を加え、室温で10分間放置した。0.2%津田試薬0.15ml を加えて室温で15分間放置後、555nm で比色定量した。

(4) クレアチニン

ABA-100 (Abbot) を用い、比色定量法で測定した。

(5) Na⁺および K⁺

180-80型偏光ゼーマン原子吸光度計 (日立) を用いて測定した。

II. 実験結果

1. ウサギにおける腎排泄機構

ウサギにCFDNを20mg/kg 単独およびプロベネシドを併用して静注したときの血漿中濃度を Fig.1に、そのときの薬動学的パラメーターを Table 1に示した。単独および併用時に分布容量 (Vc) に変化はみられなかった。血中半減期 ($t_{1/2}$) および血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は単独投与時にそれぞれ0.25時間および33.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, プロベネシド併用時には同様に1.11時間および147.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ となった。CFDNの血漿中濃度はプロベネシドにより著しく持続し、AUCも増加した。併用時の全身クリアランス (Cl_{total}) および腎クリアランス (Cl_{renal}) は単独投与時の約1/5に低下した。尿中排泄は併用投与時に排泄が遅くなったが、投与24時間後までの総排泄率は73.1%で単独時の80.8%よりやや低値を示した (Fig.2)。

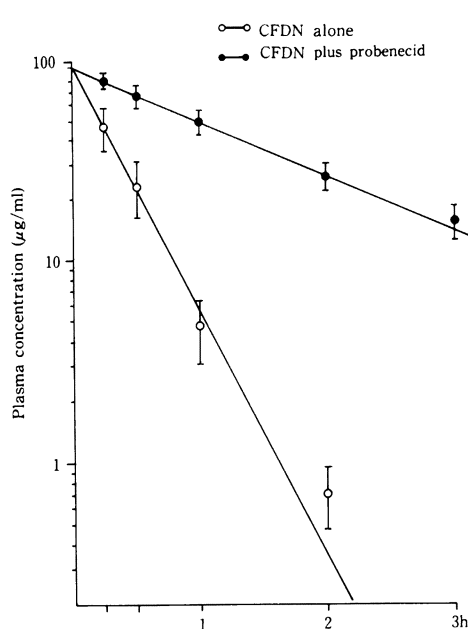


Fig. 1. Plasma levels (Mean ± SE, n=5) of CFDN in rabbits after i.v. administration of CFDN (20mg/kg) with and without probenecid in a cross-over experiment.

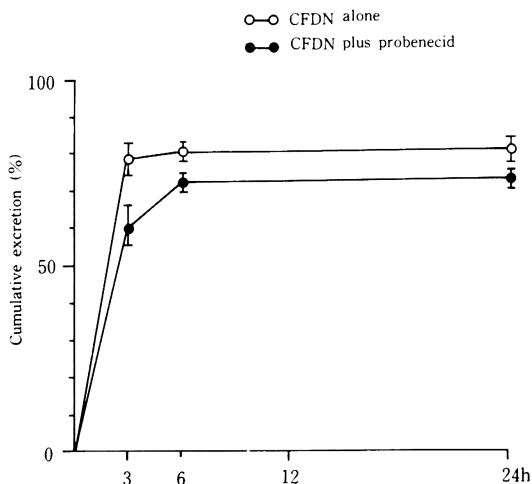


Fig. 2. Cumulative urinary recovery (Mean ± SE, n=5) of CFDN in rabbits after i.v. administration of CFDN (20mg/kg) with and without probenecid.

Table 1. Pharmacokinetic parameters^{a)} of CFDN in rabbits after i.v. administration of CFDN (20mg/kg) with and without probenecid

	Co (µg/ml)	Ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/ml)	Vc (ml/kg)	Cl _{total} (ml/h/kg)	Cl _{renal} (ml/h/kg)
CFDN alone	96.4 ± 21.4	2.91 ± 0.55	0.25 ± 0.05	33.4 ± 8.1	217.7 ± 25.9	621.4 ± 54.4	502.0 ± 44.6
CFDN plus probenecid	92.3 ± 7.4	0.63 ± 0.08	1.11 ± 0.15	147.4 ± 22.9	217.9 ± 7.7	137.9 ± 8.04	101.2 ± 6.99
P value	NS	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	NS	P < 0.001	P < 0.001

^aA one-compartment open model was used to calculate the pharmacokinetic parameters. Mean ± SE (n=5)
NS: Not significant

Table 2. Renal excretion of CFDN in rabbits

Infusion rate of CFDN (mg/kg/h)	Plasma concentration of CFDN (µg/ml)		Urine volume (ml/min)	Inulin clearance C _{IN} (ml/min)	CFDN				Clearance ratio C _{CFDN} /C _{IN}		
	Total	Unbound ^a			Urinary excretion (µg/min)	Glomerular filtration (µg/min)	Glomerular filtration ratio	Clearance, C _{CFDN}		Total	Unbound
								Total	Unbound		
1.26	2.57 ± 0.16	0.71 ± 0.03	1.14 ± 0.07	4.68 ± 0.20	20.5 ± 0.20	3.33 ± 0.24	0.17 ± 0.01	7.86 ± 0.61	28.6 ± 2.43	1.68 ± 0.11	6.07 ± 0.36
2.52	6.07 ± 0.38	1.56 ± 0.07	0.91 ± 0.03	4.73 ± 0.23	38.4 ± 2.96	7.44 ± 0.69	0.21 ± 0.04	6.31 ± 0.27	25.1 ± 2.67	1.35 ± 0.08	5.48 ± 0.73
5.04	14.0 ± 0.57	3.72 ± 0.13	0.76 ± 0.05	3.99 ± 0.26	85.4 ± 6.76	14.7 ± 0.79	0.18 ± 0.02	6.06 ± 0.33	23.4 ± 2.56	1.54 ± 0.08	5.88 ± 0.54
5.04 with probenecid ^b	23.9 ± 1.70	9.96 ± 1.00	0.58 ± 0.05	3.33 ± 0.35	21.7 ± 1.30	31.8 ± 1.89	1.49 ± 0.12	0.93 ± 0.06	2.29 ± 0.23	0.29 ± 0.03	0.70 ± 0.06

^aBinding of CFDN to rabbit plasma was 60.2%.

^bProbenecid (30mg/kg) was injected intravenously.

Mean ± SE (n=3)

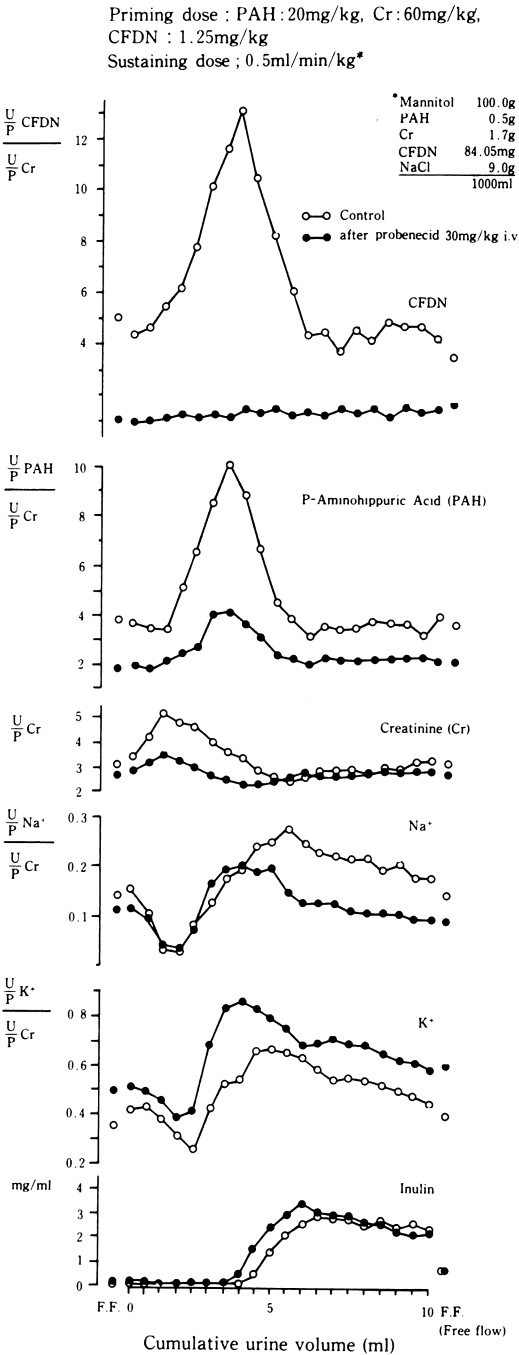


Fig. 3. Stop-flow pattern in rabbit.

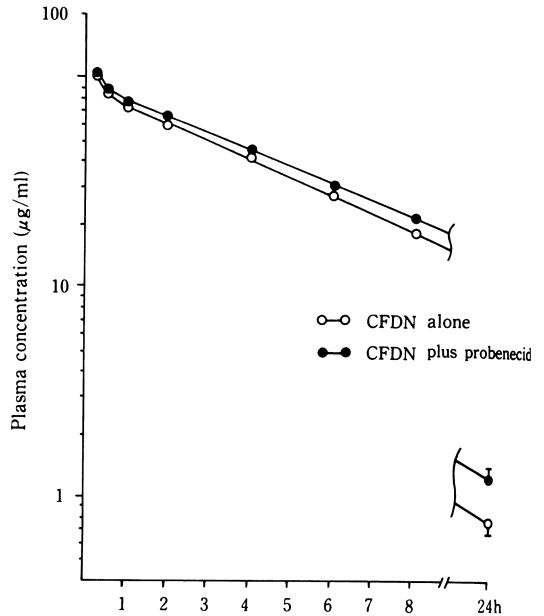


Fig. 4. Plasma levels (Mean \pm SE, n=5) of CFDN in dogs after i.v. administration of CFDN (20mg/kg) with and without probenecid in a cross-over experiment.

腎クリアランス実験の成績を Table 2 に示した。CFDNの血漿中濃度を2.57, 6.07および14.0 μ g/mlと一定にした時の尿中排泄速度はそれぞれ20.5, 38.4, 85.4 μ g/min で血中濃度に比例して増加した。CFDNの糸球体濾過率 (GFR) は0.17~0.21でほぼ一定の値を示した。CFDNの血清蛋白結合率で補正した非結合型CFDNのクリアランスは23.4~28.6ml/minであり、イヌリン・クリアランスに対する比は5.48~6.07と高値となることから、本剤は糸球体濾過と尿細管分泌により排泄され、その比は約1 : 4であり尿細管分泌の比率が高かった。プロベネシドを併用することにより、CFDNの尿中排泄速度は約1/4に低下し、クリアランスも2.29ml/minと単独時の約1/10以下に低下した。このときイヌリン・クリアランスとの比は0.7を示すことから、尿細管による再吸収も示唆された。

Stop-flow pattern を Fig.3に示した。PAHを近位尿細管、Na⁺およびK⁺を遠位尿細管のマーカーとして用い、イヌリンは尿管開放直前に投与し糸球体原尿のマーカーとし、クレアチニン・クリアランス (U/P \cdot Cr)を尿濃縮の指標とした。CFDNはPAHと同様に近位尿細管部位でピークを示し、このピークはプロベネシド併用により消失することから、本剤はプロベネシド感受性の分泌機作により排泄されることが示された。また、プロ

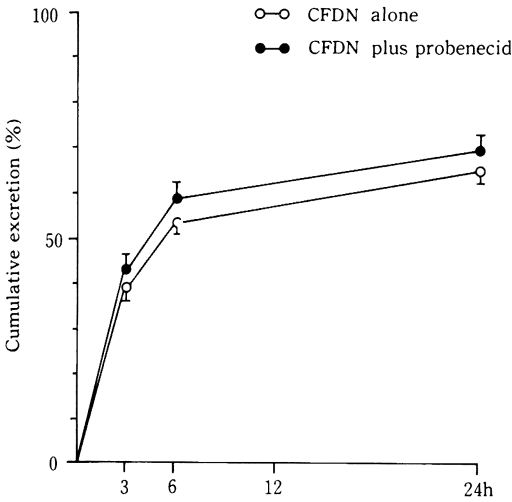


Fig. 5. Cumulative urinary recovery (Mean±SE, n=5) of CFDN in dogs after i.v. administration of CFDN(20mg/kg) with and without probenecid.

ベネシド併用時の再吸収に基づく trough も認められなかった。

2. イヌにおける腎排泄機作

CFDNを20mg/kg 静注後の血漿中濃度をプロベネシド併用群と比較して Fig.4に、血漿中濃度の各パラメーターを Table 3 に示した。CFDN 単独投与群での $t_{1/2}$ は 3.51時間、併用群では4.16時間を示し、併用群で血中濃度の持続化傾向が認められた。腎クリアランス値には有意差が認められないことから、イヌにおいてCFDNの血中濃度に及ぼすプロベネシドの影響は少ないことが示唆された。両群での尿中排泄率も有意差を認めなかった (Fig.5)。

腎クリアランスの成績を Table 4 に示した。CFDNの血漿中濃度が2.78および7.97 μ g/mlの時のイヌリン・クリアランスに対する非結合型CFDNのクリアランス比はそれぞれ1.60および2.01で尿細管分泌の関与が示唆された。しかし、血漿中濃度が17.2 μ g/mlでのイヌリン・クリアランス比は1.01であり、また、プロベネシド併用時においても、その比は1.02で糸球体濾過のみによって排泄されることが示された。

Stop-flow pattern (Fig.6) ではCFDN 単独投与時に尿細管分泌を示すピークおよび再吸収を示す trough も認められず、プロベネシド併用時にも変化を認めなかった。

III. 考 察

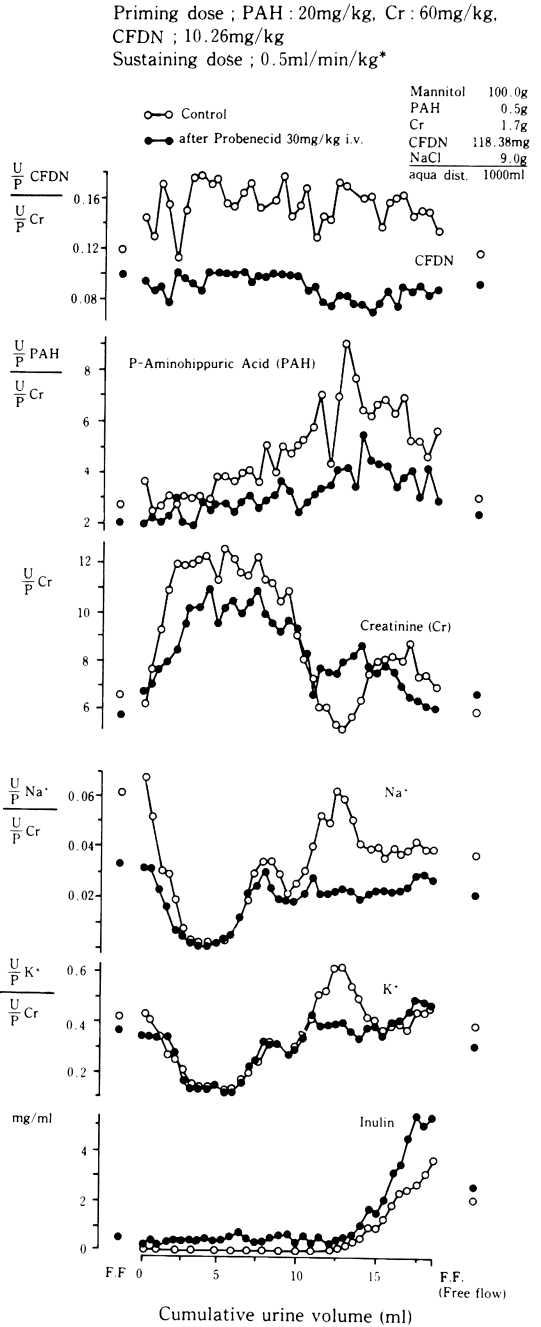


Fig. 6. Stop-flow pattern in dog.

Table 3. Pharmacokinetic parameters^a of CFDN in dogs after i.v. administration of CFDN (20mg/kg) with and without probenecid

	A ($\mu\text{g/ml}$)	α (h^{-1})	B ($\mu\text{g/ml}$)	β (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$\text{Vd}\beta$ (ml/kg)	Cl_{total} (ml/h/kg)	Cl_{renal} (ml/h/kg)
CFDN alone	60.2 \pm 14.7	4.71 \pm 1.28	87.8 \pm 2.48	0.20 \pm 0.00	3.51 \pm 0.08	458.0 \pm 11.0	221.4 \pm 5.9	43.8 \pm 1.0	28.4 \pm 1.3
CFDN plus probenecid	56.0 \pm 10.1	2.96 \pm 0.87	81.6 \pm 6.33	0.17 \pm 0.00	4.16 \pm 0.19	523.0 \pm 11.1	229.9 \pm 11.0	38.3 \pm 0.8	26.6 \pm 1.6
P-value	NS	NS	NS	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05	NS	P < 0.05	NS

^aA two-compartment open model was used to calculate the pharmacokinetic parameters. NS ; Not significant

Mean \pm SE (n=5)

Table 4. Renal excretion of CFDN in dogs

Infusion rate of CFDN (mg/kg/h)	Plasma concentration of CFDN ($\mu\text{g/ml}$)		Urine volume (ml/min)	Inulin clearance C_{IN} (ml/min)	CFDN			Clearance ratio $\text{C}_{\text{CFDN}}/\text{C}_{\text{IN}}$			
	Total	Unbound ^a			urinary excretion ($\mu\text{g/min}$)	glomerular filtration ($\mu\text{g/min}$)	glomerular filtration ratio	Clearance, C_{CFDN}			
			Total	Unbound				Total	Unbound		
0.089	2.78 \pm 0.10	0.10 \pm 0.01	1.92 \pm 0.31	23.9 \pm 2.49	3.47 \pm 0.48	2.41 \pm 0.50	0.69 \pm 0.08	1.24 \pm 0.15	36.2 \pm 3.62	0.06 \pm 0.01	1.60 \pm 0.25
0.178	7.97 \pm 0.23	0.28 \pm 0.03	2.12 \pm 0.34	17.7 \pm 0.71	8.86 \pm 0.56	5.01 \pm 0.63	0.57 \pm 0.07	1.12 \pm 0.07	34.2 \pm 4.84	0.07 \pm 0.00	2.01 \pm 0.40
0.355	17.2 \pm 0.82	0.85 \pm 0.03	2.23 \pm 0.36	25.2 \pm 3.22	19.76 \pm 1.01	21.6 \pm 3.27	1.12 \pm 0.22	1.17 \pm 0.10	23.6 \pm 1.93	0.05 \pm 0.01	1.01 \pm 0.12
0.355 with probenecid ^b	17.0 \pm 0.40	0.96 \pm 0.06	2.25 \pm 0.35	16.8 \pm 1.11	16.38 \pm 0.56	16.4 \pm 1.21	1.00 \pm 0.07	0.97 \pm 0.05	17.0 \pm 1.44	0.06 \pm 0.00	1.02 \pm 0.07

^aBinding of CFDN to dog plasma was 92.8%.

^bProbenecid (30mg/kg) was injected intravenously.

Mean \pm SE (n=3)

CFDNを静脈内投与したときの尿中排泄率は、ウサギで86.0%、イヌで68.1%であり、胆汁中排泄率はともに極めて低いことから、本剤は腎排泄型である²⁾。一方、血中半減期は、ウサギで0.30時間、イヌで3.87時間と著しく異なり、腎排泄機作が異なるものと予測された。ウサギにおいてCFDNの血中半減期はプロベネシド併用時に単独投与時の約4倍延長した。イヌリン・クリアランスに対するCFDN(非結合型)のクリアランス比は5.48~6.07で、尿細管分泌による排泄が糸球体濾過より大きいことを示している。プロベネシド併用時のクリアランス比が0.7となったことから尿細管での再吸収も考えられたが、stop-flow patternでは尿細管分泌に基づくピークのみが確認され、再吸収によるtroughを認めず、その関与は無視できるものと思われた。イヌにおいては、プロベネシド併用時のCFDNの血中半減期は単独投与時の約1.2倍の増加にすぎず、腎クリアランスでも尿細管分泌が認められるものの、その寄与は少なく、さらにstop-flow patternで尿細管分泌に基づくピークおよび再吸収によるtroughを認めないことから、本剤は主として糸球体濾過より排泄されると考えられた。従って、ウサギとイヌでの血中半減期の差は尿細管分泌の多少によるものと考えられ、ウサギではその寄与が大きいため消失が速く、イヌでは血清蛋白結合率も92.8%³⁾と高く、糸球体濾過による排泄が主であるため消失が遅延することが示唆された。先に検討したcefixime⁴⁾の場合と比較すると、ウサギにおいてcefiximeもCFDNと同様に尿細管分泌と糸球体濾過により排泄されるが、非結合型のイヌリン・クリアランス比は1.5~1.8であった。Cefiximeのウサギでの血中半減期は0.6時間とCFDNより長く、尿細管分泌の比率がCFDNで多いことと対応している。イヌにおいて、cefiximeは糸球体濾過により排泄され、尿細管で再吸収されるため血中半減期は6.13時間とCFDNより持続的であり、血清蛋白結合率が両薬剤間で同程度であることから血中半減期の差は尿細管での再吸収の有無によるものと考えられた。

ヒトにおけるCFDNの腎排泄機作については、柴らにより検討され、本剤服用後の血中半減期はプロベネシド併用により2.39時間と単独投与時の1.52時間より延長することから、尿細管分泌の関与が示唆されている⁵⁾。ウサギ、イヌとヒトでの成績を比較すると、プロベネシド併用時の半減期の延長の割合は、ウサギ>ヒト>イヌの順であり、ヒトでの排泄はウサギの場合と類似しているが、尿細管からの分泌は少ないものと考えられる。

Ceftizoxime, latamoxef, cefmenoxime等はウサギでは尿細管分泌と糸球体濾過により排泄され、イヌでは主として糸球体濾過により排泄されると報告されてい

る⁸⁻¹⁰⁾。CFDNの腎排泄機作は上記β-ラクタム剤と同様にウサギでは尿細管分泌の寄与が大きく、イヌでは主として糸球体濾過によって排泄され、動物種により異なることが明らかになった。

(試験期間：1987年12月~1988年6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sporin剤, Cefdinirの*in vitro*抗菌作用に関する研究. *Chemotherapy* 37 (S-2): 100~121, 1989
- 2) 坂本 博, 広瀬俊治, 中本昭治, 波多野和男, 峯 靖弘, 桑原章吾: 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. *Chemotherapy* 37 (S-2): 165~178, 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sporin剤, Cefdinirの体液内濃度測定法. *Chemotherapy* 37 (S-2): 154~164, 1989
- 4) BROWN P, NOLPH K D: Measurement of intrarenal blood flow distribution. *Clin. Chem. Acta* 76: 103~112, 1977
- 5) SMITH H W, FINKELSTEIN N, ANINIUNOSA L, CRAWFORD B, GRAVER M: The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acid in dogs and men. *J. Clin. Invest.* 24: 388, 1945
- 6) 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
- 7) 柴 孝也, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 加地正伸, 堀 誠治, 吉田正樹, 宮原 正, 上田 泰: Cefdinirにかんする臨床的研究. *Chemotherapy* 37 (S-2): 345~352, 1989
- 8) 村川武雄, 中本昭治, 西田 実: Ceftizoximeの実験動物における腎排泄機作について. *Jap. J. Antibiotics* 33: (6) 679~684, 1980
- 9) SHIMADA J, YAMAJI T, MIYAHARA T, UEDA Y, KAWABATA T, SUGENO K, YASHIDA T, NAKAMURA M: Renal disposition of moxalactam in experimental animals as revealed by stop-flow analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 8~14, 1983
- 10) YAMAZAKI I, SHIRAKAWA Y, FUGONO T: Comparison of the renal excretory mechanism of cefmenoxime and other cephalosporins. Effects of para-amino-hippurate on renal clearance and intrarenal distribution of cephalosporins in rabbits. *J. Antibiotics*. 34: 1476~1485, 1981

MECHANISM OF RENAL EXCRETION OF CEFDINIR, A NEW ORAL CEPHALOSPORIN, IN RABBITS AND DOGS

HIROSHI SAKAMOTO, KAZUO HATANO, YOSHIMI WAKAI and YASUHIRO MINE

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 investigated the mechanism of renal excretion of cefdinir (CFDN), a new oral cephalosporin antibiotic, in rabbits and dogs by studying the effect of probenecid on plasma CFDN levels and by the renal clearance and stop-flow method.

In rabbits, the terminal phase half-life of CFDN after i.v. dosing alone was 0.25 h, but the combination of i.v. probenecid significantly extended the half-life to 1.11 h. The ratio of the unbound CFDN clearance to inulin clearance ranged from 5.48 to 6.07. When probenecid was given at the same time, the ratio decreased. In the stop-flow study, a tubular secretory peak of CFDN was observed; this peak disappeared in combination with probenecid. These findings indicated that CFDN was excreted by glomerular filtration and tubular secretion in rabbits.

In dogs, the plasma half-lives of CFDN given alone and in combination with probenecid were 3.51 h and 4.16 h, respectively. Probenecid caused little change in the half-life and clearance ratio of CFDN, and had no effect on its stop-flow pattern. Hence tubular secretion contributes little to the excretion of CFDN, which is mainly by glomerular filtration.

No specific trough, indicating a reabsorption from the tubules, was observed in either animal species. These results show that the renal excretion of CFDN differs among animal species.