

Cefclidinの各種動物における体内動態

森山めぐみ, 渡辺直彰, 豊澤逸生, 杉原芳樹, 勝 謙政, 紀藤恭輔

エーザイ株式会社 筑波研究所*

Cefclidin (CFCL) をマウス, ラット, イヌおよびサルに20 mg/kg静脈内投与した時の血漿中濃度推移, 各種臓器への分布, 尿中と胆汁中への排泄について検討した。対照にはceftazidime (CAZ) を用いて比較した。

CFCLを静脈内投与した時の血漿中濃度時間曲線下面積(AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)は, マウス, 17.7; ラット, 38.1; イヌ, 93.6; サル, 99.3 の順に増大した。血漿中からの β 相の消失半減期は, マウス, 14分; ラット, 19分; イヌ, 49分; サル, 63分の順に延長した。この傾向はCAZと同様であった。

CFCLはマウス, ラットにおいて投与後速やかに各臓器に分布し, その濃度は腎臓>血漿>肺>脾臓=肝臓の順であった。

静脈内投与されたCFCLの大部分は尿中に排泄され, マウスでは投与後6時間までに投与量の95.4%, ラット, イヌ, サルでは投与後24時間までにそれぞれ93.3%, 96.2%, 76.0%が排泄された。またラット胆汁中へのCFCLの排泄率は投与後6時間で投与量の0.09%と極めて低値を示した。

イヌにおけるCFCL単独投与群とプロベネシッド併用群の血漿中濃度と尿中排泄率の比較では両者間に差は認められなかった。

ラットおよびイヌの尿試料についてTLC-bioautographyにより活性代謝物の検討を行ったが, 抗菌活性を有する代謝物は認められなかった。

限外濾過法により測定したヒト, サル, イヌ, ラットおよびマウスの血清に対するCFCLの蛋白結合率はCAZと同様にいずれも低く, それぞれ9.8%, 13.0%, 16.5%, 5.0%および5.3%であった。

Key words : Cefclidin, 体内動態, マウス, ラット, イヌ, サル

Cefclidin(CFCL)はエーザイ株式会社において開発された新規セフェム系注射用抗生物質で, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し, 特に緑膿菌に対して強い活性を示すことが明らかとなっている¹⁻³⁾。

本報ではCFCLを投与した時の各種動物の体内動態を調べるために, マウス, ラット, イヌおよびサルを使用して, 血漿中濃度推移, 各種臓器への分布, 尿中と胆汁中への排泄について検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

CFCLはエーザイ(株)で合成したものを, ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ)は市販品またはエーザイ化学(株)で合成したものを使用した。塩酸ケタミン(三共), probenecid (Sigma)は市販品を使用した。

2. 実験動物

ICR系マウス(雄性, 4週齢, 体重19~26g, 日本チャールスリバーより購入), SD系ラット(雄性, 7~8週齢, 体重190~330g, 日本チャールスリバーより購入), ビーグル犬(雄性, 体重10.0~19.0 kg, (株)CSKリサーチパークより購入), カニクイザル(雌性, 体重2.55~3.45 kg, マレーシア産)を使用した。

飼育は, 室温 $23\pm1^{\circ}\text{C}$, 湿度 $55\pm5\%$, 明暗サイクル12時間の環境下で行った。動物は実験前夜から絶食とし, 水は自由摂取させて飼育した。

3. 薬剤投与

薬剤は注射用生理食塩水に溶解し, マウスには2 mg/mlの溶液を0.1 ml/10 g体重の割合で, ラットには20 mg/mlの溶液を0.1 ml/100g体重の割合で, 尾静脈内投与した。イヌおよびサルには40 mg/mlの溶液を0.5 ml/kg体重の割合で, それぞれ前肢橈側皮静脈

および前肢上腕静脈より投与した。投与量はいずれも20mg/kgとした。

4. 採血

マウスは一群4匹を採血時間毎に用意し、エーテル麻酔下に腋下動脈および静脈を切断し採血した。ラットは一群4匹を採血時間毎に用意し、エーテル麻酔下で開腹し、腹部大動脈より採血した。イヌは一群3匹を用い、投与と反対側の前肢橈側皮静脈から経時的に採血した。サルはCFCLでは一群3匹を、CAZでは一群2匹を用い、ケタミン麻酔下で投与と反対側の前肢上腕静脈から経時的に採血した。採血はすべてヘパリン処理した注射器で行った。血液は採取後、直ちに冷却下で遠心分離(2000 g, 15分, 4℃)して血漿を分取し、bioassay用試料とした。血漿試料は、濃度測定まで-20℃で凍結保存した。

5. 臓器内濃度

臓器内濃度はマウス、ラットを用いて検討した。マウス、ラットは採血後、肺、肝、脾、腎を摘出し、各臓器を生理食塩水で洗浄脱湿した後、臓器重量の4倍量(v/w)の1/15Mリン酸緩衝液(pH 6.0)を加えて、氷冷下でホモジナイザーにより20%ホモジェネートを調製した。冷却下で遠心分離(2000 g, 15分, 4℃)後、上清をbioassay用試料とし、濃度測定時まで-20℃で凍結保存した。

6. 尿中排泄

マウスは一群4匹を用い、それぞれ個別の代謝ケージに入れ、薬剤投与後0~1, 1~2, 2~6時間に採尿した。ラットは一群4匹を用い、個別の代謝ケージに入れ、薬剤投与後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~24時間に採尿した。各々の採尿時には、採尿後代謝ケージ内を1/15Mリン酸緩衝液(pH 6.0)にて洗浄し、その洗浄液もあわせて尿試料とした。

イヌは一群4匹を用い、膀胱に採尿カテーテル(テルモ、サフィード シリコーンバルーンカテーテル, Fr. 8)を装着した後イヌ用架台に入れ、薬剤投与後0~2, 2~4時間に採尿した。その後バルーンカテーテルを外し、4~6, 6~8時間にはカテーテル(アトム(株)、アトム栄養カテーテル, 6Fr)で膀胱から採尿した。その後イヌを個別の代謝ケージに入れ、8~24時間はケージ内の自然排泄尿を採取した。8時間までの各採尿時には、採尿後生理食塩水(5ml)を膀胱内に注入して膀胱内を洗浄し、その洗浄液もあわせて尿試料とした。

サルは、CFCLでは一群3匹を、CAZでは一群2匹を用い、個別の代謝ケージに入れ、薬剤投与後0~3, 3~6, 6~12, 12~24時間にケージ内の自然排泄尿を採取した。

7. 胆汁中排泄

ラットは一群4匹を用い、エーテル麻酔下で開腹し、総胆管にポリエチレンチューブ(Clay Adams, PE 20)を挿入し、腹壁を縫合した後、ボールマンケージに保定した。覚醒後に薬剤を投与し、0~6時間の胆汁を採取した。

8. プロベネシッドの影響

プロベネシッド併用時の血漿中濃度および尿中排泄への影響をイヌ4匹を用いてクロスオーバー法にて検討した。プロベネシッドは、少量の1N NaOHにより溶解して調製した(60 mg/ml, pH7~8)。プロベネシッドはCFCLの投与30分前に、投与量 30 mg/kg(体重1kg 当たり0.5 ml)で静脈内投与した。

9. 薬剤濃度測定法

1) 微生物学的定量法

試料中の薬剤濃度は、ペーパー・ディスク法によるbioassay法で測定した。CFCLおよびCAZは *Escherichia coli* E01174を検定菌とし、Brain heart infusion agar (BHIA, Difco)を培地として測定した。標準溶液は血漿試料については同一動物種の血漿で希釈した薬剤溶液を、臓器抽出液、尿および胆汁では1/15Mリン酸緩衝液(pH 6.0)で希釈した薬剤溶液を用いた。

2) HPLC法

蛋白結合率測定のためのHPLC条件は以下に示す通りである。

カラム: YMC-Pack ODS-A, A-302 150×

4.6 mm I.D. (YMC)

移動相: 0.1% 酢酸アンモニウム水溶液/メタノール

(CFCL;90/10, CAZ;85/15)

カラム温度: 30℃

検出波長: 299 nm

流速: 1.0 ml/min

注入量: 20 μ l

10. 活性代謝物の検索

薄層クロマト法(TLC-bioautography)により、CFCL投与後の試料中の抗菌活性を持つ代謝物の検索を行った。TLC-plateは Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck)を用い、展開溶媒はアセトニトリル:水:酢酸(100:50:1)を用いた。Bioautogramの試験菌は *E. coli* E01174で、培地はBHIAを用いた。

11. 血清蛋白結合率

マウス、ラット、イヌ、サルおよびヒト血清 9容に薬剤 1容を加え、37℃で1時間インキュベート後、YMBメンブラン(MPS-1, アミコン)を用いて、冷却下で遠心(1000 g, 15分, 4℃)し、得られた濾液中薬

剤濃度をHPLCにて測定した。

12. 薬動学的解析

血漿中濃度の推移は 2-compartment modelに帰帰し、非線形回帰プログラムのMULTI[®]を用いて解析した。

II. 結 果

1. 血漿中濃度

CFCLおよびCAZをマウス、ラット、イヌおよびサルに20 mg/kg静脈内投与した時の血漿中濃度推移をFig.1に、それらの速度論的パラメーターをTable 1に示した。

CFCL投与後の血漿中濃度推移はマウス、ラット、イヌおよびサルの順に半減期 ($t_{1/2\beta}$) が延長し、マウスで14分、ラットで19分、イヌで49分およびサルで63分であった。また、血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)はマウス、ラット、イヌおよびサルでそれぞれ17.7, 38.1, 93.6, 99.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。CFCLの定常状態分布容積(Vss)は、いずれの動物においても200~300 ml/kgの値を示した。全身クリアランス(CL)は、マウスで1129, ラットで525, イヌで218, サルで202ml/h/kgの値を示した。これら、血漿中濃度推移および速度論的パラメーターの結果をCFCLとCAZと比較すると、マウスのパラメーター(Vc, Vss, AUC, CL)にやや違いが見られるものの、その他の動物種では、両薬剤はほとんど類似した値を示した。

2. 臓器内濃度

CFCLおよびCAZのマウスおよびラットにおける臓器内濃度推移をTable 2に示した。CFCLの濃度はマウス、ラットいずれにおいても腎臓で最も高く、次いで血漿、肺の順であった。肝臓および脾臓への移行性は低く、血漿中濃度の約1/10の濃度であった。CAZはCFCLとほぼ同様の移行性を示したが、肝臓中濃度がやや高かった。

3. 尿中排泄率

CFCLおよびCAZをマウス、ラット、イヌおよびサルに20 mg/kg静脈内投与した時の尿中排泄率をTable 3に示した。いずれの動物種においてもCFCLは投与後速やかに尿中へ排泄率され、マウスは投与後6時間で95.4%, ラット、イヌは投与後24時間でそれぞれ93.3%, 96.2%が排泄された。CAZも同様に高い排泄率を示した。一方CFCLのサルにおける排泄率は投与後24時間で76.0%とやや低かった。

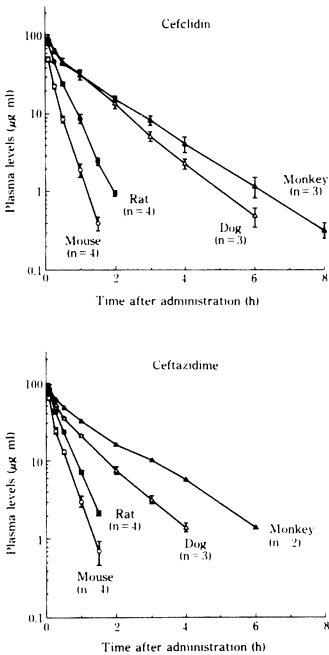


Fig. 1. Plasma levels of cefclidin and ceftazidime in animals after a single intravenous administration (20mg/kg).

Table 1. Pharmacokinetic parameters of cefclidin and ceftazidime in animals after a single intravenous administration (20mg/kg)

Animal	Antibiotic	Number of animal	Pharmacokinetic parameter ^a					
			T _{1/2α} (min)	T _{1/2β} (min)	V _c (ml/kg)	V _{ss} (ml/kg)	AUC (μg·h/ml)	CL (ml/h/kg)
Mouse	Cefclidin	4	4.3	13.6	231.2	300.8	17.7	1129.1
	Ceftazidime	4	1.0	14.6	29.1	118.8	33.4	598.1
Rat	Cefclidin	4	5.2	19.0	180.9	218.1	38.1	525.2
	Ceftazidime	4	1.2	17.5	62.0	179.8	38.8	515.2
Dog	Cefclidin	3	4.7±0.8	48.6±1.2	136.2±12.8	232.9±13.6	93.6±9.5	217.8±20.1
	Ceftazidime	3	8.0±3.3	47.5±3.9	178.0±44.8	305.9±39.5	64.1±5.1	227.9±6.9
Monkey	Cefclidin	3	8.2±1.9	63.0±3.6	192.6±27.2	277.5±19.4	99.3±4.6	202.2±9.2
	Ceftazidime	2	8.4	67.6	176.6	287.6	104.5	191.4

^a: Data for mouse and rat are calculated from mean plasma concentrations.
Data for other animals are mean±SEM values from the two-compartment model analysis for individual animals.

Table 2. Tissue levels of cefclidin and ceftazidime in animals after a single intravenous administraiton (20mg/kg)

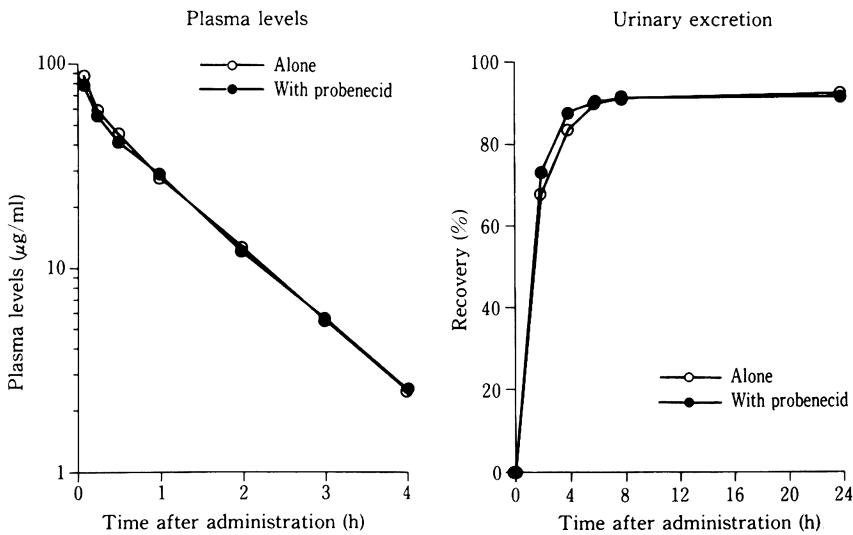
Mouse

Antibiotic	Tissue	Tissue levels ($\mu\text{g/ml}$ or g), Meam $\pm$ SEM, n=4					
		0.0833h	0.25h	0.5h	1h	1.5h	2h
Cefclidin	Plasma	51.1 $\pm$ 3.2	22.8 $\pm$ 1.8	8.6 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.1	N. D.
	Liver	5.1 $\pm$ 0.6	3.8 $\pm$ 0.3	1.7 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.2	N. D.	N. D.
	Kidney	76.3 $\pm$ 8.5	46.5 $\pm$ 2.9	26.1 $\pm$ 1.0	9.9 $\pm$ 1.1	7.5 $\pm$ 0.7	5.0 $\pm$ 0.5
	Lung	21.2 $\pm$ 0.8	10.7 $\pm$ 0.5	5.0 $\pm$ 0.7	1.7 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.1	N. D.
	Spleen	5.8 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1	N. D.	N. D.	N. D.
Ceftazidime	Plasma	61.8 $\pm$ 2.9	23.9 $\pm$ 2.2	12.9 $\pm$ 0.8	3.0 $\pm$ 0.5	0.7 $\pm$ 0.2	N. D.
	Liver	13.2 $\pm$ 1.0	13.2 $\pm$ 1.5	15.7 $\pm$ 1.1	14.9 $\pm$ 1.5	10.6 $\pm$ 0.5	5.1 $\pm$ 0.7
	Kidney	75.2 $\pm$ 1.2	38.6 $\pm$ 2.6	27.5 $\pm$ 1.5	13.7 $\pm$ 1.2	9.6 $\pm$ 2.1	4.3 $\pm$ 0.4
	Lung	18.2 $\pm$ 2.2	7.3 $\pm$ 0.6	5.0 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.7	N. D.	N. D.
	Spleen	5.3 $\pm$ 0.4	1.7 $\pm$ 0.6	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.

Rat

Antibiotic	Tissue	Tissue levels ($\mu\text{g/ml}$ or g), Meam $\pm$ SEM, n=4						
		0.0833h	0.25h	0.5h	1h	1.5h	2h	3h
Cefclidine	Plasma	80.4 $\pm$ 1.8	47.3 $\pm$ 1.0	25.0 $\pm$ 1.2	8.8 $\pm$ 1.3	2.5 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.1	N. D.
	Liver	6.3 $\pm$ 1.3	5.4 $\pm$ 0.2	2.5 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.0	N. D.	N. D.
	Kidney	256 $\pm$ 22	140 $\pm$ 7	71.0 $\pm$ 7.3	26.3 $\pm$ 2.2	13.1 $\pm$ 1.2	9.1 $\pm$ 0.6	7.1 $\pm$ 0.9
	Lung	28.9 $\pm$ 0.5	16.3 $\pm$ 0.6	8.7 $\pm$ 0.5	3.0 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.0	0.8 $\pm$ 0.1	N. D.
	Spleen	9.7 $\pm$ 0.2	5.3 $\pm$ 0.2	2.9 $\pm$ 0.1	1.1 $\pm$ 0.1	N. D.	N. D.	N. D.
Ceftazidime	Plasma	75.5 $\pm$ 3.8	41.6 $\pm$ 2.5	22.9 $\pm$ 0.9	7.0 $\pm$ 0.4	2.1 $\pm$ 0.1	N. D.	N. D.
	Liver	13.4 $\pm$ 4.3	5.1 $\pm$ 0.3	3.1 $\pm$ 0.3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	Kidney	273 $\pm$ 33	144 $\pm$ 20	68.4 $\pm$ 7.7	24.0 $\pm$ 1.6	16.3 $\pm$ 1.2	10.7 $\pm$ 1.4	5.7 $\pm$ 0.4
	Lung	26.9 $\pm$ 1.3	16.1 $\pm$ 0.9	7.6 $\pm$ 0.2	2.5 $\pm$ 0.3	N. D.	N. D.	N. D.
	Spleen	9.2 $\pm$ 0.6	5.1 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.

N. D. : not detected



Cefclidin; 20mg/kg, iv, n=3, probenecid; 30mg/kg, iv, 30min. prior to cefclidin administration

Fig. 2. Influence of probenecid for plasma levels and urinary excretion of cefclidin in dogs.

Table 3. Urinary excretion of cefclidin and ceftazidime in animals after a single intravenous administration (20mg/kg)

Mouse						
Antibiotic	Urinary excretion (% of dose), Mean±SEM					
	0-1h	1-2h	2-6h	Total in 6h		
Cefclidin	83.71±0.37	7.03±2.41	4.61±2.66	95.35±1.39		
Ceftazidime	80.02±3.31	11.65±1.55	3.22±1.26	94.88±1.63		

Rat						
Antibiotic	Urinary excretion (% of dose), Mean±SEM					
	0-2h	2-4h	4-6h	6-8h	8-24h	Total in 24h
Cefclidin	88.3±2.2	3.8±1.8	0.6±0.3	1.3±0.1	0.1±0.0	93.3±0.7
Ceftazidime	87.4±2.9	4.5±1.5	0.8±0.2	0.2±0.1	0.1±0.1	92.9±1.4

Dog						
Antibiotic	Urinary excretion (% of dose), Mean±SEM					
	0-2h	2-4h	4-6h	6-8h	8-24h	Total in 24h
Cefclidin	78.1±2.3	14.0±2.1	3.2±0.9	0.7±0.2	0.2±0.1	96.2±1.3
Ceftazidime	83.7±1.1	10.3±1.5	2.4±0.4	0.7±0.2	0.3±0.1	97.4±1.2

Monkey					
Antibiotic	Urinary excretion (% of dose), Mean±SEM				
	0-3h	3-6h	6-12h	12-24h	Total in 24h
Cefclidin	62.1±6.0	11.2±5.8	1.1	1.6±1.0	76.0±1.7
Ceftazidime	58.8	24.0	4.0	1.1	88.0

4. 胆汁排泄率
CFCLおよびCAZをラットに 20mg/kg 投与した時の胆汁排泄率をTable 4に示した。CFCLの排泄率は投与後6時間で0.09%と極めて低値であった。一方、CAZの排泄率も低く0.6%であった。

5. プロベネシッド投与の影響
イヌを用いクロスオーバー法にて行った成績をFig. 2に示した。CFCLの血漿中濃度および尿中排泄率は、プロベネシッドの併用によりほとんど影響を受けなかった。

Table 4. Biliary excretion of cefclidin and ceftazidime in rats after a single intravenous administration (20mg/kg)

Antibiotic	Biliary excretion, 0-6h (% of dose), Mean±SEM
Cefclidin	0.09±0.04
Ceftazidime	0.63±0.04

6. 血清蛋白結合率
CFCLの種々動物血清との*in vitro*血清蛋白結合率をCAZと比較してTable 5に示した。ヒト、サル、イヌ、ラットおよびマウスの血清に対するCFCLの蛋白

Table 5. Serum protein bindig rate of cefclidin and ceftazidime
Method : Ultra-filtration
Drug concentration : 100μg/ml
n=3

Antibiotic	Binding (%), Mean±SEM				
	Human	Monkey	Dog	Rat	Mouse
Cefclidin	9.8±2.9	13.0±4.9	16.5±0.5	5.0±1.5	5.3±1.3
Ceftazidime	9.1±0.8	18.2±3.6	11.1±6.5	4.3±3.2	1.9±1.9

TLC: Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck)
 Solvent: CH₃CN/H₂O/CH₃COOH=100/50/1 (v/v/v)
 Organism: *E. coli* E01174
 Dose: 20 mg/kg, iv

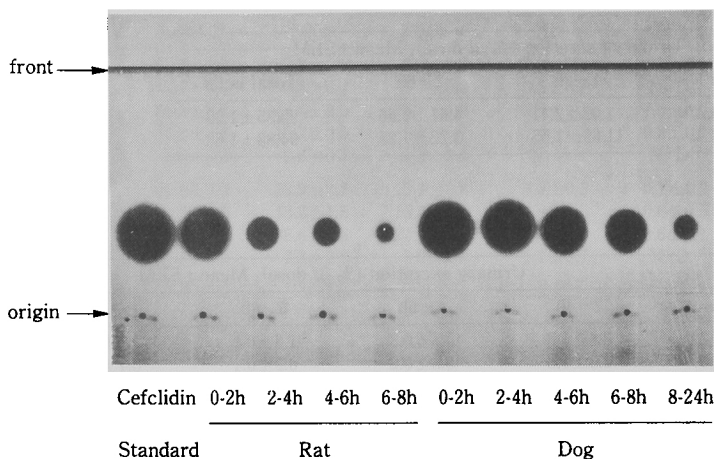


Fig. 3. Bioautograms of urine after an intravenous administration of cefclidin to rats and dogs.

結合率はCAZと同様にいずれも低く、それぞれ9.8%, 13.0%, 16.5%, 5.0%および5.3%であった。

7. 活性代謝物の検索

CFCLを20 mg/kg 静脈内投与後のラットおよびイヌの尿試料についてのTLC-bioautogramの結果をFig. 3に示した。いずれの試料にも未変化体CFCLによる阻止円のみが検出され、抗菌活性を示す代謝物は認められなかった。

III. 考 察

マウス、ラット、イヌおよびサルにおけるCFCLの体内動態についてCAZを対照薬として比較検討した。

CFCLはマウスを除いたすべての動物種でCAZと極めて類似した体内動態を示した。マウスにおける両薬剤のパラメーターの違いは、投与初期の血漿中濃度のデータ数がやや不足し、compartment modelに回帰する際誤差が生じたために起きた可能性が考えられた。

CFCLの定常状態分布容積は、実験に用いたすべての動物種ではほぼ一定であり、250 ml/kg 前後であった。これは、動物の細胞外液量（体重の約20%相当）にほぼ等しいことから、CFCLは他のβ-ラクタム剤と同様、細胞内にはほとんど分布せず、血漿および細胞間質液中に分布することが示唆された。

CFCLは投与後速やかに腎から排泄され、サルを除く各種動物で90%以上の高い尿中排泄率を示した。サルは自然排泄尿のみを回収したため、回収率が低下し

たものと考えられた。イヌにおけるプロベネシッド併用による血漿中濃度、尿中排泄率に変化が認められないことから、CFCLのイヌにおける腎排泄機序は糸球体濾過によるものが主で、尿管からの分泌は少ない事が示唆された。CFCLの胆汁排泄率は、ラットにおいて投与量の0.09%と極めて低く、CAZの0.63%よりも低かった。同様な結果について平野ら⁵⁾はcefepime (CFPM)とCAZのラット胆汁排泄率がそれぞれ0.26%, 0.36%と極めて低いことを報告している。CFCLはこれらの薬剤と比較しても、セフェム剤の中で最も胆汁排泄の少ない薬剤であった。

CFCLのマウス、ラットにおける主要臓器中の移行はCAZと同様に腎が最も高く、肝は低かった。これは尿中排泄率が高く胆汁排泄率が低いCFCLの排泄経路が反映しているものと考えられた。

CFCLの血清蛋白結合率は5~16.5%と低い値を示した。これは対照としたCAZも同様であり、またcefpirome (CPR)⁶⁾、CFPM⁵⁾も同様である事が報告されている。これらの薬剤は、セフェム骨格の3位側鎖と4位カルボン酸との間で分子間内塩をつくるペタイン構造を有するという共通した化学構造的特徴を持っていることから、この極めて低い蛋白結合率はその化学構造に起因するものと考えられた。

CFCLは蛋白結合率が低く血漿中ではほとんどが遊離型で存在し、その結果、尿中に排泄され易いものと考えられた。また、尿管からの分泌が少ないと考え

られるので、CFCLの血漿中からの消失半減期の種差は、腎糸球体濾過速度に依存したものであると推察された。Komiyaら⁷⁾は腎排泄率を f_R としたとき尿細管分泌の少ないセフェム系抗生物質において

$t_{1/2\beta} = 0.693 f_R (0.103 + 0.111 f_P) / (f_P GFR)$ が成り立つことを報告している。この計算式から予測したCFCLのヒト血中半減期は実測値1.8時間⁹⁾とよく一致していた。

マウスおよびラットにおける臓器内移行の成績から、CFCLはヒトにおいても呼吸器感染、尿路感染の主要感染部位である肺、腎へ投与後速やかに移行することが予測された。一方、胆汁への移行は少ないと考えられるが、ラットの胆汁中濃度は約 $3\mu\text{g/ml}$ の濃度を維持していること、さらに臨床においてヒトの胆汁中濃度が $10\mu\text{g/ml}$ 以上検出されていること⁹⁾から、起炎菌の生育を阻止し得る濃度以上に移行することが示され、胆道系疾患への有用性も期待できるものと考えられた。

以上のように、CFCLはCAZと極めて類似した体内動態的特性を有しており、主薬効においては、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対してCAZより優れた活性を示すこと¹⁻³⁾から、臨床での有用性が期待出来る薬剤であると推察された。

文 献

- 1) Watanabe N, Katsu K, Moriyama M, and Kitoh K : *In vitro* evaluation of E1040, a new cephalosporin with potent anti-pseudomonal activity. *Antimicrob Agents Chemother* 32 : 693~701, 1988
- 2) Neu H C, Chin N, and Novelli A : *In vitro* activity of E-1040, a novel cephalosporin with potent activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 32 : 1666~1675, 1988
- 3) Hiruma R, Otsuki M, Tashima M, Obana Y, and Nishino T : *In-vitro* and *in-vivo* antibacterial activities of E1040, a new cephalosporin with potent antipseudomonal activity. *J Antimicrob Chemoter* 26 : 769~781, 1990
- 4) Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T and Uno T : A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J Pharm Dyn* 4 : 879~885, 1981
- 5) 平野 実, 益吉真次, 近藤昇一郎, 浅井保美, 沖 俊一 : ラットにおける Cefepimeの体内動態. *Chemotherapy* 39 (S-2) : 97~103, 1991
- 6) 田端 滋, 志村武貞, 前田 巧, 林 昌亮, 小林寅詰, 齊藤 玲 : ヒト及び動物における Cefpirome sulfate の蛋白結合及びビリルビンとのアルブミン結合競合性. *Chemotherapy* 39 (S-1) : 109~114, 1991
- 7) Komiya I, Nishio M, Murata S, Chiba F, Sakurai T, Shinkai S, and Fujita M : A novel method to predict the elimination half-lives and the renal excretion mechanism of cephalosporins. *J Pharmacobio-Dyn* 7 : 545~555, 1984
- 8) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Ueno K, Setoyama T, Tomono Y, Ohno T, Okano K, Morishita N : Phase I study of E1040, a new parenteral cephem antibiotic. *J Clin Pharmacol* 28 : 144~150, 1989
- 9) 由良二郎他 : 外科領域における基礎的・臨床的検討 : *Chemotherapy* 40 (S-4) : 522~530, 1992

PHARMACOKINETIC CHARACTERIZATION OF CEFCLIDIN IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Megumi Moriyama, Naoaki Watanabe, Toshio Toyosawa, Yoshiki Sugihara,
Kanemasa Katsu and Kyosuke Kitoh

Tsukuba Reserch Laboratories, Eisai Co.,Ltd.
1-3, Tokodai 5-Chome Tsukuba-shi,Ibaraki 300-26, Japan

The pharmacokinetics of cefclidin (CFCL), a new parenteral cephalosporin, were compared with those of ceftazidime (CAZ) in experimental animals.

The area under the curves (AUC) of CFCL in plasma were evaluated after intravenous administration with a dose of 20mg/kg; $17.7\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ in mice, $38.1\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ in rats, $93.6\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ in dogs and $99.3\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ in monkeys. The plasma half-lives were 14, 19, 49, and 63 min in mice, rats, dogs and monkeys, respectively. These parameters of CFCL were similar to those of CAZ.

The kidney levels of CFCL in mice and rats were highest after dosing with 20 mg/kg, followed in descending order by plasma, lung, spleen and liver levels.

The urinary recovery of CFCL was 95.4% in mice, 93.3% in rats, 96.2% in dogs and 76.0% in monkeys. The biliary excretion rate of CFCL was extremely low (0.09% within 6hr) in rats.

After pretreatment of probenecid (30mg/kg, i.v.), the plasma levels and urinary recovery of CFCL were studied in dogs and no significant effect of probenecid was observed.

No antimicrobially active metabolites were observed in urine.

The binding rates of CFCL to serum protein were 9.8% in human, 13.0% in monkeys, 16.5% in dogs, 5.0% in rats and 5.0% in mice.