幼若犬および成熟犬におけるセファロsporin誘導体の体内動態の比較

中田 宏*, 江藤 宏範, 知久 滋, 森山めぐみ
渡辺 直彰, 奥田 恭之**, 佐神 文郎**, 杠 輝昭

Pharmacokinetic Study of a Cepharosporin Derivative in Infant and Adult Dogs

Hiroshi NAKATA, Hironori ETOH, Shigeru CHIKU, Megumi MORIYAMA
Naoaki WATANABE, Yasuyuki OKUDA, Fumio SAGAMI and Teruaki YUZURIHA

Tsukuba Research Laboratories, Eisai, Co., Ltd., Ibaraki

Summary: The changes in pharmacokinetics of a cephalosporin derivative (Cefluprenam; CFLP) with age were studied. CFLP was administered intravenously to infant (at 3 weeks of age) or adult beagle dogs (at 8 months of age) once a day for 4 weeks at a dose of 300 mg/kg.

In adult dogs, the plasma elimination half-life ($t_{1/2}$) on the first day and on the 27th day of treatment was 0.91 ± 0.030 hr and 0.90 ± 0.031 hr, and total body clearance of CFLP (CL_{tot}) was 0.27 ± 0.009 l/hr/kg and 0.28 ± 0.007 l/hr/kg, respectively. The pharmacokinetics of CFLP in adult dogs showed no change after repeated administration. Creatinine clearance (normalized per body weight) in adult dogs was 0.21 ± 0.010 l/hr/kg. These findings indicate that CFLP is excreted mainly by glomerular filtration in the kidneys.

In infant dogs, on the other hand, CFLP disappeared from the plasma on the 27th day of treatment faster than on the first day. The $t_{1/2}$ of CFLP on the first day (at 3 weeks of age) and on the 27th day (at 7 weeks of age) were 0.90 ± 0.15 hr and 0.61 ± 0.02 hr, respectively, and CL_{tot} were 0.45 ± 0.03 l/hr/kg and 0.64 ± 0.01 l/hr/kg, respectively. There was no notable difference in the distribution volume V_l or V_{ss} between the first day and the 27th day of treatment. Creatinine clearance which was 0.28 ± 0.05 l/hr/kg for the CFLP 300 mg/kg group of infant dogs on the first day of administration increased to 0.49 ± 0.13 l/hr/kg on the 27th day of treatment. The increase in CL_{tot} on the 27th day of treatment was resulted from an increase in creatinine clearance, that is, glomerular filtration. Since creatinine clearance was similar in the CFLP-treated group and the untreated control group, the increase in creatinine clearance was not due to repeated administration of CFLP, but to the growth of the infant dogs.

The plasma levels of CFLP in infant dogs were lower than those in adult dogs, and the distribution volume V_{ss} was higher than those in adult dogs. Because CFLP is distributed in extracellular fluid, these results seem to be caused by the water content ratio of the body which is higher in infant dogs than in adult ones.

These results suggest that the changes in pharmacokinetics of CFLP are related to physiological changes in renal function and the water content of their body with age. Glomerular filtration was low in infant dogs at 3 weeks of age, but increased in a steep curve at 7 weeks of age. It appears that glomerular filtration of the drug gradually declines after the age of 7 weeks.

Key words: Cefluprenam, Pharmacokinetics, Age-related difference, Creatinine clearance, Infant beagle dogs

緒 言

小児においては生理学的諸機能が未熟であり、薬物の体内動態が成人と異なるケースが報告されている¹⁻³⁾。一般には吸収が遅れる、代謝能および排泄能が低いとされているが、薬物によって様ではない。従って、個々の薬物の体内動態の違いを成人との比較のもとに小児に

おいて把握しておくことは有効性および安全性の観点から重要である。安全性の評価に際しては、非臨床において幼若ビーグル犬を用いるケースが多いが、幼若ビーグル犬と成熟ビーグル犬の薬物動態を比較検討した報告はあるものの、その生理学的機能の変化とともに比較検討した報告は少ない⁴⁻⁷⁾。

今回、セファロsporin系誘導体であるセフルプレナ

エーザイ株式会社 筑波研究所 〒300-2635 茨城県つくば市東光台 5-1-3

* 現 EMP 研究室 〒112-8088 東京都文京区小石川 4-6-10

** 安全性研究所 〒501-6024 岐阜県羽島郡川島町竹早町 1

△⁸⁻¹¹ (Fig. 1, CFLP と略)を用いて、幼若ビーグル犬と成熟ビーグル犬における静脈内投与後の薬物動態を比較検討した。CFLP の体内動態については代謝をほとんど受けず、また大部分が未変化体として尿中に排泄されることが明らかになっており¹²⁻¹⁴、幼若ビーグル犬と成熟ビーグル犬の体内動態の違いを検討するためには、CFLP は適切な化合物であると考えられた。

まず、幼若ビーグル犬と成熟ビーグル犬におけるCFLP の血漿中濃度推移を比較した。これにより消失半減期や全身クリアランスの違いを検討するとともに、CFLP が細胞外液にしか分布しない特徴を持つことから、分布容積を比較することにより体構成成分の水分含量比の違いも考察できる。

また、幼若ビーグル犬および成熟ビーグル犬のクリアチニン・クリアランスを測定し、体内動態との関係を検討した。CFLP のほとんどが未変化体で尿中に排泄されることから、CFLP の全身クリアランスとクレアチニン・クリアランスとの関係が重要である。

これらを指標とすることで幼若ビーグル犬と成熟ビーグル犬の体内動態の相違が把握できると考え、以下の検討を行った。

実験材料および方法

1. 被験試料

実験に用いたセファロスポリン系誘導体であるセフルプレナム (CFLP と略す：(−)-(RS)-[(E)-3-[(6R,7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-fluoromethoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-3-yl]-2-propenyl] (carba-moylmethyl) ethylmethylammonium hydroxide inner salt) (Fig. 1)はエーザイ化学㈱で製造された Lot. 91032626 (投与薬剤用) および Lot. K121800 (定量用)を用いた。本品の HPLC 純度はそれぞれ 98.35 および 98.50%，力価はそれぞれ 993 および 836 μg(力価)/mg であった。その他の試薬は試薬特級品を用いた。

Fig. 1 Chemical structure of CFLP

2. 動物実験

幼若ビーグル犬は、㈱ビー・エム・アール研究所から生後2〜3週齢のビーグル犬(雄12頭、雌9頭、体重0.82-1.24 kg)を導入し、4あるいは8日間の導入検疫

期間を含んだ予備検査の結果、異常は認められなかったため全例を試験に使用した。幼若ビーグル犬21頭を対照群、CFLP の100 mg/kg 投与群および300 mg/kg 投与群の3群(各群雄3頭、雌3頭)に分け、また、toxicokinetics 用の群として300 mg/kg 投与の雄3頭の1群を設けた。

成熟ビーグル犬の試験においては、生後7〜8ヵ月齢のビーグル犬(体重10 kg 前後)を用いた。ビーグル犬を対照群、CFLP の100, 300 および1000 mg/kg 投与群の3群に分けた。全ての投与量の雌雄に toxicokinetics 用の群(各群雄6頭、雌6頭)を設けたが、今回の幼若ビーグル犬における雄性の結果と比較するため、300 mg/kg 投与群の雄性の結果のみを記載した。

投与薬剤はCFLP を乳糖2.5%，塩化ナトリウム1.25%，クエン酸0.3% を水酸化ナトリウムでpH 5.0 に調整した水溶液(以下溶媒)に溶解して5および15%の各濃度に調製した後、孔径0.22 μm メンブランフィルターで濾過除菌した。投与容量は2 ml/kg とし、投与当日の体重を基に算出した。投与方法として対照群には溶媒のみを、CFLP 投与群には投与薬剤を滅菌済の注射筒に入れて、臨床適用経路に準じて約5 ml/min の投与速度で静脈内に注入した。成熟ビーグル犬には橈側皮静脈より、幼若ビーグル犬には頸静脈あるいは橈側皮静脈より1日1回、28日間反復投与した。

血漿中濃度測定のため成熟ビーグル犬では橈側皮静脈より、幼若ビーグル犬では頸静脈あるいは橈側皮静脈よりペパリン処理した注射筒を用いて0.5 ml 採血した。採血時間は投与開始日の投与後5, 30分, 1, 2, 4, 8時間および投与開始27日目の投与前, 投与後5, 30分, 1, 2, 4, 8時間とした。血液を遠心分離(1500×g, 5分間, 4℃)することにより血漿を得た。Bioassay 用測定試料は、得られた血漿0.20 ml に等量の1/15 M リン酸緩衝液(pH 6.0)を加え、攪拌し調製した。測定試料は液体窒素で凍結し、測定時まで凍結保存(−20℃)した。

3. CFLP の血漿中濃度測定

1) 測定法：血漿中濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC6633 孢子液を検定菌とした微生物学的定量法(bioassay 法)により行った。以下に薄層ディスクを用いるディスク測定法の条件を示した。検定培地は次のような組成でpH 7.0 に調製した。

検定培地の組成：

ポリペプトン(日本製薬, 東京)	7.5 g
肉エキス(Difco Laboratories, Detroit, Mich., USA)	4.5 g
クエン酸三ナトリウム(和光純薬, 大阪)	15 g
塩化マグネシウム(関東化学, 東京)	75 mg
寒天(栄研化学, 東京)	15 g

精製水1000 ml

検定培地はオートクレーブ滅菌後、約 50°C に冷却し、*Bacillus subtilis* ATCC6633 の孢子液を接種 ($1-5 \times 10^6$ spore/ml) し、プラスチックシャーレ (テルモ、直径 9 cm) に 7 ml ずつ分注し、水平台上で固化させ、2 時間後に測定に供した。

2) 薬剤標準液の作製：標準液は、CELP を成熟ビーグル犬ブランク血漿と 1/15 M phosphate buffer (pH 6.0) を等量混合した 50% 血漿に溶解して、100~0.20 $\mu\text{g/ml}$ (2 倍希釈系列) の濃度を作製した。

3) 測定試料の調製：血漿試料は凍結融解後、直ちに 1/15 M phosphate buffer (pH 6.0) にて 2 倍に希釈し、測定試料とした。なお、高濃度の薬剤の存在が予想された投与後 5 分の試料は測定試料を 100 倍、投与後 30 分と 1 時間の試料は測定試料を 20 倍、投与後 2 時間の試料は測定試料を 5 倍となるように 50% 血漿にてさらに希釈して実験に供した。

4) 薄層ディスク法による薬剤濃度算出：直径 8 mm の濾紙ディスク (Thin, size 8 M/M; アドバンテック東洋、東京) に希釈した血漿試料ならびに標準液を 20 μl ずつしみ込ませ (各試料につき 5 枚ずつ作製)、寒天培地平板上に置いた。30 分間室温に放置して薬剤を拡散させた後、37°C で一夜培養した。培養後、生じた阻止円の直径をゾーン・リーダー (ヤマト科学、東京) を用い 0.1 mm 単位まで計測し、各試料による阻止円径の平均値を求めた。標準曲線は、薬剤濃度 (x) の対数と阻止円径の平均値 (y) を 2 次式 $y = a(\log x)^2 + b(\log x) + c$ に近似させ作成した。各試料から得られた y 値をこの式に代入して CELF の濃度 x を求めた。

4. クレアチニン・クリアランスの測定

幼若ビーグル犬については、安全性試験で使用した全例についてクレアチニン・クリアランスを測定した。成熟ビーグル犬については過去に測定した当社安全性研究所のデータを用いた。

測定法は CRE-L 試薬 (株) カイノス製) を用いた酵素 (CRNN-POD) 法で血漿中および尿中クレアチニン濃度

を測定した。尿量、血漿中および尿中クレアチニン濃度を以下の式に代入し、クレアチニン・クリアランスを求めた。

$$\text{クレアチニン・クリアランス (ml/min)} = U \times V / P$$

式中 U は尿中クレアチニン濃度 (mg/dl)、V は 1 分当たりの尿量 (ml) および P は血漿中クレアチニン濃度 (mg/dl) である。なお、クレアチニン・クリアランスは CELF の総クリアランスと結果を比較するため、さらに体重補正したクレアチニン・クリアランス CLcr (l/hr/kg) として表した。

5. Pharmacokinetic parameter の解析

血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は最終測定時までには台形法により、最終測定時以降は (最終測定時点の血漿中濃度の理論値) / (消失速度) で求め、台形法で求めた値に加えた。血漿中濃度推移の解析は、山岡らの非線形最小自乗法プログラム MULTI¹⁵⁾ を用い、two-compartment model に当てはめ pharmacokinetic parameter を求めた。

結 果

成熟ビーグル犬および幼若ビーグル犬に CELF 300 mg/kg を反復静脈内投与したときの血漿中 CELF 濃度推移を Fig. 2 および 3 に示した。いずれのビーグル犬においても血漿中 CELF 濃度は 2 相性で消失したことから、two-compartment model に当てはめて pharmacokinetic parameter を算出し、Table I に示した。

成熟ビーグル犬の投与開始日および 27 日目における消失相での半減期 $t_{1/2\lambda z}$ は、それぞれ 0.91 ± 0.030 hr および 0.90 ± 0.031 hr、総クリアランス CLtot はそれぞれ 0.27 ± 0.009 l/hr/kg および 0.28 ± 0.007 l/hr/kg と近似した値を示した。また、分布容積 Vss もそれぞれ 0.30 ± 0.008 l/kg および 0.32 ± 0.010 l/kg と、大きな変化は認められず、反復投与による CELF の血漿濃度推移には変化は認められなかった。

一方、幼若ビーグル犬においては投与初日と反復投与 27 日目の血漿中濃度推移には差が認められた。血漿中

Table I Pharmacokinetic parameters after intravenous administration of CELF (300 mg/kg) to adult or infant dogs

Pharmacokinetic parameters	Adult dogs		Infant dogs	
	1st day	27th day	1st day	27th day
V1 (l/kg)	0.22 ± 0.019	0.27 ± 0.013	0.31 ± 0.06	0.26 ± 0.06
Vss (l/kg)	0.30 ± 0.008	0.32 ± 0.010	0.45 ± 0.05	0.50 ± 0.01
CL tot (l/hr/kg)	0.27 ± 0.009	0.28 ± 0.007	0.45 ± 0.03	0.64 ± 0.01
$t_{1/2\lambda 1}$ (hr)	0.27 ± 0.068	0.38 ± 0.091	0.24 ± 0.09	0.08 ± 0.04
$t_{1/2\lambda z}$ (hr)	0.91 ± 0.030	0.90 ± 0.031	0.90 ± 0.15	0.61 ± 0.02
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/kg}$)	1.12 ± 0.036	1.08 ± 0.034	0.67 ± 0.05	0.47 ± 0.003

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of six adult or three infant dogs.

Fig. 2 Plasma levels after single or repeated intravenous administration of CFLP (300 mg/kg) to adult dogs. Each point represents the mean $\pm$ S.E of six dogs.

Fig. 3 Plasma levels after single or repeated intravenous administration of CFLP (300 mg/kg) to infant dogs. Each point represents the mean $\pm$ S.E of three dogs.

からの消失半減期 $t_{1/2}$ は投与初日において 0.90 ± 0.15 hr であるのに対し、反復投与 27 日目には 0.61 ± 0.02 hr、総クリアランス CL_{tot} は 0.45 ± 0.03 l/hr/kg に対し、 0.64 ± 0.01 l/hr/kg と反復投与 27 日目が速い

Table II Creatinine clearance with age in dogs

	Age	n	Dose	Creatinine clearance	
				ml/min	l/hr/kg
Infant dogs	3 weeks old (1st day)	3	Control	4.67 ± 1.33	0.26 ± 0.08
		3	300 mg/kg	5.00 ± 1.00	0.28 ± 0.05
	7 weeks old (27th day)	3	Control	24.33 ± 1.20	0.59 ± 0.05
		3	300 mg/kg	20.33 ± 5.55	0.49 ± 0.13
Adult dogs	>9 months	32	Control	34.30 ± 1.6	0.21 ± 0.010

結果であった。また、投与初日および反復投与 27 日目の分布容積 V_{ss} はそれぞれ 0.45 ± 0.05 l/kg および 0.50 ± 0.01 l/kg と近似した値を示した。すなわち、幼若ビーグル犬においては反復投与により分布容積には大きな変化は認められなかったが、血漿中濃度からの消失が速くなることが観察された。また、幼若ビーグル犬における血漿中濃度 (Fig. 3) は、Fig. 2 に示す成熟ビーグル犬と比較すると投与初日および投与 27 日目とも低い値を示した。

成熟ビーグル犬および幼若ビーグル犬のクレアチニン・クリアランスを Table II に示した。CFLP の 300 mg/kg 投与群の幼若ビーグル犬における体重で補正したクレアチニン・クリアランス CL_{cr} は、投与初日では 0.28 ± 0.05 l/hr/kg であったが、投与 27 日目では 0.49 ± 0.13 l/hr/kg と増加していた。このクレアチニン・クリアランス CL_{cr} の増加は、CFLP を投与していない対照群でも同様に認められた。また、成熟ビーグルにおけるクレアチニン・クリアランス CL_{cr} は幼若動物に比較し低い値を示し、特に生後 7 週齢 (投与 27 日目) の幼若ビーグル犬の $1/2$ 以下であった。

考 察

CFLP の各種動物における体内動態については既に報告した¹²⁻¹⁴⁾。それによると尿中排泄の大部分は未変化体であり、CFLP は代謝を受けずに大部分が尿中に未変化体として速やかに排泄され、総クリアランス CL_{tot} の大部分は腎クリアランス、すなわち、腎における排泄速度が大きく関与している。また、CFLP は極性の高い化合物で既報の ^{14}C -CFLP を用いたラットでの分布において投与後の放射能濃度が高い組織は腎髄質、膀胱、腎皮質などの尿排泄器官であった。すなわち、CFLP のほとんどが血漿あるいは細胞外液にしか分布しないため、分布容積は体構成成分の水分含量比に依存すると考えられた。

今回、幼若ビーグル犬 (生後 3 週齢) および成熟ビーグル犬に CFLP を 300 mg/kg で 4 週間にわたり静脈内反復投与を行った後の血漿中濃度は、投与初日および投

与 27 日目とも成熟ビーグルが高く、分布容積 V_{ss} は幼若ビーグル犬のほうが成熟ビーグル犬に比べて高値を示した (Table I). これは幼若ビーグル犬の体構成成分の水分含量比が成熟ビーグル犬より高いことによると考えられる. 体構成成分の水分含量比と年齢については、ヒト²⁾、イヌ⁷⁾およびラット¹⁶⁾で検討されており、いずれにおいても幼若齢の方が成熟齢よりも体構成成分の水分含量比が高いと報告されている. ビーグル犬における体構成成分の水分含量比と年齢の関係に関する報告はないが、これらと同様と考えられる.

薬物を反復投与することにより、酵素阻害あるいは酵素誘導により薬物動態が初回投与時と変化することがある. 今回の成熟ビーグル犬における CFLP 反復投与後 27 日での血漿中 CFLP 濃度推移、および pharmacokinetic parameter は投与初日と近似していることから、反復投与による CFLP の薬物動態には変化はないものと考えられた. 今回の実験における CFLP の総クリアランス CL_{tot} は $0.27 \sim 0.28$ l/hr/kg で、既報のビーグル犬での本薬 320 mg/kg 投与時の総クリアランス CL_{tot} 0.26 ± 0.10 l/hr/kg と近似していた¹³⁾. また、成熟ビーグル犬のクレアチニン・クリアランス CL_{cr} は 0.21 l/hr/kg であり、CFLP の総クリアランス CL_{tot} $0.27 \sim 0.28$ l/hr/kg の約 8 割を占めていた. CFLP は代謝を受けないで大半が尿中に未変化体として速やかに排泄され、総クリアランス CL_{tot} の大部分は腎固有クリアランス、すなわち腎における排泄速度が大きく関与すると報告されている. 今回の結果から CFLP の大半は糸球体濾過により腎排泄されることが裏付けられた.

一方、幼若ビーグル犬の投与初日 (生後 3 週齢) および投与 27 日目 (生後 7 週齢) における CFLP の総クリアランス CL_{tot} は、それぞれ 0.45 ± 0.03 l/hr/kg および 0.64 ± 0.01 l/hr/kg と投与 27 日目のほうが血漿中濃度の消失が速くなっており、それに対応してクレアチニン・クリアランス CL_{cr} も増加していた. そこで、CFLP の総クリアランス CL_{tot} とクレアチニン・クリアランス CL_{cr} の関係を成熟ビーグル犬および幼若ビーグル犬における結果を併せて Fig. 4 に示した. Fig. 4 に示すように CFLP の総クリアランス CL_{tot} とクレアチニン・クリアランス CL_{cr} は近似した値を示し、かつ良く相関していることから、前述したように CFLP は糸球体濾過により腎排泄されとの知見と一致していた.

また、投与 27 日目の幼若ビーグル犬に認められたクレアチニン・クリアランス CL_{cr} の上昇は、CFLP 投与群のみでなく対照群でも同様に認められたことから、CFLP の反復投与による影響ではなく、幼若ビーグル犬の成長にともなう糸球体濾過機能の変化によるものと考えられた. Fig. 5 に示すように生後 3 週齢 (投与開始時) におけるビーグル犬の糸球体濾過能はまだ低いため

Fig. 4 Relationship between creatinine clearance (CL_{cr}) and total body clearance of CFLP (CL_{tot}) in dogs.

Fig. 5 Relationship between creatinine clearance (CL_{cr}) and age in dogs.

にクレアチニン・クリアランス CL_{cr} 値が低い、生後 7 週齢 (投与開始 4 週後) では成長に伴い糸球体濾過能が高くなりクレアチニン・クリアランス CL_{cr} が増大し、以後成長するに従い低下し、成熟期の値に達すると考えられる. CFLP の総クリアランス CL_{tot} の変化は幼若ビーグル犬のクレアチニン・クリアランス CL_{cr} の変動によるものと考えられる.

クレアチニンは全ての細胞外液に分布し、組織や血漿成分との結合は無視することができ、その全てが腎排泄

により体内から消失する。またその排泄が加齢に伴った糸球体濾過速度と等しい値となることはよく知られている。ヒトにおいては、クレアチニン・クリアランスを体重で補正した CLcr は、新生児では低値を示すが急激に上昇し、生後 6 ヶ月で最大に達し、その値は成人の約 2 倍の値となる。その後、緩徐に低下し成人の値に達するが、小児期を通じて成人の値よりもかなり高い値が維持されることが報告されている²⁾。このような現象がビーグル犬でも観察された。すなわち、クレアチニン・クリアランス CLcr は生後 3 週齢のビーグル犬では低く、生後 7 週齢では最も高い値を示し、その値は成熟期に比べて約 2 倍の値を示した (Fig. 5)。今回は 3 週齢および 7 週齢と成熟期のデータしかないが、これ以上の詳細な推移は今後の検討が必要である。

ビーグル犬のみでなく幼若動物での安全性の評価に際しては、まず薬物動態の特徴を検討する必要がある。その際、体構成成分の比率、腎機能の変化、また肝機能の変化を十分考慮し、それが成長に伴う変化なのか、あるいは薬物投与による変化なのかを十分見極める必要がある。これらの知見を基盤に安全性を評価することが重要と考えられる。

要 約

成熟および幼若ビーグル犬に 300 mg/kg の投与量でセフルプレナム (CFLP) を 4 週間静脈内に反復投与した際の投与初日、および投与開始 27 日後の CFLP の血漿中濃度を測定した。

CFLP 投与後の血漿中濃度は、初日および投与 27 日目とも幼若ビーグル犬より成熟ビーグル犬のほうが高く、分布容積 Vss は幼若ビーグル犬のほうが成熟ビーグル犬に比べて高値を示した。これは、CFLP のほとんどが血漿あるいは細胞外液にしか分布しないことから、幼若ビーグル犬の体構成成分の水分含量比が高いことに起因すると考えられた。

また、成熟ビーグル犬における血漿中濃度推移には反復投与による変化は認められなかった。一方、幼若ビーグル犬の投与初日 (生後 3 週齢) および投与 27 日目 (生後 7 週齢) における CFLP の総クリアランス CLtot はそれぞれ 0.45 ± 0.03 l/hr/kg および 0.64 ± 0.01 l/hr/kg と、投与 27 日目のほうが血漿中濃度の消失が速くなることが観察され、同時にクレアチニン・クリアランス CLcr の増加も観察された。これは、CFLP の反復投与による影響ではなく、幼若ビーグル犬の成長に伴う糸球体濾過機能の変化によるものと考えられた。

文 献

- 1) Morselli PL., Franco-Morselli R. and Bossi L.: Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. Age-related differences and therapeutic implications. *Clin. Pharmacokinet.*, **5**: 485-527 (1980).
- 2) Rowland M. and Tozer TN.: Age and weight. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*. Lea & Febiger Press, Philadelphia, London, p. 222-237, (1989).
- 3) 伊藤 進, 大西鐘壽: 新生児薬物代謝の特性. 医学のあゆみ, **159**(7): 420-423 (1991).
- 4) 酒井敦史, 安田紀子, 遠藤里子, 鈴木忠清, 森下真孝: ロキタマイシンの幼若犬における吸収・排泄試験. 成犬との比較. *Jpn. J. Antibiot.*, **41**(7): 809-812 (1988).
- 5) 中名生宏, 城殿正博, 白谷真弓, 清水憲次: Cefprozil の幼若犬と成犬における体内動態. *Jpn. J. Antibiot.*, **45**(11): 1469-1473 (1992).
- 6) 西村憲一, 野崎善弘, 吉見彰久, 掛谷宣治, 北尾和彦: アンピシリン坐剤 (KS-R1) のイヌにおける吸収および排泄. *Jpn. J. Antibiot.*, **36**(7): 1692-1698 (1983).
- 7) Glantz SA., Kernoff R. and Goldman RH.: Age-related changes in ouabain pharmacology. Ouabain exhibits a different volume of distribution in adult and young dogs. *Circ. Res.*, **39**(3): 407-414 (1976).
- 8) Watanabe N., Hiruma R. and Katsu K.: *In vitro* evaluation of E1077, a new cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **36**(3): 589-597 (1992).
- 9) Hata K., Otsuki M. and Nishino T.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of E1077, a novel parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **36**(9): 1894-1901 (1992).
- 10) Toyosawa T., Miyazaki S., Tsuji A., Yamaguchi K. and Goto S.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of E1077, a novel parenteral cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **37**(1): 60-66 (1993).
- 11) 森山めぐみ, 木村純子, 渡辺直彰, 豊澤逸生, 山西嘉晴: 新規セフェム系抗生物質 Cefluprenam の *in vitro* 抗菌活性. 薬理と治療, **25**: 31-56 (1997).
- 12) 知久 滋, 石川孝子, 野瀬浩一, 草野一富, 三島万年, 但野恭一, 井田 聡: セフルプレナムの体内動態 (1) — サルにおけるセフルプレナムの単回投与時の血漿中濃度 —. 薬理と治療, **25**(11): 219-226 (1997).
- 13) 知久 滋, 三島万年, 森山めぐみ, 但野恭一, 中田 宏: セフルプレナムの体内動態 (2) — イヌにおけるセフルプレナムの単回投与時の血漿中濃度 —. 薬理と治療, **25**(11): 227-231 (1997).
- 14) 知久 滋, 三島万年, 但野恭一, 高尾厚志, 二宮真一, 石崎正男, 大倉みゆき, 海老根博樹, 島根紀代実, 山下久美子, 三好玲子, 大坪美和, 江角凱夫: セフルプレナムの体内動態 (3) — ラットにおける ¹⁴C-セフルプレナムの単回投与時の血中濃度, 分布, 代謝および排泄 —. 薬理と治療, **25**(11): 233-248 (1997).
- 15) Yamaoka K., Tanigawara Y., Nakagawa T. and Uno T.: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J. Pharm. Dyn.*, **4**: 879-885 (1981).
- 16) Tsuji A., Terasaki T., Imaeda N., Nishide K., and Tamai I.: Age-related change in tissue-to-plasma partition coefficient of cefazolin for noneliminating organs in the rat. *J. Pharm. Sci.*, **78**(11): 535-540 (1989).