

Cefuroxime の生体内運命に関する研究

南保俊雄・高市松夫・三次孝一・江南凱夫

第一化学薬品株式会社東海研究所

奥村和夫・遠彦二・福田一郎

新日本実業株式会社東京研究所生物研究部

^{14}C -Cefuroxime をラットおよびイヌに静脈内投与，静脈内 infusion 投与，または筋肉内投与を行ない，その吸収，分布，排泄および代謝について調べた結果を得た。

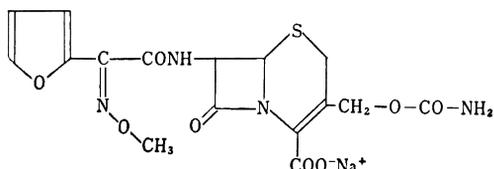
1. ラットおよびイヌにおける血漿および尿中には 95% 以上が未変化体として存在した。
2. ラットにおける24時間までに排泄された胆汁中には，未変化体は約 72% であり，代謝物が認められた。
3. ラットに静脈内投与後，その血液中濃度は2相性で消失した。24時間後には5分後の濃度の 2% に減少した。
4. イヌに静脈内投与後の血液中濃度は2相性で消失し，24時間後には5分後の濃度の 2% に減少した。

血漿中濃度は血液中濃度の約 2 倍の濃度を示し，血液と同様の推移を示した。

生物検定法による血漿中濃度の測定は放射能測定法による値の約 80% を示した。

5. ラットに静脈内 infusion 投与における血液中濃度は infusion 投与時間中上昇し，投与終了後 24 時間には投与終了時点の濃度の 2% に減少した。
6. ラットに筋肉内投与後，血液中濃度は投与後 15 分から 30 分に最高濃度を示し，24 時間には 15 分の濃度の 6% に減少した。
7. ラットおよび犬に筋肉内投与後，72 時間までの尿中に 80% および 90%，糞中に 20% および 10% が排泄された。
8. ラットに静脈内投与後の胆汁中には 48 時間までに約 18% が排泄された。胆汁中排泄物のうち 27% が再び腸管から吸収された。
9. ラットに静脈内投与後，腎，肝，動脈，血漿，静脈，気管への移行が高く，脳，脊髄，白色脂肪への移行は低かった。胎仔への移行は低かった。
10. ラットに静脈内投与後の乳汁中濃度は1時間後にピークが認められ，血液中濃度の 18% を示した。
11. ラットの筋肉内に反復投与後，唾液腺，肝，腎，睪丸，血液への移行は1回投与群に比較して4~10倍の濃度を示した。尿，糞中排泄には反復投与による排泄率の変化は認められなかった。

Cefuroxime [(6R, 7R)-3-carbamoyloxy-methyl-7-[(2Z)-2-methoxyimino(fur-2-yl)acetamide]-ceph-3-em-4-carboxylic acid]，(以下 CXM と略す) は下記の構造式を有する cephalosporin 系の広範囲抗生物質であり，各種 β -lactamase に抵抗性を示す^{1,2)}。



今回，本薬物の生体内運命を調べるため ^{14}C で標識し

た CXM を用い，ラットおよびイヌにおける吸収，分布，排泄および代謝について実験を行なったので，その成績を報告する。

I. 実験材料および方法

1. 標識化合物

標識化合物として acetamide の 2 位の炭素を ^{14}C で標識した ^{14}C -CXM (新日本実業株式会社より提供をうけた) を用いた。比放射能は 14.3 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ ，放射化学的純度は薄層クロマトグラフィー (シリカゲルプレート Merck F 254 厚さ 0.25 mm，展開溶媒，酢酸エチル：酢酸：水=3:1:1) で 90% 以上であった。

2. 実験動物

ラットは Wister 系 (静岡県実験動物農業協同組合由来) 8~10週齢の雄 (230g 前後), 雌 (200g 前後), 13週齢前後の妊娠18日目の雌 (250g 前後) および分娩後2週間の授乳中の動物 (250g 前後) を使用した。イヌは体重 9kg 前後のビーグル犬雄 (日本クレア株式会社由来) を使用した。

3. 投与液の調製

^{14}C -CXM は生理食塩液に溶解して用時調製した。

ラットの静脈内および筋肉内投与については 25 mg/kg (比放射能, 0.904 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) の割合で投与し, 静脈内 infusion 投与については infusion ポンプを用い, 50 mg/ml/kg (比放射能, 0.904 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) の割合で投与した。

連続投与実験に際しては, 25 mg/ml/kg (比放射能, 0.335 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) の割合で毎日1回所定時刻に筋肉内に投与した。

イヌでは 25 mg/0.3 ml/kg (比放射能 0.98 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) の割合で静脈内に投与した。

4. 放射能の測定

各試料は直接エマルジョン系シンチレーター (トルエン 1l, PPO 4g, POPOP 0.1g, Triton X-100 500 ml) またはジオキサソ系シンチレーター (ジオキサソ 900 ml, ナフタレン 100g, PPO 7g, ジメチル POPOP 0.3g) を加えるか, サンプルオキシダイザー (PACKARD Model 306) で燃焼後シンチレーター (オキシゾルブ® NEN 製) に溶解して, 液体シンチレーションカウンター (ALOKA LSC-653) で放射能を測定した。

5. 血中濃度の測定

(1) 静脈内投与

雄3匹のラット陰茎背静脈内に, 雌3匹のラットには大腿静脈内に ^{14}C -CXM 25 mg/kg を投与し 0.5, 1, 5, 15, 30分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8および24時間後にラットの尾静脈から採血し, その一定量を 40°C, 24時間乾燥してその放射能を測定した。

イヌについては3匹に前肢静脈内に ^{14}C -CXM 25 mg/kg を投与し, 5, 15, 30分, 1, 2, 3, 4, 6, 8および24時間後に後肢静脈から採血し, 全血液および血漿をラットと同様の方法で測定した。血漿の一部は生物検定による濃度測定に供した。

(2) 筋肉内投与

雄3匹のラットの大腿部の筋肉に ^{14}C -CXM 25 mg/kg を投与し, 5, 15, 30分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8および24時間後に尾静脈から採血し, ラット静脈内投与と同様の方法で測定した。

(3) 静脈内 infusion 投与

雄3匹のラットの後肢静脈に infusion ポンプ (Harvard Apparatus Model 975) を用い 50 mg/ml/kg (比放射能 0.904 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) の割合で投与した。注入は 0.69 ml/hr の速度で 40分間行なった。

投与開始後 5, 15, 30, 40分および投与終了後 5, 15, 30分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 24時間に尾静脈から採血し, 静脈内投与時と同様の方法で測定した。

6. 生物検定法による血漿中濃度の測定

イヌ3匹に ^{14}C -CXM 25 mg/kg を静脈内投与後 5, 15, 30分, 1, 2および4時間の血漿中の濃度を *Bacillus subtilis* ATTC 6633 を検定菌としてディスク法により測定した。すなわち, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 の孢子, 約 10^8 cells/ml を含む 0.5% NaCl 加セフェロリジン力価検定用培地 (日抗基, 1974) を抗菌検定板 (32×24 cm) に 200 ml ずつ分注した。CXM を pH 6.0 の 1/10 M 磷酸緩衝液で希釈し, 標準液とし, 検体は原液または同様の緩衝液で希釈し検液とした。標準液および検液は抗生物質用ディスク (径 8 mm) に浸し, 上記培地上に密着させ, 37°C, 18時間培養後その阻止帯の長さを測定した。定量は CXM の阻止帯より標準曲線を作成し, 検体の薬剤量を算出した。

7. 尿, 糞中排泄率の測定

^{14}C -CXM 25 mg/kg を各3匹の雄雌ラットの尾静脈内に投与後, 12時間までの尿については膀胱内にポリエチレンチューブを挿入したラットから, 12時間以降の尿糞中については膀胱カニューレ処置をしないラットから採取した。イヌについては ^{14}C -CXM 25 mg/kg を静脈内投与後, 代謝ケージに収め自然排泄尿糞を採取した。

採取した尿は水を加えて希釈し, その一部にエマルジョン系シンチレーターを加え放射能を測定した。糞は水を加えて均質化し, その一部を燃焼後放射能を測定した。

8. 胆汁中排泄率の測定

雄ラット3匹の総胆管にエーテル麻酔下でポリエチレンチューブを挿入し, 麻酔覚醒後 ^{14}C -CXM 25 mg/kg を尾静脈内に投与してボーマンケージに収め, 胆汁については投与後 15, 30分, 1, 2, 4, 6, 12, 24および48時間に, 尿および糞については 12, 24および48時間に採取した。採取した胆汁は水を加えて希釈後, その一部にエマルジョン系シンチレーターを加え放射能を測定した。

9. 胆汁中排泄物の再吸収率の測定

ラット(A)の胆汁がラット(B)の総胆管を経て十二指腸内に入るように処理した後, ラット(A)に ^{14}C -CXM 25mg/kg を尾静脈内に投与し, 投与後 15, 30分, 1, 2, 4, 6, 12, 24および48時間にラット(B)の胆汁を,

尿については、24 および 48 時間に同じくラット(B)から採取し、その放射能を測定した。

10. 全身オートラジオグラフィー

^{14}C -CXM 25 mg/kg を尾静脈に投与した雄および妊娠 18 日前後のラットを、投与後 5, 30 分および 24 時間にエーテル麻酔下で -70°C のドライアイスアセトンにより凍結死させ、クリオスタット (RMV TYPE 400) を使用して松岡³⁾の方法に準じ、サクラ、マクロオートラジオグラム用 X 線フィルム (トリチウムタイプ) を用いて、オートラジオグラムを作製した。

11. 組織内濃度の測定

^{14}C -CXM 25 mg/kg を尾静脈内に投与した雄ラットを 5, 30 分, 4, 24 および 72 時間に、妊娠 18 日前後のラットについては 5, 30 分および 24 時間にエーテル麻酔下で放血死させ各組織を採取した。

組織としては、雄ラットについては、大脳、脳下垂体、唾液腺、甲状腺、気管、胸腺、肺、心、肝、胃、脾臓、膵臓、小腸、副腎、腎臓、脂肪、睪丸、筋肉、皮膚、毛、動脈、静脈および血漿を、妊娠ラットについては、胎仔、羊水、子宮、卵巣、胎盤および母体血液、血漿を採取した。採取した組織の一部あるいは全部を 40°C 、24 時間乾燥し、燃焼後その放射能を測定した。

12. 乳汁中移行の測定

乳子を離した授乳期のラット 3 匹に ^{14}C -CXM 25 mg/kg を尾静脈内に投与し、投与後 10, 30 分, 1, 6 および 24 時間にエーテル軽度麻酔下で胸部および腹部乳頭から乳汁を、同時に尾静脈から血液を採取した。採取した乳汁および血液はその一定量を 40°C 、24 時間乾燥後、燃焼し放射能を測定した。

なお、乳汁採取にあたっては採取約 1 時間前に随時 Oxytocin (山之内製薬) 0.5 I. U./0.1 ml/kg を腹腔内に投与した。

13. 連続投与実験

(1) 尿、糞中排泄率の測定

^{14}C -CXM 25 mg/kg を 3 匹の雄ラットの筋肉内に 1 日 1 回 14 日間投与した。各回の投与直前に自然排泄された尿糞を採取し測定した。

(2) 組織内濃度の測定

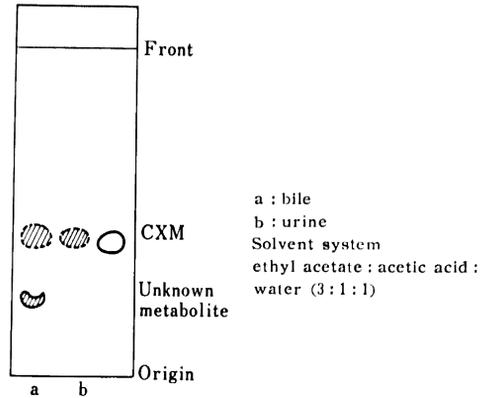
^{14}C -CXM 25 mg/kg を雄ラット 3 匹の筋肉内に 1 日 1 回投与し、1 回投与後 24 および 72 時間、7 回投与後 72 時間、14 回投与後、24 時間および 72 時間にエーテル麻酔下放血死させ、組織を採取した。測定に供した組織および測定法は静脈内単回投与時に準じた。

14. 代謝物の分析

(1) 分析試料および分析方法

^{14}C -CXM 25 mg/kg を雌雄ラットに静脈内投与後、

Fig. 1 Thin layer chromatogram of CXM and its metabolites in rats bile and urine.



尿については 0~6, 6~24 時間、胆汁は 24 時間、血漿は 30 分後にそれぞれ採取し分析試料とした。同様に雌雄ラットに 25 mg/kg 筋肉内投与後 1.5 時間の血漿および雄ラットに同量静脈内 infusion 投与後 0~24 時間尿を採取し試料とした。

イヌについては、 ^{14}C -CXM 25 mg/kg を静脈内投与後 0~12, 12~24 時間の尿、30 分, 1 および 3 時間の血漿を分析試料とした。

いずれの試料も氷冷下で採取した。

採取した尿は遠心分離しその上清を、胆汁・血漿はそのまま分析した。分析に際しては試料液をそれぞれ凍結乾燥し、メタノールを加えた後ろ過し、ろ液を濃縮後薄層クロマトグラフィーで分析した。

(2) 薄層クロマトグラフィー (TLC)

TLC にはシリカゲルプレート (Merck F₂₅₄ 厚さ 0.25 mm) を用い酢酸エチル:酢酸:水 (3:1:1) を展開溶媒として 10 cm 展開した。

TLC に際しては標準物質として CXM (新日本実業株式会社より提供をうけた) を同時に展開した。展開後 TLC プレートに X 線フィルムと密着させオートラジオグラムを作製し、シリカゲルを約 1 cm 間隔に削りとり、メタノール 1 ml、ジオキサン系シンチレーター 10 ml を加え放射能を測定した。未変化体の同定はその相当部分を削り取り、メタノールで抽出後、ブタノール:酢酸:水 (3:1:1)、クロロホルム:メタノール:酢酸 (10:5:2)、ブタノール:エタノール:水 (10:3:7)、クロロホルム:メタノール:ジエチルアミン (10:10:1) を展開溶媒として、標準物質との co-chromatography を行なった。

II. 実験結果

1. 代謝

(1) 代謝物の検討

ラットに静脈内、筋肉内および静脈内 infusion 注入

Table 1 Percentage of unchanged compound (CXM) in urine, bile and plasma after administration of ^{14}C CXM in rats or dogs

Species	Route of administration	sample	% unchanged compound (CXM)
Male rat	i. v.	0~6 hr. urine	97.1
		6~24 hr. urine	96.5
		0~24 hr. bile	72.2
		30 min. plasma	99.0
	i. m.	1.5 hr. plasma	98.7
Female rat	i. v.	0~6 hr. urine	99.0
		6~24 hr. urine	99.7
30 min. plasma		97.8	
	i. m.	1.5 hr. plasma	96.9
Dog	i. v.	0~12 hr. urine	99.4
		12~24 hr. urine	100.0
		30 min. plasma	95.0
		1 hr. plasma	97.9
		3 hr. plasma	98.4

i. v. : intravenous administration

i. m. : intramuscular administration

inf. : intravenous infusion

後、イヌには静脈内投与後それぞれ得た尿、血漿および胆汁を凍結乾燥後メタノールで抽出した。その結果、各試料中の放射性物質は定量的に抽出された。

尿および胆汁を TLC で展開した結果を Fig.1 に示した。未変化体相当部に展開された放射性物質について co-chromatography を行なった結果 CXM に同定された。

(2) 尿、血漿および胆汁中代謝物

各試料を TLC にて定量した結果を Table 1 に示した。

ラットおよびイヌの尿、血漿中代謝物は 95% 以上が未変化体であり、その割合には種差、性差および投与ルートによる相違は認められなかった。またラットの胆汁中 (0~24 hr.) では未変化体は 72.2%、代謝物が 27.8% 認められた。

2. 血中濃度

(1) 静脈内投与

^{14}C -CXM 25 mg/kg をラット尾静脈内に投与時の血液中濃度を Fig. 2. に示した。

雄では投与後 5 分に 45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示し、以後、半減期 0.44 時間および 17.25 時間の 2 相性で消失し、

Fig. 2 Whole blood level of CXM after intravenous administration of ^{14}C -CXM in rats (dose : 25 mg/kg).

Each point represents the mean of three animals.

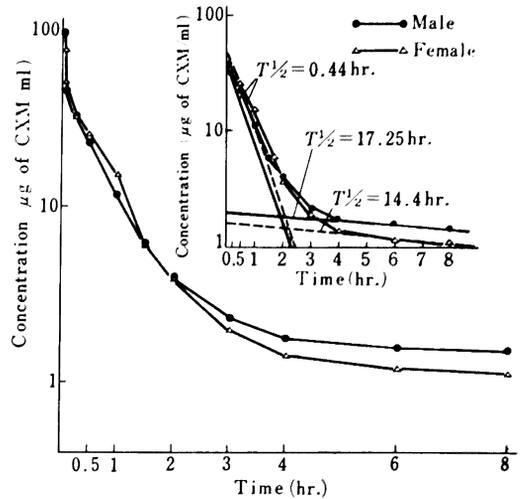
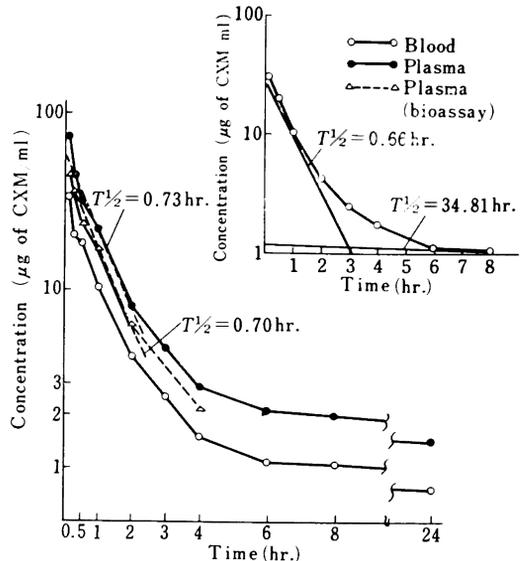


Fig. 3 Whole blood and plasma level of CXM after intravenous administration of ^{14}C -CXM in dogs (dose : 25 mg/kg).

Each point represents the mean of three animals.



24 時間後には 5 分後の濃度の 2% に減少していた。

雌でも雄と同様の推移を示した。

イヌに ^{14}C -CXM 25 mg/kg を静脈内に投与した時の血液中濃度は Fig. 3 に示したように投与後 5 分で 33 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示し、以後 0.66 時間および 34.81 時間の

Fig. 4 Whole blood level of CXM by constant-rate intravenous infusion of ^{14}C -CXM in male rats (dose: 50 mg/kg).

Each point represents the mean of three animals.
The infusion was delivered over 40 minutes.

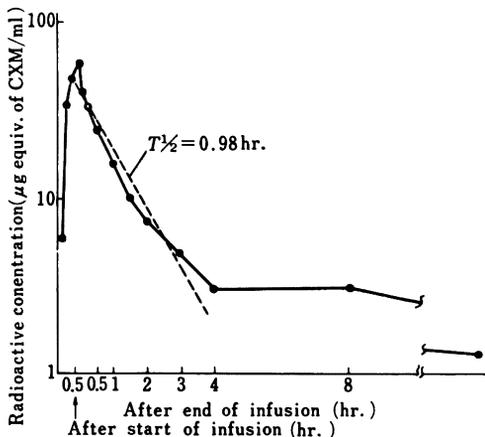
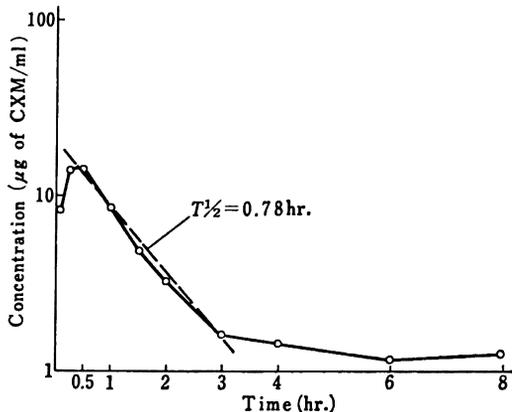


Fig. 5 Whole blood level of CXM after intramuscular administration of ^{14}C -CXM in male rats (dose: 25 mg/kg).

Each point represents the mean of three animals.



2相性で消失した。24時間後には5分後の濃度の2%に減少した。血漿中濃度はいずれの測定時間においても血液中濃度の約2倍の濃度を示した。

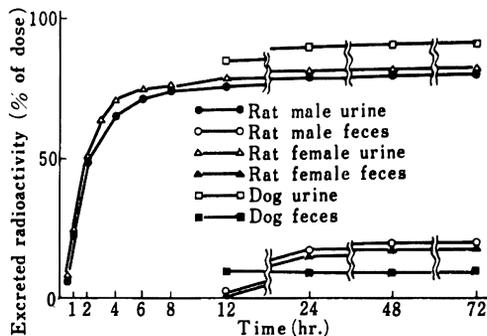
生物検定法により測定した血漿中濃度は投与後5分の値が放射能測定法により測定した値の63%の濃度を示したが、その後4時間までの放射能測定による値の約80%の濃度を示した。

2時間までの半減期は0.70 hr.であり、放射能測定による血漿中濃度の半減期0.73 hr.と一致した。

(2) 静脈内 infusion 投与

Fig. 6 Cumulative urinary and fecal excretion of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -CXM in rats and dogs (dose: 25 mg/kg).

Each point represents the mean of three animals.



^{14}C -CXM 50 mg/kg をラット雄に40分間の infusion 投与時間中、血液中濃度は上昇し、infusion 終了時約60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と最高濃度を示し投与終了後3時間まで半減期0.98時間で消失した。投与終了後24時間には infusion 投与終了時点の濃度の2%に減少した (Fig. 4)。

(3) 筋肉内投与

ラット雄に ^{14}C -CXM 25 mg/kg 筋肉内投与後、15分から30分に最高濃度を示し、3時間まで半減期0.78時間で消失した (Fig. 5)。

3. 排泄

(1) 尿、糞中への排泄

ラットおよびイヌに ^{14}C -CXM 25 mg/kg を静脈内投与した時の尿糞中排泄率を Fig. 6 に示した。

ラット雄の尿中には6時間までに71.2%が排泄され、72時間までに79.3%に達した。糞中には24時間までに16.6%が、72時間までに18.6%が排泄された。雌の尿中には6時間までに74.4%が排泄され、72時間までに81.3%に達した。糞中には24時間までに14.8%が、72時間までに16.9%が排泄された。尿中排泄速度は投与後15分から1時間にピークを示した。

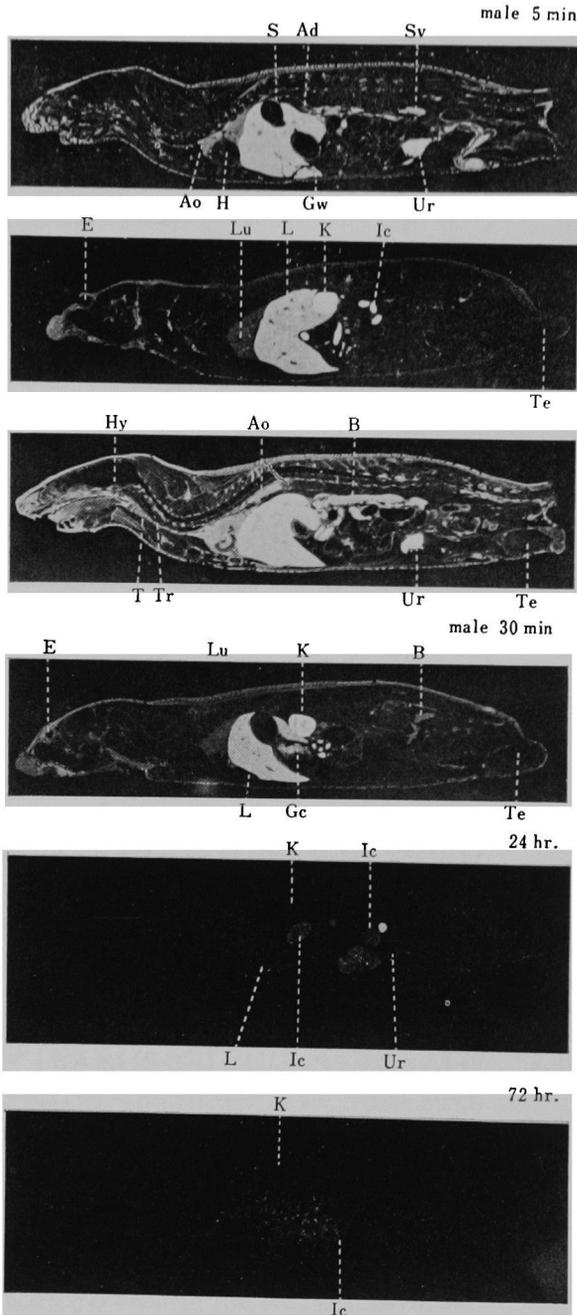
イヌに静脈内投与した際、尿中には12時間までに84.8%が排泄され、72時間までに90.2%に達した。糞中には24時間までに8.1%が、72時間までに8.3%が排泄された。

(2) 胆汁および胆汁採取時の尿、糞中への排泄

ラット雄に ^{14}C -CXM 25 mg/kg を尾静脈内に投与した時の胆汁および尿糞中排泄率を Table 2 に示した。

1時間までの胆汁中に13.5%が排泄され、48時間までに17.8%に達した。胆汁中排泄速度は投与後15分から30分にピークを示した。胆汁採取時の尿中排泄率

Fig. 7 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at various time after intravenous administration of ^{14}C -CXM in male rats (dose : 25 mg/kg)



Key to tissue

- Ad : adrenal
- Ao : aorta
- B : blood
- E : eye
- Gc : gastric content
- Gw : gastric wall
- H : heart
- Hy : hypophysis
- Ic : intestinal content
- K : kidney
- L : liver
- Lu : lung
- S : spleen
- Sg : salivary gland
- Sv : seminal vesicle
- T : thyroid
- Te : testis
- Tr : trachea
- Ur : urine in urinary bladder

Table 2 Cumulative biliary, urinary and fecal excretion of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -CXM in bile-duct cannulated male rats (dose : 25 mg/kg)

Time (hr.)	Excreted radioactivity (% of dose)		
	Bile	Urine	Feces
0~0.25	2.1±0.9	—	—
0.5	6.5±2.4	—	—
1	13.5±1.9	—	—
2	16.5±1.3	—	—
4	17.3±1.1	—	—
6	17.4±1.1	—	—
12	17.7±1.1	70.1±8.3	0.0±0.0
24	17.8±1.1	72.1±7.7	0.0±0.0
48	17.8±1.0	72.5±7.6	0.0±0.0

The data represents the mean±S.E. of three animals

は 48 時間までに 72.5% であり、糞中への排泄率は認められなかった。

(3) 胆汁中排泄物の再吸収

^{14}C -CXM 25 mg/kg を尾静脈内投与したラット(A)の胆汁を別のラット(B)の胆管を経て腸内に導入したところ、投与後 2 時間よりラット(B)の胆汁中に排泄が認められた。ラット(B)における排泄率をラット(A)の投与量に対する割合として求めると胆汁中には投与後 12 時間までに 0.6%、48 時間までに 0.9% 排泄された。

ラット(B)の尿中には 12 時間までに 1.6%、48 時間までに 3.9% が排泄された。導入した胆汁の放射能に対する排泄率は 48 時間までに胆汁および尿中にそれぞれ 5.1% および 21.9% であった (Table 3)。

3. 組織内分布

(1) 全身オートラジオグラフィ

ラット雄に ^{14}C -CXM 25 mg/kg を尾静脈内投与後得た全身オートラジオグラムを Fig. 7 に示した。

投与 5 分後すでに膀胱尿に高い活性が見られ、それと同程度の活性が腎臓に認められた。小腸内容物、動脈壁にも高い活性がみられた。次いで肝、気管、血液、皮膚に高い活性が認められた。これらの組織に続いて肺、唾液腺、眼球壁、副腎、睪丸、貯精のうに高い活性が認められた。中枢神経系の活性は低かった。

30 分では 5 分に認められなかった胃内容物に弱い活性が認められたが、他の組織は 5 分に比較して低くなったもの、その分布は 5 分のそれと類似していた。

24 時間では大腸内容物および腎に低い活性が認められた。腎は髄質部より皮質部に高い活性が認められた。肝に痕跡程度の活性が認められたが、他の臓器、組織には活性は認められなかった。

72 時間では腎皮質に低い活性が認められ、大腸内容物に痕跡程度の活性が認められたが、他の臓器、組織には活性は認められなかった。

(2) 組織内濃度

ラット雄に ^{14}C -CXM 25 mg/kg を尾静脈内投与した後の組織内濃度を Table 4 に示した。

Table 3 Reabsorption of radioactive biliary excreta after intravenous administration of ^{14}C -CXM in male rats (dose : 25 mg/kg)

time (hr.)	Reabsorpted radioactivity			
	Bile		Urine	
	% of dose	% of injected biliary excreta†	% of dose	% of injected biliary excreta†
0~0.25	0.0±0.0	0.0	—	—
0.5	0.0±0.0	0.0	—	—
1	0.0±0.0	0.0	—	—
2	0.1±0.0	0.6	—	—
4	0.3±0.1	1.7	—	—
6	0.4±0.1	2.2	—	—
12	0.6±0.1	3.4	1.6±0.5	9.0
24	0.8±0.1	4.5	3.3±0.7	18.5
48	0.9±0.1	5.1	3.9±0.9	21.9

The data represents the mean±S.E. of three animals.

^{14}C -CXM was administered intravenously to a rat (A), from which the biliary cannula drained into the duodenum of another rat (B). Bile and urine were collected at appropriate time intervals from the (B) animal.

† Calculated from the biliary excreta showing in Table 2.

Table 4 Tissue concentration of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -CXM in male rats (dose : 25 mg/kg)

Tissue	Tissue concentration (μg equivalent of CXM/g or ml)				
	5 (min.)	30 (min.)	4 (hr.)	24 (hr.)	72 (hr.)
Cerebrum	1.03 \pm 0.06(0.01)	0.35 \pm 0.05(0.02)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Hypophysis	10.32 \pm 2.01(0.12)	3.39 \pm 0.26(0.16)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Salivary gland	19.44 \pm 1.41(0.23)	3.76 \pm 0.28(0.17)	0.67 \pm 0.03(0.25)	0.38 \pm 0.01(0.37)	0.24 \pm 0.02(0.73)
Thyroid	21.41 \pm 1.94(0.25)	4.20 \pm 1.27(0.19)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Trachea	45.04 \pm 1.21(0.53)	9.96 \pm 1.72(0.46)	0.96 \pm 0.03(0.36)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Thymus	10.35 \pm 0.52(0.12)	2.83 \pm 0.12(0.13)	0.45 \pm 0.03(0.17)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Lung	29.45 \pm 0.77(0.35)	8.31 \pm 0.29(0.38)	1.02 \pm 0.02(0.38)	0.58 \pm 0.05(0.57)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Heart	14.65 \pm 0.39(0.17)	4.04 \pm 0.37(0.19)	0.55 \pm 0.07(0.21)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Liver	117.13 \pm 7.87(1.38)	46.87 \pm 2.97(2.17)	3.01 \pm 0.11(1.13)	2.20 \pm 0.08(2.16)	0.94 \pm 0.09(2.85)
Stomach	20.60 \pm 1.87(0.24)	5.47 \pm 0.31(0.25)	1.14 \pm 0.04(0.43)	0.65 \pm 0.06(0.64)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Pancreas	21.90 \pm 1.38(0.26)	5.14 \pm 1.07(0.24)	0.53 \pm 0.07(0.20)	0.32 \pm 0.02(0.31)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Spleen	10.98 \pm 0.30(0.13)	2.58 \pm 0.17(0.12)	0.54 \pm 0.02(0.20)	0.51 \pm 0.03(0.50)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Small intestine	29.37 \pm 5.34(0.35)	8.40 \pm 3.27(0.39)	3.31 \pm 1.17(1.24)	0.40 \pm 0.04(0.39)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Adrenal	16.69 \pm 1.89(0.20)	3.96 \pm 0.52(0.18)	0.55 \pm 0.04(0.20)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Kidney	443.26 \pm 99.00(5.23)	54.04 \pm 5.22(2.50)	20.53 \pm 1.23(7.72)	12.72 \pm 3.13(12.47)	11.65 \pm 0.61(35.30)
Fat	7.90 \pm 1.47(0.09)	1.23 \pm 0.16(0.06)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Testis	6.50 \pm 0.33(0.08)	2.95 \pm 0.14(0.14)	0.45 \pm 0.01(0.17)	0.28 \pm 0.02(0.27)	0.16 \pm 0.01(0.48)
Muscle	7.13 \pm 0.44(0.08)	1.47 \pm 0.12(0.07)	0.29 \pm 0.03(0.11)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Skin	28.88 \pm 3.69(0.34)	10.46 \pm 1.44(0.48)	0.72 \pm 0.12(0.27)	0.64 \pm 0.05(0.63)	0.44 \pm 0.03(1.33)
Hair	0.18 \pm 0.01(0.00)	4.66 \pm 2.41(0.22)	4.07 \pm 1.81(1.53)	0.70 \pm 0.22(0.69)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Aorta	97.02 \pm 19.94(1.14)	20.63 \pm 3.90(0.96)	1.77 \pm 0.27(0.67)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Vein	51.84 \pm 7.32(0.61)	17.31 \pm 1.13(0.80)	1.89 \pm 0.21(0.71)	0.00 \pm 0.00(0.00)	0.00 \pm 0.00(0.00)
Plasma	84.82 \pm 0.50(1.00)	21.60 \pm 0.69(1.00)	2.66 \pm 0.07(1.00)	1.02 \pm 0.13(1.00)	0.33 \pm 0.01(1.00)

The data represents the mean \pm S.E. of three animals.

Figures in parentheses denote the tissue/plasma concentration ratios.

毛を除くいずれの組織も投与後、5分に最高濃度を示した。毛は投与後30分後に最高濃度を示した後、4時間までその濃度を維持した。投与後4時間までは腎、肝、血漿、動脈、気管、小腸の濃度が高く、大脳、脂肪、筋肉は低かった。腎は4時間以後、消失速度が血漿のそれよりも遅くなり、72時間には血漿中濃度の35倍の濃度を示したが、他の組織は血漿とほぼ同様の消長を示した。

4. 胎盤通過性

(1) 全身オートラジオグラフィ

妊娠18日目前後のラットに ^{14}C -CXM 25 mg/kgを尾静脈内投与した時の全身オートラジオグラムをFig. 8に示した。

胎仔および羊水には全測定時間を通じ活性は認められなかった。胎盤は5分から30分まで母体血液より低く、24時間には活性は認められなくなった。子宮は5分から30分まで母体血液と同程度の活性を示した。24時間後の

子宮の一部と胎膜(脱落膜、絨毛膜と考えられる)に弱い活性が認められた。卵巣は胎盤とほぼ同程度の活性を示したが、24時間には活性は認められなくなった。

(2) 組織内濃度

妊娠18日目前後のラットに ^{14}C -CXM 25 mg/kgを尾静脈内投与した時の組織内濃度をTable 5に示した。

胎仔は30分まで母体血漿中濃度の2%以下であったが、24時間には母体血漿中濃度の18%を示した。羊水は24時間まで母体血漿中濃度の0.4%以下であった。投与5分後の子宮および胎盤濃度は、母体血漿中濃度の約50%および約24%であったが、24時間には母体血漿中濃度とほぼ同濃度を示した。

5. 乳汁中への移行

分娩後2週間の母ラットの尾静脈に ^{14}C -CXM 25 mg/kgを投与後採取した乳汁と血液中の濃度をFig. 9に示した。

乳汁中濃度は投与後1時間で最も高く、血液中濃度の

Fig. 8 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at various time after intravenous administration of ¹⁴C-CXM in pregnant rats (dose : 25 mg/kg)

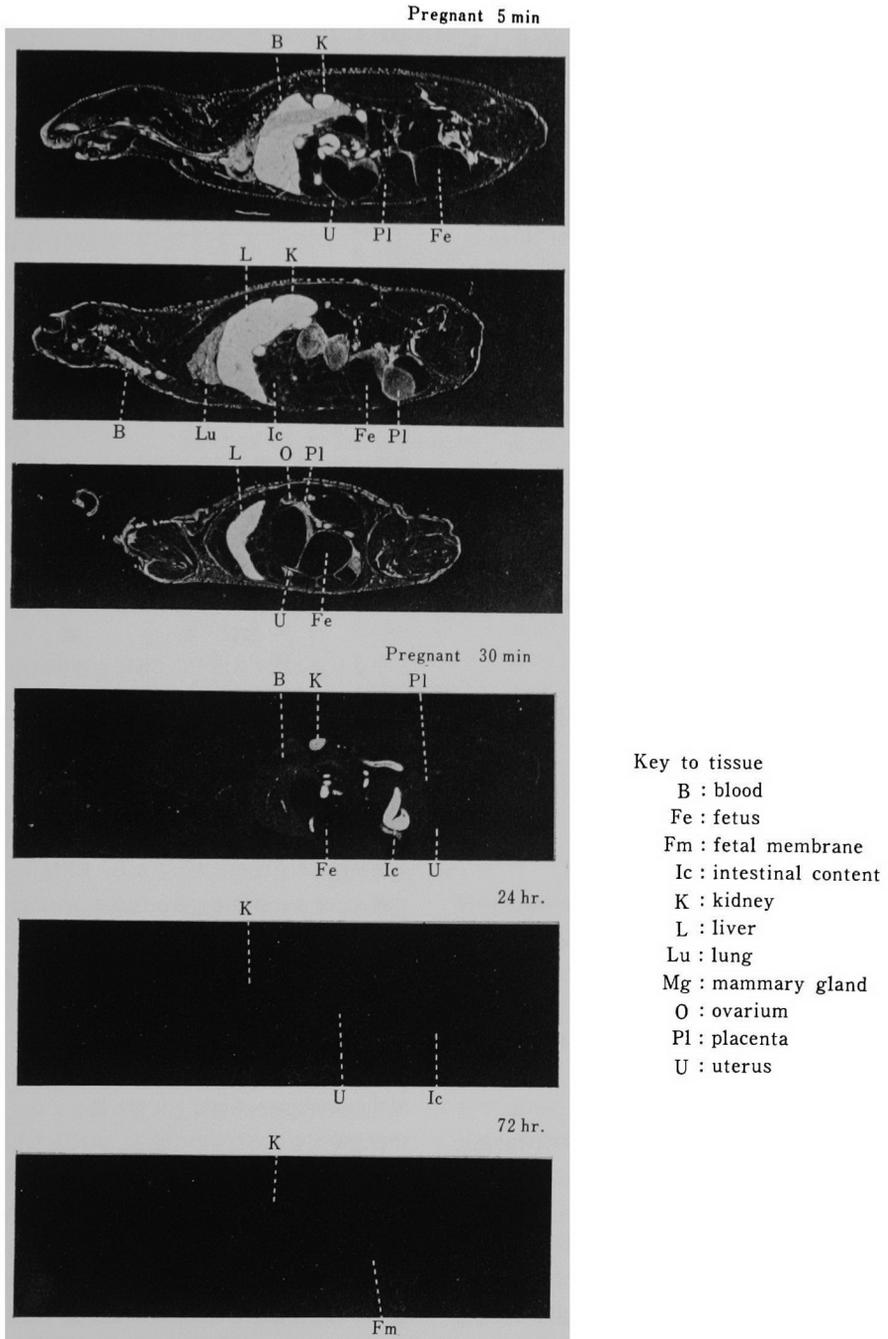
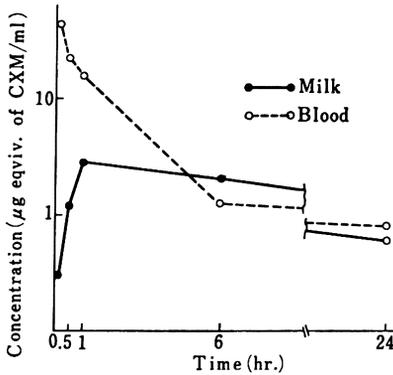


Table 5 Tissue concentration of radioactivity after intravenous administration of ¹⁴C-CXM in pregnant (dose : 25 mg/kg)

Tissue	Tissue concentration (μg equivalent of CXM/g or ml)		
	5 (min.)	30 (min.)	24 (hr.)
Ovarium	29.19 \pm 1.60	8.92 \pm 0.79	0.46 \pm 0.02
Uterus	48.33 \pm 4.38	13.83 \pm 0.66	0.86 \pm 0.06
Placenta	19.56 \pm 0.82	7.97 \pm 0.44	0.58 \pm 0.03
Fetus	0.36 \pm 0.02	0.63 \pm 0.03	0.11 \pm 0.02
Amniotic fluid	0.29 \pm 0.08	0.11 \pm 0.02	0.00 \pm 0.00
Blood	63.55 \pm 7.22	18.69 \pm 0.87	0.48 \pm 0.02
Plasma	99.99 \pm 9.60	28.38 \pm 1.98	0.61 \pm 0.02

The data represents the mean \pm S.E. of three animals.

Fig. 9 Milk and blood level of radioactivity after intravenous administration of ¹⁴C-CXM in lactating rats (dose : 25 mg/kg) Each point represents the mean of three animals



18% の濃度を示した。その後血中濃度より緩徐に減少し、24 時間には血液中濃度とほぼ同濃度になった。

6. 連続投与実験

(1) 尿糞中排泄

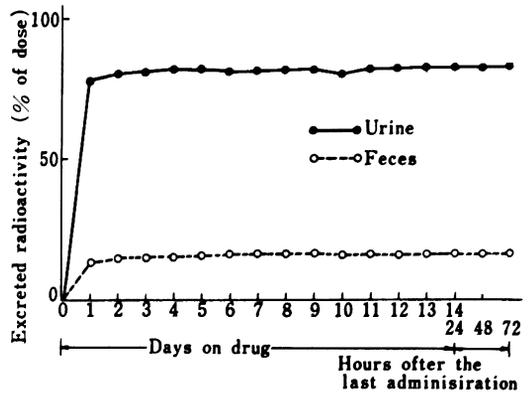
ラット雄に ¹⁴C-CXM 25 mg/kg を1日1回、14日間筋肉内投与した時の尿糞中排泄率の結果を Fig. 10 に示した。

2回以後投与回数による尿、糞中排泄率の変化は認められなかった。最終回投与後 72 時間までに尿中には 82.4%、糞中には 16.3% が排泄された。

(2) 組織内濃度

ラット雄に ¹⁴C-CXM 25 mg/kg の割合で1日1回7日間および 14 日間筋肉内投与した時の組織内濃度を Table 6 に示した。

Fig. 10 Cumulative urinary and fecal excretion of radioactivity during and after a 14 day period of daily intramuscular administration of ¹⁴C-CXM in male rats (dose: 25 mg/kg/day)



大脳、下垂体、甲状腺、副腎および脂肪を除く各組織は1回目投与に比較して4倍から10倍の濃度を示した ($p < 0.05$)。しかしながら、これら蓄積性の認められた組織における血漿中濃度に対する組織内濃度の比は、1回目投与のそれと顕著な相違は認められなかった。

7回投与後 72 時間の組織内濃度と 14 回投与後 72 時間の組織内濃度はほぼ同じ値を示し、7回投与ではほぼ組織内濃度が飽和に達することが認められた。

III. 考 察

ラットおよびイヌに ¹⁴C-CXM を静脈内あるいは筋肉内投与した際、代謝はほとんど受けず、かつ速やかに排泄されることが認められた。

静脈内投与した際の血液および血漿中の濃度の消失曲線から、two compartment model により求めた各速度定数を Table 7 に示した。これらの定数は血漿中に代謝物が認められなかったことから、CXM に関する速度定数といえる。各速度定数からはラットには性差はみられず、ラットとイヌにも顕著な相違は認められなかった。したがって、イヌに静脈内投与した際、組織への分布および排泄パターンはラットと類似していると考えられた。

Fig. 11 はラット雄および雌の各時間における累積排泄率を総排泄率から減算して得た値をプロットして、尿中排泄速度を求めたものである。両性とも2種類の排泄速度定数が得られた。尿中には未変化体のみが検出されたことから、これらの速度定数は CXM に関する速度定数といえる。値の大きな速度定数は血中濃度の推移から求めた排泄速度定数と一致した。この排泄速度定数は排泄された大部分の ¹⁴C-CXM に関連するものであろう。それに対して低い排泄速度定数は組織に残留した

Table 6 Tissue concentration of radioactivity after daily intramuscular administration of ^{14}C -CXM in male rats (dose : 25 mg/kg/day)

Tissue	Tissue concentration (μg equivalent of CXM/g or ml)				
	24 hr. after the last administration		72 hr. after the last administration		
	1 (day)	14 (day)	1 (day)	7 (day)	14 (day)
Cerebrum	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
Hypophysis	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
Salivary gland	0.43±0.08	3.58±0.24**	0.19±0.02	1.70±0.15**	1.17±0.36**
Thyroid	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
Trachea	0.00±0.00	3.99±0.34	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
Thymus	0.00±0.00	2.31±0.39	0.00±0.00	0.84±0.07	0.99±0.34
Lung	0.67±0.11	4.14±0.21**	0.00±0.00	1.59±0.05	1.47±0.41
Heart	0.00±0.00	1.73±0.12	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
Liver	1.85±0.67	8.47±0.34**	0.65±0.01	3.64±0.18**	3.20±0.89*
Stomach	0.72±0.14	4.15±0.02**	0.00±0.00	2.38±0.24	1.49±0.92
Pancreas	0.37±0.10	2.44±0.18**	0.00±0.00	0.98±0.04	1.11±0.41
Spleen	0.46±0.12	3.81±0.96*	0.00±0.00	1.55±0.21	2.18±0.66
Small intestine	0.53±0.13	2.54±0.41**	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
Adrenal	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
Kidney	15.17±3.03	138.10±6.62**	15.25±0.74	76.79±4.87**	58.06±24.72
Fat	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
Testis	0.30±0.06	1.65±0.49	0.12±0.01	0.93±0.06**	1.22±0.35*
Muscle	0.00±0.00	2.05±0.66	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
Skin	0.74±0.11	5.42±0.38**	0.00±0.00	2.77±0.18	2.68±1.01
Hair	0.00±0.00	5.99±1.15	0.00±0.00	3.38±0.48	2.57±0.97
Aorta	0.00±0.00	7.08±0.49	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
Vein	0.00±0.00	7.00±0.88	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
Blood	0.74±0.17	3.62±0.07**	0.16±0.00	1.59±0.11**	1.28±0.34*
Plasma	1.26±0.08	4.79±0.36**	0.26±0.03	2.04±0.23**	1.64±0.12**

The data represents the mean±S.E. of three animals.

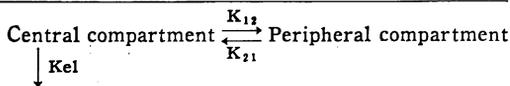
Figures in parentheses denote the tissue/plasma concentration ratios.

* : Significantly different from values of single dose. $P < 0.05$

** : Significantly different from values of single dose. $P < 0.01$

Table 7 Pharmacokinetic parameters obtained from blood level

Species		$K_{12}(\text{hr.}^{-1})$	$K_{21}(\text{hr.}^{-1})$	$\text{Kel}(\text{hr.}^{-1})$
Rat	male	0.910	0.104	0.612
	female	0.723	0.094	0.809
Dog		0.671	0.063	0.336



^{14}C -CXM に由来するものと考えられた。

Infusion 投与した際の血液中濃度の推移を two compartment model にしたがって解析した。ラット雄の尾

静脈内投与時の血液中濃度から求めた各係数を用いると、infusion 投与中の血液中濃度は

$$C = 225 - 142 e^{-0.910t} - 83 e^{-0.104t}$$

となった。

上の式から算出した infusion 注入時間中の血液中濃度は実験値 (Fig. 4) とよく一致した。そこで、この濃度で infusion 投与を無限に続けた場合の血液中濃度の飽和値 ($t \rightarrow \infty$) をこの式から求めたところ、225 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となった。

組織内濃度の推移はいずれも血液と同じパターンを示した。短時間に動脈壁に高い活性が認められたが、静脈より高い親和性が認められたことから、エラスチンとの結合が考えられた。

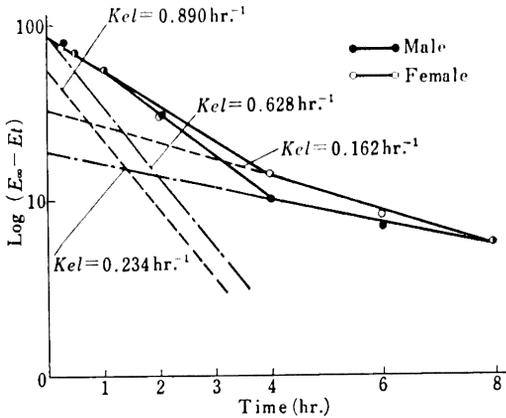
静脈投与後 30 分の全身オートラジオグラムからは胃

Fig. 11 Semilogarithmic plots of CXM in the body to be excreted in urine after intravenous administration of ^{14}C -CXM to rats (dose: 25 mg/kg).

Each point represents the mean of three animals

E_{∞} : Total excretion of CXM (% of dose)

E_t : Cumulative excretion of CXM until time t (% of dose)



壁に比較的高い活性が認められ、胃内容物にも弱い活性が認められた。この結果から塩基性である ^{14}C -CXM は酸性である胃内に分泌されるものと考えられた。しかしながら、胆汁採取時における糞中には放射能が検出されず、かつ胆汁中排泄物の再吸収率が投与量の約5%にすぎないことから、この胃内分泌量はわずかなものと推察される。

^{14}C -CXM を筋肉内に連続投与することにより蓄積性のあることが認められた。そこで1回投与時の8時間から72時間までの血液中濃度の消失からその消失曲線を求めたところ、次の式が得られた。

$$C = 1.34 e^{-0.0181t}$$

この式より24時間ごとに n 回投与を行なった後 t 時間目の濃度を示す式

$$C_{n,t} = 1.34 e^{-0.0181t} \frac{1 - e^{-0.0181 \times 24n}}{1 - e^{-0.0181 \times 24}}$$

を求め7回および14回後の血液中濃度を計算した。その結果7回投与後72時間では $0.98 \mu\text{g/ml}$ 、14回投与後24時間では $2.46 \mu\text{g/ml}$ 、72時間では $1.03 \mu\text{g/ml}$ となった。この計算値は測定値とほぼ等しい値を示した。そこで、飽和値 ($n \rightarrow \infty$) を計算したところ24時間では $2.46 \mu\text{g/ml}$ 、72時間では $1.03 \mu\text{g/ml}$ となり、この値は13回投与後の計算値とほぼ同じ値を得た。この結果から13回投与で飽和すると考えられた。

一方、連続投与により、1回投与群より有意に高い濃

度を示した血液ははじめ各組織はその血漿中濃度比においては1回投与群とほぼ同値を示し、尿、糞中排泄および胆汁中排泄においても1回投与群のそれと有意な相違は認められなかった。

以上の結果より、1回投与後の吸収、分布排泄および代謝は連続投与において顕著に変化しないものと推察される。

ラットの胆汁中にはその割合が低いながら未知物質が認められた。CXM が比較的分解しやすいことよりこの未知物質は胆汁採取時または採取後分析するまでに、CXM が胆汁中で分解したことに由来すると考えられた。そこでこの点を明らかにするため、標識化合物が肝より胆汁へ排泄されたのち米浴上に採取されるまでの時間における安定性をみるため ^{14}C -CXM を胆汁に溶解して室温 (23°C) で15分、採取後分析操作までの安定性をみるために 0°C 、24時間放置した。これらの試料をTLCで分析したところいずれも分解は認められなかった。したがって、未知物質は代謝物であると判明した。さらにこの未知代謝物の代謝機構を明らかにするため、酵素を誘導あるいは阻害させて代謝能に変化があるかどうか調べてみた。すなわち、酵素誘導実験については phenobarbital を 50 mg/kg の割合で1日1回5日間腹腔内に投与後24時間目に ^{14}C -CXM $25 \mu\text{g/kg}$ を静脈内投与し、酵素阻害実験については SKF-525-A を 50 mg/kg の割合で腹腔内投与し、1時間後に ^{14}C -CXM 25 mg/kg を静脈内投与した。こうして得た胆汁 (0~24 hr.) を TLC で分析した結果、phenobarbital および SKF-525-A 処置後の未知代謝物の割合が未処置群とに相違がほとんど認められなかった。この結果から未知代謝物は少なくとも P-450 に関与しない代謝物であることが認められた。一方、この未知代謝物の割合は投与量に対して5%以下にすぎず、かつ血漿中には認められないことから代謝物の薬理作用または毒性作用は少ないであろうと考えられる。

文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, D. M. RYAN, R. D. FOORD & P. W. MUGGTETON: Cefuroxime—a new cephalosporin antibiotic. *J. Antibiot.* 24: 29~37, 1976
- 2) O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, A. GRIF-FITHS & J. E. THORNTON: Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic: Activity *in vitro*. *Antimicrob. Agents chemother.* 9: 511~519, 1976
- 3) 松岡 理: マクロおよびカラーオートラジオグラフィ—凍結全身ラジオオートグラフィ—。ラジオオートグラフィ—手技と応用 (朝倉書店) 236~287, 1969

PHARMACOKINETICS AND METABOLIC STUDY OF CEFUROXIME IN RATS AND DOGS

TOSHIO NANBO, MATSUO TAKAICHI, KOICHI MITSUGI and
YOSHIO ESUMI

Tokai Research Institute, Daiichi Kagaku yakuhin Co., Ltd.

KAZUO OKUMURA, HIKOJI TSUJI and ICHIRO FUKUDA
Biological Research Department

Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

¹⁴C-CXM was given to rats and dogs intravenously, by intravenous infusion or intramuscularly for studies on its absorption, distribution, excretion and metabolism. The following results were obtained.

1. Ninety-five percent or more of the doses given to rats and dogs remained unchanged in plasma and urine.

2. About 72% of the doses excreted in bile of rats within 24 hours remained unchanged, and a small amount of metabolite was observed.

3. Whole blood level of the dose given to rat intravenously disappeared with biphasic. At 24 hours the whole blood level dropped to 2% of the whole blood level determined at 5 minutes.

4. Whole blood level of the dose given to dog intravenously disappeared with biphasic. At 24 hours the whole blood level dropped to 2% of the whole blood level determined at 5 minutes.

The plasma level was about 2 times as high as the whole blood level, and it showed the similar transition to that of the whole blood level.

The plasma level determined by bioassay was about 80% of that determined by the assay of radioactivity.

5. The whole blood level rose while the dose was given to rat by intravenous infusion, and at 24 hours after the infusion the whole blood level dropped to 2% of the level determined at the end of the infusion.

6. The whole blood level in rat after intramuscular administration showed a peak at 15~30 minutes, and at 24 hours it dropped to 6% of the level determined at 15 minutes.

7. Of the doses given to rats and dogs intramuscularly, 80% and 90% were respectively excreted in urine and 20% and 10% respectively in feces, within 72 hours.

8. About 18% of the doses given to rats intravenously were excreted in bile within 48 hours. Twenty-seven percent of the doses excreted in bile were reabsorbed from intestinal tract.

9. The dose given to rat intravenously distributed in high concentration into kidney, liver, aorta, plasma, vein and trachea while in low concentrations to brain, spinal cord and white fat. The transfer to fetus was in a low concentration.

10. The milk level of the dose given to rat intravenously showed a peak at 1 hour, and this was 18% of the blood level determined at 1 hour.

11. The group of rats subjected to repeated intramuscular administration showed 4~10 times higher concentrations of the drug in salivary gland, liver, kidney, testicle and blood of the group subjected to single administration. No change in urinary and fecal excretion rates was observed between the group subjected to repeated administration and that subjected to single administration.