

## ラットにおける Cefotaxime の Pharmacokinetic Study

重栖 幹夫・富 樫 修・藤本 和巳

ヘキストジャパン(株)総合開発研究所

(昭和 55 年 5 月 19 日受付)

Cefotaxime (CTX) をラットに静脈内投与 (20 mg/kg) し、CEZ, CEZ, CET と比較しながらその薬動学的検討を行った。CTX は 2 分画モデルに従う血漿中濃度推移を示し、その半減期 ( $\beta$  相) は 14.8 分であった。血漿中からの消失速度を CEZ, CEC と比較すると  $CEC > CTX > CEZ$  の順であった。CTX 投与後の血漿中には desacetyl-CTX が投与 5 分後から検出され、その濃度は CTX とほぼ同濃度であった。

CTX の組織への移行は速やかでほとんどの組織で投与 15 分後の濃度が最高値であった。

腎臓で最も高濃度に、肺臓、心臓でも比較的高濃度に検出された。

CTX の排泄は主として腎臓を介して速やかになされ、投与量の 85.7% が CTX および desacetyl-CTX として、投与後 6 時間以内に尿中に排泄された。尿中へ排泄された CTX と desacetyl-CTX の量的比率は約 1:2.6 であった。CTX のラットにおける脱アセチル化の程度は CET に比べ小さかった。

CTX および CEZ の正常ラットでの Pharmacokinetics は、 $CCl_4$  急性肝障害、または BEA 急性腎障害ラットとともに影響を受けたが、血漿中からの消失半減期の遅延からみたととき、腎障害ラットで CTX が、肝障害ラットで CEZ がより強く影響を受けた。

## 序 文

グラム陽性および陰性菌に対して広範囲な抗菌活性を有する<sup>1-4)</sup> Cefotaxime (CTX) の薬動学的検索は、人およびウサギで行なわれてる<sup>5,6)</sup>。今回我々は、本薬物の安全性の検討に広く使用されているラットを主として用い、その薬動学的検索を行った。また実験的に誘起した肝障害、腎障害動物を用い、肝または腎機能低下による CTX の Pharmacokinetics への影響を CEZ と比較しながら検討した。

## 実験材料ならびに方法

## 1. 使用薬物

Cefotaxime (CTX) および desacetyl Cefotaxime (desacetyl-CTX) は、Hoechst 社から提供された Sodium 塩を使用した。対照薬としてセフメジム<sup>®</sup> (CEZ と略す、藤沢薬品工業 KK)、ケフリン<sup>®</sup> (CET と略す、塩野義製薬 KK)、セルトル<sup>®</sup> (CEC と略す、武田薬品工業 KK) をそれぞれ使用し、desacetyl-CET は Hoechst 社で合成されたものを使用した。 $CCl_4$  は純正化学工業 KK 製、Bromethylamine hydrobromide (BEA) は東京化成 KK 製を使用した。

## 2. 実験動物

日本クレアから購入した雄性 Sprague-Dawley 系ラット (6~13 週令) を使用した。動物は室温  $23 \pm 2^\circ C$ 、

湿度  $55 \pm 5\%$  の動物室で飼育し、飼料 (固型飼料 CA-1, ラット用) および水を自由に与えた。一部の実験で使用した雌性ウサギおよびその飼育条件に関しては前報に従った<sup>6)</sup>。

肝障害動物は  $CCl_4$  を 1 ml/kg, S.C./日, 3 日間、また腎障害動物は BEA を 300 mg/kg, S.C./日, 3 日間投与して作製した。

## 3. 薬剤投与方法とサンプル採取

薬剤 (CTX, CEZ, CEC および CET) は生理食塩液で 2% 溶液を調製し、ラットの尾静脈内に注射した。薬物投与後ヘパリン処理マイクロピペットで全血 50  $\mu$ l を尾静脈から採血し、生理食塩液 150  $\mu$ l を加えて静かに攪拌後、直ちに 3,000 rpm, 10 分間遠心分離し、得られた 4 倍希釈血漿を測定用試料とした。尿はラットを代謝ケージに入れ経時的に採取した。各採尿時間毎に少量の蒸留水でケージを洗浄し、その洗液を排泄尿に合わせて尿試料とした。

胆汁およびリンパ液は、ベントバルビタール Na 麻酔下 (35 mg/kg, i.p.) 総胆管または、胸管リンパ管にポリエチレン製チューブを挿入後、薬物を投与し経時的に採取した。

臓器内濃度測定のための臓器はベントバルビタール Na 麻酔下 (35 mg/kg, i.p.) ラットを腋動脈から放血

致死させ、直ちに摘出した。

臓器を氷冷下2倍量の0.1Mリン酸緩衝液(PBS, pH 7.0)でポリトロンホモジナイザーを用いて磨砕し、33% (w/w) ホモジネートを作製した。このホモジネート1gにアセトン6mlを加え除蛋白し、その除蛋白上清にクロロホルム2.0mlを加え攪拌後、遠心分離(3,000rpm, 10分間)した。2層に分離した上層(水層)を0.5mlとり凍結乾燥し、その残渣をPBS 0.5mlに溶解し、Bioassay用のサンプルとした。

この薬物抽出法に関して、薬物を投与しないラットの組織にCTXを添加し、上記と同じ操作を行い、その回収率を検討した結果、測定した組織を通じ、添加したCTXの85~195%が回収された。

ウサギを用いた実験でのサンプルの採取方法は全て前報に従った<sup>9)</sup>。

#### 4. 血液、尿および胆汁中濃度の測定

血液、尿および胆汁中CTX, desacetyl-CTX, CEZ, CEC, CET, desacetyl-CETの濃度は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法により測定した。

血液、尿および胆汁サンプルは、それぞれHPLC用の展開溶媒で適宜希釈した後、その10 $\mu$ lをカラムに注入した。HPLC装置は、TRIROTAR型(日本分光)またはWaters全自動型(日本Waters)を使用した。固定相はSC-02(JASCO, 10 $\mu$ )を内径4.6mm, 長12.5cmのカラムに充填して作製した。移動相はCTX, desacetyl-CTXおよびCEC測定の場合には0.2% CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>: MeOH=5:1, CETとdesacetyl-CETの測定の際は、0.2% CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>: MeOH=2:1, 血漿中および胆汁中CEZの測定には、0.2% CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>: MeOH=3:1, 尿中CEZの測定には、0.2% CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>: CH<sub>3</sub>CN=5:1をそれぞれ使用した。流速は1.0ml/min, 検出にはUV吸収(254nm)を用いた。

検量線は、薬物投与前の各サンプルにそれぞれの薬物を種々の濃度に添加してHPLCを行い、得られたクロマトグラム上のpeak heightを濃度と共にプロットして作製した。

この方法での検出限界濃度は、血漿中のCTX, desacetyl-CTXおよびCECでは0.1 $\mu$ g/ml, CEZでは0.5 $\mu$ g/mlであった。また、尿中CTX, desacetyl-CTX, CET, desacetyl-CETおよびCECではいずれも2.0 $\mu$ g/ml, CEZでは0.6 $\mu$ g/mlであった。

胆汁中でCTX, desacetyl-CTXおよびCEZではいずれも0.5 $\mu$ g/mlであった。

#### 5. リンパ液および臓器内濃度の測定

リンパ液中および臓器内CTX濃度とリンパ液中CEZ濃度はそれぞれ*M. luteus* ATCC 9341と*B. subtilis*

*ATCC 6633*を試験菌としたBioassay(カップ法)により測定した。リンパ液中CTXおよびCEZを測定するための検量線は、CTXまたはCEZの0.1M PBS(pH 7.0)溶液で作製した。臓器内CTX濃度は、臓器ホモジネートのアセトン-クロロホルム処理により得たサンプル溶液(0.1M PBS溶液)を同緩衝液にCTXを溶解して作製した標準液と共にBioassayし、得られた検量線から測定した。このCTXのBioassay法のdesacetyl-CTXに対する感受性について、予め検討した結果、desacetyl-CTXはCTXの1/8~1/10の限止能力を示したに過ぎなかった。

### 成 績

#### 1. 血漿中濃度

CTX(20mg/kg)の静脈内投与後の血漿中濃度推移を、Fig. 1に示した。血漿中CTXは速やかに降下し、投与2時間後には検出されなかった。Fig. 1に同時に示したように、CTXのdesacetyl体(desacetyl-CTX)がCTX投与5分後で既に母化合物とほぼ同濃度に検出され、5分以降もその濃度はCTXとほぼ同レベルを保ちながら消失し、CTXと同様投与2時間後には検出されなくなった。これらの結果から、CTXはラットでは広範囲に脱アセチル化を受けることが推察された。

次に、CTXの血漿中からの消失パターンと他のセフアロスポリン系薬剤の消失パターンとの比較を試みた。CEZ, CECをCTXと同量投与し、その血漿中濃度推移をCTXのそれと共に片対数グラフに図示した(Fig. 2)。得られた血漿中濃度曲線は、CTXとCECは2分画モデルに、CEZは1分画モデルに従って血漿中から消失することを示している。各薬剤について、その血漿中濃度曲線から、常法<sup>9)</sup>によりPharmacokinetic parameterを求めた(Table 1)。消失半減期( $\beta$ 相)を3薬物について比較すると、CEZ(23.8分)が最も長く、CTX(14.8分)、CEC(11.6分)の順であった。この

Fig. 1 Plasma levels of CTX and desacetyl-CTX in rats after single injection of CTX (10 mg/kg, i. v.)

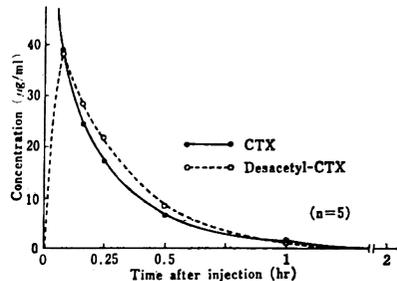


Fig.2 Plasma levels of CTX, CEZ and CEC in rats after single injection of each antibiotic (20 mg/kg, i. v.)

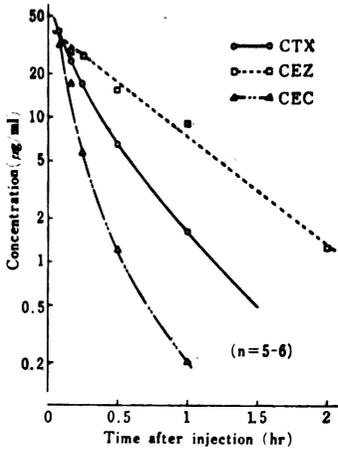


Table 1 Pharmacokinetic parameters on CTX, CEZ and CEC calculated from plasma data in rats after single injection of each antibiotic (20 mg/kg, i. v.)

Parameters	CTX	CEZ	CEC
T 1/2( $\alpha$ )(h)	0.0759		0.052
T 1/2( $\beta$ )(h)	0.247		0.193
T 1/2(h)		0.396	
K (h <sup>-1</sup> )	4.733	1.75	11.08
k <sub>12</sub> (h <sup>-1</sup> )	1.786		1.503
k <sub>21</sub> (h <sup>-1</sup> )	5.421		4.297
V <sub>1</sub> (ml·kg <sup>-1</sup> )	313.0	478.5	204.9
V <sub>ss</sub> (ml)	181.6		194.1
TC (ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	24.69	13.9	37.84
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ )	13.50	23.9	8.088

- T 1/2 ( $\alpha$ ) : Half life in  $\alpha$ -phase
- T 1/2 ( $\beta$ ) : Half life in  $\beta$ -phase
- T 1/2 : Half life
- K : Elimination rate constant
- k<sub>12</sub> : Rate constant for entering a peripheral compartment
- k<sub>21</sub> : Rate constant for re-entering a peripheral compartment
- V<sub>1</sub> : Apparent volume of a central compartment
- V<sub>ss</sub> : Distribution volume of compound
- TC : Total clearance
- AUC : Area under the plasma level versus time curve from time zero to time infinity

順位は AUC の大小の順位と正の関係を示し逆に血漿中からの消失定数 (K) および Total Clearance (TC) の順位とは負の関係を示した。また、分布容積 (V<sub>1</sub>) でみたとき、その順位は CEC < CTX < CEZ であった。このように CTX のラットでの血漿中濃度推移および消失半減期から判断した時、その薬動学的性格は CEZ と CEC の中間に位置づけられた。

2. 臓器内濃度

CTX 投与後の臓器内濃度を測定するに先立ち、CTX の組織分画への移行推移を Table 1 のパラメータを用い、次式により算出した (Fig. 3)。

$$A_t = \frac{k_{12} \cdot A_0}{\alpha - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t})$$

A<sub>t</sub> : 組織分画 1g 中の CTX 量

k<sub>12</sub> : CTX の血漿中から組織への移行速度定数

A<sub>0</sub> : 投与量 ( $\mu\text{g/g}$  体重)

Fig. 3 が示すように組織分画中の CTX は、CTX 投与後 10~15 分後にピークを示す濃度推移を示した。そこで CTX 投与 15 分、30 分、1 時間および 3 時間後についてその主要臓器内濃度を測定した。Fig 3 に示した

Fig. 3 Theoretical distribution curve of CTX in tissue compartment based on the plasma data in rats after single injection (20 mg/kg, i. v.)

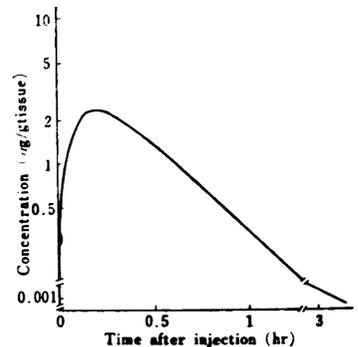


Fig. 4 Organ and tissue levels of CTX in rats after single injection (20 mg/kg, i. v.)

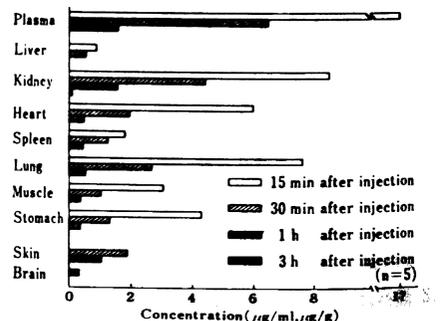


Table 2 Lymph levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) of CTX and CEZ in rats after single injection of either anti-biotic (20 mg/kg, i. v.)

Time after injection (hr)	CTX	CEZ
0~2	4.53 $\pm$ 1.00	13.79 $\pm$ 3.90
2~4	1.89 $\pm$ 0.73	23.03 $\pm$ 12.91
4~6	1.99 $\pm$ 1.60	14.88 $\pm$ 5.83
6~8	n. d.	6.58 $\pm$ 3.33

n. d.: Below detection limit

Each value represents the mean $\pm$ S. E. for 4 animals.

組織分画中の濃度推移によく一致して、測定した大部分の臓器組織内で、CTX は投与 15 分後で最も高く検出された (Fig. 4)。各測定時間を通じて、腎臓でその濃度は最も高く、次に肺臓、心臓で高く、胃、骨格筋、脾臓がこれらに続いた。肝臓、脳、皮膚ではいずれの測定時間においてもその濃度は  $2 \mu\text{g/g}$  以下で、測定した他の臓器に比べ低濃度であった。各臓器または組織からの CTX の消失は互いに類似した経過を示し、また、血漿中濃度の減衰と平行して進行した。投与後 3 時間以内に腎臓以外の臓器からの消失は終了し、最も高濃度に検出された腎においても投与 3 時間後ではその濃度は極めて低濃度であった。これらの結果は CTX が血漿中から組織へ速やかに移行し、組織に移行した CTX が容易に血漿中に流出することを示している。

### 3. リンパ液内濃度

CTX または CEZ を 20 mg/kg 静脈内投与後のリンパ液内濃度推移を Table 2 に示した。

採集し得るリンパ液量が少ない関係で、データは 2 時間当りの平均濃度として表わした。

リンパ液内 CTX 濃度は、測定時間を通じて投与 0~2 時間で最も高く、2~6 時間ではその約 1/2 の濃度に低下し、6 時間以降では検出されなかった。一方、リンパ液内 CEZ 濃度は投与 0~6 時間後まで高値を示し、以後減少に転じたが、6~8 時間後でも CTX での最高濃度値よりも高い濃度を維持していた。これらの結果は

リンパ液内への移行性は、CTX に比べ CEZ のほうが良好であることを示している。

### 4. 尿中排泄

ラットに投与した CTX は CTX としてだけではなく desacetyl-CTX としても尿中へ速やかに排泄された (Table 3)。CTX の尿中への排泄は投与 6 時間以内に終了し、CTX および desacetyl-CTX として投与量の 85.7% が尿中に回収され、CTX は主として腎臓を介して排泄されることがわかった。尿中へ排泄された CTX と desacetyl 体の量的割合は 1:2.6 で、尿中へは未変化体としてよりも desacetyl 体として多く排泄され、CTX はラットで広範囲に脱アセチル化を受けることが示された。このように CTX は、ラットでは大幅に脱アセチル化を受けることがわかった。そこで化学構造上 3 位に acetoxymethyl 基を有する点で、CTX に類似する CET についても、ラットにおける脱アセチル化の程度について検討した (Table 3)。CET 投与後の尿中への排泄態度は CTX でのそれに類似していた。しかし尿中への母化合物 (CET) としての排泄量は極めて少なく、desacetyl-CET が大部分を占め、母化合物と desacetyl 体の排泄割合は 1:23 であった。

これらの CTX および CET の尿中排泄の結果は 3 位に acetoxymethyl 基を有するセファロスポリンはラットでは広範囲に脱アセチル化を受けることを示し、またその脱アセチル化の程度は、その化合物の化学構造により異なることをも示唆している。そこで両薬剤の desacetyl 化の程度をさらにウサギを用いて比較検討し、その結果を Table 4 に示した。母化合物と desacetyl 体の尿中への排泄割合を両薬剤間で比べると、CTX で 1:3.2、CET では 1:15 となりウサギにおいても CET の desacetyl 化の程度は、CTX に比べ大きかった。

CTX、CET の場合とは異なり、3 位に acetoxymethyl 基を持たない CEZ は、その投与量の 83.8% が未変化体として尿中に回収された (Table 5)。その排泄経路に関しては、CTX、CET の場合と同じく腎臓からの排泄が主要な経路であった。

Table 3 Urinary excretion (% of dose) of CTX, desacetyl-CTX, CET and desacetyl-CET in rats after single injection of CTX or CET (20 mg/kg, i. v.)

Time after injection (hr)	CTX	Desacetyl-CTX	CTX+ Desacetyl-CTX	CET	Desacetyl-CET	CET+ Desacetyl-CET
0~3	22.2 $\pm$ 0.7	57.0 $\pm$ 0.2	79.2 $\pm$ 2.2	2.1 $\pm$ 0.1	45.1 $\pm$ 1.1	47.1 $\pm$ 2.9
3~6	1.7 $\pm$ 0.2	4.8 $\pm$ 0.5	6.5 $\pm$ 0.6	n. d.	2.7 $\pm$ 0.0	2.7 $\pm$ 0.0
6~9	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Total	23.9 $\pm$ 0.7	61.8 $\pm$ 1.8	85.7 $\pm$ 1.8	2.1 $\pm$ 0.1	47.8 $\pm$ 1.1	49.8 $\pm$ 2.9

n. d.: Below detection limit

Each value represents the mean $\pm$ S. E. for 6 animals.

Table 4 Urinary excretion (% of dose) of CTX, desacetyl-CTX, CET and desacetyl-CET in rabbits after single injection of CTX or CET (20 mg/kg, i. v.)

Time after injection (hr)	CTX	Desacetyl-CTX	CTX+Desacetyl-CTX	CET	Desacetyl-CET	CET+Desacetyl-CET
0~1	9.2±2.1	30.9±8.1	40.0±9.9	4.3±1.9	58.0±12.3	62.3±14.1
1~3	6.2±0.7	18.3±2.1	24.5±2.8	0.5±0.3	11.3± 3.6	11.9± 3.9
3~8	0.9±1.0	3.3±0.4	4.2±0.4	0.3±0.2	5.5± 2.2	5.8± 2.4
Total	16.3±1.8	52.5±6.1	68.7±7.4	5.1±1.9	74.9± 8.4	80.0±10.3

Each value represents the mean+S.E. for 5 (CTX) or 3 (CET) animals.

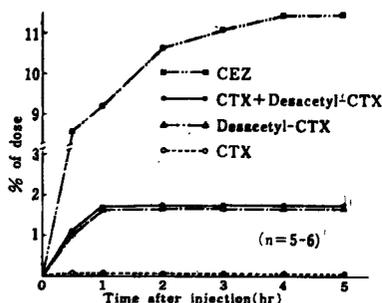
Table 5 Urinary excretion (% of dose) of CEZ in rats after single injection (20 mg/kg, i. v.)

Time after injection (hr)	CEZ
0~3	82.3±3.1
3~6	1.8±0.7
6~9	n. d.
Total	83.8±2.9

n. d.: Below detection limit

Each value represents the mean+S.E. for 6 animals.

Fig. 5 Cumulative biliary excretion of CTX, desacetyl-CTX and CEZ in rats after single injection of CTX or CEZ (20 mg/kg, i. v.)

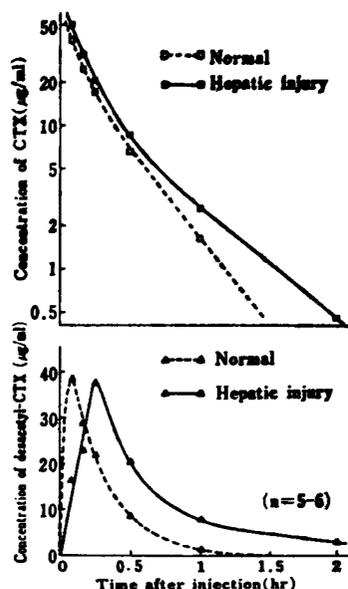


### 5. 胆汁中排泄

CTX, CEZ を 20 mg/kg 静脈内投与後の胆汁中への排泄経過を Fig. 5 に示した。CTX は胆汁中へも CTX および desacetyl 体として排泄されたがその排泄は、投与後はほぼ 1~2 時間で終了し、胆汁中には CTX としては投与後 1 時間、desacetyl-CTX としては 2 時間以降は検出されなかった。投与量に対する胆汁中への総排泄量は CTX として 0.03%, desacetyl 体として 1.6% であった。

一方、CEZ の胆汁中への排泄は CTX のそれに比べて

Fig. 6 Plasma levels of CTX and desacetyl-CTX after single injection of CTX (20 mg/kg, i. v.) to normal rats and rats with  $CCl_4$ -induced hepatic injury



的に、投与 5 時間後の胆汁中にも検出された。その総排泄量も CTX の場合に比べて多く、投与量の 11.5% であった。

### 6. 肝および腎障害ラットを用いた Kinetic study

一般に抗生物質は臨床使用に際し、肝あるいは腎機能の低下した患者に対しても使用されねばならない場合がある。このような患者では肝あるいは腎機能の変化に伴い薬物の体内動態が正常人のそれとは著しく異なる結果<sup>7,8)</sup>、薬物の排泄遅延等が生じ正常な肝、腎の機能をもつ人ではみられなかった副作用が発現する可能性が考えられる。そこで、肝または腎機能の低下した動物を構築し、その機能低下が CTX の Pharmacokinetics などのように影響するかを CEZ と比較しながら検討した。

#### 6-1. $CCl_4$ 肝障害動物

Table 6 Biochemical, urinary and histopathological findings in rats with  $\text{CCl}_4$ -induced hepatic injury

	Control	$\text{CCl}_4$
Body weight (g) <sup>a</sup>	299.2 ± 6.3	292.7 ± 7.4
Biochemical data <sup>a</sup>		
GOT (Reitman-Frankel Unit)	45.0 ± 5.8	78.4 ± 6.0
GPT (Reitman-Frankel Unit)	10.5 ± 0.6	18.0 ± 3.0
Blood urea nitrogen (mg/dl)	28.0 ± 2.9	13.6 ± 0.7
Creatinine (mg/dl)	0.6 ± 0.03	0.7 ± 0.02
Urinary data <sup>b</sup>		
Protein	0	0 ~ III
Epithelial cells	I	II
Crystals	I	I ~ N
Phosphoric acid	I	I
Uric acid	I	I
Histopathological findings <sup>c</sup>		
Liver		
Fatty change	—	+ ~ 卍
Central necrosis and fibrosis	—	—
Kidney		
Vacuolization	—	—
Hyaline cast	—	—
Papillary necrosis	—	—
Swelling of tubular epithelium	—	— ~ +
Interstitial inflammation	—	—
Vacuolization of tubular epithelium	—	—

$\text{CCl}_4$  was given subcutaneously at 1 mg/kg/day for 3 days.

<sup>a</sup>Each value represents the mean ± S. E.

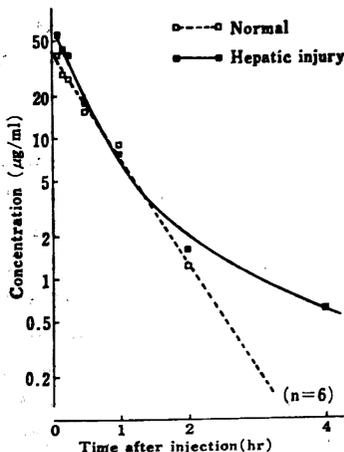
<sup>b</sup>Grade: Protein (mg/dl): 0 (none or trace), I (ca. 30), II (ca. 100), III (ca. 300)

Epithelial cells (Number per field (×100)): I (0~10), II (11~100)

Crystals (Number per field (×100)): I (0~10), II (11~50), III (51~200), N (200<)

<sup>c</sup>Grade: — (no change), + (slight), 卍 (moderate)

Fig. 7 Plasma levels of CEZ after single injection (20 mg/kg, i. v.) to normal rats and rats with  $\text{CCl}_4$ -induced hepatic injury



急性肝障害モデルとして、四塩化炭素 ( $\text{CCl}_4$ ) 肝障害を用いた<sup>9)</sup>。その障害の程度は Table 6 に示したとおりである。Fig. 6 に示したように、 $\text{CCl}_4$  障害ラットは、正常ラットに比べ CTX の高い血漿中レベル推移を示し、 $\alpha$  相および  $\beta$  相での消失半減期が 6.2 分および 23.6 分と正常ラットに比べ長くなる傾向を示した。また、血漿中 desacetyl 体のピーク到達時間は、正常ラットで 5 分であったのに対し障害ラットでは 15 分となり明らかに遅くなった。CEZ の Pharmacokinetics も CTX と同じく  $\text{CCl}_4$  障害で影響を受けた。Fig. 7 に示したように障害ラットは正常ラットに比し、高い血漿中 CEZ レベル推移を示し、その消失半減期 ( $\beta$  相) は正常ラットの約 3.5 倍に延長された。

#### 6-2. BEA 腎障害動物

急性腎障害モデルとして Bromoethylamine hydrobromide (BEA) 腎障害ラットを使用した<sup>10,11)</sup>。その障害の程度は Table 7 に示した。腎障害ラットに CTX を投与し

Table 7 Biochemical, urinary and histopathological findings in rats with BEA-induced renal injury

	Control	BEA
Body weight (g) <sup>a</sup>	318.5±6.0	273.5±6.7
Biochemical data <sup>a</sup>		
GOT (Reitman-Frankel Unit)	45.0±5.3	38.1±4.6
GPT (Reitman-Frankel Unit)	10.5±0.6	6.2±1.5
Blood urea nitrogen (mg/dl)	28.0±2.9	59.4±16.5
Creatinine (mg/dl)	0.6±0.03	1.4±0.3
Urinary data <sup>b</sup>		
Protein	0	I~III
Epithelial cells	I	II~V
Crystals		
Phosphoric acid	I	I~II
Uric acid	I	I~III
Histopathological findings <sup>c</sup>		
Liver		
Fatty change	—	—
Central necrosis and fibrosis	—	—
Kidney		
Vacuolization	—~±	—~卅
Hyaline cast	—	—~卅
Papillary necrosis	—	—~卅
Swelling of tubular epithelium	—	—~卅
Interstitial inflammation	—	—~±
Vacuolization of tubular epithelium	—	—~±

BEA was given subcutaneously at 300 mg/kg/day for 3 days.

<sup>a</sup>Each value represents the mean±S.E.

<sup>b</sup>Grade: Protein (mg/dl): 0 (none or trace), I (ca. 30), II (ca. 100), III (ca. 300)

Epithelial cells (Number per field (×100)): I (0~10), II (11~100), III (101~200), IV (201~500), V (501~1000), VI (1001~2000)

Crystals (Number per field (×100)): I (0~10), II (11~50), III (51~200)

<sup>c</sup>Grade: — (no change), ± (very slight), + (slight), 卅 (moderate)

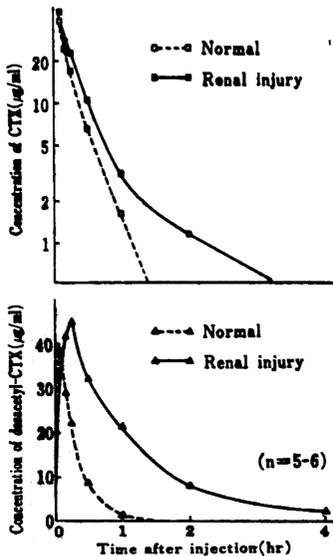
その血漿中濃度推移を正常ラットでのそれと共に Fig. 8 に示した。腎障害ラットでの CTX の血漿中レベルは正常ラットのそれより高く、投与4時間後まで検出された。血漿中からの消失パターンは、正常ラットと同じく2分画モデルに従ったが、 $\alpha$ 、 $\beta$ 両相における半減期はともに、それぞれ2.3倍、4.6倍に延長された。desacetyl 体の血漿中濃度推移にも腎障害の影響が認められ、正常ラットに比べ障害ラットではピークレベル到達後の消失が遅く、高い血漿中 desacetyl-CTX 濃度が持続した。CEZ に関しても腎障害の影響は著明に認められた (Fig. 9)。腎障害ラットでは、血漿中 CEZ 濃度は正常ラットでのそれを常に上まわっていた。また、血漿中からの消失パターンにも変化がみられ正常での1分画モデルに従った消失パターンは2分画モデルに従う消失パターンに変わった。さらにまた、血漿中からの CEZ の消失半減期 ( $\beta$ 相) も正常時の3.4倍に延長した。

#### 考 察

CTX, CEZ, CEC をラットにそれぞれ20 mg/kg 静脈内投与後の血漿中からの薬物の消失半減期は、CTX 14.8分、CEZ 23.8分、CEC 11.6分であった。3者の血漿中からの消失速度を比較すると、CEC>CTX>CEZ となり、CTX は他の2者の中間の消失速度を示した。

血漿中には、CTX の他にその desacetyl 体が CTX とほぼ同濃度に検出され、CTX 投与後の尿中にも desacetyl-CTX が CTX に比べて多く排泄された (Table 3)。このことは、CTX はラットでは大幅に脱アセチル化を受けることを示している。CTX 投与後のウサギでもラットの場合と同様、尿中への desacetyl 体が未変化体よりも多く排泄された。一方、人に CTX 投与時には、血漿中に desacetyl 体が検出されるがその濃度は CTX に比べるとはるかに低く、また尿中へも投与量の10~15% が desacetyl-CTX として排泄されるに過ぎない。

Fig. 8 Plasma levels of CTX and desacetyl-CTX after single injection of CTX (20 mg/kg, i. v.) to normal rats and rats with BEA-induced renal injury



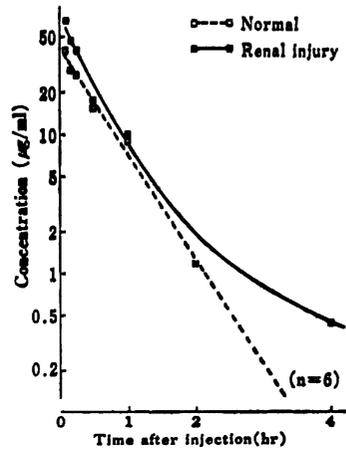
これらの結果は CTX が人に比べ動物ではより広範囲に脱アセチル化を受けることを示し、CTX の脱アセチル化に関する代謝活性が人に比べ動物では高いことをも示している。

CTX と同じく 3 位に acetoxymethyl 基を有する CET もラット、ウサギで脱アセチル化を受け、その程度は CTX に比べいずれの動物においても著明に大きかった。このことは、3 位に acetoxymethyl 基を有するこの種の化合物の生体内での脱アセチル化の程度はその化合物の化学構造に大きく依存することを示している。

既に報告したウサギの結果<sup>8)</sup>と同様、CTX は主要排泄器官である腎によく移行し、肺、心でも比較的高濃度に検出された。しかし肝では、投与 15 分、30 分後でわずかに 1 µg/g 程度に検出されたにすぎなかった。肝での CTX のこの低濃度は desacetyl が母化合物よりも尿中に多く排泄された今回の結果、および <sup>14</sup>C-Cefoxime 投与時の全身オートラジオグラムで腎とともに肝にも高い放射能が認められた<sup>13)</sup>結果から判断すると CTX の肝への移行が少ないことを示すのではなく、むしろ肝で速やかに代謝される結果 CTX として肝に存在する量が少ないことを示しているものと考えられる。

CTX の排泄は、大部分腎を介してなされた。CTX の尿中への排泄量に比べ胆汁中への排泄量は極めて少なく、CTX と desacetyl-CTX を合わせた排泄量をみて投与量の 1.63% であった (Fig. 5)。CEZ の場合もそ

Fig. 9 Plasma levels of CEZ after single injection (20 mg/kg, i. v.) to normal rats and rats with BEA-induced renal injury



の主要な排泄経路は腎であったが、CTX の場合に比べ CEZ の胆汁中への排泄量は多かった。従って胆汁を介した CEZ の排泄は、CTX でのそれと比べその体外排泄により大きく寄与しているものと考えられる。

ラットの肝または腎機能を実験的に低下させると、CTX、CEZ 投与後の両薬物の血漿中濃度推移はともに大きく修飾を受けた。CCl<sub>4</sub> 肝障害ラットに CTX 投与後にみられた特徴的な変化は、血漿中 desacetyl-CTX レベルのピーク到達時間の遅延であった。これは肝障害に伴う肝での脱アセチル化活性の低下を示唆し、また、肝は CTX の脱アセチル化に主要な役割を演じていることを示唆している。しかし、CCl<sub>4</sub> 肝障害時の血漿中 desacetyl-CTX 濃度のピークレベルは正常時に比べほとんど差はみられなかったこと、および今回我々が使用した CCl<sub>4</sub> 障害ラットには腎にも軽度ながら尿細管上皮の膨化、空胞化といった変化 (Table 6) がみられることから、この CCl<sub>4</sub> 肝障害ラットでは腎からの CTX および desacetyl-CTX の排泄機能も低下していることが考えられ、この機能低下も CTX の CCl<sub>4</sub> 肝障害時の Pharmacokinetics の変化に関係していることは否定できない。CEZ の血漿中濃度推移も CCl<sub>4</sub> 肝障害で影響を受け、血漿中からの消失パターンおよび半減期の変化は、CTX でのそれらに比べより顕著であった。これは CEZ の胆汁を介した排泄が CTX の場合に比べ CEZ の体外排泄により大きく寄与していることから、肝障害に伴う胆汁中への薬物排泄能の低下が CEZ では血漿中濃度により大きく反映したことによると考えられる。

CTX および CEZ の正常ラットでの Pharmacokinetic-

tics は BEA で誘起された急性腎障害ラットでともに変化した。すなわち、CTX の血漿中からの消失半減期 ( $\beta$ 相) は正常ラットの 4.6 倍に延長され、また desacetyl 体の濃度は正常ラットに比べて高く持続的であった。このことは CTX だけでなく desacetyl-CTX の排泄もこの腎障害モデルでは低下していることを示している。CEZ の血漿中濃度推移も BEA 腎障害で影響を受けたがその半減期 ( $\beta$ 相) 遅延の程度を CTX の場合と比べると、CTX でその程度はより大きい傾向にあった。これは CTX の排泄が CEZ に比べ、腎への依存度が大きい結果、CEZ に比べ腎障害による腎からの排泄能の低下が CTX の血漿中濃度により著明に反映したことによると考えられる。

以上のように実験的に惹起された肝または腎障害ラットで CTX の Pharmacokinetics を CEZ と比較しながら検討した結果、CTX は CCl<sub>4</sub> 急性肝障害および BEA 急性腎障害ラットでその代謝または排泄において CEZ と同様影響を受けることがわかった。今回のラットでの実験結果は直ちに臨床に外挿され得ないが、肝または腎障害を持つ患者に CTX を使用する際には従来 CEZ に対して払われて来たような慎重な配慮が必要なることを示しているものと思われる。

#### 謝 辞

本研究の実施にあたり御協力を頂いた天野雪夫、岸田さとみの両氏に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) SOSNA, J. P.; P. R. MURRAY & G. MEDOFF: Comparison of the *in vitro* activities of HR756 with cephalothin, cefoxitin, and cefamandole. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14: 876~879, 1978

- 2) CHABBERT, Y. A. & A. J. LUTZ: HR 756, the syn isomer a new methoxylimino cephalosporin with unusual antibacterial activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14: 749~754, 1978
- 3) STRATFORD, B. C.: *In-vitro* activity of new cephalosporin (HR 756) and cefazolin. *Lancet* 2: 529, 1978
- 4) SOSNA, J. P.; P. R. MURRAY & G. MEDOFF: Comparison of the *in vitro* activities of HR 756 with cephalothin, cefoxitin, cefamandole. 18 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Oct. 1978
- 5) JOHNSON, P.; R. GLOMOT & M. KRAMER: HR 756-kinetics, metabolism and toxicology. 18 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Oct. 1978
- 6) 重栖幹夫, 富樫 修, 藤本和己: Cefotaxime(HR 756) のウサギにおける薬動力学的研究。Chemotherapy 投稿中
- 7) 柏原英彦, 大森耕一郎, 峰泉 忠, 横山健郎: 血液透析患者における Cephacetrile の体内動態の検討。Chemotherapy 28: 138~141, 1980
- 8) 大川光央, 岡 所明, 平野章治, 田谷 正, 黒田 恭一: 腎機能障害時における Cefotiam の血中および排泄動態に関する研究。Chemotherapy 27: 712~719, 1979
- 9) 小松 喬: 抗生物質の代謝についての研究, 第 1 篇, 肝障害時における Cephalothin (CET) の代謝。Chemotherapy 25: 555~564, 1977
- 10) FUWA, M. & D. WAUGH: Experimental renal papillary necrosis. Effects of diuresis and antidiuresis. *Arch. Path.* 85: 404~409, 1968
- 11) THIELE, E. H.: An *in vivo* pyelonephritis assay for screening therapeutic agents. *J. Antibiotics* 27: 31~41, 1974
- 12) 第 27 回日本化学療法学会総会: 新薬シンポジウムⅢ, June 7, 1979 (福岡)
- 13) 未発表データ

## PHARMACOKINETIC STUDY OF CEFOTAXIME IN RATS

MIXIO OMOU, OSAMU TOGASHI and KAZUMI FUJIMOTO

Research and Development Laboratories, Hoechst Japan Limited

The pharmacokinetics of cefotaxime (CTX) after intravenous administration (20 mg/kg) were studied with rats, using cefazolin (CEZ), cephalothin (CET) and cephacetrile (CEC) as reference drugs.

The time course of plasma CTX concentrations could be described by a two-compartment model, and the half-life in the  $\beta$ -phase was estimated as 14.8 minutes. When excretion rate was compared, CEC was eliminated from plasma most rapidly, followed by CTX and CEZ in that order.

In plasma from the rats given CTX, desacetyl-CTX was also detected from 5 minutes onwards, its levels being almost equal to those of CTX.

CTX was found to be rapidly distributed into organs; in most organs, CTX reached the respective highest levels at 15 minutes after administration. Of the organs examined, the highest level was obtained in the kidney and subsequently high ones, in the lung and heart.

CTX was readily eliminated from the body, mainly through the urinary organs. The recovery from urine as CTX and desacetyl-CTX within 6 hours accounted for 85.7% of the administered dose. The ratio of CTX to desacetyl-CTX in amount was about 1:2.6 in urine. The degree of deacetylation of CTX was lower than that of CET.

When examined in rats with experimental hepatic and renal injuries respectively induced by treatment with carbon tetrachloride and bromoethyl-amine, the pharmacokinetic behaviors of CTX and CEZ were different from those in normal animals, namely, the half-life for clearance of either antibiotic from plasma retarded. In terms of such retardation, CEZ was more affected than the other in the animals with the hepatic injury and CTX was so in the animals with the renal injury.