

Cefotaxime の体内動態に関する研究

荒谷 春恵・建石 英樹・弥田 純子

広島大学医学部薬理学教室

山中 康光

大分医科大学薬理学教室

新しい cephalosporin 系抗生物質である Cefotaxime の体内動態（血中濃度とその半減期，体内分布，尿中排泄およびタンパク結合）を検討した。Cefotaxime は 20 mg/kg をウサギおよびラットに静注および筋注した。

1) 生物学的半減期は，血中濃度でウサギでは 30.39 分 (i. m.)，9.19 分 (i. v.)，ラットでは 41.50 分 (i. m.)，9.25 分 (i. v.) および筋肉（注射部位）濃度では 24.40 分であった。

2) 臓器内には，15 分（筋注時，最高血中濃度をしめす）では筋肉（注射部位）≒血清＞腎臓＞肺臓＞十二指腸＞肝臓＞筋肉＞脳＞脾臓の順であった。

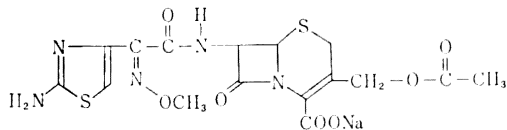
3) 尿中濃度はウサギで，0～30 分で最高値 1.09 mg/ml (i. m.)，1.667 mg/ml (i. v.) であった。総排泄率は，ウサギ（6 時間）で 33.96% (i. m.)，33.86% (i. v.) およびラット（24 時間）で 59.92% (i. m.)，59.41% (i. v.) であった。

4) ヒト血漿，ウシ血漿，イヌ血漿，ウサギ血清，ラット血清およびマウス血清に対する結合率を遠心限外濾過法および平衡透析法で測定した。ヒト血漿とは 70.13%（遠心限外濾過法），61.31%（平衡透析法）結合した。そのうち，大部分は可逆性結合であった。

アルブミンとの結合定数は 0.9049 であった。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は Fig. 1 にしめす化学構造を有する cephalosporin 系抗生物質で，微黄白色の結晶性粉末で，水には易溶であり，水溶液は 5℃ で 1 週間は安定であると報告されている。

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime



Sodium 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]cephalosporanate

その抗菌作用における特色は，グラム陰性桿菌に対する強い抗菌作用ばかりでなく，*H. influenzae*，indole 陽性 *Proteus* や *Serratia* などにも効果があり，また， β -lactamase に対し安定で，しかも penicillin 結合タンパクのうち 1a, 1b および III に作用するものであるとの報告がある^{1)~8)}。

私どもは Cefotaxime 入手の機会を得たので，その体内動態の 1, 2 について検討し，その臨床応用の資としたいと考えた。

Cefotaxime は非経口剤である。そこで，静注および筋注時の血中濃度の消長，臓器内分布および尿中排泄について，ウサギおよびラットと種を変えて検討し，タン

パク結合にはヒト血漿他 6 種の血清を用い，遠心限外濾過法および平衡透析法で結合率および可逆性結合画分について検討した。

1. 実験材料および実験方法

1. 供試薬物

Cefotaxime（ヘキストジャパン社，日本ルセル社）を用い，使用に際し蒸留水，生理食塩液および M/15 磷酸緩衝液 (pH 7.0) で溶解し，溶解後 4℃ の氷室に保存し，24 時間以上経過したものについては実験に用いなかった。

2. 体内分布についての実験

体重 2.5 kg 前後（3～4 月）の健常雄性ウサギ（Elemish giant）1 群 3 羽について，カルバミン酸エチル 1 g/kg を皮下注射して麻酔したものに，Cefotaxime 20 mg/kg（原液：20 mg/ml）を耳静脈より one shot 法および大腿部筋肉内にそれぞれ注射し，投与後 5 分，10 分，15 分，20 分，30 分，1 時間，2 時間，3 時間，4 時間，5 時間および 6 時間後に頸動脈に挿入したカニューレから，ノボヘパリン（20 u/ml）を用いて採血した。つぎに，体重 180 g 前後の健常雄性 Wistar 系ラット（週齢 6～7）1 群 5 匹について Cefotaxime 20 mg/kg（原液：4 mg/ml）を尾静脈より one shot 法および大腿部筋肉内に注射し，5 分，10 分，15 分，30 分，1 時

間、2時間および4時間後に頸動脈を切断して採血後、直ちに開腹して肝臓、腎臓、肺臓、脾臓、心臓、十二指腸、脳および筋肉（注射部位および他側大腿筋肉）を摘出し、できるだけ速やかに秤量（1mgまで）後、M/15 磷酸緩衝液を加えてホモジネート（5～20%）を作り、3,000rpm で15分遠心分離して得られた上清ならびに血漿、血清の生物学的活性を測定した。

3. 尿中排泄についての実験

上述のウサギに導尿カテーテルを挿入し、排尿後、0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間および6時間の間にカテーテルを通じて流れ出る尿を採取した。

つぎに、予め代謝ケージ内に2～3日間飼育し、尿量のはば一定した健全雄性 Wistar 系ラット1群5匹に10～15mlの常水を経口ゾンデを用いて強制的に投与し、30分後に Cefotaxime 20mg/kg（原液：4mg/ml）を尾静脈より one shot 法および大腿部筋肉内に注射し、0～1時間、1～2時間、2～4時間、4～6時間および6～24時間の蓄尿を採取し、いずれの尿も直ちに冷凍庫内に凍結保存し、M/15 磷酸緩衝液で20～100倍に稀釈し、その生物学的活性を測定した。

4. タンパク結合についての実験

Cefotaxime とヒト血漿、ウシ血清、ウシアルブミン、イヌ血清、ウサギ血清、ラット血清およびマウス血清との結合状態を、Amicon membrane cones CF 25（アミコン・ファー・イースト・リミテッド）を用いた遠心限外濾過法（1,000G、30分、4℃）および Seamless cellulose tubing（size 8/22）（直径0.6cm、1/2幅1.0cm）（Visking company）を用いた平衡透析法（室温で1時間振盪）により検討した。前者では濾液および残液（タンパク画分：タンパク濃度は約2～3倍に濃縮されている）ならびに残液を M/15 磷酸緩衝液で2～16倍に稀釈したものについて、後者では外液について生物学的活性を測定した。なお、残液の1部に等量のアセトを加えてタンパク変性を行い、3,000rpm で5分間遠心分離して得られた上清についても、その生物学的活性を測定した。

5. 生物学的活性測定法

検定菌・枯草菌 ATCC 6633 孢子懸濁液を、ハートインヒュージョン寒天培地（pH 7.2）（ニッサン）に0.05%の割合に加えた薄層カップ法で、上述の各試料の生物学的活性を測定した。

標準曲線は M/15 磷酸緩衝液（pH 7.0）、血漿、血清および50%アセトン磷酸緩衝液を用いて作製した。また、37℃で一夜培養に先立って30分～1時間室温に置いた。

Table 1 Concentration in the plasma and excretion in the urine of the rabbit applied cefotaxime (20 mg/kg)

Time (hr)		0.08	0.16	0.25	0.33	0.5	1	2	3	4	5	6	Total
i.m.	Plasma μg/ml	14.66	23.24	25.73	20.16	15.33	7.27	2.18	1.4	0.57	0.54	0.04	
	Urine mg/ml			1.090			1.146	0.818	0.696	0.346	0.073	0.027	
	%			8.89			7.44	8.83	5.65	2.41	0.58	0.29	33.96
i.v.	Plasma μg/ml	68.58	28.58	20.47	11.78	5.28	0.87	0.27	0.17	T	T	T	
	Urine mg/ml			1.667			0.805	0.412	0.296	0.177	0.022	0.022	
	%			20.75			6.15	4.59	1.71	0.40	0.15	0.11	33.86

T : trace

T : trace

Table 2 Half life of cefotaxime

Animal	Dose (mg/kg)	Route	Fraction	Half life (m)	r
Rabbit	20	i. m.	plasma	30.39	0.9447
		i. v.	plasma	9.19	0.9857
Rat	20	i. m.	serum	41.50	0.9934
		i. m.	muscle	24.40	0.9904
		i. v.	serum	9.25	0.9254

II. 実験成績

1. ウサギの場合

健康雄性ウサギに、Cefotaxime 20 mg/kg (原液: 20 mg/ml) を静注 (one shot) および大腿部筋肉内に注射した際の血漿内濃度、尿中濃度および尿中排泄は、Table 1, 2 および Fig. 2, 3 にしめすとおりである。

1) 血漿内濃度

Cefotaxime 20 mg/kg 筋注時の最高血漿内濃度は、15 分で 25.73 $\mu\text{g/ml}$ をしめし、その後時間の経過とともに漸減した。静注時には 5 分で 68.58 $\mu\text{g/ml}$ で、その後時間の経過とともに急速に減少した。その際の生物学的半減期は、それぞれ 30.39 分および 9.19 分であった。

2) 尿中排泄

上述のウサギでの尿中濃度および排泄率は、Table 1 および Fig. 3 にしめすように尿中濃度は 0~30 分で、筋注群では 1.090 mg/ml および静注群では 1.667 mg/ml の最高値をしめし、その後、時間の経過とともに減少するが、5~6 時間でもそれぞれ 27 $\mu\text{g/ml}$ および 22 $\mu\text{g/ml}$ であった。その際の 6 時間までの総排泄率は、筋注群で 33.96% および静注群で 33.86% で同一程度であった。

以上のように、ウサギに Cefotaxime を筋注および静注した際の血漿内濃度は、筋注により 15 分で 25.73 $\mu\text{g/ml}$ の最高値をしめし、4 および 5 時間ではほぼ 0.6 $\mu\text{g/ml}$ となった。一方、静注時は急速に低下し、4 時間では痕跡程度であり生物学的半減期は 30.39 分および 9.19 分であった。

その際の尿中排泄は、0~30 分でいずれの投与群でも 1 mg/ml 以上の高濃度がみられ、5~6 時間では筋注群で 27 $\mu\text{g/ml}$ および静注群で 22 $\mu\text{g/ml}$ 、総排泄率はほぼ 34% であり、ヒトなどでの尿中排泄に比べやや低値であった。

2. ラットの場合

健康ラットに Cefotaxime 20 mg/kg (原液: 4 mg/ml) を筋注および静注した際の血清内濃度および臓器内分布ならびに尿中排泄は、Table 3, 4 および Fig. 4, 5 にしめすとおりである。

Fig. 2 Concentration in the plasma of the rabbit applied cefotaxime (20 mg/kg)

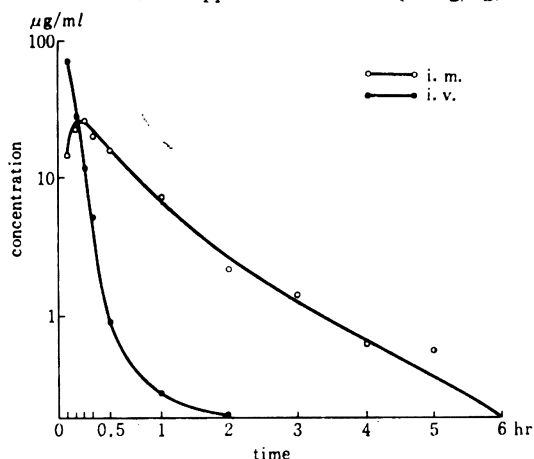
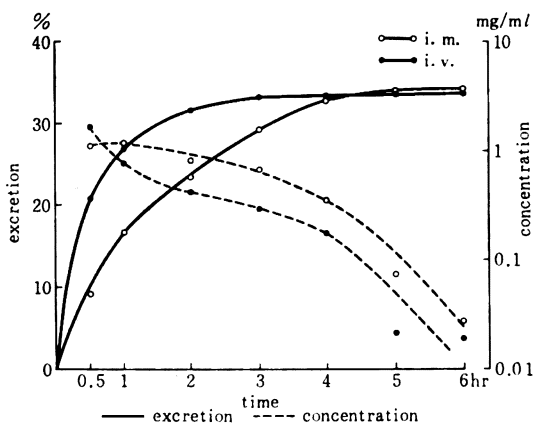


Fig. 3 Excretion in the urine of the rabbit applied cefotaxime (20 mg/kg)



1) 血清内濃度

Cefotaxime 20 mg/kg 筋注および静注時の血清内濃度は、筋注群では 15 分で 36.0 $\mu\text{g/ml}$ および静注群では 5 分で 57.0 $\mu\text{g/ml}$ と最高値をしめし、その後時間の経過とともに漸減するが、上述のウサギの場合に比べ 0.5~4 時間の血清内濃度はあきらかに高値であった。

Fig. 4 Distribution of cefotaxime in the rat (20 mg/kg)

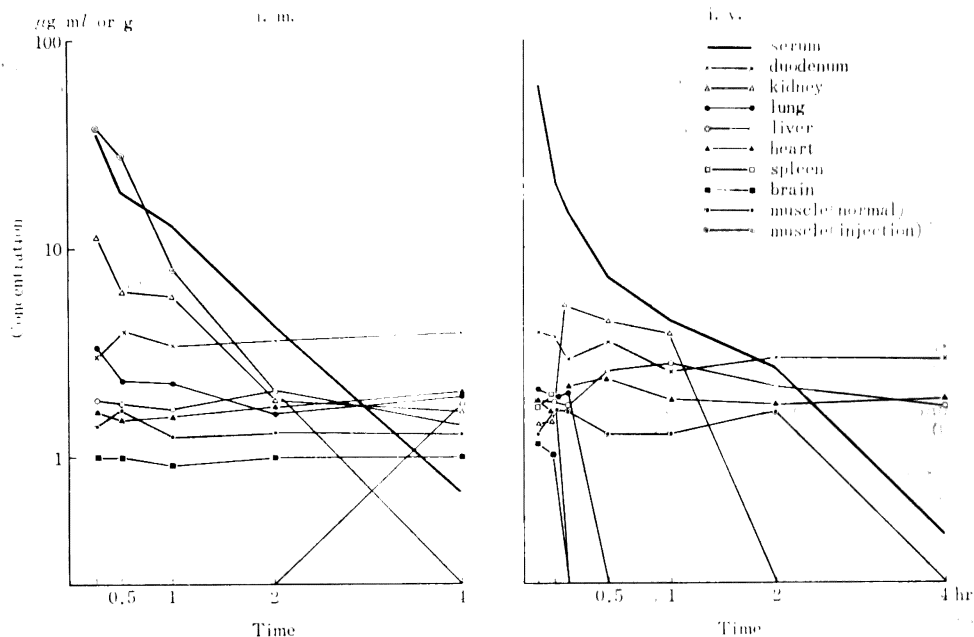
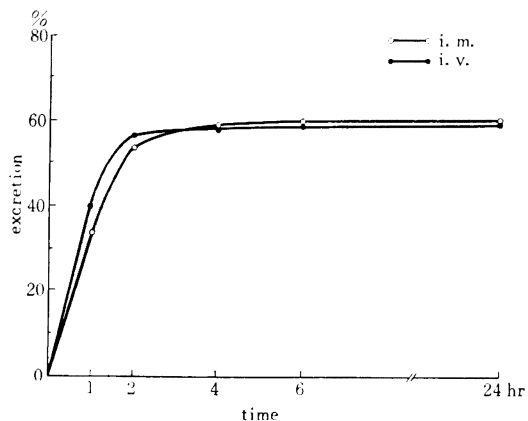


Table 4 Excretion in the urine of the rat applied cefotaxime (20 mg/kg)

(%)

Route	Time (hr)					Total
	0~1	1~2	2~4	4~6	6~24	
i. m.	32.86	20.17	5.34	0.93	0.62	59.92
i. v.	39.23	16.01	2.61	0.56	1.0	59.41

Fig. 5 Excretion in the urine of the rat applied cefotaxime (20 mg/kg) (%)



ウサギ血清では 85.93% ともっとも高く、イヌ血清では 45.19% ともっとも低値であった。

したがって、Cefotaxime のタンパク結合は、遠心限

外濾過法に比べ平衡透析法では 4.39~20.29% と結合率は低い、動物の種による差は、ウサギ>ラット>ウシ>マウス>ヒト>イヌの順で同一傾向であった。

一方、ウシアルブミン (3%) と Cefotaxime 50~200 µg/ml との結合率 (限外濾過法) は、Fig 6 にしめすように 84.1~70.9% で、Cefotaxime の濃度が高くなると逆に低下した。その際の結合定数は 0.9049 であった。

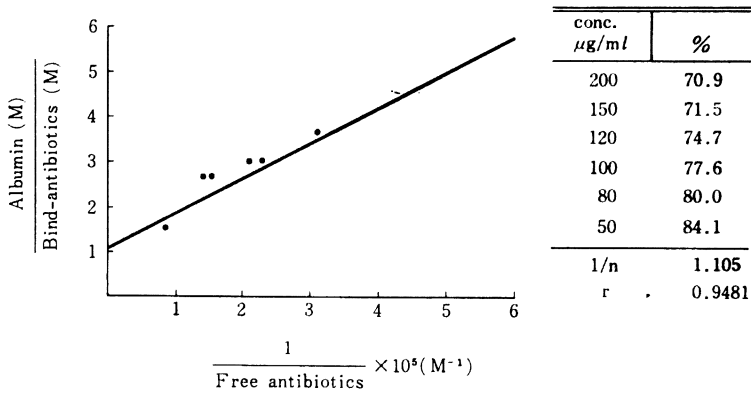
Cefotaxime 100 µg/ml とヒト血漿他 4 種のタンパクとを、*in vitro* で室温で 1 時間置いた際の生物学的活性の変化を検討し、Table 6 にしめす結果を得た。生物学的活性は 40.0~66.5% で、50% アセトン処置によりヒト血漿では 100% の活性の回復がみられた。

以上のように、Cefotaxime はヒト血漿と 70.13% (限外濾過法) および 61.31% (平衡透析法) の結合率をしめし、各種動物血清とは 65.48~91.40% (限外濾過法) および 45.19~85.93% (平衡透析法) の結合率で、対照薬として用いた Cefazolin に比べ低値であっ

Table 5 Binding of cefotaxime to serum protein. (%)

Antibiotics	Cefotaxime				Cefazolin			
Methods	Ultrafiltration			Equilibrated Dialysis	Ultrafiltration			Equilibrated Dialysis
Protein (%)	Binding	Reversible		Binding	Binding	Reversible		Binding
		Buffer	Acetone			Buffer	Acetone	
Human plasma (6.7)	70.13 ±2.406	25.20 ±3.064	59.23	61.31 ±3.354	97.25 ±3.115	26.0 ±0.40	61.52	71.17 ±2.25
Bovine serum (6.4)	77.97 ±2.796	25.0 ±3.068	47.20	62.43 ±6.43	78.67 ±2.137	36.85 ±1.120	49.41	58.0 ±3.615
Bovine albumin (3.0)	77.62 ±0.938	26.75 ±3.517	61.12	73.23 ±3.254	72.08 ±4.742	36.0 ±0.510	56.89	69.67 ±2.275
Dog serum (6.0)	65.48 ±1.625	27.9 ±6.455		45.19 ±4.365	70.33 ±4.881	30.0 ±1.980	42.01	62.67 ±1.561
Rabbit serum (5.3)	91.40 ±0.672	39.55 ±4.705	68.50	85.93 ±2.014	91.70 ±5.019	30.020 ±5.113	43.93	87.29 ±1.923
Rat serum (5.0)	87.93 ±1.185	37.90 ±1.860		74.66 ±1.827				
Mouse serum (4.6)	72.07 ±1.082	44.65 ±4.460		61.80 ±3.941				

Fig. 6 Binding of cefotaxime to bovine albumin (Ultrafiltration)



た。
ウシアルブミンとの結合定数は 0.9049 であった。また、アセトンによるタンパク変性で、タンパク結合画分は大部分が解離し、生物学的活性をしめた。

Ⅲ. 考 察

新しい cephalosporin 系抗生物質である Cefotaxime の体内動態を、ウサギおよびラットを用い、静注および筋注の場合について検討した。
筋注時の最高血中濃度は 15 分でみられ、ウサギでは 25.73 µg/ml およびラットでは 36.0 µg/ml で、速やかに peak に達することがうかがわれた。血中濃度での生物学的半減期は、Table. 2 にしめすように、静注時は

ウサギで 9.19 分およびラットで 9.25 分で、ほぼ同一程度であるが、筋注時はウサギで 30.39 分およびラットで41.50 分であり、後者でやや長い。
このような結果はヒトあるいはウサギでの 諸 家 の 報告⁸⁾ と大略一致するが、生物学的半減期は短かい傾向がみられた。
一方、ラットの注射部筋肉内濃度での生物学的半減期は 24.40 分で、血中濃度のそののほぼ 1/2 であった。
ラットでの臓器内分布は、筋注時最高血中濃度をしめた 15 分で、筋肉（注射部位）≒血清＞腎臓＞肺臓＞十二指腸＞肝臓＞心臓＞筋肉＞脳＞脾臓の順となり、いずれも血中濃度より低い。しかしながら、肺臓内濃度は

Table 6 Effect of acetone on binding of cefotaxime to serum protein (*in vitro* 14 c-lh)

Animal (Protein %)	original solution ($\mu\text{g/ml}$)	Biological activity ($\mu\text{g/ml}$)			
		Cefotaxime		Cefazolin	
		Protein	Acetone	Protein	Acetone
Human plasma (6.7)	100	66.5 ± 4.74	100.6 ± 16.41	69.0	98.0
Bovine serum (6.4)	100	64.3 ± 5.49	95.0 ± 6.70		
Bovine albumin (3.0)	100	47.3 ± 4.42	65.0 ± 4.35	63.5	80.0
Dog serum (6.0)	100	63.8 ± 9.12	71.6 ± 5.13		
Rabbit serum (5.3)	100	40.0 ± 5.31	93.4 ± 4.60		

他の臓器に比べ、比較的高い濃度がみられた。静注時にも同一傾向であった。

なお、4時間での肺臓、十二指腸および肝臓内濃度は血中濃度より高く、しかも、ほぼ $2\mu\text{g/ml}$ である点は、松本⁸⁾らの気道分泌物中濃度および由良⁹⁾らの胆汁内濃度の消長のそれと同一傾向の結果であり、Cefotaximeの臓器内分布での特徴の一つと考えられる。

尿中排泄は、ウサギでの最高濃度は、0～30分でみられ、筋注時は 1.09 mg/ml および静注時は 1.667 mg/ml であった。5～6時間でもそれぞれ $27.0\mu\text{g/ml}$ および $22.0\mu\text{g/ml}$ であった。

その際の総排泄率は、ウサギ(0～6時間)で筋注時は33.96%および静注時33.86%ならびにラット(0～24時間)でそれぞれ59.92%および59.41%であった。

以上の諸事実より、Cefotaximeは筋注により速やかに吸収され、各臓器や組織内に移行する。臓器内濃度は概して血中濃度より低いが、肺臓内濃度および十二指腸内濃度などは他の臓器よりも高い移行がみられた。

尿中には比較的速やかに、高濃度のものが、生物学的活性をもって排泄される。なお、国井⁹⁾らの述べる代謝物質の確認および分別を行なわなかったため、Cefotaxime当量で表示した。

タンパク結合について、ヒト血漿他6種類の血清を用い、遠心限外濾過法および平衡透析法で検討した。ヒト血漿との結合率は、それぞれ70.13%および61.31%であった。ウサギ血清との結合率ももっとも高く、つづいて、ラット、ウシ、マウス、ヒトおよびイヌの順となった。遠心限外濾過法に比べ、平衡透析法では低値をしめた。

可逆性結合画分について、磷酸緩衝液によるタンパク濃度の低下およびアセトン(最終濃度50%)によるタ

ンパク変性によって、遊離するCefotaximeの生物学的活性から検討した。タンパク濃度の低下の場合(易解離型)は、32.06～61.95%であり、アセトンによるタンパク変性の場合(上述の易解離型とは結合部が異なるものも含む)は、60.54～84.46%であった。

血清タンパクのほぼ半量であり、薬物の血中動態のうち、普遍的な結合をしめすアルブミンとの結合率を、Cefotaxime 50～200 $\mu\text{g/ml}$ で、遠心限外濾過法により検討した。結合定数は0.9049であった。

Cefotaximeは血清タンパクと結合し、結合したものの一部は容易に解離し、残余のものもゆっくりと解離して、生物学的活性をしめすことを確かめた。

文 献

- 1) CHABBERT, Y. A. & A. J. LUTZ: HR 756, the *syn* isomer of new methoxyimino cephalosporin with unusual antibacterial activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 749～754, 1978
- 2) FU, P. K. & H. C. NEU: Beta-lactamase stability of HR 756, a novel cephalosporin, compared to that of cefuroxime and cefoxitin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 322～326, 1978
- 3) HEYMES, R.; A. LUTZ & E. SCHRINNER: Experimental evaluation HR 756, a new cephalosporin derivative: pre-clinical study. *Infection* 5: 259～260, 1977
- 4) MURAY, P. R.; J. L. CHRISTMAN, & G. MEDOFF: *In vitro* activity of HR 756, a new cephalosporin, against *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 273～281, 1979
- 5) NEU, H. C.; N. ASWAPOKEE, P. ASWAPOKEE, & K. P. FU: HR 756, a new cephalosporin active against gram-positive and gram-

- negative aerobic and anaerobic bacteria.
Antimicrob. Agents Chemother. 15 : 273~281, 1979
- 6) SOSNA, J. P.; P. R. MURRAY & G. MEDOFF : Comparison of the *in vitro* activities of HR 756 with cephalosporin, cefoxitin, and cefamandole. Antimicrob. Agents Chemother. 14 : 876~879, 1978
- 7) WISE, R.; T. ROLIASON, M. LOGAN, J. M. ANDREWS, & K. A. BEDFORD : HR 756, a new highly active cephalosporin : comparison with cefazolin and carbenicillin. Antimicrob. Agents Chemother. 14 : 807~811, 1978
- 8) 第27回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム III Cefotaxime(HR 756)。1979

STUDIES ON PHARMACOKINETICS OF CEFOTAXIME

HARUE ARATANI, HIDEKI TATEISHI and SUMIKO NEGITA

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine

YASUMITSU YAMANAKA

Department of Pharmacology, Medical College of Oita

Pharmacokinetics (i. e., blood levels, biological half lives, distribution, urinary excretion and binding to protein) of the new cephalospolin antibiotic cefotaxime (HR 756, CTX) were investigated. Cefotaxime was i. v. or i. m. injected to rabbits and rats in a dose of 20 mg/kg.

- 1) Biological half lives of cefotaxime in blood were 30.39 min (i. m.) and 9.19 min (i. v.) in rabbits and 41.50 min (i. m.) and 9.25 min (i. v.) in rats. Its half life at the site of i. m. injection was calculated to be 24.40 min in rats.
- 2) The maximum blood level in rats treated with i. m. cefotaxime was attained 15 min after injection. The organ where cefotaxime concentration was highest at that time was the site of injection (muscle), followed by serum, kidney, lung, duodenum, liver, other muscles, brain and spleen, in this order.
- 3) Maximum urinary concentrations of cefotaxime were observed in first 30 min urine in rabbits and were 1.09 mg/ml (i. m.) and 1.667 mg/ml (i. v.). Excretion rates in 6 hr urine in rabbits were 33.96% (i. m.) and 33.86% (i. v.) of the total injection dose and those in 24 hr urine in rats were 59.92% (i. m.) and 59.41% (i. v.).
- 4) The binding rates of cefotaxime to human plasma and sera of the cow, dog, rabbits, rat and mouse were measured by two methods : centrifuging ultrafiltration and equilibrium dialysis.

The binding rate to human plasma was 70.13% (by the former method) or 61.31% (by the latter method). A large proportion of cefotaxime bound to protein was found to be reversible. The binding constant to albumin was 0.9049.