

## Cefadroxil に関する薬理学的研究

## 第2報 生体内動態

荒谷春恵・河野静子・建石英樹・祢宜田純子

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

経口性の新 Cephalosporin 系抗生物質 Cefadroxil (CDX) の体内動態 (血中および臓器内濃度, 尿中排泄, 蛋白結合) をウサギ, ラット, マウスに 50 mg/kg 投与して検討した。

CDX のウサギ, ラット, マウスにおける生物学的半減期はそれぞれ68.3分, 58.6分, 50.4分であった。これら3動物では血中濃度と生物学的半減期との間に逆相関 ( $r=0.9980$ ) がみられた。

臓器内濃度が最高に達する時間は, 血中濃度が最高に達する時間とほぼ同じであった。マウスに 50 mg/kg および 100 mg/kg 経口投与した場合の血中濃度および臓器内濃度は, 投与量にほぼ比例していた。血中濃度は絶食時に最高に達した。

尿中には, ウサギで20.25% (6時間) およびラットで41.48% (24時間) が排泄された。

ヒト血清蛋白への結合率は 61.18% で, その過半量が可逆性結合であった。ウシアルブミンへの結合係数 ( $1/n$ ) は 0.502 であった。またラット lipid への分配係数は pH 7.0 で 0.3763 であった。

*In vitro* の腸管透過性は全量の10%であり, 胎児内移行率は母体血中濃度の15.64%であった。

CDX は経口投与により早く吸収され, 血中から諸臓器への移行は良いが, ラットでは食餌の影響をうけた。また CDX は蛋白と結合するが, その結合の大部分は再び遊離型となった。

## はじめに

先に第1報<sup>1)</sup>で, Cefadroxil の一般薬理作用について述べた。つづいて, 経口投与時のウサギ, ラットおよびマウスにおける体内動態ならびに, それに関連する問題としてのタンパク結合率などについて検討し, 以下に述べる成績を得た。

## 実験材料ならびに実験方法

## 1. 供試薬物

Cefadroxil (プリストル) (CDX) を用い, 使用する際には, 蒸留水, 生理食塩液, または, M/15 磷酸緩衝液 (pH 6.5) で, 溶解または懸濁液とした。なお, 体内分布の実験では溶解性について, 特に調整はしなかった。

## 2. 体内分布についての実験

体重 200 g 前後 (週齢 6~7) の健常雄性 Wistar 系ラットの1群5~7匹について, CDX 50 mg/kg (原液: 10 mg/ml) および体重 22 g 前後 (週齢 7~8) の健常雄性 ddN 系マウスの1群3~5匹について, CDX 50 および 100 mg/kg (原液: 2.5 および 5.0 mg/ml) を, それぞれ経口ゾンデで投与後, 15分, 30分, 1時間, 2時間および4時間後に, ラットでは大腿動脈およびマウスでは頸動脈を切断して, 採血後, 肝臓, 腎臓, 肺臓, 心臓, 脾臓, 筋肉, 脳および十二指腸 (内容を含む) を

摘出し, 出来るだけ速やかに秤量 (1 mg まで) の後, M/15 磷酸緩衝液を加えて, ホモジネート (5~20%) を作り, 3,000 rpm で15分間遠心分離して得られた上清ならびに血清について, 生物学的活性を測定した。

つぎに, 体重 2.5 kg 前後の健常雄性ウサギ (Flemish giants) 1群3羽について, カルバミン酸エチル 1 g/kg を背部皮下に注射して, 麻酔したものについて, CDX 50 mg/kg (原液: 50 mg/ml) を, チューブを介して経口投与し, 注入後直ちに, 常水 5 ml をチューブに注ぎ, 投与量の正確を期した。頸動脈に挿入したカニューレより, ノボヘパリン (20 U/ml) を用いて, 薬物投与, 15分, 30分, 45分, 1時間, 2時間, 3時間, 4時間, 5時間および6時間後に採血した。

## 3. 尿中排泄についての実験

予め2~3日間代謝ケージ内で飼育し, 尿量のほぼ一定したラットの1群8匹に, 15 ml の常水を経口ゾンデを用いて, 強制的に投与し, 30分後に, CDX 50 mg/kg (原液: 10 mg/ml) を同様にして経口的に投与し, 0~1時間, 1~2時間, 2~4時間, 4~8時間および8~12時間の蓄尿を採取した。

つぎに, 上述のウサギに, 導尿カテーテルで排尿後, カテーテルを通じて流れ出る尿を, CDX 投与後, 0~30

分, 30分~1時間, 1~2時間, 2~3時間, 3~4時間, 4~5時間および5~6時間の貯留尿を採取した。これらの尿は直ちに, 冷凍室内に入れ保存の後, M/15 磷酸緩衝液で20~200倍に希釈し, その生物学的活性を測定した。

#### 4. 絶食動物における血中濃度

マウスでは48時間およびラットでは24時間完全に飼料を与えないで, 水のみを自由に摂取させた。その際, 体重の減少は, マウスでは約5gおよびラットでは20~30gであった。それぞれの絶食動物に, CDX 50 mg/kgを経口投与後, マウスでは5分, 15分, 20分, 30分および1時間ならびにラットでは, 15分, 30分, 60分および2時間後に, 上述のようにして採血し, ラットでは直ちに開腹して, 胃および十二指腸(約3cm)を, 内容とともに, 摘出し, 秤量し, 上述のようにしてホモジネートを作り, 遠心分離して得られた上清および血清の生物学的活性を測定した。

#### 5. 胎仔内移行についての実験

自家妊娠 Wistar 系ラット(第19~20日)の1群3匹に, CDX 50 mg/kg(原液:10 mg/ml)を経口投与し, 1および2時間後に, 大腿動脈を切断して採血し, 速やかに開腹して, 胎盤, 胎仔, 羊水, 臍帯血(予め滅菌した paper disc に採取し, 直ちに密封し, 出来るだけ乾燥しないように留意した)。胎仔血清は同腹の胎仔の頸動脈を切断し, 滲み出る血清を集めた。また, 胎仔臓器は, 同腹のものを一括し, それぞれ秤量し, M/15 磷酸緩衝液でホモジネート(20%)とし, 3,000 rpm で15分間遠心分離して得られた上清および血清, 羊水の生物学的活性を測定した。

#### 6. 血清タンパク結合率についての実験

CDX とヒト血漿, ウシ血清, ウシアルブミン, ウサギ血清およびラット血清との結合状態を, Amicon membrane cones CF-25(アマコン・ファー・イースト・リミテッド)を用いた遠心限外濾過法<sup>2)</sup>(1,600G—30分—4°C)で行い, 濾液および残液(タンパク画分)とその希釈液(2~16倍)の生物学的活性から, 結合率と可逆結合率を求めた。

#### 7. 分配係数についての実験

共栓試験管に, CDX 100 μg/ml (pH 6.5, 7.0 または

7.5のM/15磷酸緩衝液にて溶解)2mlを入れ, 予めM/15磷酸緩衝液を飽和したクロロホルム, または, ラットから得られた lipid 1ml を入れ, 振盪機で60回/分で1時間, 室温で振盪したものを, 3,000 rpm で15分間遠心分離を行い, 水層の生物学的活性を, 同一操作で行なったM/15 磷酸緩衝液のみのものの, それと比較し, 分配係数を算出した。

#### 8. 腸管透過性についての実験

健常ウサギを24時間絶食後, 放血致死させ, 直ちに開腹し, 小腸を摘出し, Tyrode 液で腸内容を流去したものを, Tyrode 液中に入れ, 4°Cの水室中に3~5時間保存した。このウサギ小腸の端を閉じ, CDX 加 Tyrode 液 2ml をその内に注ぎ, 他の一端は, 硝子管に連結したものを, Tyrode 液 10ml を入れた試験管(内径30~35mm, 長さ200mm)内に浸漬し, 37°C で15~60分間振盪培養後, 腸管内液, 外液および腸管(M/15 磷酸緩衝液 2ml でホモジネートとした)内濃度を生物学的方法で測定し, 総外液中量/総量および外液濃度/内液濃度より, 透過率を求めた。

#### 9. 生物学的活性測定法

検定菌 *B. subtilis* ATCC 6633 の孢子懸濁液を, ハートインヒューション寒天培地 (pH 7.2) (ニッサン) に 0.05%の割合に加えた薄層カップ法および薄層 disc 法で, 上述の各試料の生物学的活性を測定した。

なお, 標準曲線は M/15 磷酸緩衝液 (pH 6.5), 血清および血漿を用いて作製し, それぞれの実験の度に行なった。また, 37°C で1夜培養に先立って, 30分~1時間室温に置いた。

### 実験成績

#### A. ウサギの場合

健常雄性ウサギに, CDX 50 mg/kg (50 mg/ml)を経口投与した際の, 血漿および尿中濃度ならびに尿中排泄は, Table 1 および2に示すとおりである。

#### 1. 血漿内濃度

Table 1 に示すように, 15分で 5.27 μg/ml, つづいて, 30分で 6.35 μg/ml と peak をしめし, その後, 時間の経過とともに漸減するが, 3時間でも 1.27 μg/ml であった。その際の生物学的半減期は, 68.3分であった。

Table 1 Concentration in the plasma and excretion in the urine of the rabbit applied cefadroxil (50 mg/kg, p. o.)

		0.25	0.50	0.75	1	2	3	4	5	6 hr.	Total
Plasma	μg/ml	5.27	6.35	5.75	4.05	2.32	1.27	0.77	0.49	0.34	
Urine	mg/ml	0.056		1.667		1.70	0.46	0.38	0.32	0.37	20.25
	%	0.83		4.49		8.10	2.52	1.56	1.37	1.38	

2. 尿中排泄

尿中濃度は、0~30分では0.056 mg/ml であるが、30分~2時間では1.67~1.70 mg/ml ときわめて高濃度となり、その後、漸減するが、5~6時間でも0.37 mg/ml であった。

その際の総排泄率(0~6時間)は20.25%であり、尿中濃度および排泄率はいずれも、1~2時間でみられ、血漿内濃度に比べ、peak は30分~1時間遅れて現われている。

以上のように、ウサギにCDXを経口投与した際、血

中には速やかに現われ、その生物学的半減期は68.3分であり、尿中には高濃度のものがみられるが、排泄率は20.25%であった。なお、血中濃度のpeakが、30分であるのに対し、尿中濃度のpeakは1~2時間でやや遅れてみられた。

B. ラットの場合

健康雌性ラットおよび自家妊娠ラットにCDX 50 mg/kg (原液:10 mg/ml) を経口投与した際の体内分布、尿中排泄および胎仔内移行は、Table 2, 3, 4, 5 および Fig. 1 にしめすとおりである。

Table 2 Half life of cefadroxil (p.o.)

Animal	Dose (mg/kg)	T/2 (min.)	r
Rabbit	50	68.3	0.9958
Rat	50	58.6	0.9724
Mouse	50	50.4	0.9046
"	100	50.2	0.7071

Table 4 Excretion of cefadroxil in the urine of the rat (50 mg/kg, p.o.) (%)

0~1	1~2	2~4	4~6	6~24 hr.	Total
5.11	5.17	18.02	8.72	4.46	41.48

Table 3 Distribution of cefadroxil in the rat (50 mg/kg, p.o.)

Organ	Time (hr.) Conc.	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0
		Serum	1.84	5.17	11.97	9.62
Liver	2.80	2.50	7.80	3.31	T	
Kidney	7.40	12.9	39.3	26.0	9.0	
Lung	0.73	2.61	3.79	0.79	T	
Heart	0.69	6.14	1.63	1.57	T	
Muscle	4.21	1.28	4.03	2.3	0.83	
Spleen	T	T	1.8	T	T	
Brain	T	T	T	T	T	
Duodenum	152.7	157.4	123.9	51.9	9.38	

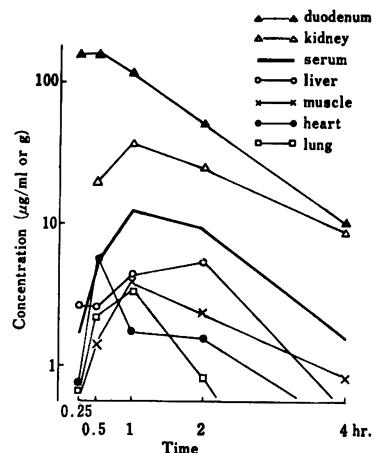
T: trace

Table 5 Migration of cefadroxil to fetuses of the rat (50 mg/kg, p.o.)

	Time (hr.)	1	2
Cord blood	μg/ml	4.8	4.0
Fetal serum	"	-	0.67
kidney	μg/g	4.32	2.99
lung	"	1.94	0.85
liver	"	1.12	1.17
Amniotic fluid	μg/ml	0.5	1.2
Placenta	μg/g	7.33	0.29
Maternal serum	μg/ml	30.7	13.3
C.b. / M.s.	%	15.64	30.08
F.s. / M.s.	%	-	5.03

C.b.: cord blood  
F.s.: fetal serum  
M.s.: maternal serum

Fig. 1 Distribution of cefadroxil in the rat (50 mg/kg, p.o.)



### 1. 血中濃度および臓器内濃度

Table 3 にしめすように、血清内濃度は15分で 1.84  $\mu\text{g/ml}$ 、30分で 5.17  $\mu\text{g/ml}$  と漸増し、1時間では 11.97  $\mu\text{g/ml}$  と最高値をしめた。上述のウサギのそれに比べ peak が遅い。その後、2時間でも 9.62  $\mu\text{g/ml}$  と高値であり、4時間でも 1.57  $\mu\text{g/ml}$  の相当量がみられた。その際の生物学的半減期は、58.6分で、上述のウサギのそれに比べ、やや短い。

体内分布は、Table 3 および Fig. 1 にしめすように、最高血中濃度をしめす1時間値で、十二指腸>腎臓>血清>肝臓>筋肉>肺臓>脾臓>心臓の順となり、脳では痕跡程度がみられたに過ぎなかった。なお、4時間では十二指腸>腎臓>血清>筋肉の順であり、その他の臓器では痕跡程度であった。また、十二指腸内濃度は、15~30分では一定で、血中濃度が peak となる1時間より漸減したが、上述のように、4時間でも相当量がみられた。

### 2. 尿中排泄

Table 4 にしめすように、24時間での総排泄率は41.48%であり、そのうち、peak は2~4時間であった。このような CDX のラット尿中排泄は、上述のウサギのそれに比べ、peak は遅れるが、排泄率は増加(0~6時間:37.0%)している。なお、尿中濃度は、相当量の水を負荷しているので、記述しない。

### 3. 胎仔内移行

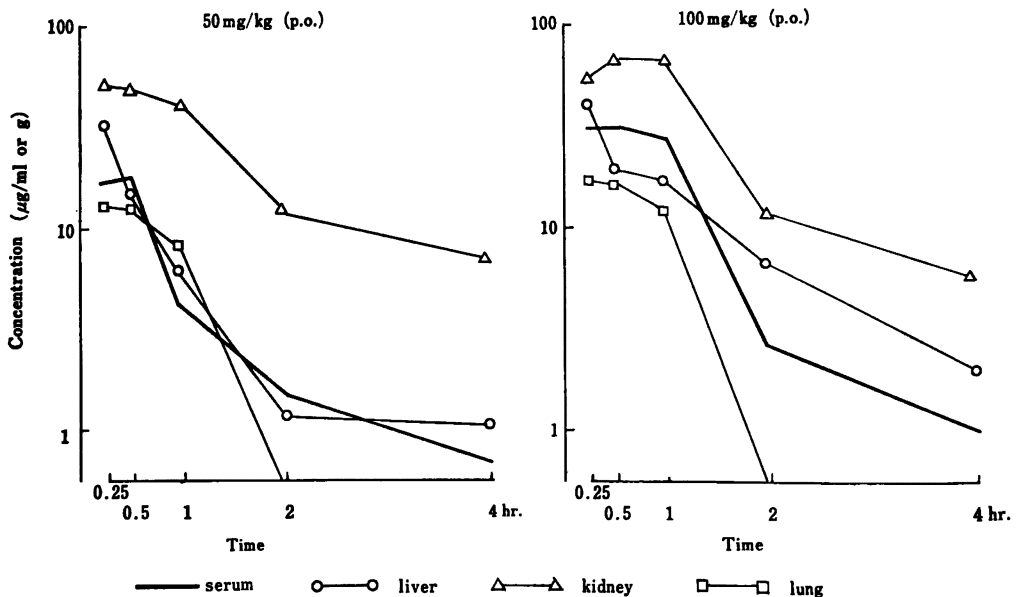
Table 5 にしめすように、母体血清内濃度は、1時間では 30.7  $\mu\text{g/ml}$  および2時間では 13.3  $\mu\text{g/ml}$  であり、上述の健常雄性ラットに比べ、高値であるが、peak は1時間でみられた。その際の臍帯血はそれぞれ 4.8 および 4.0  $\mu\text{g/ml}$  で、ほぼ一定であるが、胎仔血清内濃度は2時間で 0.67  $\mu\text{g/ml}$  をしめた。分布は母体血清>胎盤>臍帯血>胎仔腎臓>胎仔肺臓>胎仔肝臓>羊水の順となった。移行率は、臍帯血/母体血清で 15.64% および 30.08% ならびに胎仔血清/母体血清で 5.03% であった。

以上のように、ラットに CDX を経口投与した際、血中には比較的速やかに現われるが、その peak はウサギより、やや遅れる。生物学的半減期は58.6分で、ウサギよりやや短かい。臓器内には、腎臓や肝臓に高濃度をみとめた。尿中排泄率は41.48% (24時間) でウサギよりも多いが、peak は遅れていた。自家妊娠ラットでの胎仔内移行率は、臍帯血/母体血清で 15.64% であった。

### C. マウスの場合

健常雄性マウスに CDX 50 および 100 mg/kg(原液: 2.5 および 5.0 mg/ml) を経口投与した際の体内分布は Table 2, 6 および Fig. 2, 3 にしめすとおりである。血清内濃度は、15分で 17.0 および 30.0  $\mu\text{g/ml}$  で、30分では 17.8 および 31.0  $\mu\text{g/ml}$  と最高値をしめし、その後時間の経過とともに漸減した。その際の生物学的半減期は、50.4 および 50.2 分で、50 および 100 mg/kg の範囲

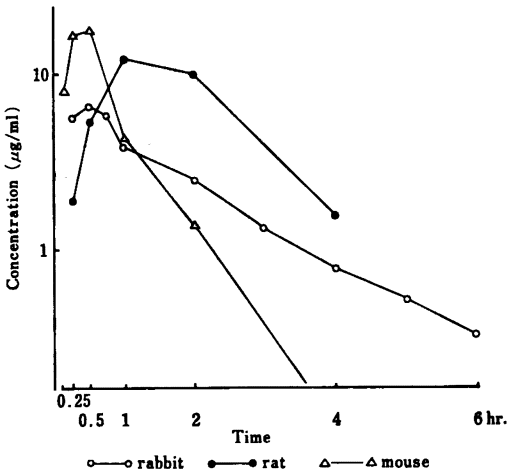
Fig. 2 Distribution of cefadroxil in the mouse



では同一であった。

なお、上述のウサギとは血中濃度の peak は同じ時間であるが、生物学的半減期は、ウサギおよびラットのいずれよりも短い。また、最高血中濃度は、50 mg/kg でマウス (17.8 μg/ml) > ラット (11.97 μg/ml) > ウサギ (6.35 μg/ml) であり、生物学的半減期とは、逆相関 (-0.9980) であり、したがって、種による差は、この

Fig. 3 Blood level of cefadroxil (50 mg/kg, p.o.)



場合、消化管からの吸収も1つの因子と考えられる。

その際の臓器内分布は、Fig. 2, 3 にしめすように最高血中濃度のみられる30分では、十二指腸>腎臓>血清>肝臓>肺臓の順となり、ラットのそれと同一である。十二指腸内濃度は、15分を peak として漸減した。

投与量 50 および 100 mg/kg の場合、血清および臓器内濃度とその消長で、dose-response がみられた。

以上のように、マウスに CDX を経口投与した際、血中には速やかに現れ、生物学的半減期は 50.4 分であった。臓器内分布はラットの場合と同一であり、50 および 100 mg/kg では、血中濃度および臓器内濃度でも、dose-response がみられた。

D. 絶食動物における血中濃度

CDX が経口剤である点を考慮し、食餌の影響を検討した。なお、上述のように最高血中濃度がウサギおよびマウスで30分であるのに対し、ラットでは1時間であり、また、3種の動物での最高血中濃度と生物学的半減期との間には逆相関がある点をも併せ考え、吸収の面を検討した。

Table 7 にしめすように、絶食ラットに CDX 50 mg/kg (原液: 10 mg/ml) を経口投与した際の、血清内濃度は30分で peak となり、上述のラットに比べ、あきらかに高値であった。その際の総投与量に対する胃および

Table 6 Distribution of cefadroxil in the mouse (p.o.)

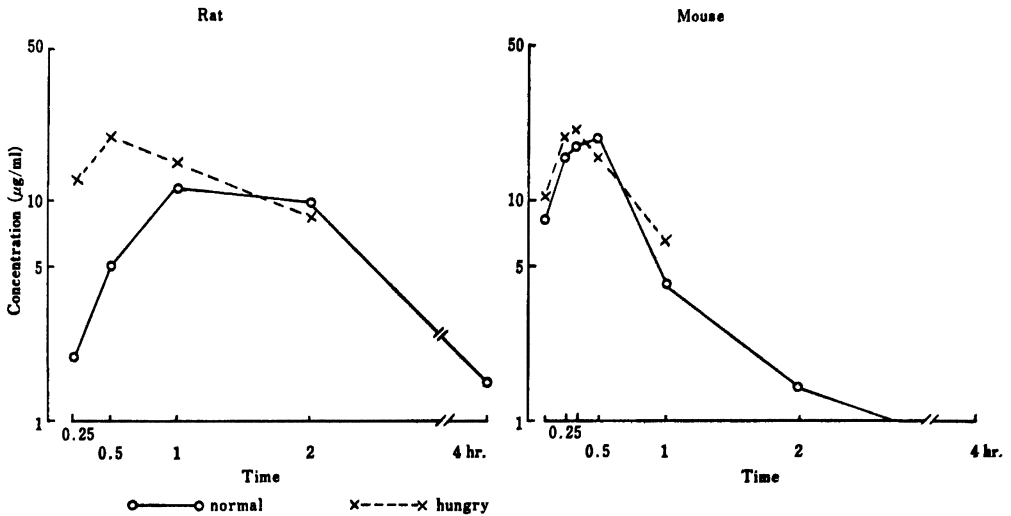
Dose(mg/kg)		50					100				
Organ	Time (hr.)	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0
	Conc.										
Serum	μg/ml	17.0	17.8	4.2	1.4	0.7	30.0	31.0	28.1	2.7	1.0
Liver	μg/g	31.5	14.3	7.3	1.13	1.16	39.6	18.8	17.5	6.63	1.99
Kidney	"	52.6	51.0	42.8	12.7	7.4	57.7	68.2	68.0	12.7	5.9
Lung	"	12.3	12.0	8.1	T	T	15.8	16.6	12.2	T	T
Duodenum	"	74.7	53.0	40.2	16.2	12.8	242.6	70.4	80.0	24.5	8.2

T: trace

Table 7 Distribution of cefadroxil in the stomach and the duodenum of the rat (50 mg/kg, p.o.)

Organ	Conc.	Rat	Time (min.)			
			15	30	60	120
Stomach	%	normal	5.82	7.53	5.96	1.57
		hungry	3.38	2.90	2.06	0.76
Duodenum	μg/ml	normal	225.8	128.1	101.1	89.7
		hungry	401.0	282.4	250.9	116.1
Duodenum/Stomach	%	normal	246.9	97.3	69.8	146.6
		hungry	185.2	180.0	183.5	368.8
Serum	μg/ml	normal	1.84	5.17	11.97	9.62
		hungry	12.83	19.67	15.0	8.67

Fig. 4 Blood level of cefadroxil in the fasting rat and mouse (50 mg/kg, p.o.)



び十二指腸内量の比よりみると、絶食動物では、胃では低下し、十二指腸では増加している。したがって、ラットでは、飼料の影響を強くうけることがうかがわれた。

一方、マウスでは、Table 8 および Fig. 4 にしめすように、48時間絶食の場合、血中濃度の peak は20分に現われ、上述のマウスのそれに比べ高値であった。しかし、24時間絶食マウスでは著明な差はみられなかった。

したがって、CDX の吸収にラットおよびマウスでは、いずれも食餌の影響をうけるが、ラットではその傾向があきらかである。

#### E. 体内分布に関与する 1, 2 因子について

CDX の体内分布にもつとも深い関連性をもつと考えられる、血清タンパクとの結合、腸管透過性および分配係数について検討した。

##### 1. 血清タンパクとの結合

遠心限外濾過法で、CDX 100 µg/ml での血清タンパクとの結合は、Table 9 にしめすとおりである。結合率は 55.70~69.55% で、また、可逆性結合率は 29.66~35.33% であり、いずれもほぼ一定であり、動物の種による差はみられず、上のウサギとラットでの血中動態をタンパク結合から説明は出来ない。

一方、ウシアルブミンとの結合率は 42.49% および可逆性結合率は 31.55% であり、アルブミンとの結合はその大部分が可逆性のものであった。

CDX 50~200 µg/ml とウシ血清およびアルブミンとの結合率は Table 10 にしめすように、ほぼ CDX 濃度に逆比例して減少し、アルブミンとの結合係数 (1/n) は 0.502 であった。

Table 8 Serum level of the mouse (µg/ml)

	5	15	20	30	60 min
Normal	7.5	17.0	17.7	17.8	4.2
Hungry	10.0	19.5	22.0	17.5	5.2

Table 9 Binding rate of cefadroxil to serum protein (ultrafiltration) (%)

	Binding	Recovery
Human plasma	61.18	35.33
Bovine serum	69.55	29.66
Bovine albumin	42.49	31.55
Rabbit serum	55.70	31.64
Rat serum	58.33	32.80

Table 10 Binding of cefadroxil to bovine serum and albumin (ultrafiltration) (%)

Conc. (µg/ml)	Bovine serum	Bovine albumin
200	50.5	28.6
150	57.01	29.03
120	52.81	33.64
100	75.91	35.25
50	75.14	33.81

$$1/n = 0.502 (r=0.9655)$$

Table 11 Permeability of cefadroxil (*in vitro*)

Permeability (%)	Original concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Time (min.)		
		15	30	60
A	200	6.25	8.75	13.00
	100	—	—	14.50
	50	—	—	14.00
B	200	4.74	10.94	9.36
	100	—	—	9.41
	50	—	—	10.26

A: external fluid / total

B: external fluid / internal fluid

Table 12 Partition coefficient of cefadroxil

pH	Lipid (rat)/Buffer	$\text{CHCl}_3$ /Buffer
6.5	0.1493	0.0688
7.0	0.3768	0.2637
7.5	0.0934	0.0353

## 2. 腸管透過性

ウサギ小腸片を用いた、CDX の *in vitro* における腸管透過性は、Table 11 にしめすように、200  $\mu\text{g/ml}$  添加例の総透過率（外液量/総量）および透過率（外液濃度/内液濃度）は、時間の経過とともに増加し、60分では総透過率13.0%および透過率9.36%である。また、CDX を 50, 100 および 200  $\mu\text{g/ml}$  添加例での総透過率および透過率はいずれもほぼ一定であり、したがって、CDX の腸管透過は、濃度勾配と時間に依存する、いわゆる受動輸送と考える。

## 3. 分配係数

Table 12 にしめすように、pH 7.0 での分配係数は lipid/磷酸緩衝液で 0.3768 および クロロホルム/磷酸緩衝液で 0.2637 で、pH 6.5 および 7.5 に比べ、高値である。

以上のように CDX の脂質に対する分配係数は、1.0 以下であり、脂溶性のきわめて低いことがうかがわれる。

## 考 察

新しい Cephalosporin 系抗生物質である Cefadroxil は経口剤である。その体内動態について、既に、吸収が早く、同系統の Cephalosporin 剤に比べ、血中濃度が long acting であるとの特徴があることが報告<sup>6,7)</sup>されている。また、食事の影響についても、種々検討されている。

私どもは、ウサギ、ラットおよびマウスの3種の動物における CDX の体内動態を検討し、併せて、それに関連する因子として、腸管透過性、タンパク結合および分配係数をも検討した。なお、食餌の影響についてはラッ

トおよびマウスで絶食（24~48時間）した際の血中濃度などについて、うかがった。

CDX 50 mg/kg を経口投与した際の最高血中濃度と生物学的半減期は、ウサギでは 6.35  $\mu\text{g/ml}$  (30分) および 68.3分、ラットでは 11.97  $\mu\text{g/ml}$  (60分) および 58.6分ならびにマウスでは 17.8  $\mu\text{g/ml}$  (30分) および 50.4分、最高血中濃度はラットで遅れてみられるが、最高血中濃度と生物学的半減期との間には逆相関 ( $r=0.9980$ ) がみられた。臓器内濃度は、血中濃度が最高である時間に、ほぼ最高値となり、十二指腸>腎臓>血清>肝臓>筋肉>肺臓>脾臓>心臓の順で、ラットとマウスでは同一傾向であった。また、マウスに 50 および 100 mg/kg 投与した際の血中濃度での生物学的半減期は 50.4 および 50.2分で同一であった。その際の血中濃度および臓器内濃度は投与量にほぼ比例している。なお、ラットおよびマウスにおける結果は、先人の報告<sup>6,7)</sup> とほぼ一致している。

本薬物が経口剤である点より、食事の影響についても、既にヒトで検討され、血中濃度および尿中排泄において、絶食は影響がないとの報告および血中濃度が早く peak に達し、また、尿中排泄も早くなると述べられている。そこで、マウスとラットについて、絶食動物を作り（この場合、水は自由に摂取させた）、血清内濃度と胃および十二指腸内量を測定した。絶食しない動物に比べラットでは24時間絶食により、血中濃度の peak が30分およびマウスでは48時間絶食で10分早く現われ、また、ラットでの胃内量は減少し、十二指腸内量は増加し、絶食により血中に早く現われるが、それは動物の種により、やや相違がみられた。

尿中には、ウサギで 20.25% (6時間) およびラットで 41.48% (24時間) が排泄される。その peak は、血中濃度のそれよりも遅れる。

したがって、CDX は経口投与により、速やかに十二指腸など上部小腸から吸収されるが、胃の内容の有無に影響をうける。血流中の CDX は、比較的臓器や組織に移行し、肝臓、腎臓、肺臓、心臓および筋肉内にも血清内濃度とほぼ同一程度がみられる。ラット胎仔内移行率は、臍帯血/母体血清で 15.64% および胎仔血清/母体血清で 5.03% であった。

血清タンパクとの結合を遠心限外濾過法で検討し、ヒト血漿では結合率は 61.18% で、その過半量が可逆性結合であり、ウシ血清、ウサギ血清およびラット血清との結合率は大略同一程度であり、種による差は著明ではない。アルブミンとの結合の大部分は可逆性であり、結合係数 ( $1/n$ ) は 0.502 であった。

つぎに、腸管透過性を *in vitro* で検討し、濃度勾配

と時間に比例する、受動輸送が主たる透過であり、分配係数は pH 7.0 で lipid (ラット) に対し、0.3763 であった。

胎仔内移行率 (臍帯血/母体血清) は 15.64 % であった。

以上の諸事実より、CDX は経口投与により速やかに吸収され、その際、食餌はある程度の影響を与える。血中から臓器内に速やかに移行し、尿中に排泄される。

投与量と血中および臓器内濃度との間には、dose-response がみられる。

胎仔内移行は臍帯血濃度で約 15% でアルブミンとの結合係数は 0.502 であった。

#### 引用文献

- 1) 荒谷 春恵, 山中 康光, 河野 静子, 建石 英樹: Cefadroxil に関する薬理学的研究, 第 1 報, 一般薬理作用. *Chemotherapy* 28 (S-2): 12~74, 1980
- 2) 荒谷 春恵, 山中 康光, 建石 英樹, 河野 静子: Mezlocillin に関する薬理学的研究, 第 2 報, 生体内動態. *Chemotherapy* 27 (S-1): 64~79, 1979
- 3) PFEFFER, M.; A. JACKSON, J. XIMENES, & J. P. DE MENEZES: Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalexin, and cephadrine. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 11, 331~338, 1977
- 4) ブリストル・レポートによる

## PHARMACOLOGICAL STUDIES ON CEFADROXIL REPORT II. PHARMACOKINETICS

HARUE ARATANI, SHIZUKO KONO, HIDEKI TATEISHI and SUMIKO NEGITA

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine

YASUMITSU YAMANAKA

Department of Pharmacology, Medical College of Oita

Cefadroxil (CDX), a new cephalosporin antibiotic for oral administration, was given orally to rabbits, rats and mice at a dose of 50 mg/kg, and the pharmacokinetics (blood and organ levels, excretion in urine and binding to proteins) of the drug was investigated.

Biological half-lives of CDX were 68.3 minutes, 58.6 minutes and 50.4 minutes respectively in rabbits, rats and mice. Correlation was negative ( $r=0.9980$ ) between maximum blood levels and biological half-lives in these 3 species.

Organ levels attained maximum at almost the same time as blood level. Blood and organ levels were elevated proportionately with doses when CDX was given orally in mice at doses of 50 and 100 mg/kg. Blood levels attained maximum more rapidly at fasting.

Excretion rate in urine was 20.25% of a total dose given in rabbits within 6 hours, and 41.48% in rats within 24 hours.

Binding rate of CDX to human serum proteins was 61.18%, and more than a half of the binding was of reversible fraction. Binding coefficient ( $1/n$ ) to bovine albumin was 0.502, and partition coefficient to rat lipid at pH 7.0 was 0.3763.

Permeability rate to intestine in vitro was 10% of a total amount, and transfer rate to fetuses was 15.64% of a maternal blood level.

CDX was rapidly absorbed by oral administration, and the absorption was influenced by the amount of food intake. CDX penetrated sufficiently to organs from blood. The drug was bound to proteins, and most of the binding drug was again released to free type.