

Cefmenoxime (SCE-1365) のマウス, ラット, ウサギおよび イヌにおける吸収・体内分布および排泄について

土屋 皖 司・喜多八洲男・山崎 巖
近藤 正 熙・畚野 剛・野路 弓子
水田 栄 治
武田薬品工業株式会社中央研究所

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365), 7β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-[Z]-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thiomethyl] ceph-3-em-4-carboxylic acid, の実験動物における体内動態を Cefotaxime, 7β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-[Z]-2-methoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-ceph-3-em-4-carboxylic acid, のそれと比較検討した。薬剤の20 mg/kg をマウスでは皮下, ラット, ウサギ, イヌでは筋肉内に注射した。Cefmenoxime および Cefotaxime の血漿中および臓器内濃度は投与15~30分後に最高値に達した。Cefmenoxime の血漿中濃度はラットでは Cefotaxime のそれよりやや高かったが, マウス, ウサギ, イヌにおける血漿中 Cefmenoxime 濃度は Cefotaxime 濃度より低かった。しかし, Cefmenoxime の臓器内濃度は Cefotaxime のそれより著しく高かった。Cefmenoxime は各臓器に高濃度に移行し, マウスおよびラットでは腎, 血漿, 肝, 肺, 脾, 脳, 順に, ウサギでは腎, 血漿, 肺, 肝, 脾, 脳, 順に, イヌでは腎, 肝, 血漿, 肺, 脾, 脳, 順に高かった。

Cefmenoxime の2.5~20 mg/kg をイヌ (Beagle) に静脈内注射した時の血漿中濃度の生物学的半減期は0.62~0.69時間であり, 筋肉内注射でのそれは0.61~0.84時間であった。また Cefotaxime の20 mg/kg を投与したときのそれは静脈内注射では0.73時間, 筋肉内注射では0.90時間であった。

Cefmenoxime は主として尿に排泄されるが, ラットおよびイヌにおいては胆汁中にもよく移行した。Cefmenoxime 投与動物では活性代謝物は認められなかったが, Cefotaxime 投与動物では活性代謝物 Deacetylcefotaxime が検出された。

緒 言

インドール陽性 *Proteus*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* などは市販されている多くの Cephalosporin に低感受性である^{1,2)}。また近年, Cephalosporin 耐性 *Escherichia coli* や *Klebsiella pneumoniae* が増加している³⁾。これら菌種に対し, Cefmenoxime (CMX, SCE-1365), 7β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-[Z]-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thiomethyl] ceph-3-em-4-carboxylic acid, は Cefuroxime, Cefoxitin, Cefmetazole, Cefotiam および Cefazolin より強い抗菌力を示し, その *in vitro* 抗菌力は Cefotaxime, 7β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-[Z]-2-methoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-ceph-3-em-4-carboxylic acid, と同程度である。また, 種々な菌種を腹腔内に感

染したマウスにおける感染防御試験において, Cefmenoxime は Cefotaxime と同程度の効果を示し, さらに, *Proteus vulgaris* および *Proteus morganii* 腹腔内感染マウスにおける Cefmenoxime の感染防御効果は Cefotaxime のそれより強い。さらに, *K. pneumoniae* による気道感染マウスおよび *Proteus mirabilis* による尿路感染マウスにおいても Cefmenoxime は Cefotaxime より強い治療効果を示す²⁾。

これらの結果から Cefmenoxime の実験動物における吸収, 体内分布, 排泄について検討することが必要であると考えられた。

実験材料および実験方法

薬剤: Cefmenoxime, Cefotaxime および Deacetylcefotaxime, 7β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-[Z]-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxymethyl-ceph-3-em-

4-carboxylic acid, は武田薬品工業株式会社で合成された。これら Cephalosporin は Na 塩として使用した。

各薬剤は生理食塩水に溶解し、マウスでは皮下 (2 mg/ml, 0.1 ml/10 g), ラットでは筋肉内 (10 mg/ml, 0.2 ml/100 g), ウサギでは筋肉内 (20 mg/ml, 1 ml/kg), イヌでは筋肉内または静脈内 (12.5, 25, 50, 100 mg/ml, 0.2 ml/kg) に注射した。

動物: マウスは Slc-ICR, 雄, 5 週齢, 体重 25~30 g, ラットは JCL-Sprague Dawley, 雄, 7~8 週齢, 体重 230~260 g, ウサギは New Zealand White (NZW-Sat. Conventional), 雄, 体重 2.5~3.5 kg, イヌは雑種, 雄, 体重 6~14 kg および Beagle 種, 雌, 体重 7~13 kg のものを使用した。

検体の採取: 血液は少量の Heparin とともにマウスおよびラットでは Ethylether 麻酔下に腋動脈・静脈を切断し, ウサギでは無麻酔下に下腿動脈より, イヌでは Sodium pentobarbital (Nembutal, Abbot Labs) 麻酔下に頸動脈より, また無麻酔下に正中静脈あるいは伏在静脈より経時的に同一動物から採取した。Heparin 加血液はただちに遠心沈澱し, 血漿を分離した。放血致死させた動物より肺, 肝, 脾, 腎および脳を採取し, 組織内濃度に応じて Cefmenoxime 投与動物の臓器は 3~9 倍量の 1/10 M リン酸緩衝液 (pH 7) で, Cefotaxime 投与動物の臓器は 3~9 倍量の Methanol でホモジネートとし³⁾, その遠心沈澱上清を Cephalosporin 濃度測定に用いた。

マウスおよびラットの尿は動物を個別に代謝ケージに入れ, 0~8 時間および 8~24 時間に採取した。胆汁を採取する目的で Sodium pentobarbital 麻酔を行ったラット, ウサギおよびイヌでは膀胱内に Polyethylene tube を挿入し, 流出する尿を 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~24 時間毎に採取した。さらに無麻酔のイヌ (Beagle) では経尿道的に膀胱内に Catheter を挿入し, 流出する尿を 0~2, 2~4, 4~6 および 6~8 時間毎に採取した。

ラット, ウサギおよびイヌの胆汁は Sodium pentobarbital を静脈内注射して麻酔したラット, ウサギおよびイヌの総胆管に Polyethylene tube を挿入し (麻酔ラット, ウサギおよびイヌ), イヌでは, さらに胆嚢管を結紮し, 流出する胆汁を 0~2, 2~4 および 4~6 時間毎に採取した。

Cephalosporin 濃度測定用検体は全て -20°C に保存し, 1 週間以内に測定した。この保存条件では生体試料中の Cephalosporin 活性は低下しない。また臓器ホモジネートに Cephalosporin を 20 μg/ml (最終濃度) に加え, 各 Cephalosporin 所定の溶液で抽出後遠心沈澱

し, 上清中の Cephalosporin 濃度を測定し, 添加した薬剤のほぼ全量が上清中に検出されることを確認した。

Cephalosporin 濃度測定: 体液および臓器抽出液中の Cephalosporin 濃度は *P. mirabilis* ATCC 21100 を試験菌, DST 寒天 (Oxoid) を試験用培地として⁴⁾ 測定した。各試料中の Cefmenoxime 濃度および血漿, 尿, 胆汁中の Cefotaxime 濃度は薄層カップ法により, 臓器抽出液中の Cefotaxime 濃度は薄層ペーパーディスク法により測定した。血漿検体の薬剤濃度は同一動物種の血漿で希釈した薬剤溶液により得られた検量曲線を, また臓器抽出液, 尿および胆汁では 1/10 M リン酸緩衝液 (pH 7) で希釈した薬剤溶液により得られた検量曲線を用いて算出した。なお, 尿および胆汁検体では 5 倍以上に希釈することにより阻止円径に対する体液の影響はみられなかった。

活性代謝物の検索: 血漿は同量の Acetone と混合し, 遠心沈澱により上清を分離した。血漿と Acetone 混合物の遠心沈澱上清, 臓器ホモジネートの遠心上清, 尿および胆汁は標準 Cephalosporin 溶液とともに薄層クロマトグラフィー・プレート (Silica gel f; Spotfilm, 東京化成工業株式会社) にスポットした。0.5 M NaCl で展開した後, *Proteus rettgeri* ATCC 9250 を試験菌, MacConkey Agar (栄研) pH 8 を試験培地とする Bioautograph 法により活性を示すスポットを検出した。Cefotaxime および Deacetylcefotaxime 濃度は Cefotaxime 活性として 3 μg/ml 以上の濃度を有する試料について測定し, 同一 Bioautogram 上の標準 Cephalosporin 溶液より得られた検量曲線を用いて算出した。

薬動学的解析: Compartment model⁵⁾ の理論に基づいて大内田ら⁶⁾ が作製したプログラムを改良して電子計算機 (JEC-6 型; 日本電子株式会社) を用いて解析した。Simulation curve は X-Y plotter (JRA-CR-114 型; 日本電子株式会社) を用いて描き出した。

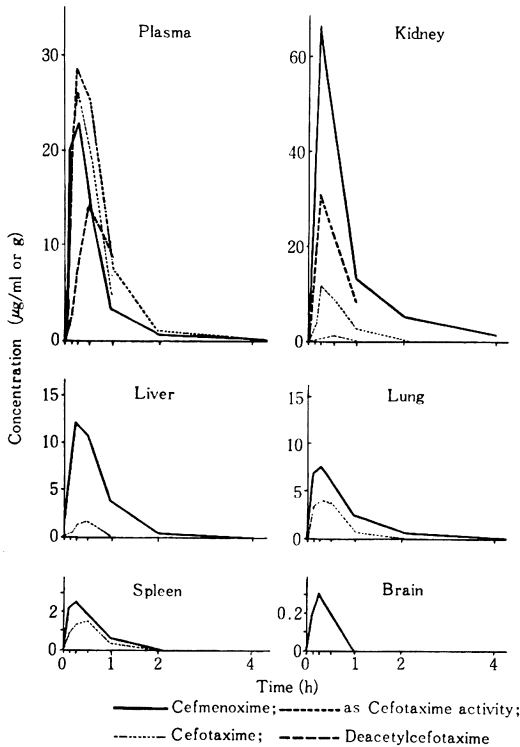
実験成績

I. 単回投与

1. マウス (20 mg/kg, 皮下注射)

Cefmenoxime および Cefotaxime 活性の血漿中および臓器内濃度は投与 15 分後に最高濃度を示し, その後速やかに減少した。Cefmenoxime は各臓器に高濃度に移行し, その濃度は腎, 血漿, 肝, 肺, 脾, 脳の順に高かった。Cefmenoxime の血漿中濃度は Cefotaxime 活性のそれより低かったが, Cefmenoxime の臓器内濃度は Cefotaxime 活性としてのそれより高かった。さらに, Cefmenoxime 投与マウスでは活性代謝物を認めなかったが, Cefotaxime 投与マウスでは Cefotaxime より抗

Fig. 1 Plasma and tissue levels of cefmenoxime and cefotaxime after a single subcutaneous dose of 20 mg/kg in mice (n=5)



菌力の弱い活性代謝物 Deacetylcefotaxime^{2,7)} が検出され、血漿中における Deacetylcefotaxime の Cefotaxime に対する割合は時間の経過とともに増加した。また腎では主として Deacetylcefotaxime が検出され、Cefotaxime の濃度は極めて低かった (Fig. 1)。

Cefmenoxime の尿中排泄率は投与8時間以内に62.3%、24時間以内に65.8%で、Cefotaxime 活性として測定した Cefotaxime の尿中排泄率 (0~8 h, 39.3%; 0~24 h, 40.5%) より高かった。しかし、Cefotaxime 投与マウスの0~8時間尿における Deacetylcefotaxime 量は総 Cephalosporin 量 (Cefotaxime + Deacetylcefotaxime) の55%、8~24時間尿でのそれは69%であり、Cefotaxime 排泄率 (0~8 h, 27%; 0~24 h, 27.8%) に Deacetylcefotaxime 排泄率 (0~8 h, 34.3%; 0~24 h, 36.0%) を加えると Cefmenoxime の尿中排泄率と大差なかった。

2. ラット (20 mg/kg, 筋肉内注射)

Cefmenoxime および Cefotaxime 活性の血漿中および臓器内濃度は投与15分後に最高に達し、その後、速やかに減少した。Cefmenoxime は各臓器に高濃度に移行

し、その濃度は腎、血漿、肝、肺、脾、脳順に高かった。Cefmenoxime の血漿中濃度は投与5分後を除き Cefotaxime 活性のそれより高く、さらに、Cefmenoxime の臓器内濃度、特に肝および腎における Cefmenoxime の濃度は Cefotaxime 活性のそれより著しく高かった。Cefmenoxime 投与ラットでは活性代謝物を認めなかったが、Cefotaxime 投与ラットでは Deacetylcefotaxime が検出され、血漿中における Deacetylcefotaxime の Cefotaxime に対する割合は時間の経過とともに増加した。腎において Cefotaxime はほとんど検出されず、Deacetylcefotaxime が高濃度に認められた (Fig. 2)。

Cefmenoxime の無麻酔ラットにおける尿中排泄率 (0~8 h, 52.2%; 0~24 h, 54.8%) は Cefotaxime 活性として測定した Cefotaxime 尿中排泄率 (0~8 h, 50.3%; 0~24 h, 54.8%) と同様であった。しかし、Cefotaxime 投与ラットの尿中には多量の Deacetylcefotaxime が認められ、総 Cephalosporin (Cefotaxime + Deacetylcefotaxime) 尿中排泄率 (0~8 h, 94.9%; 0~24 h, 98.1%) は Cefmenoxime のそれより著しく高かった。また、両 Cephalosporin とも無麻酔ラットにおける尿中排泄率と麻酔下に胆汁採取したラットにおける尿中排泄率とに大差を認めなかった。胆汁採取ラットにおける両 Cephalosporin の尿中排泄の経過を Fig. 3 に示した。Cefmenoxime は胆汁中によく移行し、Cefmenoxime の胆汁中排泄率は投与24時間以内に32.6%であったが、Cefotaxime 活性のそれは著しく低く、Cefotaxime 活性として4時間後までに1.17%、24時間後までに1.27%であった。大部分の Cefotaxime が排泄される4時間後における総 Cephalosporin 排泄率は2.54%であった (Fig. 4)。

3. ウサギ (20 mg/kg, 筋肉内注射)

Cefmenoxime および Cefotaxime 活性の血漿中および臓器内濃度は投与30分後に最高濃度を示し、その後徐々に減少した。Cefmenoxime は各臓器に高濃度に移行し、その濃度は腎、血漿、肺、肝、脾、脳順に高かった。血漿中の Cefmenoxime 濃度は投与15分後には Cefotaxime 活性濃度より低かったが、それ以後はほぼ同程度であり、各臓器、特に腎における Cefmenoxime 濃度は Cefotaxime 活性濃度より高かった。Cefmenoxime 投与ウサギでは活性代謝物を認めなかったが、Cefotaxime 投与ウサギでは Deacetylcefotaxime が検出され、血漿中における Deacetylcefotaxime の Cefotaxime に対する割合は時間の経過とともに増加した。腎においては投与15分後においても Cefotaxime は検出されず、Deacetylcefotaxime が高濃度に認められた (Fig. 5)。

Cefmenoxime の尿中排泄は速やかで、4時間後まで

Fig. 2 Plasma and tissue levels of cefmenoxime and cefotaxime after a single intramuscular dose of 20 mg/kg in rats (n=6)

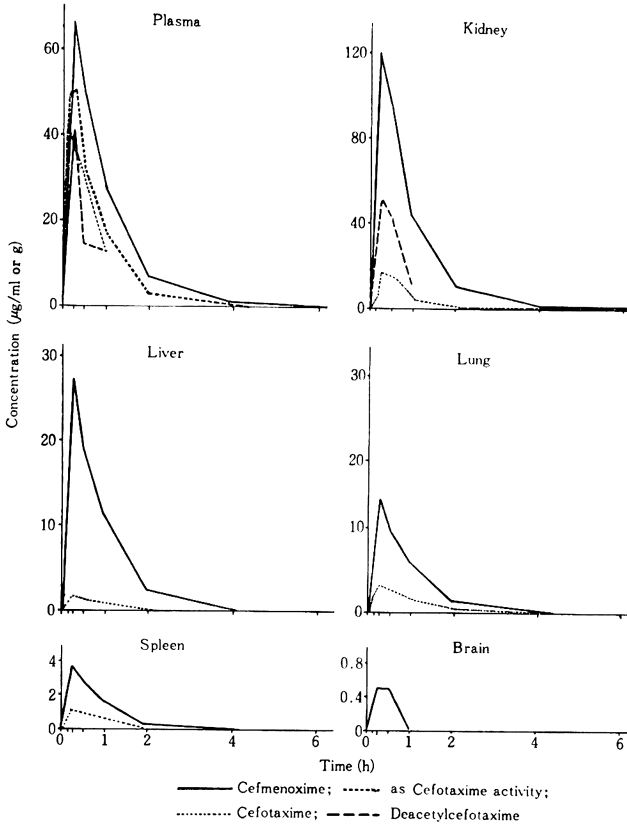


Fig. 3 Urinary levels and excretion of cefmenoxime and cefotaxime after a single intramuscular dose of 20 mg/kg in anesthetized-bile duct cannulated rats (n=10)

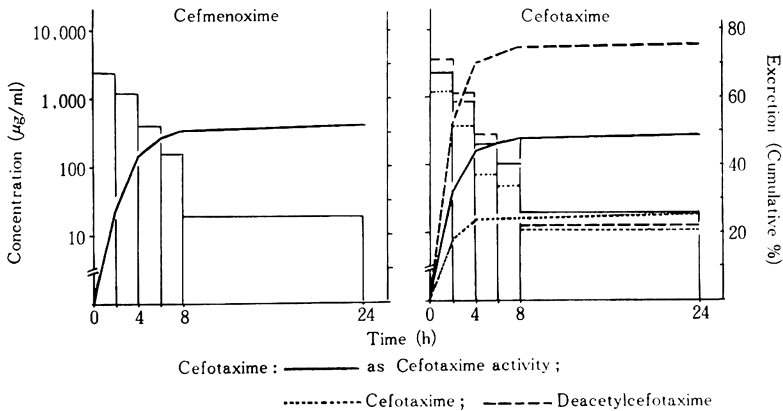


Fig. 4 Biliary levels and excretion of cefmenoxime and cefotaxime after a single intramuscular dose of 20 mg/kg in anesthetized-bile duct cannulated rats (n=10)

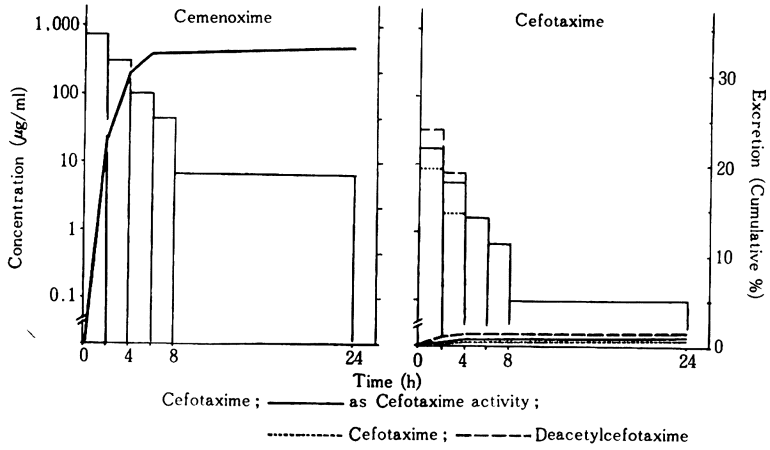


Fig. 5 Plasma and tissue levels of cefmenoxime and cefotaxime after a single intramuscular dose of 20 mg/kg in rabbits (n=3)

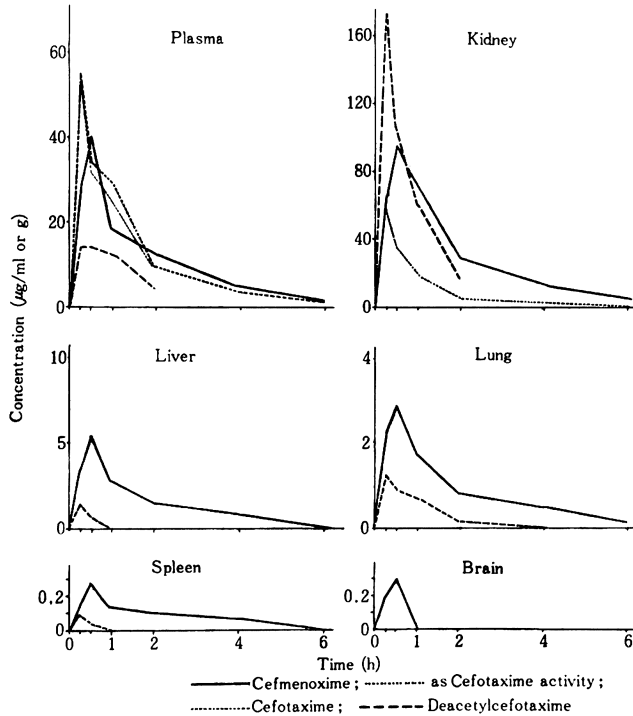


Fig. 6 Urinary levels and excretion of cefmenoxime and cefotaxime after a single intramuscular dose of 20 mg/kg in anesthetized-bile duct cannulated rabbits (n=10)

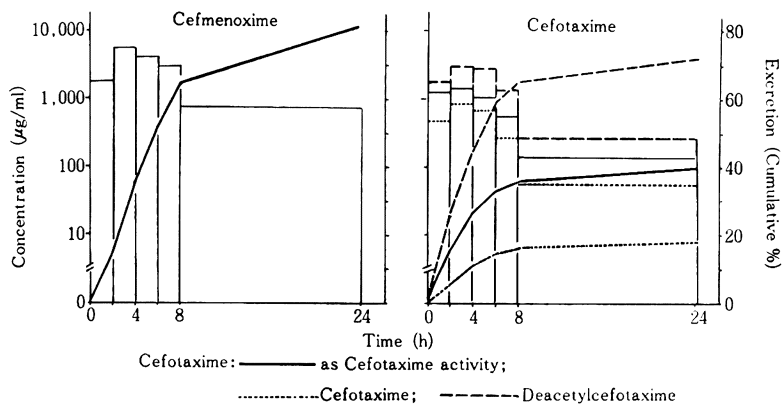


Fig. 7 Plasma and tissue levels of cefmenoxime and cefotaxime after a single intramuscular dose of 20 mg/kg in dogs (n=3)

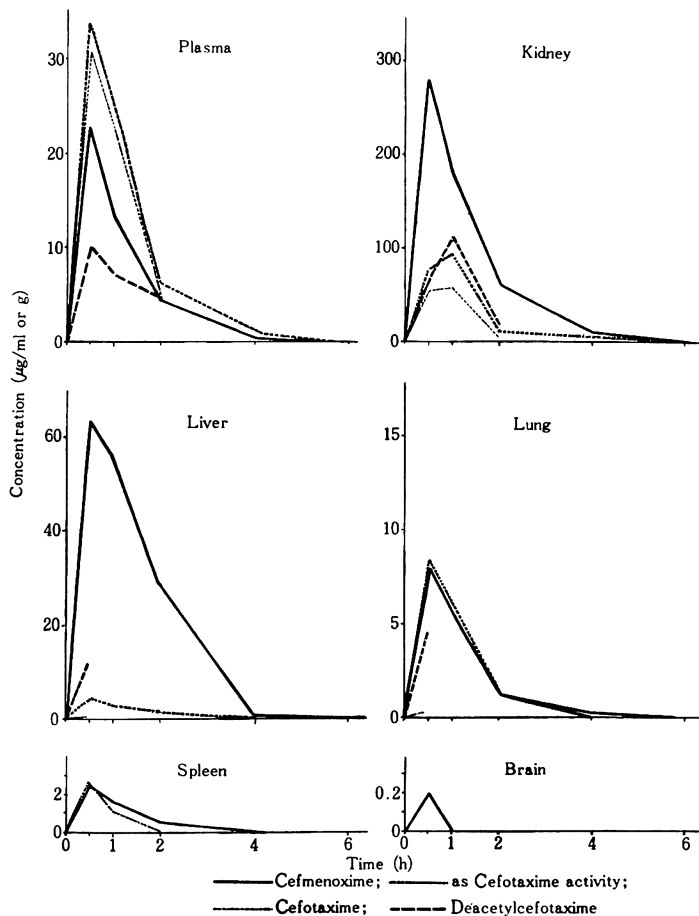
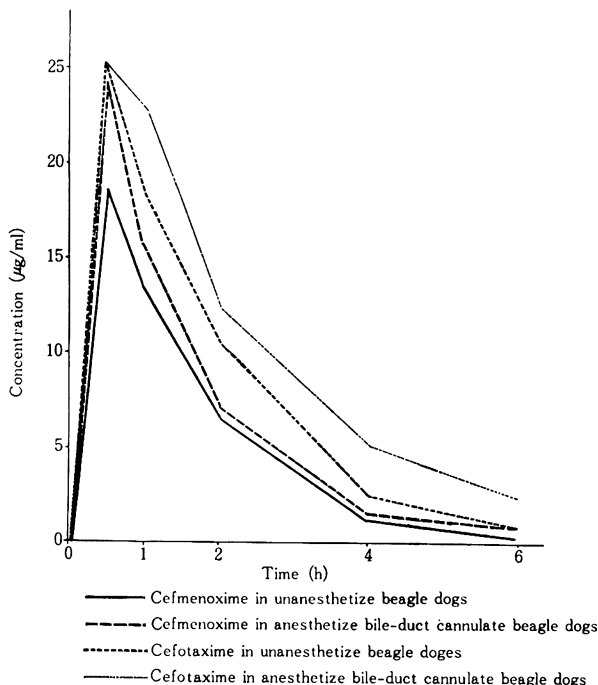


Fig. 8 Comparative plasma levels of cefmenoxime and cefotaxime a single intramuscular dose of 20 mg/kg in unanesthetize and anesthetize-bile-duct cannulate beagle dogs



に投与量の 59.6%, 24時間後までに 81.8% が排泄された。Cefotaxime の尿中排泄も速やかであるが, Cefotaxime 活性として測定した Cefotaxime 尿中排泄率 (0~4 h, 36.1%, 0~24 h, 44.0%) は Cefmenoxime のそれより低かった。しかし, Cefotaxime 投与ウサギの尿中には多量の Deacetylcefotaxime が検出され, 総 Cephalosporin 尿中排泄率は 4 時間後までに 83.0%, 24時間後までに 93.3% で, Cefmenoxime のそれより高かった。両 Cephalosporin の無麻酔ウサギと麻酔下に胆汁を採取したウサギにおける尿中排泄率には大差はみられないが, 胆汁採取ウサギにおける尿中排泄は, ややおそい傾向を示した。Fig. 6 に胆汁採取ウサギでの尿中排泄経過を图示した。ウサギにおける Cefmenoxime および Cefotaxime の胆汁排泄率は低く, 24時間後までにそれぞれ投与量の 0.27% および 0.21% (Cefotaxime 活性として) であった。

4. イヌ (20 mg/kg, 筋肉内注射)

Cefmenoxime および Cefotaxime 活性の血漿中および臓器内濃度は投与 30 分後に最高に達した。Cefmenoxime は各臓器に高濃度に移行し, その濃度は腎, 肝, 血漿, 肺, 脾, 脳の順に高かった。Cefmenoxime の血漿中濃度は Cefotaxime のそれより低かったが, Cefmenoxime の臓器内濃度は Cefotaxime 活性のそれより高かった。Cefmenoxime 投与イヌでは活性代謝物は検出されなかったが, Cefotaxime 投与イヌでは Deacetylcefotaxime が検出され, 肝および腎における Deacetylcefotaxime 濃度は Cefotaxime 濃度より高かった (Fig. 7)。麻酔下に胆汁を採取したイヌにおける Cefmenoxime および Cefotaxime の血漿中濃度は無麻酔イヌにおけるそれより高かった (Fig. 8)。

Cefmenoxime の投与 6 時間後までの尿中排泄率 (無麻酔 Beagle, 77.0%; 胆汁採取 Beagle, 64.5%; 胆汁採取雑犬, 72.1%) は Cefotaxime 活性として測定した Cefotaxime 排泄率 (無麻酔 Beagle, 58.2%; 胆汁採取 Beagle, 55.5%; 胆汁採取雑犬, 57.4%) より高いが, 総 Cephalosporin (Cefotaxime + Deacetylcefotaxime) 尿中排泄率 (無麻酔 Beagle, 74.3%; 胆汁採取 Beagle, 64.1%; 胆汁採取雑犬, 69.0%) は Cefmenoxime それと同程度であった。胆汁採取イヌにおける両 Cephalosporin の尿中排泄は無麻酔イヌのそれよりおそかった。両 Cephalosporin の胆汁採取 Beagle における尿中排泄の経過を Fig. 9 に示した。Cefmenoxime の投与 6 時間後までの胆汁中排泄率 (Beagle, 9.9%; 雑犬, 4.0%) は Cefotaxime 投与イヌにおける総 Cephalos-

porin の臓器内濃度は Cefotaxime 活性のそれより高かった。Cefmenoxime 投与イヌでは活性代謝物は検出されなかったが, Cefotaxime 投与イヌでは Deacetylcefotaxime が検出され, 肝および腎における Deacetylcefotaxime 濃度は Cefotaxime 濃度より高かった (Fig. 7)。麻酔下に胆汁を採取したイヌにおける Cefmenoxime および Cefotaxime の血漿中濃度は無麻酔イヌにおけるそれより高かった (Fig. 8)。

Fig. 9 Urinary levels and excretion of cefmenoxime and cefotaxime after a single intramuscular dose of 20 mg/kg in anesthetized-bile duct cannulated dogs (n=3)

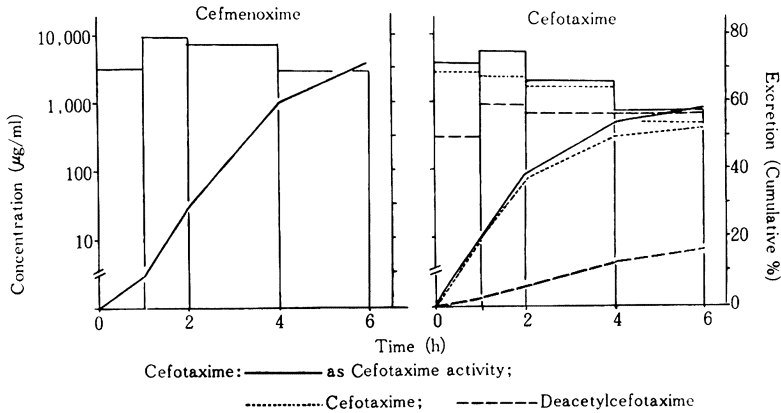
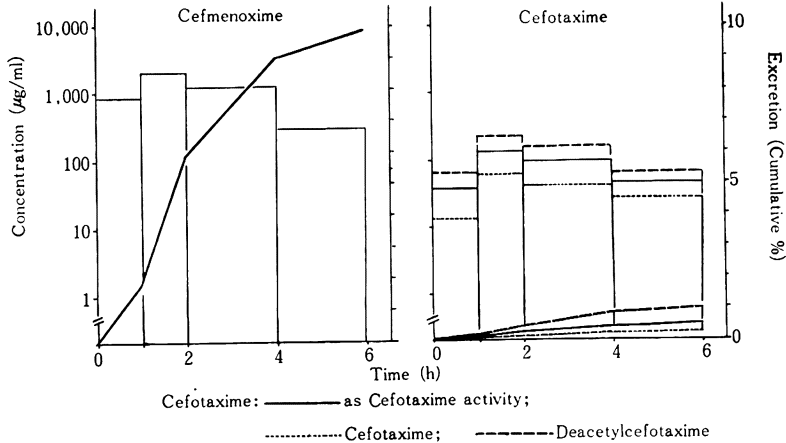


Fig. 10 Biliary levels and excretion of cefmenoxime and cefotaxime after a single intramuscular dose of 20 mg/kg in anesthetized-bile duct cannulated dogs (n=3)



porin 胆汁中排泄率 (Beagle, 1.19%; 雑犬, 0.38%) より著しく高かった。Beagle における胆汁排泄の経過を Fig. 10 に示した。

II. 反復投与 (ラット, 20 mg/kg, 筋肉内注射)

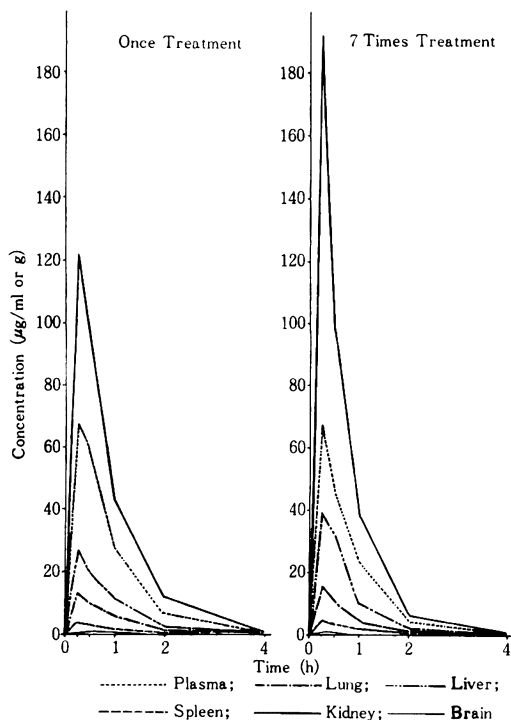
ラットに Cefmenoxime の 20 mg/kg を 1 日 1 回, 7 回連続して筋肉内に注射した。反復投与後の血漿中および各臓器内濃度は単回投与後のそれと著しい相異はみられなかった (Fig. 11)。単回投与後および 7 回投与後の血漿中濃度の生物学的半減期 ($t_{1/2}$) は 0.5 h と 0.45 h, C_{max} (Peak plasma concentration) は 65.8 µg/ml と 70.2 µg/ml, t_{max} (Time of peak plasma concentration) は 0.24 h と 0.20 h であった。尿中排泄率も 7 回投与終了後 8 時間以内に 51.8%, 24 時間以内に 58.8%

で, 単回投与後の尿中排泄率 (0~8 h, 52.2%, 0~24 h, 54.8%) と大差なかった。

III. イヌ (Beagle) における薬動学的検討

Cefmenoxime の 2.5, 5, 10 および 20 mg/kg および Cefotaxime 20 mg/kg を静脈内または筋肉内に注射し, 血漿中濃度および尿中排泄率を測定した。得られた血漿中濃度に基づいて Two-compartment open model により薬動学的解析を行った。両投与方法とも投与量に応じて血漿中濃度は上昇し, Cefmenoxime の 2.5, 5, 10, 20 mg/kg の投与量において, 静脈内注射では投与 7.5 分後の血漿中濃度はそれぞれ 4.6, 12.1, 22.5 および 56.7 µg/ml であり, Cefotaxime のそれは 64.6 µg/ml であった (Table 1)。筋肉内注射では Cefmenoxime は 1.9,

Fig. 11 Plasma and tissue levels of cefmenoxime after a single and multiple dose of 20 mg/kg in rats (n=6)



4.1, 7.1および18.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の Cefotaxime は25.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の最高血漿中濃度を示した (Table 2)。血漿中濃度に基づいて描いたシュミレーション・カーブを Fig. 12 および13に示した。静脈内注射における血漿中濃度の $t_{1/2}$ は β -phase において Cefmenoxime では0.62~0.69 h であり, Cefotaxime 活性としては0.73 h, Cefotaxime

では0.55 h であった (Table 3)。筋肉内注射における $t_{1/2}$ は Cefmenoxime では0.61~0.84 h であり, Cefotaxime 活性としては0.90, Cefotaxime では0.73 h であった。また, 筋肉内注射における Cefmenoxime の t_{max} は0.39~0.45 h で, 投与量により大差なく, Cefotaxime 活性および Cefotaxime のそれは0.50~0.48 h であった (Table 4)。AUC (The area under the plasma level versus time curve) は両投与経路による差はみられず, Cefmenoxime では投与量に応じて増加した。また Cefotaxime の AUC は同量の Cefmenoxime のそれより大きかった (Table 3, 4)。これら動物における尿中濃度は投与量に応じて上昇するが, 尿中排泄率は6時間後までに静脈内注射では2.5 mg/kg で61.4%, 5 mg/kg で62.2%, 10 mg/kg で68.0%, 20 mg/kg で87.8% であり (Fig. 14), 筋肉内注射では2.5 mg/kg で72.9%, 5 mg/kg で70.1%, 10 mg/kg で66.8%, 20 mg/kg で77.0% であり (Fig. 15), 投与経路, 投与量により大差なかった。Cefotaxime 20 mg/kg 投与により尿中排泄率は静脈内注射では Cefotaxime 活性として51.9%, 総 Cephalosporin (Cefotaxime+Deacetylcefotaxime) として75.0% であり, 筋肉内注射では Cefotaxime 活性として58.2%, 総 Cephalosporin として74.3% であった。

考 察

抗生物質の治療効果は抗菌力, 酵素に対する抵抗性, 薬理学的動態などによって左右される。一般に Cephalosporin の3位に Acetoxymethyl 基を有する Cephalosporin は生体内で代謝され, 親化合物より抗菌活性の低い 3-hydroxyl 体となる⁽⁴⁻¹⁰⁾。Cefmenoxime は Cefotaxime とともにグラム陽性菌およびグラム陰性菌に強い抗菌力

Table 1 Plasma levels of cefmenoxime and cefotaxime after a single intravenous dose in beagle dogs

Cephalosporin	Dose (mg/kg)	Concentration in $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Mean \pm S.D.) ^a						
		$\frac{1}{8}$ h.	$\frac{1}{4}$ h.	$\frac{1}{2}$ h.	1 h.	2 h.	4 h.	6 h.
Cefmenoxime (n=3)	2.5	4.6 \pm 0.9	2.6 \pm 0.1	1.6 \pm 0.6	0.8 \pm 0.5	0.2 \pm 0.2	0	0
	5	12.1 \pm 0.9	7.2 \pm 0.8	3.9 \pm 0.8	1.5 \pm 0.7	0.4 \pm 0.3	0	0
	10	22.5 \pm 3.9	15.8 \pm 3.0	9.0 \pm 1.6	4.0 \pm 1.3	1.0 \pm 0.5	0.1	0
	20	56.7 \pm 10.7	37.2 \pm 4.9	22.6 \pm 4.4	10.3 \pm 2.3	2.4 \pm 0.8	0.3 \pm 0.1	0.06
Cefotaxime (n=3)	20(A) ^b	64.4 \pm 6.5	40.9 \pm 6.3	26.4 \pm 6.1	12.8 \pm 3.3	4.6 \pm 1.0	0.7 \pm 0.5	0.1
	(B)	64.4 \pm 6.5	40.1 \pm 7.3	24.0 \pm 6.5	10.9 \pm 3.6	2.9 \pm 1.2	n.t.	n.t.
	(C)	0	2.2 \pm 3.8	6.9 \pm 4.1	5.5 \pm 1.1	4.8 \pm 0.8	n.t.	n.t.

^a 0 = Not detected; n.t. = Not tested

^b (A) = as Cefotaxime activity; (B) = Cefotaxime; (C) = Deacetylcefotaxime

Table 2 Plasma levels of cefmenoxime and cefotaxime after a single intramuscular dose in beagle dogs

Cephalosporin	Dose (mg/kg)	Concentration in $\mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.D.) ^a						
		1/8 h.	1/4 h.	1/2 h.	1 h.	2 h.	4 h.	6 h.
Cefmenoxime (n=3)	2.5	1.4 \pm 0.3	1.9 \pm 0.1	1.8 \pm 0.4	1.1 \pm 0.7	0.6 \pm 0.3	0 \pm 0.3	0
	5	3.0 \pm 1.2	3.9 \pm 1.0	4.1 \pm 1.0	2.5 \pm 0.6	1.2 \pm 0.3	0.3 \pm 0.1	0
	10	4.5 \pm 1.7	6.6 \pm 1.5	7.1 \pm 1.5	5.8 \pm 1.1	2.6 \pm 0.5	0.6 \pm 0.4	0.1
	20	14.4 \pm 6.4	18.2 \pm 8.7	18.6 \pm 6.1	13.2 \pm 1.6	6.5 \pm 2.3	1.2 \pm 0.6	0.2 \pm 0.1
Cefotaxime (n=3)	20(A) ^b	13.2 \pm 1.8	20.4 \pm 1.7	25.2 \pm 6.9	18.6 \pm 6.4	10.4 \pm 3.2	2.5 \pm 1.0	0.6 \pm 0.5
	(B)	13.2 \pm 1.8	20.4 \pm 1.7	25.2 \pm 6.9	17.8 \pm 7.1	8.6 \pm 3.8	1.8 \pm 1.2	n.t.
	(C)	0	0	0	2.1 \pm 2.2	5.2 \pm 3.1	1.7 \pm 1.0	n.t.

^a 0=Not detected; n.t.=Not tested

^b (A)=as Cefotaxime activity; (B)=Cefotaxime; (C)=Deacetylcefotaxime

Fig. 12 Plasma level curves calculated on basis of the two-compartment model from plasma data in beagle dogs after a single dose of cefmenoxime (n=3)

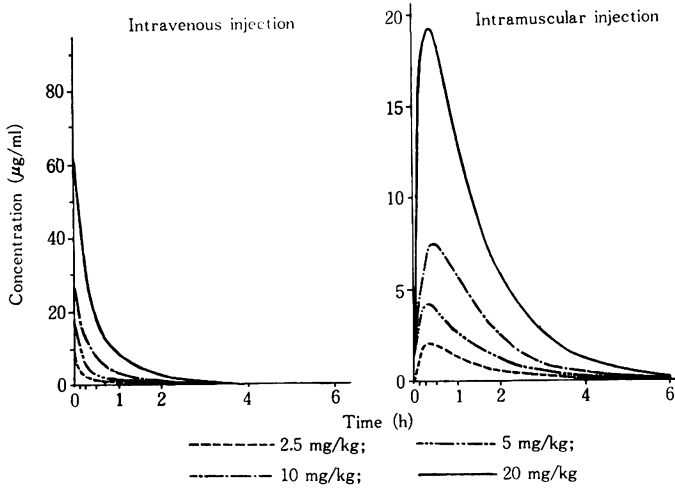


Fig. 13 Plasma level curves calculated on basis of the two-compartment model from plasma data in beagle dogs after a single dose of cefotaxime (n=3)

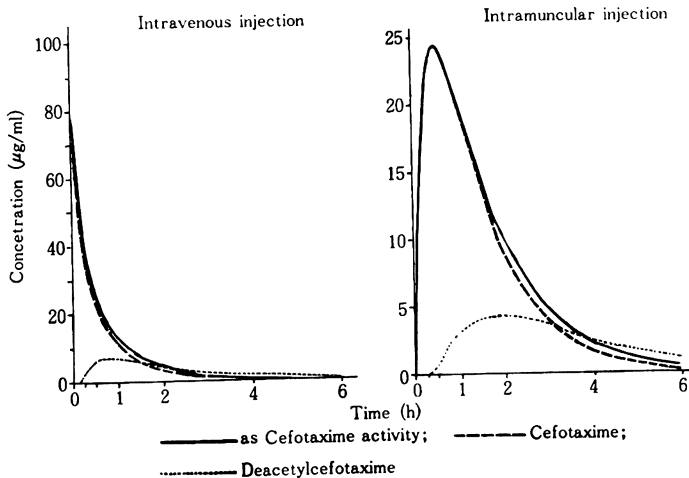


Table 3 Pharmacokinetic parameters calculated on basis of the two-compartment model from plasma data in beagle dogs after a single intravenous dose of cefmenoxime and cefotaxime

Parameter ^a	Cefmenoxime				Cefotaxime	
	2.5 ^b	5	10	20	(A) ^c	(B)
α (h ⁻¹)	8.20	5.51	3.98	4.76	5.56	7.20
β (h ⁻¹)	1.12	1.10	1.10	1.01	0.95	1.27
$t_{1/2}(\alpha)$ (h)	0.09	0.13	0.17	0.15	0.12	0.10
$t_{1/2}(\beta)$ (h)	0.62	0.63	0.63	0.69	0.73	0.55
k_{12} (h ⁻¹)	3.24	1.54	0.90	2.38	1.90	2.40
k_{21} (h ⁻¹)	2.75	1.95	1.95	2.06	2.44	3.31
k_{el} (h ⁻¹)	3.33	3.12	2.23	2.33	2.17	2.76
V_1 (liter/kg)	0.26	0.24	0.31	0.23	0.20	0.18
V_d (liter/kg)	0.77	0.67	0.63	0.54	0.45	0.38
CR (ml/min/kg)	14.4	12.2	11.5	9.1	7.12	8.06
AUC(μ g/ml.h)	2.89	6.82	14.5	36.8	46.8	41.4

- ^a α : Rate constant of distributive phase
 β : Rate constant of elimination phase
 $t_{1/2}(\alpha)$: Biological half life in α phase
 $t_{1/2}(\beta)$: Biological half life in β phase
 k_{12} : Rate constant from the first compartment to the second compartment
 k_{21} : Rate constant from the second compartment to the first compartment
 k_{el} : Elimination rate constant
 V_1 : The volume of distribution in the first compartment
 V_d : Apparent volume of distribution
CR : Plasma clearance
AUC : The area under the plasma level versus time curve from time zero to time infinity
- ^b Dose : mg/kg
^c (A) : as Cefotaxime activity
(B) : Cefotaxime

Fig. 14 Urinary levels and excretion of cefmenoxime and cefotaxime after a single intravenous dose in beagle dogs (n=3)

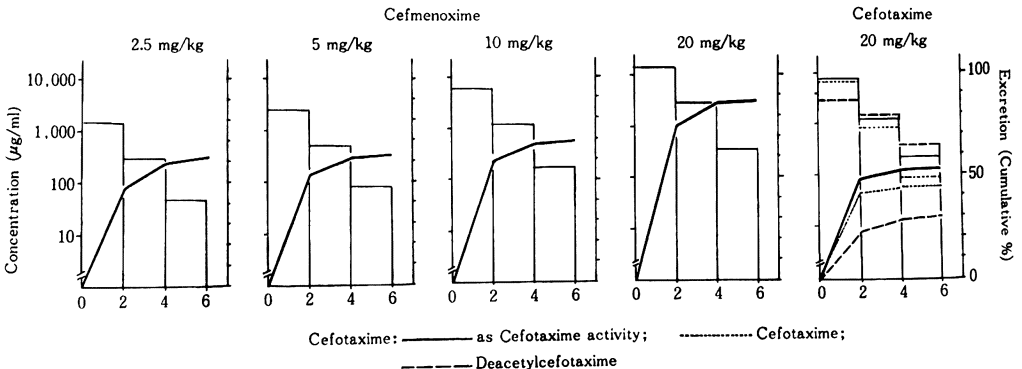
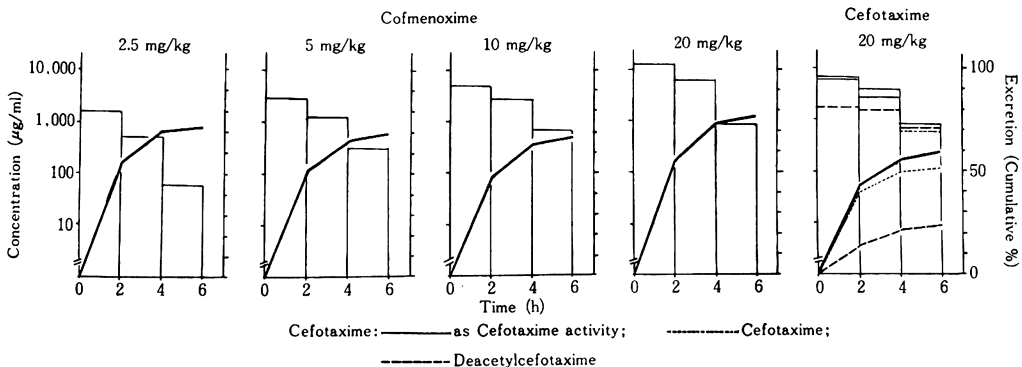


Table 4 Pharmacokinetic parameters calculated on basis of the two-compartment model from plasma data in beagle dogs after a single intramuscular dose of cefmenoxime and cefotaxime

Parameter ^a	Cefmenoxime				Cefotaxime	
	2.5 ^b	5	10	20	(A) ^c	(B)
α (h ⁻¹)	6.63	5.22	5.16	6.56	4.80	5.20
β (h ⁻¹)	1.14	0.84	0.83	0.94	0.77	0.95
$t_{1/2}(\alpha)$ (h)	0.11	0.13	0.13	0.11	0.14	0.13
$t_{1/2}(\beta)$ (h)	0.61	0.83	0.84	0.74	0.90	0.73
t_{max} (h)	0.39	0.43	0.45	0.40	0.50	0.48
C_{max} (μ g/ml)	2.03	3.87	7.27	18.4	24.3	24.0
k_{12} (h ⁻¹)	2.07	1.57	1.52	2.06	1.71	1.68
k_{21} (h ⁻¹)	2.09	1.43	1.39	1.60	1.74	2.00
k_{el} (h ⁻¹)	3.62	3.06	3.07	3.83	2.12	2.47
V_1 (liter/kg)	0.22	0.24	0.24	0.16	0.19	0.18
V_d (liter/kg)	0.69	0.88	0.90	0.66	0.53	0.47
CR (ml/min/kg)	13.0	12.3	12.3	10.2	6.77	7.56
AUC (μ g/ml.h)	3.20	6.77	13.5	33.0	49.2	44.1

- ^a α : Rate constant of distributive phase
 β : Rate constant of elimination phase
 $t_{1/2}(\alpha)$: Biological half life in α phase
 $t_{1/2}(\beta)$: Biological half life in β phase
 t_{max} : Time of peak plasma concentration
 C_{max} : Peak plasma concentration
 k_{12} : Rate constant from the first compartment to the second compartment
 k_{21} : Rate constant from the second compartment to the first compartment
 k_{el} : Elimination rate constant
 V_1 : The volume of distribution in the first compartment
 V_d : Apparent volume of distribution
CR : Plasma clearance
AUC : The area under the plasma level versus time curve from time zero to time infinity
- ^b Dose : mg/kg
- ^c (A) : as Cefotaxime activity
(B) : Cefotaxime

Fig. 15 Urinary levels and excretion of cefmenoxime and cefotaxime after a single intramuscular dose in beagle dogs (n=3)



を有するが、Cefmenoxime の3位側鎖は Methyltetra-
zolythiomethyl 基であり、Cefotaxime のそれは Ace-
toxymethyl 基である。他の 3-Acetoxyethyl Cepha-
losporin と同様に Cefotaxime は生体内で低活性の De-
acetylcefotaxime¹¹⁾ に代謝された。Cefmenoxime と Ce-
fotaxime は注射局所から速やかに吸収され多くの注射
用 Cephalosporin と同様に血漿中および臓器内濃度は
15~30分後に最高値に達した。Cefmenoxime の血漿中
濃度は Cefotaxime 活性として測定した血漿中の Cefo-
taxime 濃度と同程度かやや低く、Cefotaxime に De-
acetylcefotaxime を加えた総 Cephalosporin 濃度より
は低いが、Cefmenoxime 臓器内濃度は Cefotaxime 活
性として比較した場合は勿論、総 Cephalosporin 濃度
と比較しても、Cefotaxime 投与動物における臓器内
Cephalosporin 濃度より著しく高かった。この所見は
Cephalothin (3-Acetoxyethyl ; 7-Thienylacetamido)
の血漿中および臓器内濃度が Cephaloridine (3-Pyri-
dylmethyl ; 7-Thienylacetamido) より低いことと一致
する^{12,13)}。Cefmenoxime の尿中排泄率は Cefotaxime
活性として測定した Cefotaxime の尿中排泄率と同様か
やや高い。しかし、Cefotaxime と Deacetylcefotaxime
の排泄率を加えた総 Cephalosporin 排泄率は Cefmeno-
xime のそれより著しく高い。また Cefmenoxime の胆
汁中排泄率は Cefotaxime のそれより著しく高く、Ce-
fmenoxime は主として尿中に排泄されるが胆汁中にも
よく移行するのに反し、Cefotaxime はほとんど尿中に
排泄され、胆汁中には極めて移行しにくいことが明らか
となった。これらの所見は Cephalosporin の3位側鎖
は Cephalosporin の生体内代謝と関連するばかりでな
く、臓器移行性についても重要な関連を有することを示
している。BRAUER¹⁵⁾ は300以上の分子量をもつ有機カ
ルボン酸は血液中から肝細胞内に取り込まれた後、胆汁
中に排泄されることを報告した。また分子量300~500の
化合物の胆汁排泄には動物種差があることが報告されて
いる¹⁵⁻¹⁸⁾。最近、WRIGHT and LINE¹⁹⁾ はラットにお
ける Cephalosporin の胆汁中排泄は分子量に依存し、
分子量450以上の化合物は胆汁中に高率に排泄されるこ
とを見出した。Cefmenoxime の肝濃度は投与15~30分
後に最高値に達し、胆汁中濃度は1~2時間後に最高値
に達した。このことは Cefmenoxime は多くの有機カ
ルボン酸と同様な機構によって胆汁中に排泄されること
を示している。また Cefmenoxime の胆汁排泄率はラッ
トでは著しく高く、次いでイヌで高いが、ウサギでは著
しく低く、先の報告¹⁵⁻¹⁸⁾とよく一致する。しかし、Ce-
fmenoxime の肝濃度はイヌが最も高く、ラット、ウサ
ギの順に低かった。Cephalosporin の物理化学的性状と

組織移行性および排泄の関連性についてはさらに検討が
必要であろう。

Cefmenoxime のイヌにおける薬動学的解析結果は
先に報告した Cefotiam²⁰⁾ のそれとほとんど変わりなく、
両 Cephalosporin の体内動態が極めて類似しているこ
とをよく反映している。また Cefotaxime の生物学的半
減期 ($t_{1/2}$) は、Cefmenoxime のそれよりやや短い
が、Cefotaxime 活性としてみると両剤の $t_{1/2}$ は大差ない。
このことは本実験でも観察されたように ($t_{1/2}$ は求めて
いない)、Deacetylcefotaxime の $t_{1/2}$ が長い¹¹⁾ ことによ
ると思われる。

文 献

- 1) TSUCHIYA, K. ; M. KIDA, M. KONDO, H. ONO,
M. TAKEUCHI & T. NISHI : SCE-963, a new
broad spectrum cephalosporin, *in vitro* and *in
vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents
& Chemoth.* 14 : 551~568, 1978
- 2) 土屋 皖司, 近藤 正熙, 木田 誠, 中尾 雅文, 岩日
朋幸, 西 武, 野路 弓子, 武内 真理子, 野崎 正:
Cefmenoxime (SCE-1365), 新広域 Cephalosporin
の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。
Chemotherapy 29(S-1) : 96~158, 1981
- 3) O'CHALLAGHAN, C. H. & P. W. MUGGLETON :
The formation of metabolites from cephalosporin
compounds. *Biochem. J.* 89 : 305~308, 1963
- 4) LEE, C. C. ; E. B. HERR, JR. & R. C. ANDERSON :
Pharmacological and toxicological studies on
cephalosporin. *Clin. Med.* 70 : 1123~1138, 1963
- 5) WICK, W. E. : *In vitro* and *in vivo* laboratory
comparison of cephalothin and desacetylcephalo-
thoin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1965 :
870~875, 1966
- 6) SULLIVAN, H. R. & R. E. MCMAHON : Meta-
bolism of oral cephalothin and related cephalo-
sporins in the rats. *Biochem. J.* 102 : 976~982,
1967
- 7) SULLIVAN, H. R. ; R. E. BILLING & R. E. MC-
MAHON : Metabolism of D-cephalglycin-¹⁴C
and L-cephalglycin-¹⁴C in the rat. *J. Antibio-
tics* 22 : 27~33, 1968
- 8) OKUI, M. ; K. HATTORI & M. NISHIDA : Stu-
dies on the metabolism of cephalosporins. I.
The distribution and degradation of 7-[(1-¹⁴C)
-3-chlorophenylacetamido]-cephalosporanic acid.
J. Antibiotics Ser. A 20 : 287~292, 1967
- 9) OKUI, M. ; K. HATTORI & M. NISHIDA :
Studies on the metabolism of cephalosporins. II.
Biliary excretion and metabolism of ¹⁴C-epha-
chlomezine and its parent compound. *J. Anti-
biotics* 24 : 667~674, 1971
- 10) NAKAI, Y. ; Y. KANAI, T. FUGONO & S.

- TANAYAMA : Metabolic fate of cephacetrile after parenteral administration in rats and rabbits. *J. Antibiotics* 29 : 81~90, 1976
- 11) WISE, R. ; P. J. WILLS, J. M. ANDREWS & K. A. BEDORD : Activity of cefotaxime (HR-756) desacetyl metabolite compared with those of cefotaxime and other cephalosporins. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17 : 84~86, 1980
 - 12) TSUCHIYA, K. ; H. NAGATOMO, M. KONDO, Y. KITA & T. FUGONO : Absorption, distribution and excretion of cefsulodin, an antipseudomonas cephalosporin, in mice, rats and dogs. *J. Antibiotics* 31 : 593~597, 1978
 - 13) TSUCHIYA, K. ; M. KONDO, Y. KITA, Y. NOJI, M. TAKEUCHI & T. FUGONO : Absorption, distribution and excretion of SCE-963, a new broad-spectrum cephalosporin in mice, rats, rabbits and dogs. *J. Antibiotics* 31 : 1272~1282, 1978
 - 14) NISHIDA, M. ; T. MASUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE & Y. YOKOTA : Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. III. Absorption, excretion and tissue distribution in parenteral administration. *J. Antibiotics* 23 : 184~194, 1970
 - 15) BRAUER, R. W. : Mechanisms of bile secretion. *J. Am. Med. Assoc.* 169 : 1462~1466, 1959
 - 16) ABOU-EL-MAKAREM, M. M. ; P. MILLBURN, R. L. SMITH & R. T. WILLIAMS : Biliary excretion of foreign compounds. Species differences in biliary excretion. *Biochem. J.* 105 : 1289~1293, 1976
 - 17) ABOU-EL-MAKAREM, M. M. ; P. MILLBRUN & R. L. SMITH : Biliary excretion of [¹⁴C] succinylsulphathiazole in the rat and rabbits. *Biochem. J.* 105 : 1295~1299, 1967
 - 18) ABDEL AZIZ, F. T. ; P. C. HIROM, P. MILLBURN, R. L. SMITH & R. T. WILLIAMS : The biliary excretion of anions of molecular weight 300~800 in the rat, guinea pig and rabbit. *Biochem. J.* 125 : 25~26, 1971
 - 19) WRIGHT, W. E. & V. P. LINE : Biliary excretion of cephalosporins in rats : Influence of molecular weight. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17 : 842~846, 1980
 - 20) 土屋 皖司, 近藤 正熙, 喜多 八洲男, 畚野 剛, 野路 弓子. 武内 真理子, 水田 栄治 : Cefotiam (SCE-963) のマウス, ラット, ウサギおよびイヌにおける吸収, 体内分布および排泄について. *Chemotherapy* 27 (S-3) : 121~132, 1979

ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF CEFMENOXIME (SCE-1365), A NOVEL BROAD- SPECTRUM CEPHALOSPORIN, IN MICE, RATS, RABBITS AND DOGS

KANJI TSUCHIYA, YASUO KITA, IWAO YAMAZAKI, MASAHIRO KONDO,
YUMIKO NOJI, TAKESHI FUGONO and EIJI MIZUTA
Central Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.

The levels of cefmenoxime (CMX, SCE-1365) [7β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylic acid] and cefotaxime [7β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-ceph-3-em-4-carboxylic acid] in plasma and tissues, and the excretion in urine and bile of experimental animals were compared. A single dose of 20 mg/kg of cephalosporins was administered subcutaneously to mice, and intramuscularly to rats, rabbits and dogs. The cefmenoxime and cefotaxime levels in plasma and tissues reached a peak in 15~30 min after administration. The cefmenoxime levels in plasma were slightly higher than that of cefotaxime in rats and slightly lower in mice, rabbits and dogs. The tissue levels of cefmenoxime, however, were much higher than those of cefotaxime. In mice and rats, cefmenoxime was distributed in high concentration to various tissues in the descending order of the kidney, plasma, liver, lung, spleen and brain; in rabbits, kidney, plasma, lung, liver, spleen and brain; and in dogs, kidney, liver, plasma, lung, spleen and brain. The plasma and tissue levels of cefmenoxime persisted much longer than those of cefotaxime. In dogs, the biological half-lives were 0.62 to 0.69 hr by intravenous injection of cefmenoxime of 2.5 to 20 mg/kg and 0.61 to 0.84 hr by intramuscular injection of the same doses. Cefmenoxime and cefotaxime were excreted principally in the urine. A high biliary excretion of cefmenoxime was observed in rats and dogs. In the specimens from animals given cefotaxime, deacetylcefotaxime was found in various amounts.