

Cefotetan (YM09330) の実験動物における吸収, 分布, 代謝, 排泄

小宮正行・菊地康博・立花章男・矢野邦一郎
山之内製薬株式会社中央研究所

要 旨

Cefotetan (CTT, YM09330) をマウス, ラット, ウサギ, イヌおよびサルに静脈内投与したときの血漿中濃度, 臓器内分布, 尿中, 胆汁中, 糞中排泄ならびに代謝について検討した。対照には Cefmetazole ならびに Cefazolin を用い Cefotetan の生体内動態と比較した。Cefotetan を1回静脈内投与した後の血漿中濃度はサルが最も高くついでイヌ, ウサギ, ラット, マウスの順となった。そのときの血漿中濃度の半減期はそれぞれ76分, 56分, 31分, 16分, 13分となった。これら Cefotetan の半減期は Cefazolin に比しマウス, ラットおよびウサギで若干短く, イヌではほぼ同等の値を示した。しかし, Cefmetazole と比較すると検討したいずれの動物においても Cefotetan の半減期の方が長かった。Cefotetan の臓器内濃度はマウスおよびラットでは腎>血漿>肝>肺>心>脾の順に高く Cefazolin の分布と類似していたが Cefmetazole は肝が最も高くこれらと異なった分布を示した。イヌにおける Cefotetan の濃度は腎>肝=血漿>肺>脾=心の順に分布した。Cefotetan の尿中排泄率はマウス, ラット, イヌおよびサルでは投与量の50~67%およびウサギでは74%であった。胆汁中排泄ではラットが投与量の48%, ウサギが5%, イヌが17%であった。糞中排泄はマウスが30%, ラットが38%, ウサギが0.3%, イヌが13%であった。各種動物の尿中について TLC-bioautography を用いて代謝物の検討を行ったが, Cefotetan と tautomer 以外, 抗菌活性を持った代謝物は認められなかった。遠心限外濾過法により測定したヒト, サル, イヌ, ウサギ, ラットおよびマウス血清に対する Cefotetan の結合率はそれぞれ91%, 87%, 39%, 51%, 30%および47%であった。

結 言

Cefotetan (CTT, YM09330) は当研究所において合成された新しいセファマイシン系注射用抗生物質で, グラム陽性ならびにグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有し, これら菌株の産生する β -lactamase に対してきわめて安定である^{1,2)}。特に本剤のグラム陰性菌に対する抗菌スペクトラムは indole 陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* にまで拡大され, 市販のセファマイシン系薬剤に比較し強い抗菌活性を示すことが明らかにされている。一方実験動物における毒性はきわめて低く, 特に腎毒性はほとんど認められず安全性の高い薬剤であることが示されている³⁻⁶⁾。われわれは CTT を静脈内あるいは皮下投与したときの生体内動態を検討するためにマウス, ラット, ウサギ, イヌおよびサルを用いて血中濃度, 生体内分布および尿, 胆汁, 糞への排泄を測定し Cefmetazole (CMZ) ならびに Cefazolin (CEZ) と比較検討を行ったので報告する。

実験材料および方法

1. 使用薬剤

CTT(山之内製薬(株) Lot No. L1F), CMZ(三共(株)) および CEZ(藤沢薬品工業(株)) を使用した。CTT の互変異性体 (tautomer) は山之内製薬(株)製 Lot No. K-1 を使用した。

2. 実験動物

ICR 系雄性マウス 6~7 週令, 体重 25~35g, SD 系雄性ラット 6~9 週令, 体重 190~370g, 白色在来種 雄性家兎, 体重 3.0~3.5kg, 雌性ビーグル犬, 体重 9.0~14.0kg, 雌性赤毛サル (Rhesus), 体重 4.8~5.6kg を使用した。

3. 投与方法

投与液はすべて注射用生理食塩液で調製した。マウスには 20mg/10ml/kg の割合で皮下または尾静脈より投与した。ラットには 20, 50, 100mg/5 ml/kg の割合で尾静脈より投与した。ウサギおよびサルでは 20mg/ml/kg の割合で耳介静脈ならびに後肢伏在静脈より投与した。イヌでは 20, 50, 100mg/0.5ml/kg の割合で前肢静脈より投与した。イヌにおいて他剤と交差実験を行う場合は 1 週間の間隔をおいて行った。

4. 血液の採取

各動物の血液はヘパリン処理した注射器により採取した。マウスでは投与後 5, 15, 30, 45, 60, 90 および 120 分, ラットでは投与後 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 および 120 分にエーテル麻酔下に開腹し下大静脈より採取した。ウサギでは投与後 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 および 240 分に投与と反対側の耳介静脈より採取した。イヌおよびサルでは投与後 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180 および 240 分に投与と反対側の前肢静脈および後肢伏在静脈より採取した。採取した血液は水冷したのち 3,000rpm 20 分間の遠心分離により血漿を分離し bioassay に供した。

5. 臓器摘出および homogenization

マウスは 1 群 3 匹, ラットは 1 群 3~6 匹を用い, 血液採取により致死させ, その後ただちに心, 肺, 肝, 腎, 脾を摘出した。イヌは 1 群 3 匹を用い, 投与後 30, 60 および 120 分にペントバルビタールナトリウム(ソムノベンチル:ピットマン・ムーア社)を 30mg/kg 静脈内投与により麻酔した。その後ただちに開腹し腎動脈切断により放血致死させ, 心, 肺, 肝, 腎, 脾の各臓器の一部を摘出した。各動物より摘出した臓器は生理食塩液で洗滌し濾紙上で水分を除いたのち, マウスは 3 匹の臓器を合わせ, ラットおよびイヌは個体ごとに重量を計測した。臓器ホモジネートは臓器重量の 3 倍量の 0.1M phosphate buffer (pH 7.0) を加え水冷下にポリトロン (Kinematica) で磨砕し 25% ホモジネート液とした。これを 3,000 rpm 20 分間遠心分離し上清を bioassay に供した。なお各組織の水分含量を 75% として補正を行った。

6. 尿の採取

マウスは 1 群 14 匹 (1 ケージ 2 匹), ラットは 1 群 6 匹 およびサルは 1 群 4 匹を用い薬剤投与後代謝ケージに入れ 0~3, 3~6 および 6~24 時間に自然排泄された尿を採取した。ウサギは 1 群 3 匹を用い手術台に背部固定し膀胱内留置カテーテルにより 0~3 および 3~6 時間の尿を採取した。6~24 時間については代謝ケージにもどし自然排泄された尿を採取した。イヌは 1 群 6 匹を用い薬剤投与後代謝ケージに入れ 0~3, 3~6 および 6~24 時間ごとに膀胱内にカテーテルを挿入することによって自然排泄尿ならびにカテーテル尿を採取しそれらを合した。採取した尿は尿量を測定しその一部を測定時まで凍結保存した。

7. 胆汁の採取

ラットは 1 群 6 匹を用いエーテル麻酔下に開腹しポリエチレンチューブを総胆管に挿入し縫合糸によりこれを固定した。末梢側総胆管を十二指腸流入部附近で結紮したのち開腹部を縫合し, ボールマン型ケージに固定した。

ウサギは無麻酔下に, イヌはペントバルビタールによる麻酔下にそれぞれ開腹し, 胆のう頸部および末梢側総胆管を十二指腸流入部附近で結紮した。その後総胆管にポリエチレンチューブを挿入し縫合糸によりこれを固定し開腹部を縫合した。薬剤投与はラットでは覚醒後 1 時間, ウサギおよびイヌでは手術後 1 時間に行った。胆汁の採取はラットでは 0~3, 3~6 および 6~24 時間に, ウサギでは 0~3 および 3~6 時間に, イヌでは 0~3, 3~6 および 6~9 時間に行った。イヌは適時にペントバルビタールを筋肉内投与し持続麻酔下に胆汁を採取した。

8. 糞の採取

マウスでは CTT を 20mg/kg 皮下投与したのち 5 匹集団のまま代謝ケージに入れ 0~24 時間および 24~48 時間の糞をまとめて集めた。ラット, ウサギおよびイヌでは CTT を 20~50mg/kg 静脈内投与したのち代謝ケージに入れ 0~24, 24~48 および 48~72 時間ごとの糞を採集した。採集した糞は重量を測定し全量を凍結保存し, bioassay 時に糞重量の 4 倍容の 0.1M phosphate buffer (pH 7.0) を加え十分膨潤させたのちポリトロンで懸濁し, 3,000rpm 20 分間の遠心分離により得られた上清を bioassay に供した。

9. 微生物学的定量法

各試料中の薬剤濃度の測定は, CTT では *E. coli* NIHJ を検定菌とした感受性ディスク用培地(栄研)により, CMZ および CEZ では *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし, CMZ はクエン酸ナトリウム培地(Mycin assay agar+1%クエン酸ナトリウム)を, CEZ は penicillin assay agar (Medium 1, Difco) を使用し disc plate 法により測定した。検量線については血漿中濃度測定時には各動物の対照血漿を用いて調製した標準希釈液を用い, 臓器, 尿, 胆汁および糞中濃度測定には 0.1M phosphate buffer (pH 7.0) を用いて調製したものを使用した。なおウサギ尿用の検量線は投与前の尿を用いて標準溶液を希釈し 5,000 μ g/ml 溶液 (90%) を作りこれを phosphate buffer で 50 倍に希釈し 100 μ g/ml の検量線原液を調製した。さらに希釈液は原尿を phosphate buffer で 50 倍に希釈したものをを用いて検量線原液を適宜希釈し標準希釈液とした。

10. 尿中の活性代謝物の検索

CTT を投与した後得られた各動物の 0~3 時間の尿試料について TLC による bioautography を行い活性代謝物を検索した。

11. 蛋白結合率

マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サルおよび健康成人の新鮮な pool 血清に CTT を終濃度 100 μ g/ml (90% 血

清)になるように添加し37°C, 1時間インキュベーションした。その後Centriflo membrane ultrafilter CF-50 (Amicon)を用いて1,000×g 30分間遠心限外濾過を行い濾液の濃度(b)を測定した。蛋白結合率は0.1M phosphate buffer(pH 7.0)について同様の操作を行い得られた濾液濃度(a)を測定し次式により蛋白結合率を算出した。

$$\text{蛋白結合率(\%)} = (1 - b/a) \times 100$$

実験結果

1. 蛋白結合率

CTTのヒトおよび各実験動物の血清蛋白への結合率はTable 1に示したようにマウス: 47%, ラット: 30%。

Table 1 Protein binding rates of CTT, CMZ and CEZ with human and animal sera
- Centrifugal ultrafiltration method -

Antibiotic	Human	Monkey	Dog	Rabbit	Rat	Mouse
CTT	91	87	39	51	30	47
CMZ	85	81	25	59	44	35
CEZ	87	92	28	91	93	70

Ultrafiltration: Centriflo membrane ultrafilter,
CF-50 (Amicon); 1×10^3 G 30 min
Incubation: 37°C, 1 hr

Fig 1 Plasma concentrations of CTT, CMZ and CEZ after intravenous administration of 20 mg/kg to mice

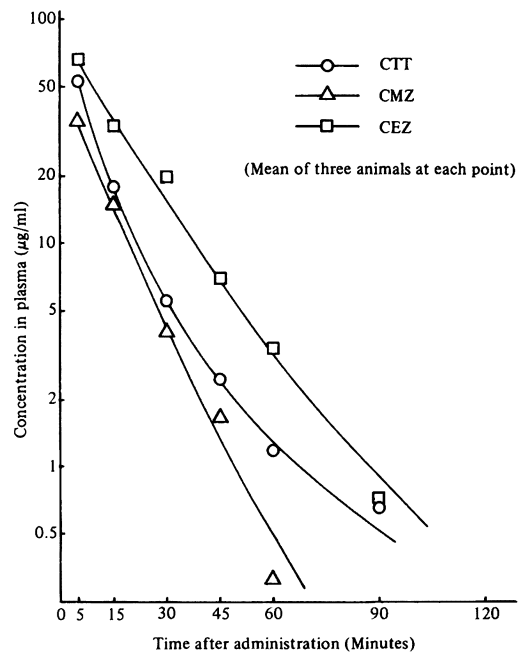


Table 2 Plasma and tissue concentrations of CTT, CMZ and CEZ after intravenous administration of 20 mg/kg to mice

Antibiotic	Tissue	Concentration (µg/ml or g)						
		5	15	30	45	60	90	120 min
CTT	Plasma	52.3 ^{a)} ±3.5	17.7 ±2.8	5.53 ±0.64	2.45 ±0.35	1.17 ±0.09	0.66 ±0.10	0.17
	Liver	35.6 ^{b)}	18.6	6.8	2.6	1.16	n.d. ^{c)}	n.d.
	Kidney	58.5	22.5	8.4	4.3	1.88	0.68	n.d.
	Lung	13.1	6.4	2.10	1.31	0.75	n.d.	n.d.
	Heart	7.1	3.0	0.68	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Spleen	4.4	1.39	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CMZ	Plasma	35.7 ±6.5	15.2 ±0.5	4.13 ±0.38	1.70 ±0.23	0.32	n.d.	n.d.
	Liver	120.0	46.9	11.6	4.1	n.d.	n.d.	n.d.
	Kidney	76.9	27.0	13.9	5.2	n.d.	n.d.	n.d.
	Lung	10.9	5.3	1.05	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Heart	5.6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Spleen	3.5	2.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CEZ	Plasma	65.7 ±8.0	33.2 ±4.5	19.8 ±4.2	7.0 ±0.8	3.40 ±1.20	0.7	n.d.
	Liver	34.7	13.7	5.1	1.35	n.d.	n.d.	n.d.
	Kidney	80.3	41.7	19.2	8.9	2.9	n.d.	n.d.
	Lung	18.1	9.3	6.4	3.9	3.3	n.d.	n.d.
	Heart	9.7	5.3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	Spleen	5.8	3.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

a) The values indicate the mean of three animals

b) Measured with the pooled organs obtained from three animals and the concentrations in tissues were corrected using 75% of the wet weight as the water content of the tissues

c) n.d.: Not detectable

ウサギ；51%，イヌ；39%，サル；87%およびヒト；91%となった。CTTの蛋白結合率はイヌおよびラット血清で低くCMZと類似したパターンであった。CEZはウサギ，ラットおよびマウス血清でCTTより高い結合率を示した。

2. 血漿中濃度および体内分布

マウスにCTTを20mg/kg静脈内投与したときの血漿中濃度をCMZならびにCEZと比較しFig. 1に示した。血漿中濃度推移は投与後5分でCTTが52.3 μ g/ml，CMZが35.7 μ g/ml，CEZが65.7 μ g/mlを示しその後は時間の経過とともに速やかに減少し投与後60分でそれぞれ1.17 μ g/ml，0.32 μ g/ml，3.4 μ g/mlとなった。全測定時間をととして血漿中濃度の高さはCEZ>CTT>CMZの順序であった。生物学的半減期($t_{1/2\beta}$)はCTTが約13分，CMZが約10分，CEZが約14分となりCTTはCEZの血漿中濃度の推移と類似していた。

三薬剤のマウス臓器内濃度について測定した結果をTable 2に示した。CTTの臓器内濃度は投与後5分では腎が最も高くついで血漿，肝，肺，心，脾の順となった。投与後15分以降では血漿と肝が同程度の濃度を示し腎も若干ながら血漿より高めに推移した。他臓器では肺が投与30分以降，血漿の1/2の濃度で推移し60分後で0.75 μ g/gの濃度のみとめられた。他剤と比較すると投与5分後の腎の濃度ではCTTが58.5 μ g/g，CMZが76.9 μ g/gおよびCEZが80.3 μ g/gとなりCTTは他剤より若干低

かった。同様に肝ではそれぞれ35.6 μ g/g，120 μ g/gおよび34.7 μ g/gとなりCMZの肝濃度が最も高く，CTTとCEZの肝濃度はほぼ同等であった。他の臓器ではいずれの薬剤も血漿中濃度と同様の推移で速やかな消失を示した。

ラットにCTTの20，50および100mg/kgを静脈内投与したときの血漿中濃度をCMZならびにCEZと比較しFig. 2に示した。三薬剤の20mg/kg投与時の血漿中濃度推移を比較すると投与後5分ではCTTが66.5 μ g/ml，CMZが37.8 μ g/ml，CEZが84.4 μ g/mlを示し，その後の推移ではCTTおよびCEZでは比較的緩やかに減少し投与後120分でそれぞれ0.33 μ g/mlおよび1.0 μ g/mlの濃度を維持した。しかしCMZでは速やかに減少し投与後60分で定量限界以下になった。生物学的半減期($t_{1/2\beta}$)はCTTが16分，CMZが11分，CEZが19分となり血漿中濃度の高さならびに持続性ともにCEZが最も大きく，ついでCTT，CMZの順であった。50mgおよび100mg/kg投与における血漿中濃度推移は三薬剤とも投与量に依存して血漿中濃度も上昇しその高さはいずれの投与量においてもCEZ>CTT>CMZの順であった。しかし血漿中濃度半減期はCTTが22~25分，CMZが10~13分およびCEZが19~23分となりCTTの半減期は20mg/kg投与時より若干延長しCEZとほぼ同等の値となった。

ラット臓器内濃度(Table 3)は三剤とも投与量に依存

Fig. 2 Plasma concentrations of CTT, CMZ and CEZ after intravenous administration of 20, 50 and 100 mg/kg to rats

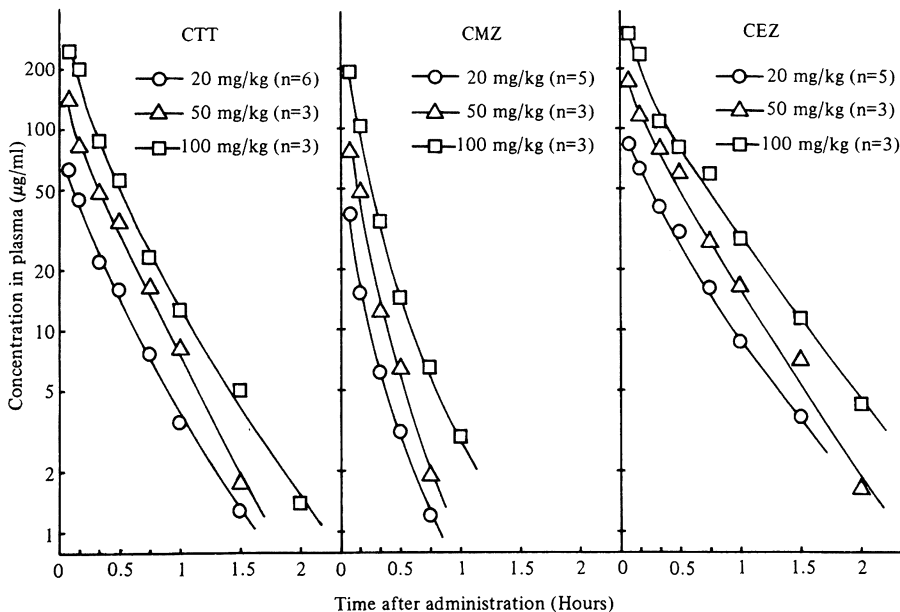


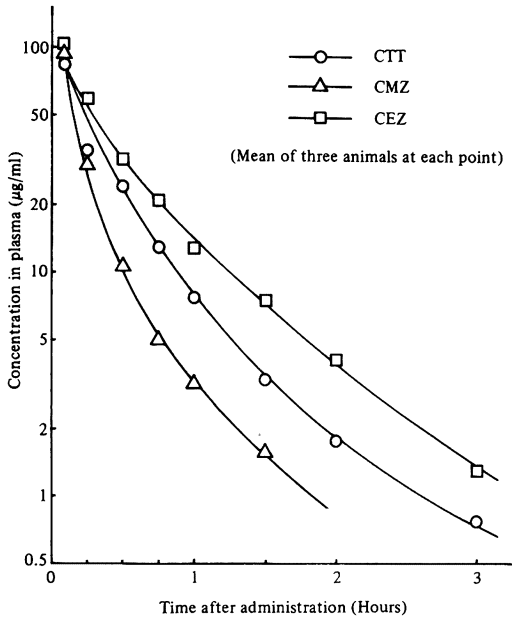
Table 3 Plasma and tissue concentrations of CTT, CMZ and CEZ after intravenous administration of 20, 50 and 100 mg/kg to rats

Antibiotic	Dose (mg/kg)	Tissue	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)							
			5	10	20	30	45	60	90	120 min
CTT	20 (6)*	Plasma	66.5	44.6	23.5	16.1	7.5	3.5	1.3	0.3
		Liver	40.8	30.0	16.7	10.3	4.5	2.3	0.8	n.d.
		Kidney	98.5	69.6	39.6	22.3	11.3	7.7	3.2	1.9
		Lung	17.6	11.8	6.9	3.8	2.4	1.3	n.d.	n.d.
		Heart	8.7	6.3	3.8	1.9	1.2	n.d.	n.d.	n.d.
		Spleen	5.4	3.3	2.0	1.2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	50 (3)	Plasma	145	85.0	50.0	35.8	16.8	8.4	1.8	0.7
		Liver	92.1	67.1	35.7	27.8	12.9	7.5	1.5	n.d.
		Kidney	256	140	86.5	53.1	31.4	15.6	5.3	4.0
		Lung	37.6	20.9	13.0	8.2	4.0	2.3	0.8	n.d.
		Heart	18.8	11.6	6.7	4.1	1.9	1.0	n.d.	n.d.
		Spleen	13.4	8.1	4.7	2.6	1.1	n.d.	n.d.	n.d.
	100 (3)	Plasma	247	201	87.7	55.7	22.9	12.9	5.1	1.4
		Liver	173	101	57.4	40.9	21.1	12.7	4.3	1.4
		Kidney	596	341	239	118	69.5	41.8	16.2	8.8
		Lung	77.6	67.2	36.3	19.8	8.0	5.0	2.5	1.4
		Heart	33.1	26.6	15.1	8.4	3.2	1.7	0.7	n.d.
		Spleen	23.9	18.3	10.6	5.5	1.9	0.9	n.d.	n.d.
CMZ	20 (5)	Plasma	37.8	15.2	6.2	3.1	1.2	n.d.	n.d.	n.d.
		Liver	103	53.0	20.5	8.8	2.4	n.d.	n.d.	n.d.
		Kidney	103	35.5	12.6	6.1	3.9	n.d.	n.d.	n.d.
		Lung	9.2	6.0	3.7	1.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
		Heart	3.5	1.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
		Spleen	3.4	0.8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	50 (3)	Plasma	79.3	48.5	12.7	6.6	2.0	n.d.	n.d.	n.d.
		Liver	319	204	85.7	53.1	10.7	2.1	n.d.	n.d.
		Kidney	297	145	34.6	11.9	4.4	2.4	1.7	n.d.
		Lung	16.1	8.1	3.4	2.2	1.9	1.7	n.d.	n.d.
		Heart	9.9	4.3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
		Spleen	4.6	2.7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	100 (3)	Plasma	195	130	34.7	14.5	6.5	3.0	n.d.	n.d.
		Liver	825	510	128	52.7	21.8	8.8	n.d.	n.d.
		Kidney	443	325	63.3	23.4	11.3	6.0	1.5	n.d.
		Lung	51.8	31.1	5.6	2.3	1.6	1.3	1.1	1.1
		Heart	22.4	13.7	2.4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
		Spleen	13.1	7.5	1.3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CEZ	20 (5)	Plasma	84.4	64.0	41.8	31.2	16.4	8.9	3.7	1.0
		Liver	50.7	41.7	18.5	8.1	4.1	1.1	n.d.	n.d.
		Kidney	137	97.1	76.8	50.9	23.7	13.9	5.8	2.7
		Lung	15.4	16.9	9.1	7.1	3.9	3.0	2.7	n.d.
		Heart	10.0	6.9	5.0	3.8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
		Spleen	5.4	4.2	2.8	1.4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	50 (3)	Plasma	181	121	82.3	61.3	28.2	16.9	7.3	1.6
		Liver	182	148	83.5	44.0	12.4	3.5	n.d.	n.d.
		Kidney	556	249	154	104	46.2	25.2	9.5	2.8
		Lung	58.3	29.4	21.1	15.5	9.5	6.3	3.7	3.1
		Heart	23.3	17.6	11.1	8.9	5.3	2.1	n.d.	n.d.
		Spleen	14.7	9.0	5.9	4.3	2.5	n.d.	n.d.	n.d.
	100 (3)	Plasma	305	238	110	80.7	60.0	29.0	11.6	4.3
		Liver	210	209	128	62.4	25.1	7.6	2.9	n.d.
		Kidney	931	590	207	131	73.8	43.9	15.8	7.3
		Lung	90.2	70.7	36.8	21.3	13.7	9.4	4.6	3.5
		Heart	41.3	34.7	17.0	10.3	8.2	4.5	n.d.	n.d.
		Spleen	27.4	20.3	9.7	6.8	4.6	3.2	n.d.	n.d.

*: Parenthesis indicates the numbers of animal at each point

して上昇し、CTT および CEZ は腎が最も高くついで血漿、肝、肺、心、脾の順に高く分布しいずれの投与量においてもこの順序に変化は認められなかった。これは

Fig. 3 Plasma concentrations of CTT, CMZ and CEZ after intravenous administration of 20 mg/kg to rabbits



CMZ の分布が肝に最も高いのとは傾向を異にしていた。主な臓器について20mg/kg 投与時の濃度を比較すると腎では投与5分後でCTTが $98.5\mu\text{g/g}$ 、CMZが $103\mu\text{g/g}$ 、CEZが $137\mu\text{g/g}$ となりその後CMZは速やかに減少し投与60分で定量限界以下になったのに対しCTTおよびCEZは投与120分後でもそれぞれ $1.9\mu\text{g/g}$ および $2.7\mu\text{g/g}$ の濃度を維持した。肝においてはCMZが最も高く投与5分後で $103\mu\text{g/g}$ を示しついでCEZが $50.7\mu\text{g/g}$ 、CTTが $40.8\mu\text{g/g}$ の順となったが投与30分以降ではCMZの肝濃度は速やかに減少しCTTが三剤の中で最も高い濃度を示した。肺、心および脾の濃度ではいずれの時間もCEZが若干高くついでCTT、CMZの順となり腎および肝に比較して速やかな消失を示した。

ウサギにCTTを20mg/kg 静脈内投与したときの血漿中濃度をCMZならびにCEZと比較しFig. 3に示した。平均血漿中濃度は投与5分後でCTTが $83\mu\text{g/ml}$ 、CMZが $95\mu\text{g/ml}$ 、CEZが $101\mu\text{g/ml}$ を示し、その後はCMZが投与180分後で定量限界以下に消失したのに対し、CTTは $0.77\mu\text{g/ml}$ 、CEZが $1.29\mu\text{g/ml}$ の濃度を維持した。生物学的半減期($t_{1/2\beta}$)はCTTが31分、CMZが27分、CEZが40分となり血漿中濃度の高さおよび持続性ともにCEZが最も大きくついでCTT、CMZの順であった。

イヌにCTTを20、50および100mg/kg 静脈内投与し

Fig. 4 Plasma concentrations of CTT, CMZ and CEZ after intravenous administration of 20, 50 and 100 mg/kg to dogs

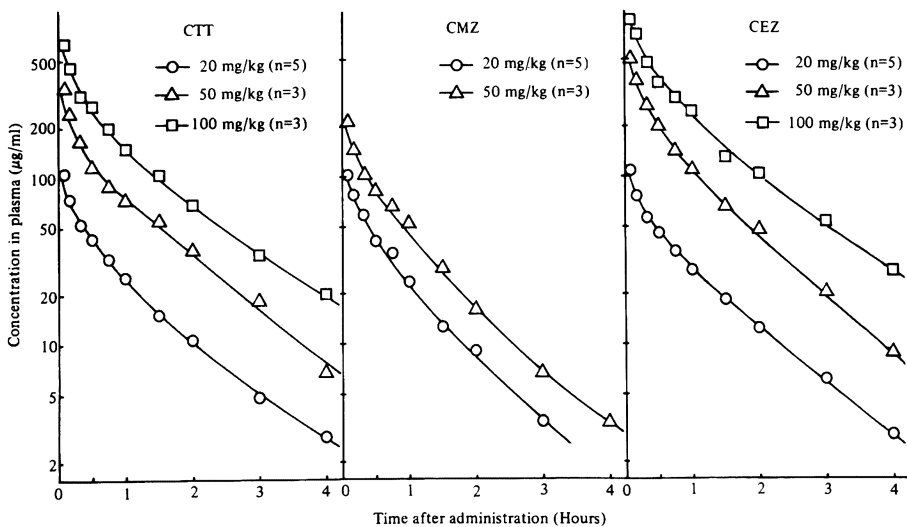


Table 4 Plasma concentrations of CTT, CMZ and CEZ after intravenous administration of 20 mg/kg to dogs
— Cross-over study with 5 animals —

Antibiotic	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	5	10	20	30	45	60	90	120	180	240 min
CTT	105 \pm 1	73.8 \pm 6.3	51.9 \pm 6.6	42.6 \pm 6.1	32.3 \pm 3.6	25.2 \pm 2.7	15.3 \pm 1.7	10.7 \pm 1.4	4.8 \pm 0.9	2.8 \pm 0.8
CMZ	102 \pm 8	77.6 \pm 9.3	58.8 \pm 5.8	41.2 \pm 5.7	34.7 \pm 6.3	23.7 \pm 3.6	12.6 \pm 2.2	9.2 \pm 1.7	3.5 \pm 0.9	1.5 \pm 0.6
CEZ	107 \pm 6	75.8 \pm 5.6	55.6 \pm 2.4	46.2 \pm 3.0	35.1 \pm 2.3	27.4 \pm 1.9	18.2 \pm 0.7	12.4 \pm 0.9	5.9 \pm 0.8	2.9 \pm 0.7

Table 5 Comparative pharmacokinetic parameters of CTT, CMZ and CEZ after intravenous administration of 20 mg/kg to dogs

Parameter	CTT	CMZ	CEZ
A ($\mu\text{g/ml}$)	114 \pm 18	95 \pm 16	209 \pm 106
B ($\mu\text{g/ml}$)	50 \pm 6	55 \pm 7	52 \pm 4
Cp ^o ($\mu\text{g/ml}$)	164 \pm 21	150 \pm 22	271 \pm 106
α (hr^{-1})	8.53 \pm 2.40	8.12 \pm 3.77	13.04 \pm 5.59
β (hr^{-1})	0.78 \pm 0.07	0.94 \pm 0.05	0.80 \pm 0.03
t _{1/2} α (min)	7.3 \pm 2.4	8.7 \pm 2.2	5.5 \pm 1.7
t _{1/2} β (min)	55.5 \pm 5.5	44.6 \pm 2.1	52.3 \pm 1.4
AUC (hr $\cdot\mu\text{g/ml}$)	83.3 \pm 9.5	77.7 \pm 10.4	92.5 \pm 5.8
Vc (ml/kg)	131 \pm 18	143 \pm 18	111 \pm 27
Vdss (ml/kg)	267 \pm 25	239 \pm 24	235 \pm 15
K ₁₂ (hr^{-1})	4.10 \pm 1.52	3.60 \pm 2.38	3.23 \pm 1.07
K ₂₁ (hr^{-1})	3.17 \pm 0.73	3.45 \pm 1.25	3.38 \pm 0.41
K _{el} (hr^{-1})	2.04 \pm 0.30	1.98 \pm 0.22	2.84 \pm 1.07
Cl(tot)(ml/hr per kg)	268 \pm 3.16	283 \pm 3.35	316 \pm 3.73

Cp^o: Drug concentration in plasma immediately after administration
 AUC: Area under plasma concentration-time curve
 Vc: Volume of distribution for central compartment
 Vdss: Volume of distribution at steady state
 Cl(tot): Body clearance of the drug

Table 6 Plasma and tissue concentrations of CTT after intravenous administration of 20 mg/kg to dogs

Tissue	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)		
	30	60	120 min
Plasma	33.3* \pm 4.8	20.6 \pm 3.3	8.4 \pm 1.2
Liver	43.3 \pm 9.8	18.9 \pm 2.4	9.7 \pm 1.5
Kidney	60.3 \pm 11.5	31.2 \pm 1.7	12.6 \pm 3.2
Lung	14.9 \pm 1.7	6.4 \pm 0.2	2.3 \pm 0.3
Spleen	4.5 \pm 0.2	2.2 \pm 0.2	0.9 \pm 0.0
Heart	3.4 \pm 0.1	1.8 \pm 0.1	(0.6)

*: The values indicate the mean of three animals \pm S.E.

たときの血漿中濃度を CMZ ならびに CEZ と比較し Fig. 4 に示した。三剤ともに投与量に依存して血漿中濃度は上昇しいずれの投与量においても CEZ > CTT > CMZ の順に濃度は高かった。20mg/kg 投与時の血漿中

濃度を Table 4 に示したが、この血漿中濃度から two compartment open model により薬動力学的 parameter を算出し Table 5 に示した。生物学的半減期 (t_{1/2} β) では CTT が 56 分で最も持続性であることを意味しつつ CEZ は 52 分と算出された。CMZ は 45 分で三剤の中では最も短かった。AUC (area under plasma concentration-time curve) では CTT が 83 hr $\cdot\mu\text{g/ml}$ 、CMZ が 78 hr $\cdot\mu\text{g/ml}$ 、CEZ が 93 hr $\cdot\mu\text{g/ml}$ となり三剤の中では血漿中濃度の高い CEZ が最大であった。

イヌに CTT を 20mg/kg 静脈内投与したときの臓器内分布を Table 6 に示した。投与 30 分後の臓器内濃度は腎が 60.3 $\mu\text{g/g}$ 、肝が 43.3 $\mu\text{g/g}$ 、血漿が 33.3 $\mu\text{g/ml}$ 、肺が 14.9 $\mu\text{g/g}$ 、脾および心が 3 ~ 5 $\mu\text{g/g}$ となり投与後 120 分ではそれぞれに 12.6 $\mu\text{g/g}$ 、9.7 $\mu\text{g/g}$ 、8.4 $\mu\text{g/ml}$ 、2.3 $\mu\text{g/g}$ 、1.0 $\mu\text{g/g}$ 以下となりマウスおよびラットに比較しいずれの臓器においても高い値が認められた。

サルに CTT を 20mg/kg 静脈内投与したときの血漿中濃度を Table 7 に示した。CTT の平均血漿中濃度は投与 5 分後で 129 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分後で 49.7 $\mu\text{g/ml}$ および 240 分後で 10 $\mu\text{g/ml}$ となり、先に述べたマウス、ラット、ウサギおよびイヌの中で最も高い濃度が認められしかも持続的であった。Table 8 にこれらの血漿中濃度から two compartment open model により算出した parameter を示したが CTT のサルにおける生物学的半減期 (t_{1/2} β) は 76 分で他の動物に比較し最も長かった。AUC は 168 hr $\cdot\mu\text{g/ml}$ となりイヌの約 2 倍の面積であった。

3. 尿中排泄

マウス、ラット、ウサギおよびイヌに CTT を 20mg/kg 静脈内投与し 24 時間までの尿中濃度および排泄率を CMZ および CEZ と比較し Table 9 に示した。マウスでは CTT が 67.2%、CMZ が 77.5%、CEZ が 72.7% であり CTT が若干低い回収率を示した。ラットでは CTT が 51.9%、CMZ が 19.8%、CEZ が 67.6% となり三剤間に大差が認められた。特に CMZ のラットにおける尿中回収率は他の 2 剤に比較しきわめて少なかった。ウサギでは三剤剤とも 72 ~ 77% の高い回収率が認められ三剤間に差がなかった。イヌについては 1 週間間隔の交差投与で検

Table 7 Plasma concentrations of CTT after intravenous administration of 20 mg/kg to monkeys

	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	5	10	20	30	45	60	90	120	180	240 min
CTT	129* \pm 16	99.7 \pm 9.7	84.3 \pm 5.9	75.7 \pm 3.3	53.7 \pm 5.3	49.7 \pm 4.7	36.7 \pm 4.2	24.9 \pm 3.2	17.1 \pm 3.3	10.0 \pm 3.0

* The values indicate the mean of three animals \pm S.E.

Table 8 Pharmacokinetic parameters of CTT after intravenous administration of 20 mg/kg to monkeys

Parameter	CTT
A ($\mu\text{g/ml}$)	94.6 \pm 18.8
B ($\mu\text{g/ml}$)	82.6 \pm 8.2
Cp ^o ($\mu\text{g/ml}$)	177 \pm 26.8
α (hr^{-1})	8.77 \pm 4.35
β (hr^{-1})	0.56 \pm 0.05
t _{1/2} α (min)	9.4 \pm 5.4
t _{1/2} β (min)	75.6 \pm 6.9
AUC (hr- $\mu\text{g/ml}$)	168 \pm 23
Vc (ml/kg)	119 \pm 20
Vdss (ml/kg)	199 \pm 8
K ₁₂ (hr^{-1})	3.91 \pm 2.18
K ₂₁ (hr^{-1})	4.37 \pm 2.08
K _{el} (hr^{-1})	1.06 \pm 0.13
Cl(tot) (ml/hr per kg)	123 \pm 15

Cp^o: Drug concentration in plasma immediately after administration

AUC: Area under plasma concentration-time curve

Vc: Volume of distribution for central compartment

Vdss: Volume of distribution at steady state

Cl(tot): Body clearance of the drug

討し CTT が52.8%, CMZ が74.4%, CEZ が78.7%の回収率を示し CTT が若干低かった。以上の動物種において CTT, CMZ および CEZ いずれの薬剤においても6時間までに排泄された量は24時間までの総排泄量の93~99%となり, 尿中への排泄は比較的速やかであった。サルに CTT を20mg/kg 静脈内投与したときの尿中排泄率 (Table 9) は24時間までに59.7%となり, その総排泄量の97%が6時間までに回収されサルにおいても比較的速やかな排泄がみられた。

4. 胆汁中排泄

ラットに CTT, CMZ および CEZ を20mg/kg 静脈内投与したときの胆汁中濃度および排泄率を Table 10 に示した。ラットにおいて24時間までの胆汁中に回収された総排泄率は CTT が48.1%, CMZ が66.9%, CEZ が18.0%となり, CMZ の胆汁排泄率が最高であった。これらの胆汁への排泄はいずれも比較的速やかで投与後0~3時間までに総胆汁排泄量の98%以上が排泄された。

CTT は3~6時間においても22 $\mu\text{g/ml}$ の胆汁中濃度を示し CMZ および CEZ の2~5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度に比較し高い濃度が認められた。ウサギおよびイヌにおける CTT の胆汁中排泄 (Table 10) はそれぞれ投与量の5.1% (0~6時間) および17.4% (0~9時間) であった。CTT の胆汁中排泄の特徴は排泄率ではラットが最も高くイヌ, ウサギの順に低下したが胆汁中濃度ではイヌが最も高く0~3時間の胆汁では20mg/kg の静脈内投与で約4,000 $\mu\text{g/ml}$ を示したことが, しかも投与後6~9時間においても283 $\mu\text{g/ml}$ の胆汁中濃度が認められたことである。

5. 糞中排泄

CTT をマウスに20mg/kg 皮下投与ならびにラット, ウサギに20mg/kg およびイヌに50mg/kg 静脈内投与したときの糞中濃度および排泄率を Table 11 に示した。CTT の平均糞中排泄率はマウス (0~48時間) が30.3% およびラット, ウサギ, イヌが72時間までにそれぞれ37.7%, 0.3%, 13.3%であった。これらの糞中排泄は CTT の胆汁中排泄に由来するものと考えられ, 特にラットおよびイヌでは前述の胆汁排泄量の78~76%の高い率で糞中に回収された。すなわち CTT は抗菌活性を持ったまま排泄されることが確認された。一方ウサギで糞中排泄が低いのは胆汁排泄が低いとためと考えられた。

6. 抗菌活性代謝物の検索

CTT を実験動物に20mg/kg 静脈内投与したときに得られた尿試料を TLC-bioautography により抗菌活性代謝物の検索を行った。そのときの bioautogram を Fig. 5 に示した。尿の bioautogram には CTT とその互変異性体 (tautomer) 以外の抗菌活性代謝物は認められなかった。しかし尿中における tautomer の生成量は各動物尿の bioautogram からみわかれ, ウサギおよびサルで比較的多く, マウス, ラットおよびイヌでは少ないということが確認された。

考 察

セファマイシン系薬剤である CTT を実験動物に静脈内投与したときの体内動態を同系統の CMZ ならびにセファロsporin 系の CEZ を対照として比較検討した。CTT の血漿中濃度推移 (Fig. 6) はサルが最も高く, つい

Table 9 Urinary excretion of CTT, CMZ and CEZ after intravenous administration of 20 mg/kg to various animal species

Animal	Antibiotic	n	0 ~ 3 hr		3 ~ 6 hr		6 ~ 24 hr		0 ~ 24 hr Total (%)
			$\mu\text{g/ml}^{\text{a)}$	% ^{b)}	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	
Mouse	CTT	7	326 ± 40	60.9 ± 6.5	23.1 ± 5.4	3.8 ± 1.4	6.2 ± 1.8	2.5 ± 0.6	67.2 ± 5.4
	CMZ	7	431 ± 53	74.6 ± 4.4	9.9 ± 1.6	1.2 ± 0.2	4.9 ± 1.4	1.7 ± 0.5	77.5 ± 4.1
	CEZ	7	328 ± 31	63.3 ± 6.5	46.1 ± 18.2	4.5 ± 1.6	10.9 ± 4.8	4.9 ± 2.1	72.7 ± 4.7
Rat	CTT	6	925 ± 95	47.3 ± 2.8	88.0 ± 14.0	2.8 ± 1.0	10.8 ± 1.6	1.8 ± 0.5	51.9 ± 2.2
	CMZ	6	296 ± 29	18.5 ± 1.5	17.5 ± 6.6	0.7 ± 0.2	4.3 ± 0.6	0.6 ± 0.1	19.8 ± 1.4
	CEZ	6	753 ± 61	60.3 ± 1.7	94.0 ± 16.0	6.1 ± 1.4	6.2 ± 3.6	1.2 ± 0.7	67.6 ± 1.0
Rabbit	CTT	3	472 ± 79	70.6 ± 5.9	78 ± 4	3.1 ± 0.3	8.2 ± 2.0	0.6 ± 0.1	74.3 ± 5.9
	CMZ	3	520 ± 70	63.9 ± 14.1	112 ± 74	6.7 ± 4.7	13.3 ± 2.3	1.5 ± 0.5	72.1 ± 9.3
	CEZ	3	1,196 ± 86	73.2 ± 2.7	89 ± 14	3.5 ± 0.9	3.5 ± 1.2	0.4 ± 0.1	77.1 ± 3.4
Dog	CTT	6	1,274 ± 284	47.0 ± 1.8	585 ± 207	4.9 ± 0.9	15.9 ± 4.5	0.9 ± 0.2	52.8 ± 2.3
	CMZ	6	2,205 ± 646	68.7 ± 2.2	682 ± 282	4.7 ± 1.1	16.2 ± 4.1	1.0 ± 0.2	74.4 ± 1.6
	CEZ	6	1,839 ± 441	70.0 ± 2.5	508 ± 107	7.5 ± 1.6	15.2 ± 3.2	1.2 ± 0.3	78.7 ± 2.5
Monkey	CTT	4	832 ± 107	51.7 ± 1.5	101 ± 35	6.3 ± 1.4	5.1 ± 1.4	1.7 ± 0.2	59.7 ± 0.5

The values indicate the mean ± S.E.

a): Mean concentration of drug in urine

b): Recovery of drug in urine

Table 10 Biliary excretion of CTT, CMZ and CEZ after intravenous administration of 20 mg/kg to various animal species

Animal	Antibiotic	n	0 ~ 3 hr		3 ~ 6 hr		6 ~ 9 hr		9 ~ 24 hr		Total 0 ~ 24 hr %
			$\mu\text{g/ml}^{\text{a)}$	% ^{b)}	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	
Rat	CTT	6	918 ±87	47.2 ±2.0	22.3 ±3.0	0.8 ±0.1	(6~24 hr)		0.2 ±0.1	0.1 ±0.0	48.1 ±2.0
	CMZ	6	1,153 ±79	66.7 ±1.7	4.7 ±1.2	0.2 ±0.1	(6~24 hr)		n.d. ^{c)}	—	66.9 ±1.7
	CEZ	6	303 ±24	17.9 ±0.8	2.0 ±0.3	0.1 ±0.0	(6~24 hr)		n.d.	—	18.0 ±0.8
Rabbit	CTT	5	267 ±86	4.4 ±0.9	83.5 ±56.0	0.7 ±0.3	n.t. ^{d)}	—	n.t.	—	5.1 ±1.0
Dog	CTT	3	3,989 ±380	14.4 ±1.4	838 ±152	2.4 ±0.3	283 ±21	0.6 ±0.1	n.t.	—	17.4 ±1.6

The values indicate the mean ± S.E.

a) Mean concentration of drug in bile

b) Recovery of drug in bile

c) n.d.: Not detectable

d) n.t.: Not tested

でイヌ、ウサギ、ラット、マウスの順に低くなり、生物学的半減期は血漿中濃度の最も高かったサルで76分、また最も低かったマウスで13分となった。各動物種間の血漿中濃度の高さを持続性に関してそれらの体表面積との相関を検討したところマウス、ラット、ウサギ、サルと体表面積が増加するに従って血漿中濃度の高さを持続性は上昇したが、体表面積の最も大きいイヌではサルに比べて血漿中濃度が低く半減期も短かった。CTTのマウス、ラット、ウサギ、イヌにおける血漿中濃度はいずれ

の動物種においてもCMZに比較して高く、しかも生物学的半減期も長いという結果が得られた。しかしセファロスポリン剤の中でも比較的高い血漿中濃度が持続すると報告されているCEZ^{7,8)}に比較すると、いずれの動物種においてもCTTの血漿中濃度はわずかに低い値を示し、生物学的半減期でもイヌにおいてCTTが若干長い値を示した以外他の動物では短かった。一方、CTTのヒトにおける血漿中濃度は長い時間にわたって高濃度を維持し、生物学的半減期が約3時間と報告されており⁹⁾、

Table 11 Fecal excretion of CTT after intravenous and subcutaneous administration to various animal species

Animal	Dose (mg/kg)	Route ^{a)}	n	0 ~ 24 hr		24 ~ 48 hr		48 ~ 72 hr		Total %
				$\mu\text{g/g}$ ^{b)}	% ^{c)}	$\mu\text{g/g}$	%	$\mu\text{g/g}$	%	
Mouse	20	s.c.	6	435 \pm 42	24.2 \pm 1.9	25.1 \pm 3.2	6.1 \pm 0.7	n.t. ^{d)}	—	30.3 \pm 2.1
Rat	20	i.v.	4	31.3 \pm 2.7	33.8 \pm 2.0	3.7 \pm 0.8	3.6 \pm 0.2	(0.3)	(0.3)	37.7 \pm 1.8
Rabbit	20	i.v.	3	2.2 \pm 1.1	0.3 \pm 0.2	(1.3)	(0.0)	n.d. ^{e)}	—	0.3 \pm 0.2
Dog	50	i.v.	3	114 \pm 27	9.9 \pm 1.6	29.7 \pm 16.3	3.1 \pm 0.5	2.9 \pm 1.6	0.3 \pm 0.2	13.3 \pm 1.5

The values indicate the mean \pm S.E.

a) s.c.: subcutaneous i.v.: intravenous

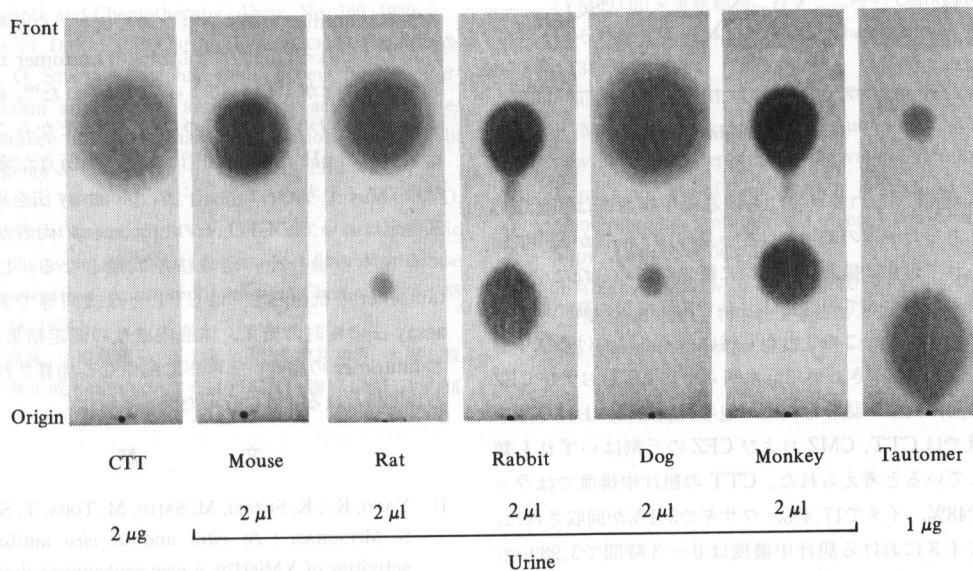
b) Mean concentration in feces

c) Recovery of drug in feces

d) n.t.: Not tested

e) n.d.: Not detectable

Fig. 5 Bioautograms of urine samples obtained 3h after intravenous injection of 20 mg/kg of CTT into mice, rats, rabbits, dogs and monkeys

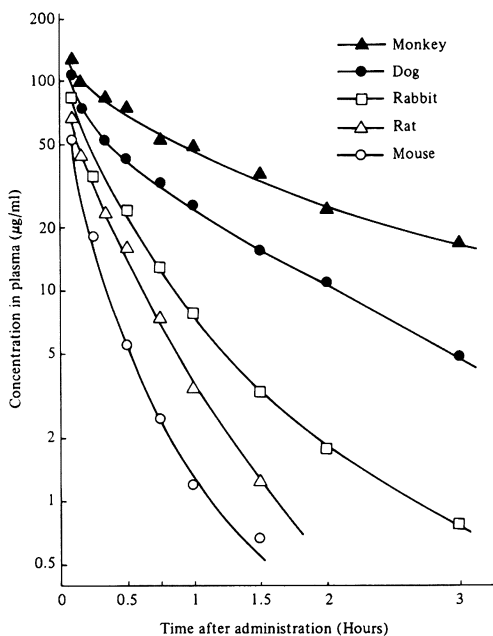


Solvent system; Ethyl acetate: Acetic acid: Water (10:7:3)
E. coli NIHJ as the test organism was used

cross-over で検討した CEZ の1.5時間に比較し約2倍の半減期を示したことが明らかにされた⁹⁾。この点を実験動物と比較するとヒトにおける血漿中濃度は CTT ではサルと、CEZではイヌと類似しているといえよう。CTTの主要臓器への移行はマウス、ラットでは腎によく、ついで血漿>肝>肺>心>脾の順に分布した。CTTの体内分布は CEZ とほぼ同傾向を示した。しかし CMZ の体内分布は CTT や CEZ とは異なり肝内濃度が最も高くついで腎>血漿の順となった。このことは胆汁排泄によく

反映されラットで CMZ が約67%の胆汁排泄を示したと一致した。CTT の体内分布をイヌにおいて検討したがその臓器内濃度は腎>肝 \geq 血漿>肺>脾 \geq 心の順となり肝内濃度を除いてマウスおよびラットと同じ傾向となった。イヌにおける肝内濃度が比較的高いのは CTT のイヌにおける胆汁中濃度が比較的高いことと一致し、相互の関連性が考えられた。CTT の尿中排泄はマウス、ラット、イヌ、サルで投与量の50~67%、ウサギで74%であり実験動物の中ではウサギの尿中回収率が若干高

Fig. 6 Plasma concentration of CTT after intravenous administration of 20 mg/kg to various animal species



かった。CMZのラットにおける尿中排泄率は20%と低率であったが他の動物では投与量の70%前後が尿中に回収されており、排泄パターンに種差が認められた。CEZは検討したすべての動物において70%前後の高い尿中回収率を示した。このことから特にラットにおける尿中排泄ではCMZがきわめて低く明らかにCTTおよびCEZとの間に大差が認められたが他の実験動物における尿中排泄ではCTT, CMZおよびCEZの三剤はいずれも類似していると考えられた。CTTの胆汁中排泄ではラットで48%, イヌで17.4%, ウサギで5.1%が回収された。特にイヌにおける胆汁中濃度は0~3時間で3,989 $\mu\text{g}/\text{ml}$ さらに6~9時間でも283 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高い胆汁中濃度が持続して認められた。CMZならびにCEZのラットにおける胆汁中排泄はそれぞれ投与量の67%, 18%を示しCTTは両剤の中間の排泄率を示した。しかし、いずれの薬剤も尿中排泄および胆汁中排泄を加えた総排泄率としては投与量の90~100%となり薬剤間には差は認められなかった。一般にセファマイシン系薬剤は β -lactamaseに対して抵抗性を示し腸内細菌によって分解されにくいことが判明している¹⁰⁻¹²。事実 Cefoxitin (CFX)¹³およびCMZ^{14,15}等は実験動物に投与された後抗菌活性を持ったまま糞中に排泄されることが認められている。我々もCTTの糞中排泄率をマウス, ラット, ウサギおよびイヌ

について検討したが、マウス(0~48時間)では投与量の30.3%およびラット, ウサギ, イヌ(0~72時間)ではそれぞれ投与量の37.7%, 0.3%, 13.3%が抗菌活性を持ったまま糞中に排泄された。このことはCTTも他のセファマイシン系の薬剤と同様に腸内細菌によって分解されにくいことが生体内においても確認されたことを示すものと考えられた。CTTを投与した尿および胆汁試料についてTLC-bioautographyにより抗菌活性代謝物の検討を行った。Cephalothin (CET)¹⁶やCefotaxime¹⁷等では尿中あるいは胆汁中に抗菌活性を有した代謝物が検出されるが、CTTを投与した実験動物の尿および胆汁中ではCTTとその互変異性体(tautomer)以外に抗菌活性を示すものは認められなかった。CTTはそのtautomerと溶液中において互変異性の平衡関係にあり、溶液のアルカリ性pHおよび高濃度のMg²⁺によってその平衡はtautomer側に向くことが確認されている¹⁸。CTTを投与したマウス, ラットおよびイヌの尿では約5%のtautomerが認められたのに比し、ウサギおよびサルではそれぞれ59%および24%のtautomerが尿中に存在することがHPLCによって確認された¹⁸。血中にはtautomerがわずかししか認められないことからこれらの結果も尿のpHとMg²⁺濃度によって平衡点が変わった結果であると考えられた。一方、bioassay法を用いた濃度測定においてCTTとそのtautomerの両者が溶液中に存在する場合その定量法が問題となる。しかし、tautomerの抗菌活性¹⁹はCTTとほぼ同等でありbioassay法の検討の結果、体内濃度の測定結果はCTTとtautomerの両者がその率に関係なく加算された数値として得られるようになった²⁰。

文 献

- 1) YANO, K.; K. SUZAKI, M. SAITO, M. TODA, T. SAITO & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of YM09330, a new cephamycin derivative. 11th International Congress of Chemotherapy & 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstr. No. 564, 1979
- 2) YANO, K.; K. SUZAKI, M. TODA, T. SAITO & S. MITSUHASHI: β -Lactamase inhibitory activity of YM09330. 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstr. No. 159, 1980
- 3) 今村和憲, 鈴木 弘, 塩原有一: Cefotetan (YM09330)のマウスおよびラットにおける急性毒性試験. *Chemotherapy* 30(S-1): 208~212, 1982
- 4) 今村和憲, 鈴木 弘, 吉田俊夫, 岡宮英明, 尾崎 浩, 塩原有一: Cefotetan (YM09330)のラットにおける腹腔内投与5週間毒性試験. *Chemotherapy* 30(S-1): 213

- ~227, 1982
- 5) 鈴木 弘, 吉田俊夫, 堺 俊治, 塩原有一: Cefotetan (YM09330) のアカゲサルにおける静脈内投与26週間毒性試験。Chemotherapy 30(S-1) : 228~257, 1982
 - 6) 今村和憲, 堺 俊治, 吉田俊夫, 鈴木 弘, 塩原有一: Cefotetan (YM09330) のラットにおける腎毒性試験。Chemotherapy 30(S-1) : 258~266, 1982
 - 7) FARE, L. R. ; P. ACTOR, C. SACHS, L. PHILLIPS, M. JOLOZA, J. F. PAULS & J. A. WEISBACH: Comparative serum levels and protective activity of parenterally administered cephalosporins in experimental animals. Antimicrob. Agents & Chemother. 6 : 150~155, 1974
 - 8) BROGARD, J. M. ; F. COMTE & M. PINGET : Pharmacokinetics of cephalosporin antibiotics. Antibiot. Chemother. 25 : 123~162, 1978
 - 9) NAKAGAWA, K. ; Y. KIDO, Y. ITO, K. KOMIYA, Y. KIKUCHI, A. TACHIBANA & K. YANO : YM09330, a new parenteral cephamycin ; pharmacokinetics in human. 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstr. No. 160, 1980
 - 10) DAUST, D. R. ; H. R. ONISHI, H. WALLICK, D. HENDLIN & E. O. STAPLEY : Cephamycins, a new family of β -lactam antibiotics : antibacterial activity and resistance to β -lactamase degradation. Antimicrob. Agents & Chemother. 3 : 254~261, 1973
 - 11) ONISHI, H. R. ; D. R. DADUST, S. B. ZIMMERMAN, D. HENDLIN & E. O. STAPLEY: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: resistance to beta-lactamase inactivation. Antimicrob. Agents&Chemother. 5 : 38~48, 1974
 - 12) 菅原眞一, 田島政三, 五十嵐 勇, 宇津井幸男, 大屋 哲, 中原正城: 新セファマイシン系抗生物質 CS-1170 の抗菌活性。Chemotherapy 26(S-5) : 81~98, 1978
 - 13) 佐々野博, 立沢晴男, 齋藤 董, 佐野光司: Cefoxitin のラットにおける生体内動態。Chemotherapy 26(S-1) : 120~134, 1978
 - 14) 進藤英世, 河合賢司, 前田敏彦, 五十嵐 勇, 田島政三, 菅原眞一: 新セファマイシン系抗生物質 CS-1170 の各種動物における吸収, 分布, 代謝ならびに排泄。Chemotherapy 26(S-5) : 99~114, 1978
 - 15) 南谷幹夫, 早矢仕治邦, 当真隆則, 小島敏昌, 佐橋佳郎, 寺尾俊雄: Cefmetazole の消化管内への移行に関する検討。Jpn. J. Antibiot. 33 : 10~17, 1980
 - 16) LEE, C. C. ; E. B. HERR & R. C. ANDERSON : Pharmacological and toxicological studies on cephalothin. Clin. Med. 70 : 1123~1138, 1963
 - 17) CHAMBERLAIN, J. ; J. D. COOMBS, D. DELL, J. M. FROMSON, R. J. INGS, C. M. MACDONALD & J. MC EWEN : Metabolism of cefotaxime in animals and man. J. Antimicrob. Chemother. 6(Suppl. A) : 69~78, 1980
 - 18) 菊地康博, 小宮正行, 立花章男, 矢野邦一郎: Cefotetan (YM09330) を実験動物に投与した時の Cefotetan およびその互変異性体について。Chemotherapy 30(S-1) : 137~143, 1982
 - 19) TACHIBANA, A. ; M. KOMIYA, Y. KIKUCHI, K. YANO & K. MASHIMO : Pharmacological studies on YM09330, a new parenteral cephamycin derivative. 11th International Congress of Chemotherapy & 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstr. No. 563, 1979
 - 20) 小宮正行, 菊地康博, 立花章男, 矢野邦一郎: Cefotetan (YM09330) の微生物学的定量法による体液内濃度測定法。Chemotherapy 30(S-1) : 98~105, 1982

ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM AND EXCRETION OF
CEFOTETAN (YM09330), A NEW BROAD SPECTRUM CEPHAMYCIN,
IN EXPERIMENTAL ANIMALS

MASAYUKI KOMIYA, YASUHIRO KIKUCHI, AKIO TACHIBANA and KUNIICHIRO YANO
Central Research Laboratories, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

Cefotetan (CTT, YM09330) was subcutaneously or intravenously administered to mice, rats, rabbits, dogs and monkeys in single doses of 20, 50 or 100 mg/kg, and the pharmacokinetic profiles of cefotetan were compared with those of cefmetazole and cefazolin.

The plasma levels of cefotetan after a single dose of 20 mg/kg were highest in monkeys, followed by dogs, rabbits, rats and mice in that order, and the plasma half-lives of cefotetan were 75.6, 55.5, 30.5, 15.9 and 13.0 minutes, respectively. Those of cefotetan in mice, rats and rabbits were shorter than those of cefazolin and it was about the same as that of cefazolin in dogs. In comparison with cefmetazole, however, the plasma half-lives of cefotetan were longer in all animal species tested.

Cefotetan was rapidly distributed into various tissues of mice, rats and dogs. The concentrations in the tissues of the rat were proportional to doses and were highest in the kidney, followed by the plasma, liver, lung, heart and spleen in that order. The distribution patterns of cefotetan in mice and rats were similar to those of cefazolin. They were different from that of cefmetazole in the concentrations of the drugs in the liver.

Urinary recoveries of cefotetan in mice, rats, dogs and monkeys over a 24-hour period were ranged from 50% to 67% of the administered dose and 74% of the dose was recovered in rabbit urine. Biliary recoveries were about 48% in rats, 5% in rabbits and 17% in dogs. Fecal recoveries of cefotetan of 38% of the dose for rats and 13% for dogs seemed to be comparable to the recoveries in bile of these animal species.

By means of TLC-bioautography, no active metabolite of cefotetan was detected in the urine and bile of animals tested. However, an antibacterial active tautomer of cefotetan was observed in urine of all species. The extent of serum protein binding of cefotetan measured by centrifugal ultrafiltration method were 47% for mice, 30% for rabbits, 39% for dogs, 87% for monkeys and 91% for humans.