

# ラットにおける Ceftriaxone (Ro 13-9904) の体内動態に関する研究

(第3報)

——  $^{14}\text{C}$ -Ceftriaxone 14日間連続静脈内投与時の血中濃度推移、  
組織蓄積性および残留性 ——

深沢 英雄・田原 整・市原成泰・富澤宏樹・立石 満

日本ロシュ研究所

## 要 約

$^{14}\text{C}$ -ceftriaxone ( $^{14}\text{C}$ -CTRX,  $^{14}\text{C}$ -Ro 13-9904) をラットに 1日1回, 20mg/kg あて, 14日間連続静脈内投与し, 投与期間中の血中総放射活性濃度, 未変化 CTRX 濃度推移, および投与終了後の組織中放射活性の残留性について検討を加えた。

### 1. 血中濃度推移

投与後24時間における血中総放射活性濃度は, 連続投与10回で単回投与後24時間の血中濃度の2~4倍に上昇し, ほぼ定常状態に達した。一方, 連続投与時の血中未変化体濃度は, 測定したすべての時点で単回投与時とほぼ同一の値を示した。

### 2. 組織蓄積性および残留性

連続投与終了後24時間の組織中総放射活性濃度は, 消化管(内容物を含む)および脳以外の組織では, 単回投与時の3~4倍に上昇していた。消化管および脳では, 連続投与による放射活性の蓄積は認められなかった。連続投与終了後10日目には, 甲状腺, 脾臓, 腎臓以外の臓器・組織中総放射活性濃度は, 単回投与後24時間の値と同等ないしそれ以下に低下していた。甲状腺, 脾臓および腎臓中総放射活性濃度も連続投与終了後42日目には, 単回投与後24時間の値と同等もしくはそれ以下に低下した。

連続投与による未変化体の蓄積は認められなかった。

## 緒 言

(実験実施期間: 昭和55年2月~4月)

第三世代のセファロスポリン系薬剤である ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は広い抗菌スペクトラム, および強力な抗菌活性を有する薬剤である。我々は前報<sup>1)</sup>でラットにおける  $^{14}\text{C}$ -CTRX 単回投与後の体内分布, および全身オートラジオグラフィの結果を報告した。単回投与実験の結果では  $^{14}\text{C}$ -CTRX 投与後のラット体内からの放射活性の消失は比較的速やかであり, 投与後24時間にはほとんどの組織中総放射活性濃度は投与後30分の値の1/10以下となっていた。しかし, 腎臓および腸管(内容物を含む)には他組織とは異なり, 高い放射活性が残存しており, 本薬物の連続投与により組織残留の可能性が示唆された。 $^{14}\text{C}$ -CTRX 連続投与による蓄積性ならびに残留性を検討することを目的として, 今回我々は, 連続投与期間中の本薬物の血中濃度推移, および投与終了後の本薬物の組織からの消失等に関して検討を加えた。

## I. 実験材料および実験方法

### 1. 使用動物

実験前1週間予備飼育した Sprague-Dawley 系ラットのうち, 体重増加の順調なものを選び, 7週齢にて実験に供した。

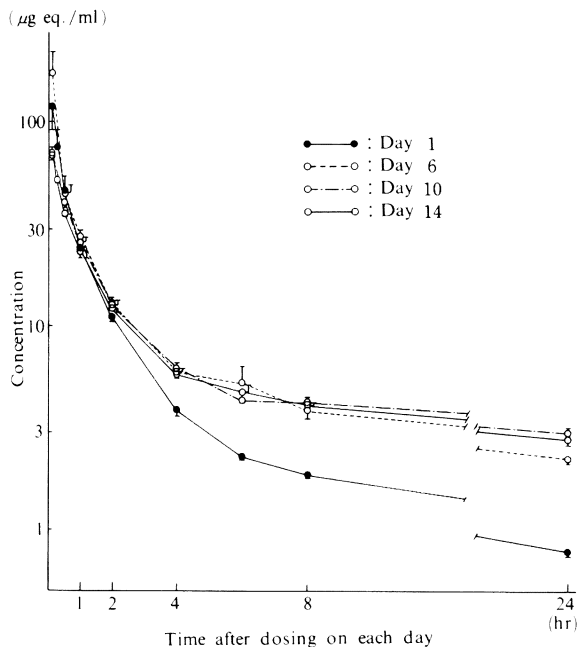
実験開始日における体重は, 雄で220~240g, 雌で160~180gであった。動物は予備飼育期間および連続投与実験期間を通じ, 恒温, 恒湿(温度:  $23 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , 湿度:  $55 \pm 5\%$ )の室内で飼育した。

### 2. 使用薬物

本実験に供した ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) および本化合物の thiazolyl 基の2位を  $^{14}\text{C}$  で標識した化合物 ( $^{14}\text{C}$ -CTRX) はいずれも F.Hoffmann-La Roche 社(スイス)で合成され供与を受けた。

$^{14}\text{C}$ -CTRX の放射化学的純度(90%以上)の確認, なら

Fig. 1 Blood level profiles of  $^{14}\text{C}$ -radioactivity determined during consecutive i.v. administration of  $^{14}\text{C}$ -CTRX for 14 days at a daily dose of 20 mg/kg (male rat)



Each point represents the average of 5 rats, the vertical line indicating S.E.

びにその構造については前報<sup>1)</sup>に記載した。その他の試薬はすべて市販の分析用特級試薬を用いた。

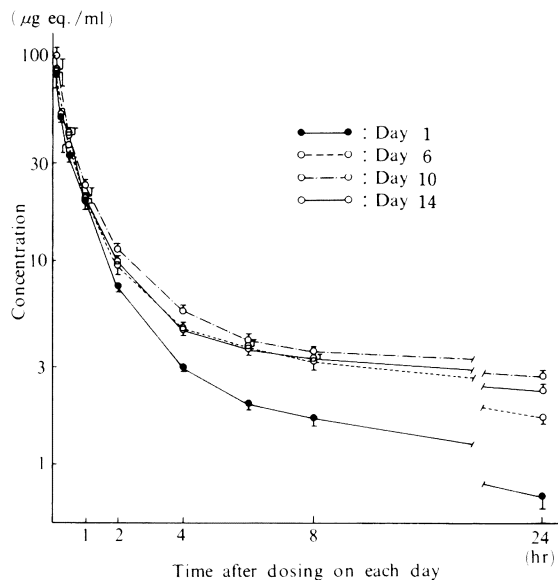
### 3. 投与薬物の調製ならびに投与方法

$^{14}\text{C}$ -CTRX は、20mg/ml となるように生理食塩液に溶解した。投与は、20mg/kg の用量で1日1回午前9時に、無麻酔下でラット尾静脈より行った。投与した $^{14}\text{C}$ -CTRX の比放射活性は1.69 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ であった。

### 4. 投薬および検体採取

$^{14}\text{C}$ -CTRX を雌雄各15匹のラットに14日間連続静脈内投与し、そのうちの一群(雌雄各5匹)を用いて、投与第1、6、10、14日(最終投与日)に血中総放射活性濃度、および血中未変化体濃度を測定した。各測定日には、投与後5、15(投与第1および14日のみ)、30分、1、2、4、6、8および24時間に、無麻酔下尾静脈よりヘパリン処理したマイクロビペットを用いて10 $\mu\text{l}$ (投与後24時間では20 $\mu\text{l}$ )の血液を採取し、血中総放射活性濃度測定用試料とした。投与後30分、1、2、4、6および8時間には、ヘパリン処理したヘマトクリット管を用いてさらに50 $\mu\text{l}$ の血液を採取し、遠心分離にて血漿を得た後、

Fig. 2 Blood level profiles of  $^{14}\text{C}$ -radioactivity determined during consecutive i.v. administration of  $^{14}\text{C}$ -CTRX for 14 days at a daily dose of 20 mg/kg (female rat)



Each point represents the average of 5 rats, the vertical line indicating S.E.

5匹分を合わせて未変化体濃度測定用試料とした。

連続投与終了後1日(雌雄各5匹)、3日(雌雄各4匹)、10日(雌雄各3匹)および42日(雌雄各3匹)にラットを ether 麻酔下で心臓採血により脱血致死させ、直ちに各臓器、組織を摘出し、臓器、組織中総放射活性濃度および未変化体濃度測定用試料とした。

### 5. 血中総放射活性濃度および血漿中未変化 CTRX 濃度の測定

総放射活性濃度は、採取した血液に200 $\mu\text{l}$ の Soluene 350 (Packard) を加えて溶解した後、Bray シンチレーター10ml を加え化学発光の消失を待って液体シンチレーションカウンター (Packard TRICARB 3390) にて測定した。未変化 CTRX 濃度は、前報<sup>1)</sup>の方法に従って測定した。

### 6. 組織中総放射活性濃度および未変化 CTRX 濃度の測定

摘出臓器、組織は生理食塩液で洗浄後、秤量を行い、胃、腸(ともに内容物を含む)、脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、精巣、子宮は3~8倍量の水を加えてホモジナイズした。これらホモジネート(胃および腸のホモジネートを除く)200 $\mu\text{l}$ を Soluene 350 (250 $\mu\text{l}$ ) で溶解し、

Fig. 3 Blood level profiles of intact drug determined during consecutive i.v. administration of <sup>14</sup>C-CTR<sub>X</sub> for 14days at a daily dose of 20mg/kg (male rat)

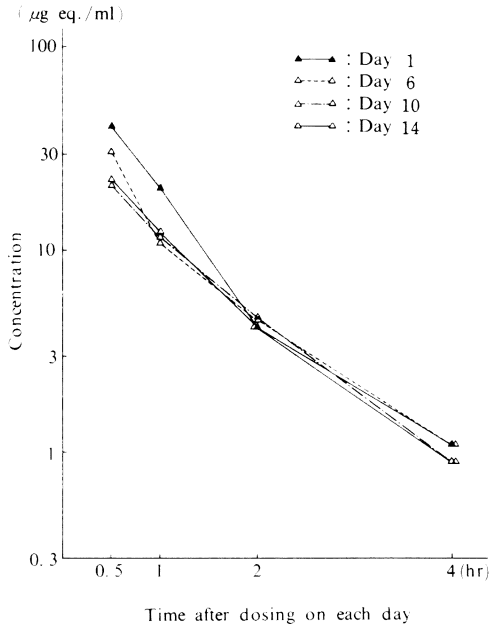
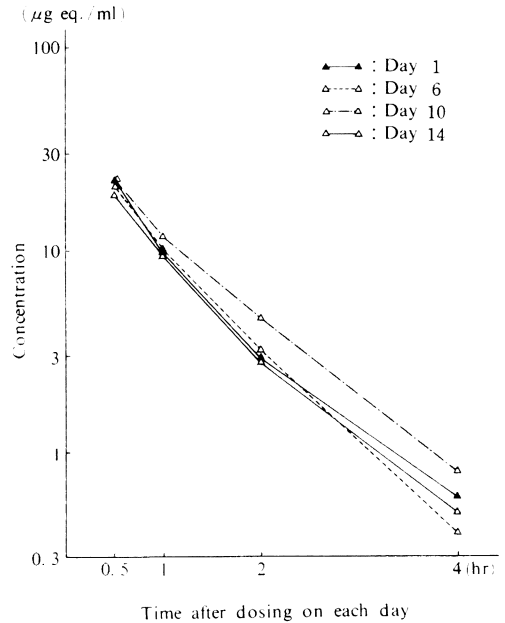


Fig. 4 Blood level profiles of intact drug determined during consecutive i.v. administration of <sup>14</sup>C-CTR<sub>X</sub> for 14days at a daily dose of 20mg/kg (female rat)



Bray シンチレーター10mlを加えて液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定し総放射活性濃度を求めた。

下垂体および甲状腺は、3匹分(あるいは2匹分)を合わせて、副腎および卵巣は1匹分を、脾臓、睪臓、皮膚、筋肉および脂肪はその一部(約30~100mg)を正確に秤り取り、Soluene 350(250μl)に溶解した後、ホモジネートと同様にして総放射活性濃度を測定した。

胃および腸はホモジネート各200μlを、眼球は1個を、脊髄および屍体ミンチはその一部(約30~100mg)を正確に秤り取り直接サンプルオキシタイザー(Packard Model 306)にて燃焼し、生じた<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の放射活性を測定し、総放射活性濃度を求めた。

連続投与終了後1日目の肝臓、腎臓、肺および腸(内容物を含む)中の未変化CTR<sub>X</sub>濃度の定量は、組織ホモジネートに非放射活性CTR<sub>X</sub>を担体として加えた後、前報<sup>1)</sup>の方法に従って行った。

## II. 実験結果

### 1. 血中濃度経時変化

<sup>14</sup>C-CTR<sub>X</sub>を1日1回、20mg/kg あて雌雄ラットに14

日間連続静脈内投与した。投与第1、6、10および14日の所定の時間(投与後5、30分、1、2、4、6、8および24時間、ただし投与第1および14日にはさらに投与後15分を追加)に血中総放射活性濃度を測定した。総放射活性濃度は、投与した<sup>14</sup>C-CTR<sub>X</sub>の比放射活性から換算してμgCTR<sub>X</sub>当量/ml血液で示した(Fig. 1, 2)。

血漿中未変化CTR<sub>X</sub>濃度は、上記測定日の投与後30分、1、2、4、6および8時間に測定し、その結果を前報<sup>1)</sup>に従って全血中未変化体濃度に換算してFig. 3, 4に示した。

雄ラットにおける投与第1日の総放射活性濃度は、薬物投与後4時間まで急速に、その後は緩やかに減少した(Fig. 1)。投与第6日、10日および14日にも投与第1日と類似した血中総放射活性濃度推移が観察されたが、投与後4~24時間における血中濃度は、各時点で投与第1日に比し有意に( $p < 0.05$ )高い値を示した。連続投与第6日と第10、14日とを比較すると、第6日の24時間値のみが有意に( $p < 0.05$ )低い値であった。一方、投与第10日と第14日の血中濃度はすべての測定時点においてほぼ同様の値が観察された。

雌ラットの血中総放射活性濃度推移(Fig. 2)について

Table 1 Disappearance of  $^{14}\text{C}$ -radioactivity in various tissues of male rat treated with  $^{14}\text{C}$ -CTRX consecutively for 14 days in an intravenous daily dose of 20 mg/kg

Organ	Day after the last dosing			
	1*	3**	10***	42***
Blood	2.9 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.4 ± 0.0	0.3 ± 0.1
Brain	<0.1	<0.1	N.M.	N.M.
Pituitary gland	0.9	0.7	N.M.	<0.1
Adrenal gland	1.5 ± 0.0	1.2 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.4 ± 0.0
Thyroid	2.4	2.3	1.2	0.9
Thymus	1.0 ± 0.1	0.2 ± 0.1	N.M.	<0.1
Heart	1.2 ± 0.1	0.8 ± 0.0	0.4 ± 0.0	0.1 ± 0.1
Lung	2.8 ± 0.1	1.7 ± 0.0	0.9 ± 0.0	0.4 ± 0.0
Liver	2.2 ± 0.2	1.3 ± 0.1	0.4 ± 0.0	0.1 ± 0.0
Spleen	1.6 ± 0.2	1.3 ± 0.1	0.8 ± 0.0	0.5 ± 0.0
Pancreas	1.2 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.5 ± 0.0	0.3 ± 0.0
Eye ball	0.6 ± 0.1	0.4 ± 0.0	N.M.	0.2 ± 0.0
Kidney	42.6 ± 1.7	30.3 ± 2.5	13.3 ± 0.9	2.6 ± 0.2
Stomach	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	N.M.	N.M.
Intestine	19.0 ± 4.2	0.8 ± 0.2	0.3 ± 0.0	N.M.
Testis	1.1 ± 0.1	0.6 ± 0.0	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.0
Spinal cord	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.0	N.M.	N.M.
Muscle	0.5 ± 0.0	0.3 ± 0.0	N.M.	0.1 ± 0.0
Fat pad	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0	N.M.	<0.1
Skin	2.5 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.5 ± 0.0
Carcass	1.6 ± 0.1	1.1 ± 0.1	N.M.	N.M.

\* : The average of five rats ± S.E.

\*\* : The average of four rats ± S.E.

\*\*\* : The average of three rats ± S.E.

N.M. : not measured

も雄ラットと同様の傾向が観察され、連続投与第6日以降の投与後4～24時間における血中濃度は、第1日に比較して有意 ( $p < 0.05$ ) に高い値を示した。連続投与期間中 (第6、10、14日) の血中濃度に関しても、第6日の24時間値が第10、14日の24時間値よりも有意に ( $p < 0.05$ ) 低い値を示した以外、すべての測定時点においてほぼ同様の値であった。雌の血中濃度は、対応する各時点において雄よりも低い値を示す傾向が観察されたが、著しい雌雄差は認められなかった。

Fig. 3, 4 に各投与日の雄および雌における血中未変化体濃度を示した。測定値は、一群 (雌雄各5匹) の血漿を一定量 (各20 $\mu\text{l}$ , 総量100 $\mu\text{l}$ ) ずつ合わせて定量した値である。各時点における血中未変化体濃度は、雌雄とも連続投与により大きな変化を示さなかった。雌雄間では連続投与第10日には差は認められなかったが、その他の

測定日 (投与第1、6、14日) では雌でやや低い傾向が認められた。

## 2. 組織内分布

雌雄ラットに $^{14}\text{C}$ -CTRXを1日1回、20mg/kgあて14日間連続静脈内投与し、最終投与後1、3、10および42日に心臓採血により脱血致死させ、それぞれの組織中総放射活性濃度を測定した。

最終投与後1日における雄ラットの組織中総放射活性濃度は、腎臓が42.6 $\mu\text{g eq./g}$ と測定臓器中最も高く、次いで腸に19.0 $\mu\text{g eq./g}$ と高い濃度が認められたが、その他の臓器、組織では血液と同等もしくはそれ以下であった (Table 1)。著者が先に行った $^{14}\text{C}$ -CTRX単回静脈内投与後24時間の組織内分布と連続投与群の投与終了後1日のそれとを比較すると、腎臓、眼球、甲状腺および脾臓において4倍程度の総放射活性濃度の上昇が認められ

Table 2 Disappearance of  $^{14}\text{C}$ -radioactivity in various tissues of female rat treated with  $^{14}\text{C}$ -CTRX consecutively for 14 days in an intravenous administration of 20 mg/kg

Organ	$\mu\text{g eq./g (ml)}$				
	Day after the last dosing	1*	3**	10***	42***
Blood		2.3 ± 0.2	1.0 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0
Brain		<0.1	<0.1	N.M.	N.M.
Pituitary gland		0.8	0.4	N.M.	<0.1
Adrenal gland		1.2 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.0	0.3 ± 0.0
Thyroid		1.9	1.5	0.9	0.6
Thymus		1.0 ± 0.1	0.7 ± 0.1	N.M.	<0.1
Heart		1.0 ± 0.1	0.7 ± 0.0	0.3 ± 0.0	<0.1
Lung		2.5 ± 0.2	1.7 ± 0.1	0.8 ± 0.0	0.4 ± 0.0
Liver		1.8 ± 0.1	1.1 ± 0.0	0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.0
Spleen		1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.7 ± 0.0	0.5 ± 0.1
Pancreas		0.9 ± 0.0	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.1
Eye ball		0.4 ± 0.0	0.4 ± 0.1	N.M.	0.2 ± 0.0
Kidney		48.1 ± 1.8	40.8 ± 1.9	17.8 ± 1.2	4.8 ± 0.2
Stomach		2.6 ± 1.4	0.3 ± 0.1	N.M.	N.M.
Intestine		9.9 ± 2.2	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.0	N.M.
Uterus		1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.3	N.M.	0.2 ± 0.1
Ovary		1.8 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.5 ± 0.0	0.3 ± 0.1
Spinal cord		0.3 ± 0.2	0.1 ± 0.0	N.M.	N.M.
Muscle		0.4 ± 0.0	0.4 ± 0.1	N.M.	0.2 ± 0.0
Fat pad		0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.0	N.M.	<0.1
Skin		2.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.5 ± 0.0
Carcass		1.3 ± 0.1	0.9 ± 0.0	N.M.	N.M.

\* : The average of five rats ± S.E.

\*\* : The average of four rats ± S.E.

\*\*\* : The average of three rats ± S.E.

N.M. : not measured

た。その他の臓器、組織（脳、消化管を除く）では、連続投与により単回投与時の約3倍程度の上昇が観察され、血中総放射活性濃度の上昇とはほぼ同様の傾向を示した。一方、脳では放射活性の蓄積は全く認められず、胃および腸では単回投与時の1/3～2/3に減少していた。投与終了後3日には、脳、消化管以外に血液、胸腺が単回投与時の24時間値と同等あるいはそれ以下の総放射活性濃度を示した。投与終了後10日には、甲状腺、脾臓、腎臓を除くすべての臓器、組織内総放射活性濃度は、単回投与後24時間の値以下となった。投与終了後42日には、甲状腺および脾臓の総放射活性濃度も単回投与後24時間値とはほぼ同等にまで低下し、腎臓では単回投与時の約1/4にまで低下していた。

雌ラットにおける連続投与終了後1日の組織内総放射

活性濃度は、腎臓(48.1 $\mu\text{g eq./g}$ )および腸(内容物を含む、9.9 $\mu\text{g eq./g}$ )が高く、それ以外の臓器、組織では血液と同程度またはそれ以下であった(Table 2)。組織蓄積性および組織残留性については、雌雄間に大きな差は認められなかった。

連続投与終了後1日の肝臓および肺中には未変化CTRXは検出されず(雌雄ラットとも)、腎臓および腸においては、臓器中総放射活性の約2(雌腎臓)～11%(雌腸)が未変化体に由来していた。

### III. 考 察

前報<sup>1)</sup>で著者らは、 $^{14}\text{C}$ -CTRX 単回静脈内投与後24時間の腸(内容物を含む)に高濃度の放射活性が分布していることを報告した。しかし、 $^{14}\text{C}$ -CTRX14日間連続投与に

よる腸への放射活性の蓄積は認められず連続投与終了24時間後の総放射活性濃度は、単回投与時よりも著明に低下していた。この理由については明らかではないが、 $^{14}\text{C}$ -CTR<sub>X</sub>のラットにおける胆汁中排泄率が高く(投与量の約50%)、 $^{14}\text{C}$ -CTR<sub>X</sub>連続投与により腸内細菌叢の変動が起り、本薬物の腸内残留が影響を受けている可能性も考えられる。Oxacephem系抗生物質である latamoxef(胆汁中排泄率約25%)においても、ラット盲腸内総放射活性濃度について同様の現象が報告されている<sup>2)</sup>。

腸以外の臓器、組織においては、 $^{14}\text{C}$ -CTR<sub>X</sub>連続投与により単回投与時(24時間値)の2~4倍程度の総放射活性濃度の上昇が観察された。しかし、血液および臓器中未変化体濃度は連続投与により上昇を示さず、未変化体自体の組織あるいは臓器への蓄積はないといえよう。

$^{14}\text{C}$ -CTR<sub>X</sub>連続投与により臓器、組織に蓄積する放射活性物質としては以下の2つが考えられる。一つは、 $^{14}\text{C}$ -CTR<sub>X</sub>の代謝物である。前報<sup>1)</sup>で報告したように、 $^{14}\text{C}$ -CTR<sub>X</sub>はラット体内では代謝的変換を受けにくいものの、わずかではあるが $^{14}\text{C}$ -CTR<sub>X</sub>の代謝物が生成していることも考えられ、この微量代謝物が蓄積する可能性がある。もう一つの可能性としては、今回使用した $^{14}\text{C}$ -CTR<sub>X</sub>は約10%の放射性不純物を含有しており、この不

純物あるいはその代謝物(分解物)が臓器、組織に蓄積することが考えられる。

以上、 $^{14}\text{C}$ -CTR<sub>X</sub>連続投与により臓器、組織に蓄積する放射活性物質の存在が示唆された。この放射活性物質の詳細は明らかではないが、連続投与終了後10日目には大部分の臓器、組織中総放射活性濃度は、単回投与後24時間の値と同等もしくはそれ以下にまで低下しており、放射活性の残留が著明であった腎臓においても、連続投与終了後6週間では単回投与後24時間値の1/2(雌)~1/4(雄)の濃度にまで低下していることから、この放射活性物質の体内残留性は小さいものと考えられる。

#### 文 献

- 1) 深沢英雄, 田原 整, 市原成泰, 富澤宏樹, 立石 満, R. HEINTZ : ラットにおける Ceftriaxone (Ro 13-9904) の体内動態に関する研究(第1報)—— $^{14}\text{C}$ -Ceftriaxone 単回投与後の血中濃度推移, 体内分布および排泄——。Chemotherapy 32(S-7) : 136~147, 1984
- 2) 菅野浩一, 岡部 博, 田中日出男, 乗鞍 良 : 6059-S のラット, イヌ, サルにおける体内挙動。Chemotherapy 28 : 207~235, 1980

## DISPOSITION OF CEFTRIAZONE (Ro 13-9904) IN RATS (III)

— BLOOD LEVEL PROFILES AND TISSUE DISTRIBUTION OF  $^{14}\text{C}$ -CEFTRIAZONE  
FOLLOWING REPETITIVE INTRAVENOUS ADMINISTRATION —

HIDEO FUKAZAWA, HITOSHI TAHARA, SHIGEYASU ICHIHARA,  
HIROKI TOMISAWA and MITSURU TATEISHI  
Nippon Roche Research Center

$^{14}\text{C}$ -ceftriaxone ( $^{14}\text{C}$ -CTRX,  $^{14}\text{C}$ -Ro 13-9904) was consecutively given to both genders of rats for 14 days at a daily intravenous dose of 20 mg/kg. The blood concentration-time profiles of both  $^{14}\text{C}$ -radioactivity and the intact drug during the repetitive administration and the elimination of  $^{14}\text{C}$  from various tissues after a cessation of the drug were examined at the scheduled time points.

1. **Blood level-time profile:** The  $^{14}\text{C}$ -radioactivities in blood were likely to reach a steady state-level within 10 days. The 24-hr level on day 10 was 2 ~ 4 times as high as that on day 1. The blood concentration-time profile of the intact drug was not significantly changed over the consecutive administration.

2. **Accumulation of  $^{14}\text{C}$ -radioactivity into and its elimination from tissues:** By the consecutive i.v. administration of  $^{14}\text{C}$ -CTRX to rats, the radioactivity was significantly accumulated into most of the tissues examined other than both gastrointestinal tract (including its contents) and brain; the 24-hr levels in each tissue after the last administration were 3 ~ 4 times higher than those at the 24th hr after a single i.v. administration (20 mg/kg). On day 10 after the withdrawal of the drug, the  $^{14}\text{C}$ -levels in all the tissues (except for thyroid gland, spleen and kidney) were not higher than the respective 24-hr levels observed in the single dose study, while for the  $^{14}\text{C}$ -levels in above three tissues it took 6 weeks to reach the 24-hr levels of the single administration. The intact drug was not accumulated in any tissues after the 14-days consecutive administration.