

新しい経口セファロスポリン, Cefixime (CFIX) の実験動物における体内動態について

坂本 博・広瀬俊治・峯 靖弘
藤沢薬品工業株式会社・中央研究所

五島瑳智子・西田 実・桑原章吾
東邦大学医学部微生物学教室

Cefixime (CFIX) をラットおよびイヌに経口投与し, 吸収・排泄について Cefaclor, Cephalexin および Amoxicillin と比較検討した。

CFIX の血清中濃度は他剤より高く推移し, 消失期の半減期はラットで2.29時間, イヌでは6.93時間と著しく持続的であった。ラット組織内濃度は他剤にくらべ各組織間にばらつきが少なく, かつ持続的であった。CFIX 投与後24時間までの尿中排泄率は, ラットで34.1%, イヌで23.4%と他剤より低かったが, ラット胆汁中への移行は良好で投与した21.9%が排泄された。イヌ胆汁中排泄率は0.2%で Cephalexin 同様に低率であった。CFIX 経口投与後の bioavailability (AUC 比) を静注時と比較して求めるとラット38%, イヌ47%であった。ラットに経口投与した CFIX は Cephalexin 同様に十二指腸および空腸部で吸収され, 吸収速度は Cephalexin より遅かった。未吸収の CFIX は, 経時的に下部消化管に移動し, 盲腸, 大腸部では不活化をうけ, 投与24時間までに糞中に27.3%が排泄された。経口および静脈内投与時に, 腸肝循環が認められたが, 血清中濃度に及ぼす影響は少なかった。ラットおよびイヌに経口投与した際の血清, 尿, 胆汁について TLC-bioautography および液体クロマトグラフィーで代謝物を検索したが, これら体液中には未変化体である CFIX のみが検出された。CFIX の血清蛋白結合率は, 他剤より高値を示し, ヒト, イヌおよびラットでそれぞれ63%, 93%および61%となった。

新しい経口セファロスポリン誘導体である Cefixime (CFIX) は, 従来の経口 β -lactam 剤と異なった化学構造を有し, 第3世代セフェム系注射剤に匹敵する *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用を示すことが報告されている¹⁾。本報では, CFIX のラットおよびイヌにおける薬動力学的性質, 消化管内動態, 代謝, 血清タンパク結合について, Cefaclor, Cephalexin および Amoxicillin と比較検討した成績を述べる。

実験材料および方法

1. 使用薬剤

Cefixime (CFIX, 藤沢薬品), Cefaclor (CCL, Eli Lilly), Cephalexin (CEX, Eli Lilly) および Amoxicillin (AMPC, Beecham) を使用した。

2. 実験動物

ラット: JCL: SD系, 雄, 6週令

イヌ: Beagle種, 雄, 体重9~16kg

経口投与および消化管内投与実験においては, 一夜絶食した動物を用いた。

3. 薬剤濃度の測定

試料中の CFIX 濃度は, *E. coli* ATCC 39188 を検定菌, Nutrient agar [18.4g/1精製水] (Difco) を検定培地として, 対照剤は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌, クエン酸ナトリウム培地 (クエン酸ナトリウム 1.0%, ポリペプトン0.5%, 肉エキス0.3%, 寒天末1.0%) を検定培地としてディスク法により測定した。

4. 薬剤の投与

経口投与時, 各薬剤は0.5%メチルセルロース溶液で均一な懸濁液を調製した。投与量はラットでは10ml/kg, イヌでは2 ml/kgとし, 胃ゾンデを用いて経口投与した。イヌでは薬剤投与後, 約20mlの水を与えた。

CFIX の静脈内投与において, 投与液は生理食塩液で調製し, ラット尾静脈内に5 ml/kg, イヌ前腕静脈内に0.5ml/kgで注入した。

5. 血清(漿)中濃度

血液サンプルは薬剤投与後一定時間にラットでは心臓採血により, イヌでは前腕静脈より経時的に採血した。

血液は遠心分離を行い、血清試料とした。血清中濃度はラットおよびイヌ血清で調製した標準液を用い bioassay により測定した。CCL は室温下でも不安定なため²⁾、採血後、氷冷し、血漿に分離して試料とした。

6. 薬動力学的解析

経口投与後の平均血清（漿）中濃度は one-compartment open model により、静注後のそれは two-compartment open model⁹⁾ により解析した。薬動力学的パラメーターは、FACOM 230/38 digital computer (Fujitsu) を使用し、NONLIN¹⁰⁾ プログラムより求めた。

7. 組織内濃度

ラット一群 3 匹として、投与後一定時間に大腿動脈を切断して瀉血した。肝、腎、肺、心および脾臓を摘出し、生理食塩液で軽く洗浄し、濾紙上で水を除去し、同一組織を 3 匹分まとめ、組織重量 1 g 当り 99% エタノール 2 ml 加え、Polytron homogenizer でホモジナイズした。ホモジネートを 10,000×g, 10 分間冷却遠心し、上清中の薬剤濃度をエタノール：水 (2:1) で作製した標準液を用いて bioassay により求めた。同一時点につき、3 回の実験を行い、それぞれの値を平均した。

8. 尿中排泄

ラット一群 10 匹を用い、採尿装置に固定し、薬剤投与後 24 時間まで各時間帯に分けて採尿した。イヌ是一群 5～6 匹を用い、薬剤投与後代謝ケージに入れ、所定時間毎に尿をカテーテルにより採尿し、蓄尿と合わせた。各尿中の薬剤濃度を M/15 リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で作製した標準液から bioassay により求めた。

9. 胆汁中排泄

ラット一群 10 匹を用い、ペントバルビタールを 20mg/kg 腹腔内投与して麻酔したラットの胆管にポリエチレンチューブを挿入した。イヌにおいては、一群 3 匹を用い、ペントバルビタール 25mg/kg 静注し、総胆管にポリエチレンチューブを挿入した。薬剤投与後、各時間帯にわけて胆汁を採取した。胆汁中の薬剤濃度を M/15 リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を作製した標準液から bioassay により求めた。

10. 消化管内分布および安定性

ラット一群 5 匹を用い、CFIX を 100mg/kg 経口投与後、ラットを代謝ケージ内に入れ、投与後 3, 6 および 24 時間に放血致死させ、消化管を胃、小腸 (3 等分して、それぞれ上部、中部、下部とする)、盲腸、大腸に切断した。各消化管および糞は一定量の M/15 リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を加えてホモジナイズ後、遠心 (10,000×g, 20 分) し、その上清を試料とした。尿は、蓄尿と膀胱内洗浄液を合し、緩衝液で希釈した。消

化管内容物中での安定性を調べるため、消化管各部位の内容物 1 g 当り 2 ml の緩衝液を加えてホモジナイズし、その 1 ml に同量の CFIX の 200μg/ml 水溶液を加え、37°C で静置した。0, 2, 4, 6 および 24 時間後にエタノール 4 ml を加え、遠心して、その上清中の薬剤濃度を bioassay で測定した。

11. 消化管内吸収部位および吸収速度

In situ loop 法により実施した。絶食したラットを麻酔下に開腹し、胃、小腸上部 (十二指腸部、約 10cm)、中部 (空腸部、約 10cm)、下部 (回腸部、約 10cm)、大腸の両端を結紮してループを作製した。一部位につき 1 匹のラットを用い一群 5 匹とした。ループ内に薬剤の生理食塩液 (5 mg/ml) 1 ml を注入し、投与後 3 時間の尿を採取した。小腸上部および中部ループについては胆汁も採取した。吸収速度は小腸中部の 10cm ループを使用し、薬剤注入後 0, 0.5, 1, 2, 3 時間にループ内残存薬剤量を測定した。以上の実験は CEX を対照として行った。

12. 腸肝循環

一群 5 匹のラットを用い、胆汁排泄の項で述べたと同様にして胆汁を採取し、同時に尿も採取した。これとは別に、胆管を介して 2 匹のラットを連結させたモデルを考案し、腸肝循環を検討した。すなわち、一方のラットに常法通り胆管にポリエチレンチューブを挿入し、チューブの一端を他のラットの消化管開口部の胆管に挿入し、さらに肝側の胆汁流出部の胆管にもカニューレを施した。薬剤投与後、尿および胆汁を採取した。血清中濃度に及ぼす腸肝循環の影響を検討するため、胆管にポリエチレンチューブを挿入して胆汁を外部に放出し、腸肝循環ができないようにしたラットに、CFIX を静脈内投与し、その血清中濃度を調べた。

13. 代謝物の検索

CFIX をラットに 100mg/kg およびイヌに 40mg/kg 経口投与後の尿、胆汁について、TLC-bioautography を行い、活性代謝物を検索した。また、ラット血清、尿および胆汁については、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によっても検討した。TLC-bioautography は、薄層としてシリカゲル G (Polygram® Sil G, Macherey-Nagel 社) を 4% シリコン処理して用い、M/15 リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を展開溶媒とした。Bioautography のための検定菌として *B. subtilis* ATCC 6633 および *E. coli* ATCC 39188 を用いた。HPLC を行うため、Model ALC/GPC 204 型 (Waters Assoc.), カラムは LS-410, 4.6mm I.D.×15cm (東洋ソーダ) を使用した。移動相として、血清分析には、(0.02M NH₄H₂PO₄-H₃PO₄ (pH 3.2)) : CH₃CN (89:11)、尿分析には、(0.01M Na₂HPO₄-KH₂PO₄

(pH 7.0)]: CH₃CN (80 : 20) に 5mM tetra-n-butyl ammonium hydrogen sulfate (4N-NaOH で中和) を添加, 胆汁分析には, [0.02 M NH₄H₂PO₄-H₃PO₄ (pH 2.3)]: CH₃CN (87 : 13) を用い, 流速は1.0 ml/min に設定した。254nmの吸光度により溶出物を検出した。血清は等量の6%トリクロロ酢酸で除タンパクした試料を, 尿, 胆汁は M/15リン酸塩で適宜希釈して試料とし, その10 μ l を HPLC に注入した。

14. 血清タンパク結合率

各種実験動物および人の新鮮血清あるいはコンセーラ (白水製薬) の4.5ml に, 薬剤液 (M/15リン酸塩緩衝液, pH 7.0) を0.5ml 加え, 37°Cで20分 incubate した。この反応液を Visking tube (8/32) に入れ, 1,000 \times g で30~40分間遠心して, 限外濾液を得た。この濾液中の薬剤濃度を M/15リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で作製

した標準液を用いて bioassay し結合率を算出した。

実験結果

1. 血清 (漿) 中濃度

CFIX をラットに100mg/kg およびイヌに40mg/kg 経口投与した際の平均血清 (漿) 中濃度を CCL, CEX および AMPC と比較した (Fig. 1)。また, CFIX をラットに25mg/kg, イヌに10mg/kg, 経口および静脈内投与時の平均血清中濃度を Table 1 に示す。ラットに100mg/kg 経口投与時, CFIX は投与1時間後に最高濃度 33.4 μ g/ml に達し, CEX (32.9 μ g/ml) と同程度, CCL (19.2 μ g/ml) および AMPC (18.3 μ g/ml) より高値を示した。投与1時間以降では, CFIX は高濃度を維持し, 他剤が 1 μ g/ml 以下になる投与10時間後でも, 3.7 μ g/ml であった。25mg/kg 経口投与時でも

Fig. 1 Mean serum (plasma) concentrations of Cefixime and related antibiotics in rats and dogs after a single oral dose. ●—●, Cefixime (serum); ○—○, Cefaclor (plasma); ×—×, Cephalexin (serum); △—△, Amoxicillin (serum)
Vertical bars indicate the standard error. Rat: n=10, Dog: n=5~6

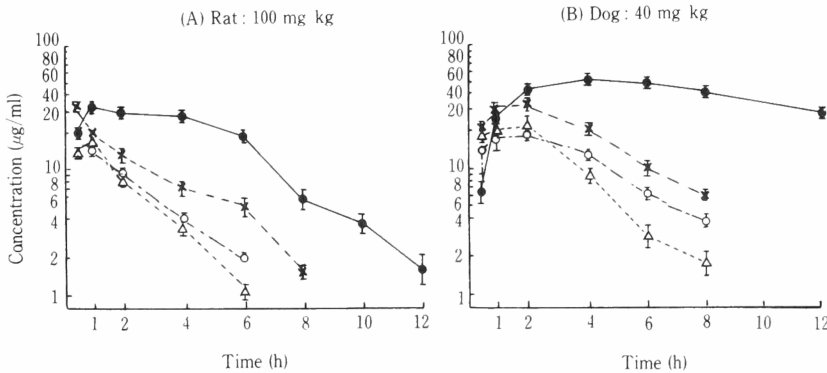


Table 1 Serum levels of CFIX in rats and dogs after oral and intravenous administration

Species	Route	Dose (mg/kg)	n	Serum level (μ g/ml) at h. Mean \pm S.E.									
				0.25	0.5	1	2	4	6	8	10	12	24
Rat	p.o.	25	10	NT	14.7 \pm 1.3	23.7 \pm 1.1	23.2 \pm 2.6	14.0 \pm 2.7	6.2 \pm 1.0	NT	NT	NT	NT
	p.o.	100	10	NT	19.8 \pm 1.6	33.4 \pm 1.7	29.5 \pm 1.5	27.7 \pm 3.4	19.1 \pm 2.1	5.6 \pm 0.9	3.7 \pm 0.6	1.6 \pm 0.5	NT
	i.v.	100	10	304.8 \pm 8.3	201.0 \pm 7.6	143.9 \pm 3.9	70.0 \pm 2.9	31.8 \pm 2.8	14.6 \pm 1.0	5.8 \pm 0.8	4.5 \pm 0.6	NT	NT
Dog	p.o.	10	5	NT	6.4 \pm 2.0	18.5 \pm 5.3	35.7 \pm 4.9	36.2 \pm 1.0	29.6 \pm 2.4	26.0 \pm 2.3	NT	NT	2.3 \pm 0.5
	p.o.	40	6	NT	7.0 \pm 1.7	29.4 \pm 4.1	47.6 \pm 3.9	54.7 \pm 4.2	49.9 \pm 4.5	41.6 \pm 3.3	NT	28.1 \pm 2.6	10.2 \pm 1.8
	i.v.	40	5	220.4 \pm 11.7	180.2 \pm 6.7	155.2 \pm 6.9	134.2 \pm 3.6	108.9 \pm 5.9	87.4 \pm 5.9	72.6 \pm 4.3	NT	NT	12.8 \pm 3.5

NT: Not tested

最高濃度は投与1時間後にあり、23.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。イヌに40mg/kg経口投与時、CFIXの血清中濃度は、投与0.5および1時間後では他剤と同程度か低かったが、2時間以降は、他剤より著しく高く推移し、投与4時間後に最高濃度54.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、8時間で41.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、24時間後でも10.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が検出された。対照剤はいずれも投与2時間後に最高濃度に達し、CCL:19.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、CEX:35.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、AMPC:22.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。CFIX 10mg/kg投与時の最高濃度は36.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、ラットの場合と同様に、投与量が4倍に増加しても最高濃度は約1.5倍の増加にすぎなかった。

経口投与後の各薬剤の平均血清(漿)中濃度をone compartment modelで解析して得られた薬動学的パラメーターをTable 2に示す。CFIXの吸収速度定数(Ka)は他剤より小さく、吸収が遅いことを示した。しかし、消失期の半減期は、ラットで2.29時間、イヌで6.93時間で他剤より長く、AUCもラットでは他剤の約

2~5倍、イヌでは約4~8倍と最も大きい値となった。両動物種において、投与量を4倍増加した時、AUCは約2倍の増加を示し、半減期は長くなる傾向が認められた。CFIXを経口投与した際の血清中濃度を同投与量の静脈内投与時と比較した結果をFig. 2に示す。静注時の血清中濃度をtwo compartment modelで解析した薬動学的パラメーター(Table 2)と経口投与時のそれを比較すると、半減期はラット静注時で1.68時間となり、経口投与時より短くなったが、イヌでは両投与方法による差はなかった。経口投与時のbioavailabilityをAUC比で算出すると、ラットで38%、イヌで47%であった。

2. 組織内濃度

ラットに100mg/kg経口投与した時の主要組織内濃度をTable 3に示す。CFIXの組織内濃度の高さは、腎>肝>肺>心>脾臓の順で、脾臓を除き、投与2時間に最高濃度に達し、血清中濃度と同様に持続的となった。

Table 2 Pharmacokinetic parameters of CFIX and related antibiotics in rats and dogs

Species	Drug	Route	Dose (mg/kg)	A ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	α (h^{-1})	B ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	β (h^{-1})	Ke (h^{-1})	Ka (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tmax (h)
Rat	CFIX	p.o.	25					0.38	0.51	1.84	111	25.5	1.46
		p.o.	100					0.30	0.80	2.29	192	32.0	1.96
		i.v.	100	265	2.36	164	0.41	0.84		1.68	510		
	CCL	p.o.	100					0.42	10.0	1.64	48	17.7	0.46
	CEX	p.o.	100					0.41	23.7	1.67	83	32.1	0.17
	AMPC	p.o.	100					0.69	3.54	1.00	39	18.2	0.84
Dog	CFIX	p.o.	10					0.15	0.54	4.59	402	37.0	3.49
		p.o.	40					0.10	0.47	6.93	766	50.4	4.42
		i.v.	40	141	3.52	165	0.10	0.19		6.66	1,630		
	CCL	p.o.	40					0.35	0.90	1.96	109	21.1	1.71
	CEX	p.o.	40					0.35	1.06	1.98	176	35.6	1.57
	AMPC	p.o.	40					0.47	1.20	1.47	89	22.9	1.28

Analysis for oral dose: One-compartment open model: $C = \frac{K_a \cdot D_0}{K_a - K_e} (e^{-K_e t} - e^{-K_a t})$, where C is the mean serum (plasma) level, K_a and K_e are first-order absorption and elimination rate constants, respectively. D_0 is the fictive serum (plasma) level at $t=0$. $t_{1/2}$: biological half-life, $0.693/K_e$, AUC: area under the curve from $t=0$ to infinity, C_{max} : peak serum (plasma) level, T_{max} : the time at which C_{max} occurs.

Analysis for i.v. injection: Two-compartment open model: $C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$, where C is the mean serum level; α and β are the first-order rate constants in the distribution and elimination phases, respectively. A and B are the coefficients of exponential terms α and β , respectively. $t_{1/2}$: biological half-life, $0.693/\beta$.

対照剤は、いずれも投与後1時間に最高濃度に達し、腎、肝内濃度は高く、他臓器では低くなり臓器間での濃度差が大きかったが、CFIXは比較的均等に分布した。

3. 尿中排泄

ラットおよびイヌにCFIXを経口および静脈内投与後24時間までの尿中排泄を対照剤と比較した (Table 4)。ラットにCFIXを25および100mg/kg経口投与後の尿中排泄率はそれぞれ59.3および34.1%を示し、100mg/kg投与時の排泄率を対照剤と比較すると、CCL: 40.4%、CEX: 77.3%、AMPC: 48.6%より低率であった。対照剤では大部分が投与後6時間以内に排出されるのに対し、CFIXでは投与後6~24時間でも高い排泄率を示した。イヌに40mg/kg経口投与時の排泄率は、CFIX: 23.4%、CCL: 42.8%、CEX: 58.1%、AMPC: 36.5%を示し、CFIXが最も低率であった。ラットおよびイヌにおいて、投与量の増加に伴い、尿中排泄率は低下する傾向が認められた。また、CFIXを静脈内投与時、ラットで74.5%、イヌで72.3%と高率に尿中に排泄された。

4. 胆汁中排泄

ラットおよびイヌにおける胆汁中排泄率を Table 5 に示す。ラットに100mg/kg経口投与後24時間までにCFIXは21.9%が胆汁中に排泄され、他剤との比較にお

いて最も高率であった。ラットに静注時のCFIXの胆汁中排泄率は30.2%を示した。イヌにおけるCFIXの胆汁中排泄率は0.23%で、CEXの0.19%と同程度であった。

5. 消化管内分布および安定性

CFIXをラットに100mg/kg経口投与後、消化管内での経時的な残存活性体分布を Table 6 に示す。投与3時間後、消化管内に73.3%が残存し、小腸下部 (28.1%)、胃内 (20.2%) の比率が高かった。投与6時間後では、68.7%が消化管内に残存し、大部分が盲腸内 (52.4%) に存在した。投与24時間後では、消化管内に21.8%が残存し、糞中に27.3%、尿中に16.4%が排泄された。CFIXは、胃、小腸内容物中では安定で、37°C、24時間後でも約90%が残存したが、盲腸および大腸では不安定で、それぞれ50%および90%が失活した (Fig. 3)。以上のことから、CFIXの消化管からの吸収率は低く、未吸収のCFIXおよび胆汁中に排泄されたCFIXは、経時的に下部消化管に移動し、盲腸および大腸内で失活され、一部は糞中に排泄されることが明らかとなった。

6. 消化管吸収部位および吸収速度

ラット消化管を用い *in situ* loop 法によりCFIXの吸収部位および吸収速度をCEXを対照として検討した結果をそれぞれ Fig. 4 および 5 に示す。CFIXを5 mg/

Fig. 2 Mean serum concentrations of CFX in rats and dogs after a single oral dose or intravenous injection. Points indicate observed serum concentrations; lines indicate regression serum concentration.

Rat: n=10, Dog: n=5-6

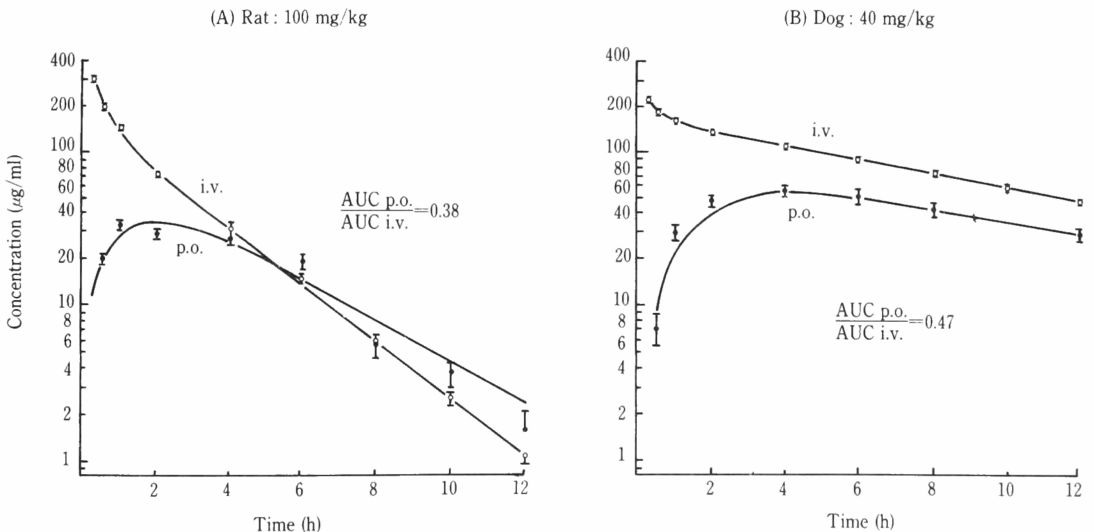


Table 3 Tissue distribution of CFIX and related antibiotics in rats after oral administration of 100 mg/kg

Antibiotic	Time (h)	Tissue or serum (plasma) levels, mean \pm S.E. (μ g/g or ml) (n=3 \times 3)					
		Liver	Kidneys	Lungs	Heart	Spleen	Serum or plasma*
CFIX	1	10.1 \pm 1.8	16.0 \pm 2.3	4.7 \pm 0.8	4.6 \pm 0.9	1.4 \pm 0.3	33.4 \pm 1.7
	2	13.6 \pm 1.0	23.6 \pm 4.6	10.8 \pm 2.7	7.0 \pm 1.9	3.2 \pm 0.6	29.3 \pm 1.5
	4	11.4 \pm 0.2	17.5 \pm 1.3	8.4 \pm 1.7	6.1 \pm 1.7	3.5 \pm 0.7	27.7 \pm 3.4
Cefaclor	1	19.6 \pm 0.6	50.6 \pm 6.7	6.0 \pm 1.3	2.6 \pm 0.5	5.8 \pm 1.3	14.4 \pm 1.0*
	2	14.4 \pm 2.1	32.0 \pm 1.8	4.1 \pm 0.6	1.9 \pm 0.4	3.7 \pm 0.5	9.2 \pm 0.4*
	4	7.8 \pm 1.4	16.7 \pm 1.6	1.7 \pm 0.1	1.0 \pm 0.2	1.7 \pm 0.4	4.2 \pm 0.3*
Cephalexin	1	80.1 \pm 9.9	102.0 \pm 16.9	7.8 \pm 1.4	3.2 \pm 1.6	8.6 \pm 2.3	19.7 \pm 0.9
	2	55.4 \pm 4.1	69.3 \pm 2.2	5.3 \pm 0.3	1.6 \pm 0.5	5.5 \pm 0.4	13.3 \pm 1.7
	4	40.5 \pm 2.1	55.2 \pm 2.7	2.2 \pm 1.1	0.5 \pm 0.5	3.3 \pm 1.2	7.2 \pm 0.8
Amoxicillin	1	82.4 \pm 7.3	91.7 \pm 2.5	6.9 \pm 0.5	3.5 \pm 0.3	9.7 \pm 0.5	18.3 \pm 1.3
	2	85.0 \pm 6.6	81.4 \pm 8.9	5.4 \pm 0.2	2.7 \pm 0.2	11.1 \pm 1.1	8.6 \pm 1.0
	4	35.8 \pm 5.1	39.0 \pm 4.6	2.6 \pm 0.3	1.0 \pm 0.2	5.9 \pm 0.1	3.6 \pm 0.6

Table 4 Urinary recovery of CFIX and related antibiotics in rats and dogs

Species	Drug	Route	Dose (mg/kg)	n	Recovery (% of dose), Mean \pm S. E.			
					0~3h	3~6h	6~24h	0~24h
Rat	CFIX	p. o.	25	16	41.3 \pm 3.6*		17.9 \pm 2.0	59.3 \pm 4.4
		p. o.	100	10	23.7 \pm 1.1*		10.4 \pm 2.5	34.1 \pm 2.7
		i. v.	100	10	64.5 \pm 2.5	6.0 \pm 1.1	4.0 \pm 0.9	74.5 \pm 2.1
	CCL	p. o.	100	10	39.9 \pm 1.3*		0.5 \pm 0.2	40.4 \pm 1.2
	CEX	p. o.	100	10	73.4 \pm 2.3*		3.9 \pm 0.7	77.3 \pm 2.5
	AMPC	p. o.	100	10	45.6 \pm 2.3*		3.0 \pm 0.4	48.6 \pm 2.3
Dog	CFIX	p. o.	10	5	8.0 \pm 2.1	5.2 \pm 2.0	18.3 \pm 3.2	31.4 \pm 2.5
		p. o.	40	6	6.5 \pm 0.7	6.1 \pm 0.9	10.9 \pm 1.0	23.4 \pm 1.4
		i. v.	40	5	40.1 \pm 2.9	13.0 \pm 1.0	19.2 \pm 1.9	72.3 \pm 4.1
	CCL	p. o.	40	5	24.8 \pm 3.1	15.5 \pm 1.7	2.6 \pm 0.7	42.8 \pm 3.1
	CEX	p. o.	40	5	32.6 \pm 2.9	19.2 \pm 2.1	6.4 \pm 1.0	58.1 \pm 3.2
	AMPC	p. o.	40	5	29.0 \pm 2.2	5.4 \pm 1.0	2.0 \pm 0.4	36.5 \pm 2.9

*: 0~6h

loop 注入後 3 時間までの尿中排泄率は、胃 (1.3%)、小腸上部 (8.2%)、中部 (13.8%)、下部 (0.6%)、大腸 (1.0%) であり、CFIX は主として小腸上部および中部で吸収された。CEX も大部分が小腸上部および中部で吸収されたが、吸収率は CFIX より高く、それぞれ 41.5% および 51.3% が尿中に排泄された。吸収率の最も高い小腸中部に薬剤を注入後、経時的に残存濃度を測定し、消化管からの消失速度を算出した。CFIX の消

失の半減期は 3.7 時間、CEX では 1.6 時間を示し、CFIX の吸収速度は CEX の約 1/2 程度であった。

7. 腸肝循環

ラットに CFIX を 100mg/kg 経口投与後、尿および胆汁を同時に採取した場合、24 時間尿中に 21.5% (胆汁中排泄率: 21.9%)、胆管カニューレを施さないラットで得た尿中排泄率 34.1% より低い値を示した (Table 7)。静脈内投与時においても、胆管カニューレを施行

Table 5 Biliary recovery of CFIX and related antibiotics in rats and dogs

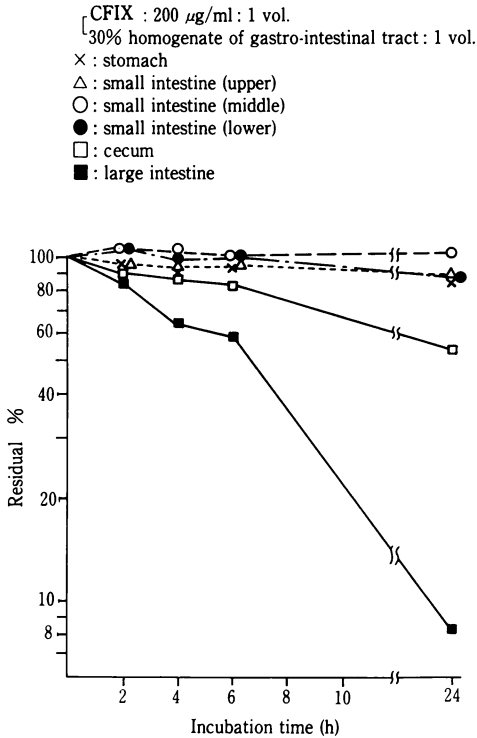
Species	Drug	Route	Dose (mg/kg)	n	Recovery (% of dose), Mean \pm S.E.			
					0~3h	3~6h	6~24h	0~24h
Rat	CFIX	p. o.	100	10	6.3 \pm 1.2	10.0 \pm 2.4	5.5 \pm 0.4	21.9 \pm 2.7
		i. v.	100	10	27.8 \pm 2.1	2.0 \pm 0.3	0.4 \pm 0.1	30.2 \pm 2.3
	CCL	p. o.	100	10	4.5 \pm 0.4	1.0 \pm 0.2	0.5 \pm 0.1	5.9 \pm 0.4
	CEX	p. o.	100	10	4.0 \pm 0.7	5.6 \pm 2.1	3.7 \pm 0.9	13.3 \pm 2.7
	AMPC	p. o.	100	10	3.4 \pm 0.9	0.9 \pm 0.2	0.5 \pm 0.1	4.7 \pm 1.1
Dog	CFIX	p. o.	40	3	—	0.03 \pm 0.01	0.2 \pm 0.1	0.23 \pm 0.13
	CEX	p. o.	40	3	—	0.01 \pm 0.01	0.18 \pm 0.13	0.19 \pm 0.13

Table 6 Recovery of CFIX from gastro-intestinal tract, feces and urine in rats after a single oral dose of 100 mg/kg

Rat ; SD strain, male, n=5

	Recovery % for		
	0~3	0~6	0~24 hrs
Stomach	20.2 \pm 2.74	2.79 \pm 1.87	1.05 \pm 0.64
Small intestine upper	4.41 \pm 0.87	0.90 \pm 0.45	0.14 \pm 0.03
middle	6.11 \pm 1.03	2.23 \pm 0.72	0.32 \pm 0.07
lower	28.1 \pm 2.97	8.68 \pm 3.89	0.54 \pm 0.25
Cecum	14.3 \pm 4.83	52.4 \pm 7.91	14.4 \pm 2.17
Large intestine	0.13 \pm 0.13	1.66 \pm 1.10	5.40 \pm 1.38
Total in gastro-intestinal tract	73.3 \pm 4.07	68.7 \pm 5.06	21.8 \pm 4.18
Feces	—	—	27.3 \pm 6.41
Urine	6.45 \pm 0.63	11.0 \pm 1.87	16.4 \pm 1.50
Total recovery	79.7 \pm 4.38	79.7 \pm 4.26	65.6 \pm 7.17

Fig. 3 Stability of CFIX in contents of gastro-intestinal tract of rat



したラットでの尿中排泄率は、57.6% (胆汁中排泄率：30.2%) となり、カニューレを施さないラットでの尿中回収率74.5%より低率であった。このことは、胆汁中に排泄されたCFIXの一部は再び腸管より吸収されたことを示した。さらに、一組2匹のラットを用い、胆汁を胆管を介して別のラットに導き、胆汁および尿中排泄率を検討した。Fig. 6に示すように、CFIX投与ラットの胆汁中排泄は不明であるが、尿中に23.5%が排泄され、胆汁中に排泄されたCFIXは直接CFIXを投与していないラット消化管内で吸収され、尿に6.0%、胆汁に3.5%が排泄された。ここで得た尿、胆汁排泄率の総計9.5%は、再吸収によることを示した。

CFIXの腸肝循環が、本剤の血清中濃度の持続性に影響を及ぼすものであるかどうかをラットに静脈内投与して検討した結果をFig. 7に示す。胆汁を体外に排泄し、腸肝循環をしないラットでの血清中濃度の半減期は1.3時間で、正常ラットの半減期1.5時間より短くなったが、有意差は認められず、本剤の血清中濃度の持続化には、腸肝循環の寄与は少なかった。

Fig. 4 Absorption sites of CFIX and CEX in rat gastro-intestinal tract (n=5)

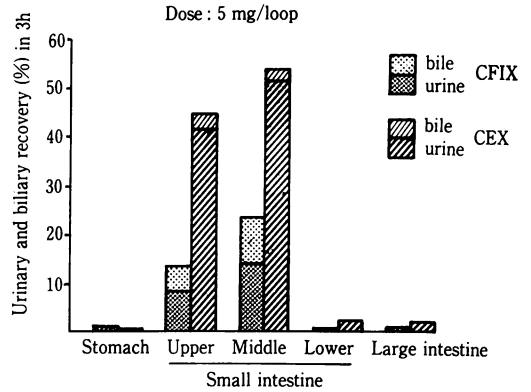
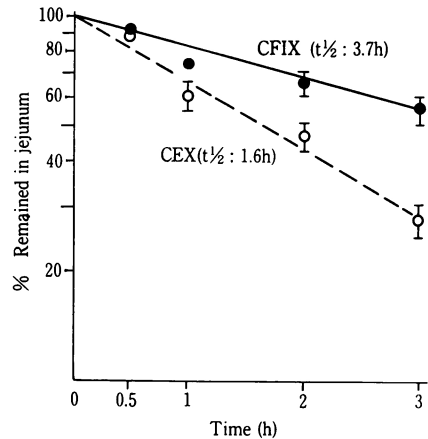


Fig. 5 Elimination of CFIX and CEX in rat jejunum in situ

Jejunum : 10 cm length (n=3)
 CFIX , CEX : 5 mg/jejunum



8. 代謝物の検索

ラットおよびイヌにCFIXを経口投与後の尿、胆汁検体のTLC-bioautogramをFig. 8に示す。いずれの検体にも、CFIX本体を除いて抗菌活性を示す代謝物は認めなかった。ラットに経口投与後の血清、尿、胆汁についてはHPLCも行ったが、薬剤投与前の血清、尿、胆汁のクロマトグラムと投与後のそれを比較すると、生体成分を除き、CFIXのピークのみが検出され、代謝物と推測されるピークは認められなかった (Fig. 9)。

9. 血清タンパク結合率

Table 8 に各種動物の血清タンパクとの結合率を限外濾過法で求めた結果を示す。CFIX のヒト血清タンパクとの結合率は、新鮮血清で70.2~72.0%、コンセーラで62.9~66.1%を示し、CCL:47.0%、CEX:23.7%、AMPC:37.6%より高率であった。また、CFIX の動物血清タンパクとの結合率は対照剤より高く、特にイヌでは92.8%と最も高い結合率を示した。

考 察

Cefixime (CFIX) をラットおよびイヌに経口投与したときの血中濃度の pattern は、CCL、CEX および AMPC とは明らかに相違する。すなわち、対照剤と比

較して、CFIX の血中濃度は極めて持続的で、また、AUC はラットで対照剤の2~5倍、イヌでは4~8倍に達する。一方、経口投与後CFIX の24時間尿中排泄率は、ラットで34.1%、イヌで23.4%で、対照剤より低率である。このように、CFIX は低い吸収率にもかかわらず高い血中濃度を維持し、対照剤と異なる挙動を示した。本剤の血中濃度におけるこのような特徴は、血清蛋白結合率が比較的高率であること、および腎の尿管で再吸収されること⁵⁾などに起因すると考えられる。

ラットおよびイヌにおけるCFIX の血中濃度の投与量相関性は低く、投与量が4倍に増加しても、最高濃度で約1.3倍、AUC では1.7~1.9倍の増加にすぎなかった。また、尿中排泄率は低下したことから、本剤の消化

Table 7 Enterohepatic circulation of CFIX in rats after oral and intravenous administration of 100 mg/kg

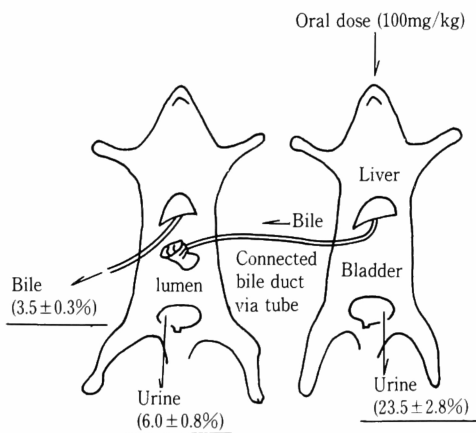
- conventional excretion method -

Route	Bile duct	Recovery in 24 h (% of dose)	
		Urine	Bile
oral	not cannulated	34.1±2.7	
	cannulated	21.5±2.1	21.9±2.7
intravenous	not cannulated	74.5±2.1	
	cannulated	57.6±4.8	30.2±2.3

Mean±S.E. (n=5~10)

Fig. 6 Enterohepatic circulation of CFIX in rats

-connected model method-



(); Recovery, %. Mean±S.E. (n=5)

Fig. 7 Serum levels of CFIX in rats with cannulated bile duct after intravenous injection of 100 mg/kg

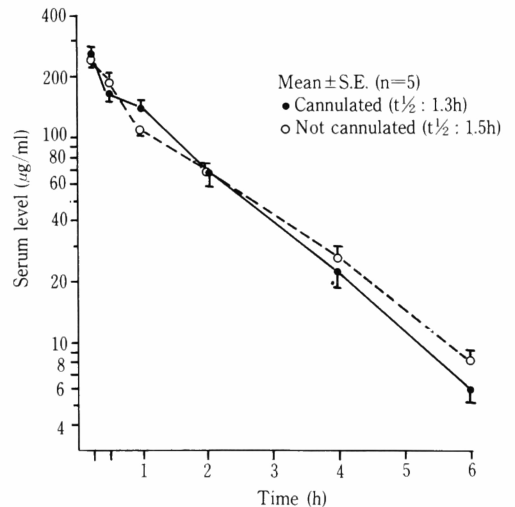
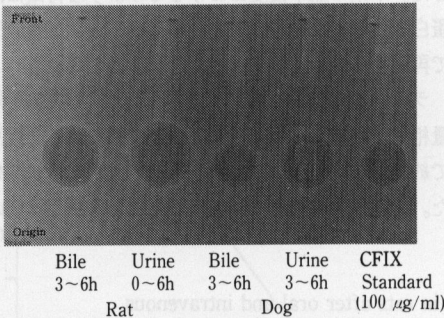


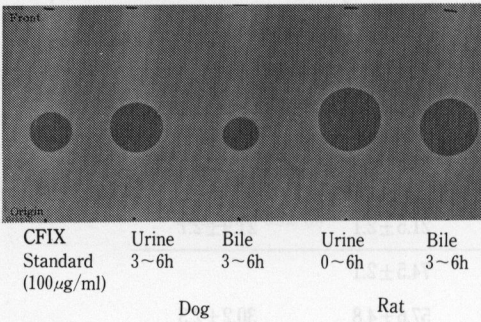
Fig. 8 TLC-bioautograms of urine and bile samples of rats and dogs after oral administration

Dose : Rat : 100mg/kg
 Dog : 40mg/kg
 TLC plate : Silica gel G treated with 4% silicone oil
 Solvent : M/15 phosphate buffer (pH 7.0)

(A) Test organism : *E. coli* ATCC 39188



(B) Test organism : *B. subtilis* ATCC 6633



管吸収には、飽和現象の存在が示唆される。CFIX を経口および静脈内投与後の AUC から求めた吸収率は、ラットで38%、イヌで47%で、CCL および CEX の約 80%⁶⁾ より低い吸収率であった。CFIX は、CEX と同様主として小腸上部（十二指腸）および中部（空腸）から吸収されるが、吸収速度は CEX より緩慢であることが判明した。すなわち、消化管の特定部位よりの緩やかな吸収が、low excretion rate-low availability の一因と考えられる。また、経口投与後、ラットにおける CFIX の組織内分布も特徴的である。すなわち、対照剤は、腎および肝に極めて高濃度に移行するが、その他の組織（肺、心臓および脾臓）における薬剤濃度は比較的低い。これに対して CFIX は、対照剤ほど各組織内濃度間に相違がなく、かつ持続的である。

CFIX のラット胆汁中排泄率は21.9%と最も高い値を示し、腸肝循環が考えられた。胆管カニューレを施行したラットと正常ラットの尿中排泄率を比較すると、後者において、経口投与時約13%、静脈内投与時約17%の排泄率の増加が認められることから、胆汁中に排泄された本剤の一部は、消化管内で再吸収をうけ、他の部分は吸収されず下部消化管に移動するものと考えられる。さらにラットを胆管を介して連結した実験においても、本剤の腸肝循環が明らかになった。血清中濃度の持続化に本剤の腸肝循環が関与するかどうかを、ラットに静脈内投与して調べたが、胆管カニューレを施行したラットでの

Fig. 9 High performance liquid chromatograms of rat serum(A), urine(B) and bile(C) after oral administration of CFIX (100 mg/kg)

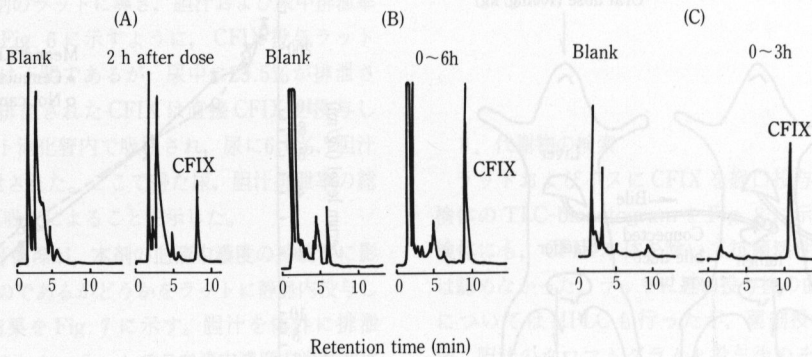


Table 8 Serum protein binding of CFIX and related antibiotics

Drug	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	% bound (Mean \pm S.E., n=3~7)					
		Human		Dog	Rabbit	Rat	Mouse
		Fresh serum	Consera				
CFIX	5	72.0 \pm 2.6	66.1 \pm 3.4	NT	NT	NT	NT
	30	70.2 \pm 0.4	62.9 \pm 1.6	92.8 \pm 0.8	51.9 \pm 2.7	61.1 \pm 3.6	43.6 \pm 3.1
CCL	30	NT	47.0 \pm 1.8	21.7 \pm 2.3	23.1 \pm 2.1	41.0 \pm 2.5	34.2 \pm 4.2
CEX	30	NT	23.7 \pm 1.0	17.8 \pm 4.1	5.7 \pm 1.0	16.5 \pm 1.4	4.8 \pm 0.5
AMPC	30	NT	37.6 \pm 4.4	33.6 \pm 0.9	20.1 \pm 3.3	18.1 \pm 3.9	15.2 \pm 3.0

NT: Not tested

血清中濃度は正常ラットと大差なく、腸肝循環の寄与は少ないものと考えられる。一方、イヌでは CEX とともに胆汁中にはわずかに 0.2% が排泄されたにすぎなかった。

CFIX は静脈内投与時に 70% 以上の高い排泄率を示し、また経口投与時において、bioautography および HPLC で血清、尿、胆汁中には代謝物は認められないことから、吸収された CFIX は生体内で安定であることが判明した。しかし、本剤は、ラット盲腸および大腸では容易に失活し、経口投与後の未吸収の CFIX および胆汁より排泄されて再吸収をうけない部分は下部消化管で分解され、一部は糞中に排泄される。

ヒトに CFIX を経口投与した時の最高血中濃度は低い、実験動物の場合と同様、極めて持続的であることが認められている⁷⁾。ヒトでの血中濃度の推移に関し、CFIX のように低い血中濃度で持続性を示す薬剤と、対照剤にみられる比較的高い血中濃度で消失の速い薬剤⁸⁾で、何れの血中濃度パターンが臨床的に有効に作用するかは重要な問題である。この点を予測する一つ的手段として、CFIX のヒトにおける血中濃度に simulate した *in vitro* kinetic model での殺菌活性を検討した結果、CFIX は対照剤にくらべすぐれた殺菌性を示した⁹⁾。このような事実から、CFIX の薬動学的性状は、その抗菌活性とともに本剤の臨床的有用性を示唆するものと考えられる。

文 献

1) KAMIMURA, T.; H. KOJO, Y. MATSUMOTO, Y. MINE,

S. GOTO & S. KUWAHARA: *In vitro* and *in vivo* antibacterial properties of FK027, a new orally active cephem antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 25: 98~104, 1984

2) FOGLESONG, M. A.; J. W. LAMB & J. V. DIETZ: Stability and blood level determinations of cefaclor, a new oral cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 13: 49~52, 1978

3) WAGNER, J. G.: *Fundamentals of clinical pharmacokinetics.* Drug intelligence publications, Hamilton, Illinois, 74~90, 1975

4) METZLER, C. M.: *A user manual of NONLIN Tech. Rep. 7292/69/7292/005,* Upjohn Co., Kalamazoo M. I., 1969

5) SAKAMOTO, H.; T. HIROSE, S. NAKAMOTO & Y. MINE: Mechanism of renal excretion of FK027 in dogs and rabbits. *J. Antibiotics* 38: 1088~1095, 1985

6) 吉田 正, 木村靖雄, 中清水弘, 土肥正善, 羽野義博, 大平 龍: Cefaclor の動物における吸収・排泄・代謝, *Chemother.* 27 (S-7): 105~115, 1979

7) NAKASHIMA, M.; K. UENO: Pharmacokinetics and safety of FK027 in healthy volunteers. Program and abstracts of 23rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p130, 1983

8) O'CALLAGHAN, C. H.: Description and classification of the newer cephalosporins and their relationships with the established compounds. *J. Antimicrob. Chemother.* 5: 635~671, 1979

9) 上村利明, 俵 修一, 坂本 博, 広瀬俊治, 渡辺裕二, 峯 靖弘, 五島瑛智子, 西田 実, 桑原章吾: 新しい経口セファロsporin, Cefixime (CFIX) の *in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 33(S-6): 109~122, 1985

PHARMACOKINETICS OF CEFIXIME, A NEW ORAL CEPHALOSPORIN,
IN EXPERIMENTAL ANIMALS

HIROSHI SAKAMOTO, TOSHIHARU HIROSE and YASUHIRO MINE

Central Research Laboratories, Fijisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

SACHIKO GOTO, MINORU NISHIDA and SHOGO KUWAHARA

Department of Microbiology, Toho University, School of Medicine

The pharmacokinetics of cefixime (CFIX), a new oral cephalosporin, were investigated in rats and dogs and compared with those of cefaclor, cephalixin and amoxicillin. Upon oral administration to either rats or dogs, CFIX produced higher and more sustained serum levels than the reference drugs. The biological half-life of CFIX was 2.29h in rats and 6.93h in dogs. Although the concentrations of CFIX in rat kidney, liver and spleen were lower than those of cephalixin and amoxicillin, they were sustained similarly to the serum levels. The 24-hour urinary and biliary recovery rates of CFIX in rats after oral dosing with 100mg/kg were 34.1 and 21.9%, respectively. The urinary excretion of CFIX was significantly lower than that of the reference drugs, however the biliary excretion was higher. In dogs, 23.4 and 0.2% of the given dose of 40mg/kg of CFIX was excreted in the 24-hour urine and bile, respectively.

Bioavailability of CFIX after oral dosing was 38% in rats and 47% in dogs, as calculated from intravenous data. CFIX, as well as cephalixin, was mainly absorbed from the upper and middle parts of the small intestine in rats, but the absorption rate of CFIX was slower than that of cephalixin. The unabsorbed CFIX was inactivated partially in the cecum and large intestine, and 27.3% of the oral dose was excreted in the 24-hour feces.

Entero-hepatic circulation of CFIX was observed in rats after both oral and intravenous dosing, however, the circulation process contributed little to the serum levels. The serum, urine and bile samples were examined by bioautography and high performance liquid chromatography. CFIX was found to be metabolically stable. Binding of CFIX to serum protein in all species was the highest of the test drugs : 63% for human, 93% for dog, 61% for rat serum.