

## Cefuroxime axetil (CXM-AX) のラットおよび イスにおける吸収・分布・代謝および排泄

武田 憲三・達 彦二・福田 一郎・長岐為一郎  
森田 健・渡辺 芳江・年光 芳信・木南 純二  
萬宝 国久・沖山 雅彦・奥村 和夫

新日本実業株式会社東京研究所

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) をラットおよびイスに 20 mg/kg 経口投与し, Cefuroxime (CXM) の吸収, 分布, 代謝および排泄について検討し, 以下の結果を得た。

1. CXM-AX を経口投与した時の最高血中濃度はラットでは 30 分後に 5.52  $\mu\text{g/ml}$ , イスでは 1 時間後に 10.09  $\mu\text{g/ml}$  に達し, 血中消失半減期はそれぞれ 70.2 分, 73.8 分であった。
2. ラットにおける最高血中濃度を他剤と比較検討した結果, Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL) と同等であったが Cefatrizine (CFT) よりは低かった。またイスにおいては CEX の約半分であった。
3. 臓器内分布は腎臓において最も高く, 次いで肝臓であった。肺臓, 心臓および脾臓への移行は低かった。
4. 0~24 時間の尿中排泄率はラットで 30.3%, イスで 29.4% で大部分が 6 時間以内に排泄された。また, ラットの胆汁中排泄率は 0~24 時間で 1.60% であった。
5. ラットに 21 日間連続投与した結果, 血中および臓器内濃度, 尿中排泄率とも初回投与時と差がなく蓄積性は認められなかった。
6. 雌雄ラットに CXM-AX を投与した結果, 最高血中濃度, 血中半減期, AUC および尿中排泄率ともほぼ一致し, 性差は認められなかった。
7. 絶食および非絶食のラットに CXM-AX を投与した結果, 最高血中濃度, 血中半減期, AUC および尿中排泄率ともほぼ一致し, 食餌による体内動態への影響は認められなかった。
8. 活性代謝物をバイオオートグラフィーで検索した結果, 血清あるいは血漿および尿中には CXM 以外認められなかった。
9. CXM の血清タンパク結合率は *in vitro* においてはマウス, ラット, ウサギ, イスおよびヒトでそれぞれ 17.1, 37.1, 42.9, 19.6 および 35.0% で, また, CXM-AX 投与後のラット血清を用いた *in vivo* タンパク結合率は 31.9~40.4% を示し, *in vitro* の結果と一致した。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社において開発された Cefuroxime (CXM) のアセトキシエチルエステル誘導体のプロドラックである (Fig. 1)。

CXM-AX それ自体はほとんど抗菌作用を持たないが, 経口投与された CXM-AX は腸管のエステラーゼにより加水分解され, 速やかに CXM として吸収され抗菌作用を発揮する<sup>1)</sup>。

今回我々は, ラットおよびイスを用いて CXM-AX を経口投与した時の CXM の吸収, 分布, 代謝および排泄を検討したので報告する。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 使用薬剤

CXM-AX (Glaxo 社) ならびに対照薬剤として Ce-

phalexin (CEX, Glaxo 社), Cefaclor (CCL, 塩野義製薬) および Cefatrizine (CFT, 萬有製薬) を, さらに CXM-AX の bioassay にはスタンダードとして CXM (Glaxo 社), HPLC の内部標準物質として Cefazolin (CEZ, 藤沢薬品工業) を用いた。

#### 2. 実験動物

動物は SD 系雌雄ラット (静岡県実験動物農業協同組合, 6~9 週齢) および雄性ビーグル犬 (日本医科学および富士アニマルファーム, 8~10 箇月齢) を使用した。

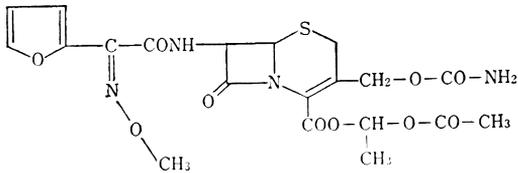
#### 3. 投与方法および投与量

各薬剤投与量は遊離酸含量 (力価) で表示した。

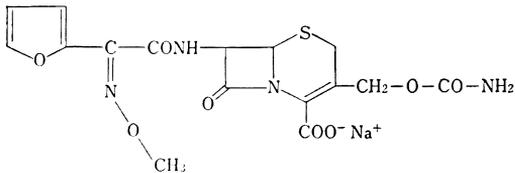
各薬剤は 1% (w/v) カルボキシメチルセルロースナト

Fig. 1 Chemical structures of CXM-AX and CXM

CXM-AX



CXM



リウム (CMC) に均一に懸濁し、ラットにおいては一夜絶食下で経口ゾンデを用いて 20 mg/5 ml/kg 胃内強制投与した。しかし連続投与試験では絶食しなかった。

イスにおいては一夜絶食下で、ネラトンカテーテルを用いて 20 mg, 40 mg または 80 mg/ml/kg 胃内強制投与し、直後、水 10 ml を与えた。

#### 4. 濃度測定

CXM-AX は経口投与後腸管のエステラーゼにより加水分解され、CXM として吸収されるため、CXM-AX 投与後の生体試料中濃度はすべて CXM の濃度として測定した。

##### (1) Bioassay 法

生体試料中の抗生物質濃度の測定は、各薬剤ともに *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を試験菌とし、ポリペプトン 5 g, 肉エキス 3 g, クエン酸ナトリウム 10 g, アガー 15 g および蒸留水 1,000 ml の組成よりなる試験培地で薄層ディスク法により行なった。血中の薬剤濃度は同一動物種の血漿あるいは血清で、また臓器、尿および胆汁は 0.05 M リン酸塩緩衝液 (PB, pH 6.0) で作成した検量線を用いて算出した。

##### (2) HPLC 法<sup>2)</sup>

血清は CEZ (内部標準物質) を含む 0.56 N 過塩素酸溶液で除タンパクした上清を、尿および胆汁は適宜希釈しそれぞれ試料とした。CXM 濃度の測定は、日立高速液体クロマトグラフ (635 A 型) を用い、Lichrosorb RP-18 を分析カラムとして 280 nm で検出した。

#### 5. 生体試料の採取および調製

##### (1) 血清あるいは血漿

ラットでは下肢大動脈より採血後、遠心分離して血清を、イスでは前腕頭静脈よりヘパリン処理した注射器

にて採血し、遠心分離して血漿をそれぞれ得た。

##### (2) 尿および胆汁

動物を個別に代謝ケージに入れ、ラットでは 0~6, 6~24 時間の自然排泄尿を、イスではさらにカテーテル尿を合わせて採取した。

ラットの胆汁は、エーテル麻醉下で総胆管にポリエチレンチューブを挿入し、0~3, 3~6, 6~24 時間内に排泄する胆汁を採取した。

尿および胆汁は PB (pH 6.0) で適宜希釈し定量に供した。

##### (3) 臓器内濃度測定用試料

放血致死させたラットより肝臓、腎臓、肺臓、脾臓および心臓をそれぞれ摘出した。各臓器は蒸留水で洗浄し、ろ紙上で余分な水分を除いた後、秤量して 2~3 倍量の PB (pH 6.0) を加え、氷冷下にてホモジネートし、3,000 rpm 10 分間遠心分離後、得られた上清を試料とした。

#### 6. 血中および尿中活性代謝物の検索

ラットおよびイスの血清または血漿および尿についてバイオオートグラフィーにより、代謝物の検索を行なった。試験菌は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 とし、試験培地には bioassay 法で用いた培地を pH 7.0 に調製して用いた。TLC プレートは Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck 社) を用い、展開溶媒はクロロホルム・メタノール:ギ酸=90:16:4 およびアセトン:酢酸エチル:水=4:2:1 を用いた。

#### 7. 血清タンパク結合率

各種動物における CXM, CEX, CCL および CFT の血清タンパク結合率を遠心限外ろ過法により測定した。

PB (pH 7.0) で 500 μg/ml に調製した薬剤溶液 1 容に血清 9 容を加え、37°C 1 時間インキュベートした後、セントリフロー CF-25 (アミコン) を用い、1,000 × g で 30 分間遠心限外ろ過した。血清の代わりに PB (pH 7.0) を加えた溶液を対照として用い、得られた限外ろ液を bioassay 法により定量し、結合率を求めた。

さらに CXM-AX をラットに経口投与後、経時的に採血して得た血清を用い、同様に遠心限外ろ過を行ない得られたろ液およびろ過前の血清中の薬剤濃度を測定し、*in vivo* におけるタンパク結合率も算出した。

## II. 実験結果

### 1. Bioassay 法と HPLC 法との相関

ラット血清中および尿中 CXM 濃度に関する bioassay 法と HPLC 法の相関性を Fig. 2 に示した。最小二乗法で求めた相関係数は、血清中濃度では 0.956 で、尿中濃度では 0.996 で bioassay 値と HPLC 値は相関性が認められた。以下、bioassay の成績について報

Fig. 2 Correlation between serum and urinary concentration in rats by bioassay method and HPLC method

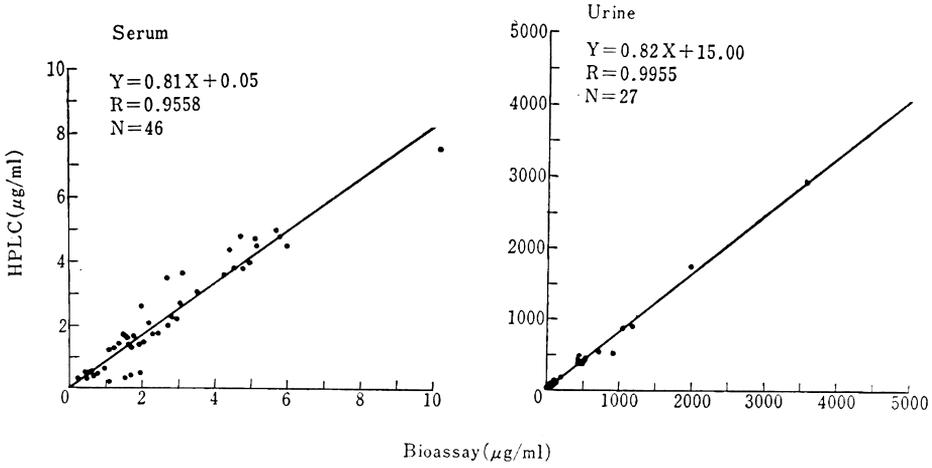


Table 1 Serum and tissue levels of antibiotics after single oral administration of CXM-AX, CEX, CCL and CFT of 20mg/kg in rats (n=6)

Antibiotic	Serum or tissue	Antibiotic concentration ( $\mu\text{g/ml}$ or g)						
		0.125 hr	0.25 hr	0.5 hr	1.0 hr	1.5 hr	2.0 hr	4.0 hr
CXM-AX	Serum	2.42±0.56*	5.30±0.35	5.52±0.57	4.41±0.29	4.00±0.31	1.93±0.33	0.75±0.28
	Liver	N.T.	13.78±1.49	14.49±2.08	11.63±1.65	N.T.	3.25±0.63	<0.60
	Kidney	N.T.	12.49±0.82	15.23±1.78	12.01±0.78	N.T.	4.68±1.20	≤2.13
	Lung	N.T.	≤0.75	≤0.75	≤0.63	N.T.	N.T.	N.T.
	Spleen	N.T.	<0.80	<0.80	<0.80	N.T.	N.T.	N.T.
	Heart	N.T.	≤0.63	<0.60	<0.60	N.T.	N.T.	N.T.
CEX	Serum	1.65±0.23	4.59±0.46	6.64±0.39	6.80±1.21	5.60±0.58	3.59±0.43	2.30±0.34
	Liver	N.T.	14.77±3.64	26.24±4.66	23.89±4.35	N.T.	17.95±2.42	7.03±2.06
	Kidney	N.T.	15.55±5.70	32.95±5.78	35.20±3.54	N.T.	27.12±4.01	12.46±5.12
	Lung	N.T.	<2.34	<2.34	<2.34	N.T.	<2.34	N.T.
	Spleen	N.T.	<3.12	<3.12	<3.12	N.T.	N.T.	N.T.
	Heart	N.T.	<2.34	<2.34	<2.34	N.T.	N.T.	N.T.
CCL	Serum	≤0.81	2.42±0.18	3.46±0.31	6.27±2.45	2.54±0.15	1.68±0.19	0.46±0.03
	Liver	N.T.	3.82±0.31	3.62±0.71	4.33±0.65	N.T.	3.28±0.24	1.49±0.30
	Kidney	N.T.	20.24±0.84	23.23±1.68	27.95±1.64	N.T.	16.76±1.41	5.71±0.59
	Lung	N.T.	0.42±0.04	0.80±0.20	0.62±0.08	N.T.	0.53±0.10	<0.30
	Spleen	N.T.	≤0.42	≤0.44	≤0.65	N.T.	<0.40	N.T.
	Heart	N.T.	<0.30	≤0.38	≤0.31	N.T.	≤0.36	N.T.
CFT	Serum	4.54±1.06	11.64±1.34	34.70±2.51	33.99±3.04	36.81±2.52	32.17±1.18	11.94±0.73
	Liver	N.T.	7.11±0.90	16.45±2.36	22.37±1.99	N.T.	16.73±0.93	9.25±0.41
	Kidney	N.T.	12.36±1.66	28.90±3.23	50.09±3.18	N.T.	38.92±3.08	24.61±1.22
	Lung	N.T.	1.62±0.24	3.32±0.23	4.65±0.32	N.T.	3.27±0.24	2.01±0.13
	Spleen	N.T.	0.89±0.11	1.66±0.17	2.51±0.15	N.T.	1.71±0.11	0.89±0.10
	Heart	N.T.	0.89±0.12	1.97±0.16	2.67±0.06	N.T.	1.59±0.06	0.97±0.04

\* Mean±S.E. N.T. : Not tested

Table 2 Pharmacokinetic parameters and tissue distribution after single oral administration of CXM-AX, CEX, CCL and CFT of 20 mg/kg in rats (n=6)

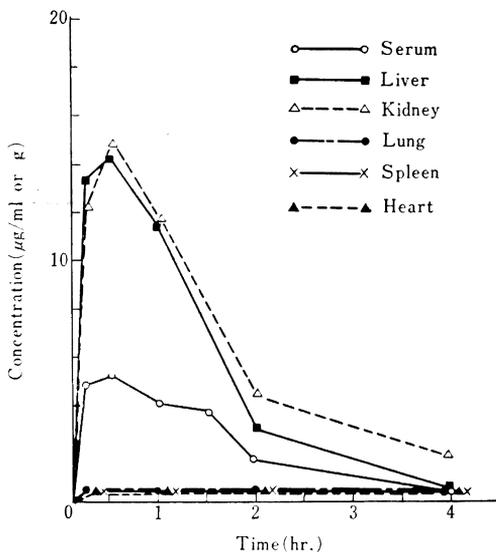
Antibiotic	T <sub>max</sub> (min)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T1/2 (min)	AUC (μg·hr/ml)	Tissue distribution
CXM-AX	30	5.52	70.2	12.5	Kidney>Liver>Serum>Lung, Heart, Spleen
CEX	60	6.80	117.8	22.4	Kidney>Liver>Serum>Lung, Heart, Spleen
CCL	60	6.27	61.8	9.5	Kidney>Liver≥Serum>Lung>Heart, Spleen
CFT	90	36.81	89.8	141.4	Kidney>Serum>Liver>Lung>Heart>Spleen

Table 3 Plasma levels of antibiotics after single oral administration of CXM-AX and CEX of 20 mg/kg in dogs (n=6)

Antibiotic	Antibiotic concentration (μg/ml)							
	0.5hr	1.0hr	1.5hr	2.0hr	3.0hr	4.0hr	6.0hr	8.0hr
CXM-AX	7.41±1.58*	10.09±1.41	9.42±0.98	8.09±0.50	5.44±0.79	3.12±0.58	1.07±0.16	0.32±0.07
CEX	12.19±1.05	20.01±2.13	24.73±2.16	23.35±2.33	21.99±2.19	13.80±1.08	8.52±0.76	4.83±0.64

\* Mean±S.E.

Fig. 3 Serum and tissue levels of CXM after single oral administration of CXM-AX of 20 mg/kg in rats (n=6)



告する。

## 2. 血中および臓器内濃度の推移

### (1) ラット

ラットに各薬剤を 20 mg/kg 経口投与したときの血清中および臓器内濃度を Table 1 および Fig. 3 に、薬動学的パラメータを Table 2 に示した。CXM-AX、

Table 4 Pharmacokinetic parameters after single oral administration of CXM-AX and CEX of 20 mg/kg in dogs (n=6)

Antibiotic	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T1/2 (min)	AUC (μg·hr/ml)
CXM-AX	1.0	10.09	73.8	32.68
CEX	1.5	24.73	151.8	128.17

CEX, CCL および CFT 投与における最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) は、それぞれ 5.52, 6.80, 6.27 および 36.81 μg/ml で、その到達時間はそれぞれ投与後 30, 60, 60 および 90 分で CXM-AX は対照薬剤中最も速く最高血中濃度に達した。CXM-AX, CEX, CCL および CFT の投与後の血中半減期 (T1/2) は、それぞれ 70.2, 117.8, 61.8 および 89.8 分で、血中濃度曲線下面積 (AUC) はそれぞれ 12.5, 22.4, 9.5 および 141.4 μg·hr/ml であった。

CXM-AX 投与時の各臓器内 CXM 濃度は、投与後 30 分～1 時間で最高値を示し、腎臓>肝臓>血清>肺臓、心臓、脾臓の順に高かった。

### (2) イヌ

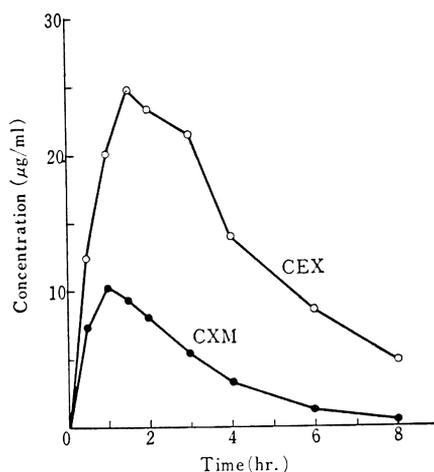
イヌに CXM-AX および CEX をクロスオーバー法により 20 mg/kg 経口投与したときの血中濃度を Table 3 および Fig. 4 に、薬動学的パラメータを Table 4 に示した。CXM-AX は投与後 1 時間で最高血中濃度 10.09 μg/ml に、CEX は投与後 1.5 時間で 24.73 μg/ml

Table 5 Urinary excretion of antibiotics after single oral administration of CXM-AX, CEX, CCL and CFT of 20mg/kg in rats and dogs (n=6)

Animal	Antibiotic	Excretion				
		0 ~ 6 (hr)		6 ~ 24 (hr)		0 ~ 24 (hr)
		Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rate (%)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rate (%)	Rate (%)
Rat	CXM-AX	465.6 $\pm$ 55.9*	29.5 $\pm$ 0.8	3.7 $\pm$ 1.1	0.8 $\pm$ 0.3	30.3 $\pm$ 0.7
	CEX	2,410.5 $\pm$ 229.8	73.7 $\pm$ 5.7	20.2 $\pm$ 7.3	5.7 $\pm$ 2.2	79.3 $\pm$ 4.2
	CCL	894.4 $\pm$ 98.5	38.8 $\pm$ 2.5	<0.24	N.D.	38.8 $\pm$ 2.5
	CFT	1,105.0 $\pm$ 264.4	40.2 $\pm$ 2.3	1.9 $\pm$ 0.7	0.6 $\pm$ 0.2	40.8 $\pm$ 2.2
Dog	CXM-AX	1,911.0 $\pm$ 349.5	24.3 $\pm$ 3.6	90.0 $\pm$ 33.9	5.1 $\pm$ 2.0	29.4 $\pm$ 2.0
	CEX	3,279.0 $\pm$ 536.5	48.2 $\pm$ 3.4	48.2 $\pm$ 3.4	11.8 $\pm$ 2.4	60.0 $\pm$ 3.1

\* Mean $\pm$ S.E. N.D.: Not detected

Fig. 4 Plasma levels of antibiotics after single oral administration of CXM-AX and CEX of 20 mg/kg in dogs (n=6)



mlに達した。CXM-AX および CEX の血中半減期はそれぞれ 73.8, 151.8 分, AUC はそれぞれ 32.68, 128.17  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  で, CXM-AX は CEX に比べ, 血中半減期は約 1/2, AUC は約 1/4 を示した。

### 3. 尿中および胆汁中排泄

#### (1) ラット

ラットに CXM-AX および 対照薬剤をそれぞれ 20 mg/kg 経口投与したときの尿中排泄を Table 5 に示した。CXM-AX, CEX, CCL および CFT の 0~24 時間における尿中排泄率は, それぞれ 30.3, 79.3, 38.8 および 40.8% を示し, 各薬剤とも 6 時間以内に大部分が排泄された。

ラットに CXM-AX を 20 mg/kg 経口投与したときの胆汁中排泄を Table 6 に示した。胆汁中排泄率は 0~3 時間で 1.10%, 3~6 時間で 0.21%, 6~24 時間で

Table 6 Biliary excretion of CXM after single oral administration of CXM-AX of 20mg/kg in rats (n=14)

Time (hr)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Excretion rate (%)
0 ~ 3	20.83 $\pm$ 4.56*	1.10 $\pm$ 0.25
3 ~ 6	5.10 $\pm$ 0.56	0.21 $\pm$ 0.03
6 ~ 24	2.08 $\pm$ 0.38	0.28 $\pm$ 0.05
0 ~ 24	—	1.60 $\pm$ 0.27

\* Mean $\pm$ S.E.

Table 7 Pharmacokinetic parameters after single oral administration of CXM-AX of 20, 40 and 80mg/kg in dogs (n=4)

Dose (mg/kg)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	T <sub>1/2</sub> (min)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )
20	1.0	11.30	73.7	32.04
40	1.5	13.13	74.0	58.59
80	3.0	18.62	88.9	86.12

0.28% を示し, 0~24 時間における総排泄率は 1.60% であった。

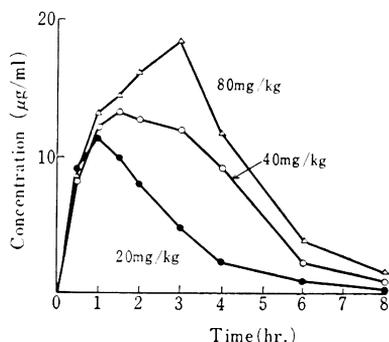
#### (2) イヌ

イヌに CXM-AX および CEX をクロスオーバー法によりそれぞれ 20 mg/kg 経口投与したときの尿中排泄を Table 5 に示した。CXM-AX 投与後の尿中排泄率は 0~6 時間で 24.3%, 0~24 時間で 29.4% であったが, CEX の尿中排泄率は CXM-AX の約 2 倍を示し, 0~6 時間で 48.2%, 0~24 時間で 60.0% であった。

#### 4. イヌにおける投与量による用量相関

イヌに CXM-AX を 20, 40 または 80 mg/kg を経口投与した時の血中濃度を Fig. 5 に, 薬動学的パラメーターを Table 7 に示した。CXM-AX を 20, 40 およ

Fig. 5 Plasma levels of CXM after single oral administration of CXM-AX of 20, 40 and 80 mg/kg in dogs (n=4)



び 80 mg/kg 経口投与した時の最高血中濃度およびその到達時間は、それぞれ 11.30 µg/ml (1 時間), 13.13 µg/ml (1.5 時間) および 18.62 µg/ml (3 時間) であっ

た。また血中半減期は 73.7, 74.0 および 88.9 分であり, AUC は 32.04, 58.59 および 86.12 µg·hr/ml であった。投与量が増量するに従って最高血中濃度の上昇, 最高血中濃度到達時間の遅延ならびに AUC の増大, 血中半減期の延長が認められた。

20, 40 および 80 mg/kg 投与における尿中排泄率を Table 8 に示した。各投与量における 0~24 時間の尿中排泄率はそれぞれ 27.6, 28.4 および 20.9% で 80 mg/kg 投与でやや低値を示した。

#### 5. 雌雄ラットにおける体内動態

CXM-AX 投与における CXM の体内動態の性差を検討するために雌雄ラットに CXM-AX を 20 mg/kg 経口投与したときの血中, 臓器内濃度を Table 9 に, 尿中排泄を Table 10 に示した。雄および雌の最高血中濃度は 5.52 および 5.93 µg/ml で, 雄は投与 30 分後, 雌は投与 15 分後に最高となった。血中半減期は雄, 雌それぞれ 70.2 および 65.9 分で, AUC はそれぞれ 12.5 および 11.8 µg·hr/ml であった。臓器内濃度は雌雄とも腎

Table 8 Urinary excretion of CXM after single oral administration of CXM-AX of 20, 40 and 80mg/kg in dogs (n=4)

Dose (mg/kg)	Excretion				
	0 ~ 6 (hr)		6 ~ 24 (hr)		0 ~ 24 (hr)
	Levels (mg/ml)	Rate (%)	Levels (mg/ml)	Rate (%)	Rate (%)
20	1.477±0.338*	20.8±4.5	0.120±0.044	6.9±2.7	27.6±2.6
40	4.100±1.290	22.5±3.0	0.170±0.047	6.0±1.2	28.4±1.9
80	5.581±1.570	16.9±2.9	0.240±0.061	4.0±0.7	20.9±3.6

\* Mean ± S.E.

Table 9 Serum and tissue levels of CXM after single oral administration of CXM-AX of 20mg/kg in male and female rats (n=6)

Sex	Serum or tissue	Antibiotic concentration (µg/ml or g)						
		0.125hr	0.25hr	0.5hr	1.0hr	1.5hr	2.0hr	4.0hr
Male	Serum	2.42±0.56*	5.30±0.35	5.52±0.57	4.41±0.29	4.00±0.31	1.93±0.33	0.75±0.28
	Liver	N.T.	13.78±1.49	14.49±2.08	11.63±1.65	N.T.	3.25±0.63	<0.60
	Kidney	N.T.	12.49±0.82	15.23±1.78	12.01±0.78	N.T.	4.68±1.20	≤2.13
	Lung	N.T.	≤0.75	≤0.75	≤0.63	N.T.	N.T.	N.T.
	Spleen	N.T.	<0.80	<0.80	<0.80	N.T.	N.T.	N.T.
	Heart	N.T.	≤0.63	<0.60	<0.60	N.T.	N.T.	N.T.
Female	Serum	3.30±0.25	5.93±1.10	5.54±0.85	4.89±0.68	2.85±0.29	1.97±0.18	0.65±0.37
	Liver	N.T.	15.45±2.87	15.57±2.68	10.52±0.70	N.T.	3.25±1.05	0.87±0.27
	Kidney	N.T.	15.62±3.98	17.62±2.97	13.04±0.92	N.T.	5.11±0.86	1.19±0.42
	Lung	N.T.	0.82±0.09	0.96±0.15	0.79±0.10	N.T.	0.64±0.04	N.T.
	Spleen	N.T.	<0.80	<0.80	≤1.36	N.T.	N.T.	N.T.
	Heart	N.T.	<0.80	≤0.75	≤0.66	N.T.	N.T.	N.T.

\* Mean ± S.E.

N.T.: Not tested

Table 10 Urinary excretion of CXM after single oral administration of CXM AX of 20mg/kg in male and female rats (n=6)

Sex	Excretion				
	0 ~ 6 (hr)		6 ~ 24 (hr)		0 ~ 24 (hr)
	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rate (%)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rate (%)	Rate (%)
Male	657.3 $\pm$ 81.5*	25.8 $\pm$ 2.3	4.0 $\pm$ 0.7	0.6 $\pm$ 0.1	26.5 $\pm$ 2.3
Female	595.3 $\pm$ 66.7	25.9 $\pm$ 1.9	4.6 $\pm$ 1.8	1.0 $\pm$ 0.4	27.0 $\pm$ 1.9

\* Mean $\pm$ S.E.

Table 11 Serum and tissue levels of CXM after single oral administration of CXM AX of 20mg/kg in fasting and non fasting state rats (n=6)

State	Serum or tissue	Antibiotic concentration ( $\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g}$ )						
		0.125hr	0.25hr	0.5hr	1.0hr	1.5hr	2.0hr	4.0hr
Fasting	Serum	1.81 $\pm$ 0.31*	4.16 $\pm$ 1.30	4.99 $\pm$ 0.37	3.66 $\pm$ 0.58	1.88 $\pm$ 0.24	1.60 $\pm$ 0.28	$\leq$ 0.55
	Liver	N.T.	6.52 $\pm$ 0.88	6.63 $\pm$ 0.52	5.11 $\pm$ 0.79	N.T.	2.91 $\pm$ 0.46	$\leq$ 1.29
	Kidney	N.T.	9.54 $\pm$ 3.47	14.28 $\pm$ 0.92	12.23 $\pm$ 1.77	N.T.	5.72 $\pm$ 1.15	$\leq$ 1.71
	Lung	N.T.	$\leq$ 0.94	$\leq$ 0.61	$\leq$ 0.69	N.T.	<0.60	N.T.
	Spleen	N.T.	<0.80	<0.80	<0.80	N.T.	N.T.	N.T.
	Heart	N.T.	$\leq$ 0.61	$\leq$ 0.73	<0.60	N.T.	N.T.	N.T.
Non fasting	Serum	$\leq$ 1.89	3.75 $\pm$ 0.55	5.46 $\pm$ 1.07	4.72 $\pm$ 0.39	2.15 $\pm$ 0.23	1.55 $\pm$ 0.15	0.90 $\pm$ 0.23
	Liver	N.T.	7.09 $\pm$ 1.15	10.77 $\pm$ 0.96	9.46 $\pm$ 0.37	N.T.	7.34 $\pm$ 0.67	$\leq$ 2.50
	Kidney	N.T.	7.43 $\pm$ 1.82	16.21 $\pm$ 2.09	16.55 $\pm$ 1.15	N.T.	5.24 $\pm$ 0.41	1.26 $\pm$ 0.07
	Lung	N.T.	$\leq$ 0.77	$\leq$ 0.72	1.01 $\pm$ 0.10	N.T.	<0.60	N.T.
	Spleen	N.T.	<0.80	<0.80	<0.80	N.T.	N.T.	N.T.
	Heart	N.T.	<0.60	$\leq$ 0.64	$\leq$ 0.62	N.T.	N.T.	N.T.

\* Mean $\pm$ S.E. N.T.: Not tested

Table 12 Urinary excretion of CXM after single oral administration of CXM AX of 20mg/kg in fasting and non fasting state rats (n=6)

State	Excretion				
	0 ~ 6 (hr)		6 ~ 24 (hr)		0 ~ 24 (hr)
	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rate (%)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rate (%)	Rate (%)
Fasting	1,354.7 $\pm$ 527.3*	30.0 $\pm$ 3.0	9.7 $\pm$ 4.2	3.0 $\pm$ 1.4	33.0 $\pm$ 4.0
Non-fasting	502.5 $\pm$ 43.4	26.9 $\pm$ 1.6	18.9 $\pm$ 6.6	3.4 $\pm$ 1.2	30.3 $\pm$ 0.8

\* Mean $\pm$ S.E.

臓>肝臓>血清>肺臓、心臓、脾臓の順に高く、また、0~24時間の尿中排泄率は雄で26.5%、雌で27.0%を示し、性差は認められなかった。

#### 6. 食餌の影響

食餌の影響を検討するために絶食させたラットと非絶食のラットにCXM-AXを20mg/kg経口投与した時の血中、臓器内濃度をTable 11に、尿中排泄をTable 12に示した。絶食群および非絶食群の最高血中濃

度はともに投与30分後で、4.99および5.46 $\mu\text{g/ml}$ に達した。血中半減期は絶食群、非絶食群それぞれ66.9および79.4分で、AUCはそれぞれ10.9および12.7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。臓器内濃度は両群とも腎臓>肝臓>血清>肺臓、心臓、脾臓の順に高く、また0~24時間の尿中排泄率は絶食群で33.0%、非絶食群で30.3%を示し、両群間に差を認めなかった。

#### 7. 連続投与試験

Table 13 Serum and tissue levels of CXM after oral consecutive administration of CXM-AX in rats (20mg/kg/day, n=6)

No. of administration	Serum or tissue	Antibiotic concentration ( $\mu\text{g/ml}$ or $\text{g}$ )				
		0.25hr	0.5hr	1.0hr	2.0hr	4.0hr
1st	Serum	3.75 $\pm$ 0.55*	5.46 $\pm$ 1.07	4.72 $\pm$ 0.39	1.55 $\pm$ 0.15	0.90 $\pm$ 0.23
	Liver	7.09 $\pm$ 1.15	10.77 $\pm$ 0.96	9.46 $\pm$ 0.37	7.34 $\pm$ 0.67	$\leq$ 2.50
	Kidney	7.43 $\pm$ 1.82	16.21 $\pm$ 2.09	16.55 $\pm$ 1.15	5.24 $\pm$ 0.41	1.26 $\pm$ 0.07
	Lung	$\leq$ 0.77	$\leq$ 0.72	1.01 $\pm$ 0.10	<0.60	N.T.
	Spleen	<0.80	<0.80	<0.80	N.T.	N.T.
	Heart	<0.60	$\leq$ 0.64	<0.60	N.T.	N.T.
7th	Serum	3.69 $\pm$ 0.24	5.50 $\pm$ 0.62	4.40 $\pm$ 0.42	3.21 $\pm$ 0.21	$\leq$ 1.00
	Liver	N.T.	14.96 $\pm$ 1.98	11.20 $\pm$ 1.35	4.98 $\pm$ 0.64	<0.60
	Kidney	N.T.	23.36 $\pm$ 3.78	14.66 $\pm$ 1.90	8.36 $\pm$ 0.79	$\leq$ 2.27
	Lung	N.T.	1.38 $\pm$ 0.20	0.89 $\pm$ 0.13	$\leq$ 0.61	<0.60
	Spleen	N.T.	<0.80	<0.80	<0.80	<0.80
	Heart	N.T.	$\leq$ 0.71	<0.60	<0.60	<0.60
14th	Serum	2.75 $\pm$ 0.57	3.94 $\pm$ 0.83	2.68 $\pm$ 0.28	1.17 $\pm$ 0.15	$\leq$ 0.52
	Liver	N.T.	16.82 $\pm$ 1.47	8.07 $\pm$ 0.36	5.69 $\pm$ 1.19	$\leq$ 1.22
	Kidney	N.T.	15.80 $\pm$ 2.18	8.87 $\pm$ 0.79	4.59 $\pm$ 0.62	$\leq$ 1.01
	Lung	N.T.	$\leq$ 1.38	<0.60	<0.60	<0.60
	Spleen	N.T.	<0.80	<0.60	<0.80	<0.80
	Heart	N.T.	$\leq$ 0.63	<0.60	<0.60	<0.60
21st	Serum	2.83 $\pm$ 0.30	3.81 $\pm$ 0.37	2.31 $\pm$ 0.25	1.41 $\pm$ 0.05	$\leq$ 0.68
	Liver	N.T.	12.15 $\pm$ 1.37	10.16 $\pm$ 1.13	4.11 $\pm$ 0.37	<0.60
	Kidney	N.T.	12.76 $\pm$ 1.63	11.02 $\pm$ 1.13	5.11 $\pm$ 0.39	$\leq$ 1.53
	Lung	N.T.	$\leq$ 0.76	<0.60	<0.60	<0.60
	Spleen	N.T.	<0.80	<0.80	<0.80	<0.80
	Heart	N.T.	<0.60	<0.60	<0.60	<0.60

\* Mean  $\pm$  S.E. N.T.: Not tested

Table 14 Urinary excretion of CXM after oral consecutive administration of CXM-AX in rats (20mg/kg/day, n=6)

No. of administration	Excretion				
	0 ~ 6 (hr)		6 ~ 24 (hr)		0 ~ 24 (hr)
	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rate (%)	Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rate (%)	Rate (%)
1st	484.0 $\pm$ 50.7*	31.6 $\pm$ 2.0	16.6 $\pm$ 4.8	2.5 $\pm$ 0.4	34.1 $\pm$ 1.7
7th	369.3 $\pm$ 46.5	28.6 $\pm$ 1.7	14.1 $\pm$ 1.8	2.3 $\pm$ 0.3	31.0 $\pm$ 1.7
14th	524.9 $\pm$ 47.7	31.4 $\pm$ 1.1	22.4 $\pm$ 3.4	3.1 $\pm$ 0.3	34.4 $\pm$ 1.2
21st	573.5 $\pm$ 86.8	33.0 $\pm$ 4.0	21.4 $\pm$ 2.6	2.4 $\pm$ 0.2	35.3 $\pm$ 3.9

\* Mean  $\pm$  S.E.

ラットに CXM-AX を 1 日 1 回 20 mg/kg, 21 日間連続経口投与し, 1, 7, 14 および 21 日目の血中および臓器内濃度を Table 13 に, 尿中排泄を Table 14 に示した。1, 7, 14 および 21 日目の最高血中濃度はいずれも投与 30 分後で, それぞれ 5.46, 5.50, 3.94 および 3.81  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 血中半減期はそれぞれ 79.4,

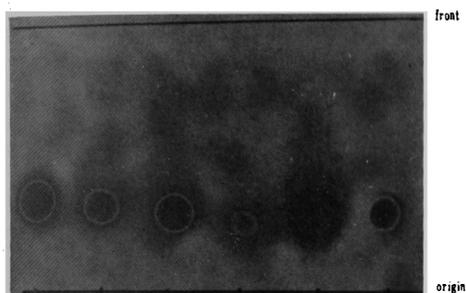
85.5, 72.6 および 89.3 分であった。また 0~24 時間の尿中排泄率はそれぞれ 34.1, 31.0, 34.4 および 35.3% であった。

連続投与後の血清中および臓器内濃度, 0~24 時間尿中排泄率は 1 日目の成績と顕著な差は認められなかった。

Fig. 6 Bioautograms of serum, plasma and urine after single oral administration of CXM-AX in rats and dogs

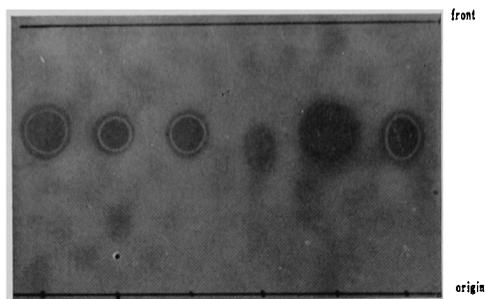
## Urine

Solvent system :  
Chloroform-MeOH-Formic acid(90:16:4)  
Adsorbent: Kieselgel F254(Merck)  
Test organism :  
*Bacillus subtilis* ATCC 6633



Cefuroxime SN407 + Rat intestine esterase  
Rat urine 0-6hrs. Rat urine 6-24hrs. Dog urine 0-6hrs. Dog urine 6-24hrs.

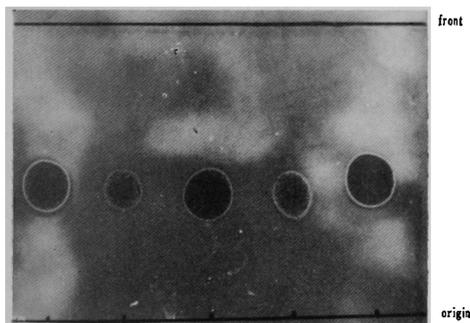
Solvent system :  
Acetone Ethylacetate H<sub>2</sub>O(4:2:1)  
Adsorbent: Kieselgel F254(Merck)  
Test organism :  
*Bacillus subtilis* ATCC 6633



Cefuroxime SN407 + Rat intestine esterase  
Rat urine 0-6hrs. Rat urine 6-24hrs. Dog urine 0-6hrs. Dog urine 6-24hrs.

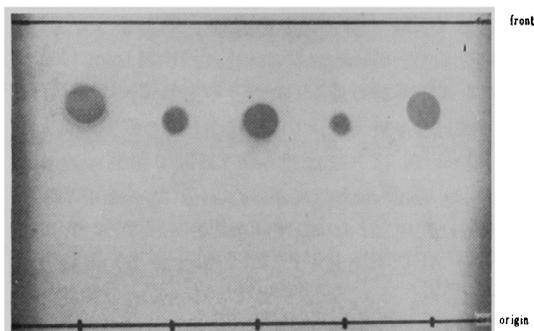
## Serum, plasma

Solvent system :  
Chloroform-MeOH-Formic acid(90:16:4)  
Adsorbent: Kieselgel F254(Merck)  
Test organism :  
*Bacillus subtilis* ATCC 6633



Cefuroxime Rat serum Rat serum + Cefuroxime Dog plasma Dog plasma + Cefuroxime

Solvent system :  
Acetone Ethylacetate H<sub>2</sub>O(4:2:1)  
Adsorbent: Kieselgel F254(Merck)  
Test organism :  
*Bacillus subtilis* ATCC 6633



Cefuroxime Rat serum Rat serum + Cefuroxime Dog plasma Dog plasma + Cefuroxime

## 8. 血中および尿中活生代謝物の検索

ラットおよびイヌに CXM-AX を 20 mg/kg 経口投与したときの血清または血漿および尿についてバイオオートグラフィーによる活性代謝物の検索を行なった結果を Fig. 6 に示した。各サンプルによって形成された阻止円はいずれの展開溶媒においても標準 CXM と同位置に認められた。また CXM-AX にラット腸管のエステラーゼを作用させたもの、CXM をラット標準血清ま

たはイヌ標準血漿に添加したものも、標準 CXM と同位置にのみ阻止円を形成した。

## 9. 血清タンパク結合率

*In vitro* におけるヒトおよび各種動物の血清タンパクに対する CXM, CEX, CCL および CFT の結合率を Table 15 に示した。CXM のヒト, ラット, ウサギの各血清に対する結合率はそれぞれ 35.0, 37.1 および 42.9% で、マウスおよびイヌの血清ではそれらより低

Table 15 *In vitro* serum protein binding of CXM, CEX, CCL, and CFT in various species

Serum source	Binding rate (%)			
	CXM	CEX	CCL	CFT
Human	35.0	34.1	23.9	68.3
Rat	37.1	22.9	26.2	93.2
Mouse	17.1	19.7	29.3	57.6
Dog	19.6	16.3	9.5	30.1
Rabbit	42.9	32.6	14.2	81.7

Ultrafiltration method, 50  $\mu$ g/ml in each serum

く、それぞれ 17.1 および 19.6% であった。

またラットに CXM-AX を経口投与後、経時的に採取した血清を用いた *in vivo* タンパク結合率は、投与後 15, 30 分、1 および 2 時間でそれぞれ 39.0, 40.4, 37.9 および 31.9% で、その時点の血中濃度はそれぞれ 3.89, 5.69, 4.32 および 2.18  $\mu$ g/ml であった。結合率はいずれの時点においてもほぼ同じ値を示し、*in vitro* の結果とよく一致した。

### III. 考 察

CXM-AX は CXM のプロドラッグで、経口投与された CXM-AX は消化管から吸収される過程で加水分解を受け、体液中では CXM として存在する。今回我々は、CXM-AX をラットおよびイスに経口投与し、活性体である CXM の体内動態を CEX, CCL および CFT を対照として、bioassay 法により比較検討した。

CXM-AX を経口投与したときの血中 CXM 濃度は、ラットでは投与後 30 分で最高に達しその値 ( $C_{max}$ ) は 5.52  $\mu$ g/ml で、イスでは投与後 1 時間で最高に達し、 $C_{max}$  は 10.09  $\mu$ g/ml であった。また、血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、ラットおよびイスでそれぞれ 70.2 および 73.8 分、AUC はそれぞれ 12.5 および 32.68  $\mu$ g·hr/ml であった。ラットにおいて CXM-AX は試験薬剤中最も速く最高血中濃度に達したが、 $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , AUC は CCL とほぼ同等であり、CEX および CFT よりも低値を示した。またイスにおいて、CEX の  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$  および AUC は CXM-AX より高い値を示した。

CXM-AX をラットに経口投与したときの臓器内濃度は、腎臓>肝臓>血清>肺臓、心臓、脾臓の順に高く、この分布傾向は CXM を静脈内投与した場合<sup>9)</sup>と一致し、CEX および CCL と同様の臓器内移行性を示した。

CXM-AX を経口投与したときの排泄経路は主に

腎臓からで、0~24 時間の尿中排泄率はラットでは 30.3% で、CCL (38.8%) とほぼ同じであったが、CEX (79.3%) の約 1/2 であった。イスでは 29.4% で、CEX (60.0%) の約 1/2 とラットと同様な傾向を示した。また CXM-AX 投与時の胆汁中排泄率は低く、0~24 時間で 1.60% であった。

CXM-AX をイスに 20 mg, 40 mg および 80 mg/kg 経口投与した結果、投与量が増量するに従い  $C_{max}$ , AUC が増大し、dose-dependence が認められた。

CXM-AX を雌雄ラットに経口投与した結果、血中、臓器内濃度および尿中排泄率とも雌雄間でほぼ一致し、性差はないと考えられた。

食餌の影響に関しては、絶食群と非絶食群で血中、臓器内濃度および尿中排泄率とも両群間でほぼ一致し、食餌の影響はないと考えられた。

CXM-AX を 21 日間連続投与し蓄積性を検討した結果、血中濃度、臓器内分布および尿中排泄率に特に変化は認められず、蓄積性はないものと推察された。

バイオオートグラフィーによる活性代謝物の検索では、CXM-AX を投与したラットの血清、尿およびイスの血漿、尿には CXM 以外の活性代謝物は認められなかった。

CXM-AX の活性体である CXM の *in vitro* における血清タンパク結合率は、動物種間に差を認めたが、CEX とほぼ同値で CCL よりやや高く、CFT より低い値を示した。また CXM-AX 投与後のラット血清におけるタンパク結合率は、*in vitro* の結果とよく一致した。

以上のことから、CXM-AX は血中に速やかに吸収され、臓器への移行が良好で、連続投与において蓄積性を認めないことから CXM の優れたプロドラッグであると考えられた。

### 文 献

- 1) STUART, M. H.; P. E. O. WILLIAMS & J. AYRTON: Pharmacology of Cefuroxime, as the 1-Acetoxyethyl Ester in Volunteers. Antimicrob. Agents & Chemother 25: 78~82, 1984
- 2) 年光芳信, 木南純二, 萬宝国久, 沖山雅彦, 奥村和夫: 液体クロマトグラフ法による Cefuroxime (CXM) の体液内濃度の測定. Chemotherapy (本号)
- 3) 奥村和夫, 達彦二, 福田一郎, 武田憲三, 小林順子, 加藤日出子: Cefuroxime の吸収, 体内分布, 代謝および排泄について. Chemotherapy 27 (S-6) 104~110, 1979

ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM AND  
EXCRETION OF CEFUROXIME AXETIL  
(CXM-AX) IN RATS AND DOGS

KENZO TAKEDA, HIKOJI TSUJI, ICHIRO FUKUDA, TAMEICHIRO NAGAKI,  
TAKESHI MORITA, YOSHIE WATANABE, YOSHINOBU TOSHIMITSU, JUNJI KINAMI,  
KUNIHISA MANBO, MASAHIKO OKIYAMA and KAZUO OKUMURA  
Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

Absorption, distribution, metabolism and excretion of cefuroxime (CXM) were investigated in rats and dogs after single oral administration of 20 mg/kg of cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407), and the following results were obtained.

1. After an oral dose of CXM-AX, the peak serum or plasma levels of CXM were 5.52  $\mu\text{g/ml}$  at 30 mins in rats and 10.09  $\mu\text{g/ml}$  at 60 mins in dogs. The serum and plasma half-lives were 70.2 and 73.8 mins, respectively.

2. The peak serum level of CXM in rats was, when compared with other drugs, as high as those of CEX and CCL, but lower than that of CFT. The peak plasma level of CXM was about a half of that of CEX in dogs.

3. The tissue levels of CXM in rats were the highest in kidney, and the second highest, in liver. The CXM levels in lung, heart and spleen were low.

4. The 0-24 hr urinary excretion rate was 30.3% in rats and 29.4% in dogs, and most of the urinary excretion took place within 6 hours. The 0-24 hr biliary excretion in rats was 1.60%.

5. After CXM-AX (20 mg/kg/day) was given to rats by p.o. for 21 consecutive days, the CXM levels in serum and organs, and urinary excretion rate were similar to those after a single dose, and no drug accumulation was observed.

6. After CXM-AX was given to male and female rats, the peak serum level, serum half-life, AUC and urinary excretion rate in male rats were similar to those in female rats, with no difference between sexes.

7. After CXM-AX was given to rats in the fasting and non-fasting groups, the peak serum level, serum half-life, AUC and urinary excretion rate were comparable in these two groups, and no influence of feeding on pharmacokinetics was observed.

8. Active metabolite of CXM-AX was sought by bioautography. As a results, only CXM was detected in serum, plasma or urine.

9. The *in vitro* serum protein binding rates of CXM in mice, rats, rabbits, dogs and humans were 17.1, 37.1, 42.9, 19.6 and 35.0%, respectively. The *in vivo* serum protein binding rates, determined with serum of rats given CXM-AX, ranged 31.9-40.4% which was consistent with the *in vitro* study result on rats.