

ラットにおける Cefepime の体内動態

—血中濃度, 臓器内分布, 代謝, 尿中・胆汁排泄—

平野 実・益吉 眞次・近藤昇一郎

朝井 保美・沖 俊一

ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所*

Cefepime (BMY-28142, CFPM) をラットに 20 mg/kg 尾静脈内投与し, 血清中濃度, 胆汁中および尿中排泄の推移を測定し, ceftazidime (CAZ) のそれらと比較検討をした。CFPM の最高血清中濃度 (C_{max}), 生物学的半減期 ($T_{1/2}$) および血中薬物濃度下面積 (AUC) は, それぞれ 51 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 18 min, 23.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ を示し, CAZ のそれらとほぼ同様な値を示した。CFPM の主要臓器への移行は速やかで, 腎臓, 肺, 筋肉, 皮膚, 胃, 小腸, 盲腸, 眼球等への移行濃度は CAZ より若干高い値を示した。CFPM は主として尿中に排泄され, 投与後 24 時間以内に尿中より未変化体として 82.6% 回収され, この値は, CAZ の 63.3% よりも高率であった。一方, 両薬剤とも胆汁移行は低かった。CFPM の各種血清タンパク質に対する結合率は低く, ヒト, イヌ, ラット, マウスでそれぞれ 16, 18, 22, 29% であり, CAZ より若干高い結合率を示した。

Key words : BMY-28142, Cefepime

Cefepime (BMY-28142, CFPM) は, ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所で創製され¹⁾, さらに米国ブリストル・マイヤーズ株式会社 (Syracuse) で製剤化された注射用セファロsporin 剤である。本剤は, CFPM の 2 塩酸塩にアルギニンを添加した製剤である。

本報では, CFPM をラット尾静脈内投与時の体内動態, 代謝, 尿中回収率, 胆汁排泄率さらにヒト, イヌ, ラット, マウス血清に対する結合率について ceftazidime (CAZ) と比較検討した成績を報告する。

I. 実験材料および方法

1. 薬剤

CFPM は, 米国ブリストル・マイヤーズ株式会社 (Pharmaceutical Research and Development Division, Syracuse) より供与された, CFPM 2 塩酸塩 (lot. No. 20799 2HCl · H₂O salt) 534 mg (力価) /バイアルの製剤と L-アルギニン (lot. No. CS87 HO 96) 375 mg/バイアルを使用した。CAZ は市販の注射用モダシン (田辺製薬) を用いた。

2. 菌株

検定菌として *Morganella morganii* IFO 3848 を使用した。

3. 培地

市販の heart infusion agar (Difco), 日抗基 sulbenicillin agar medium (polypeptone 6.0 g, glucose 1.0 g, yeast extract 3.0 g, meat extract 1.5 g, agar 13 g, H₂O 1,000 ml, pH 6.5) を用いた。

4. 実験動物

ラットは, Sprague-Dawley (SD) 系 (日本クレア) を使用し, 特に断らない限り, 飼料および飲料水は制限せず自由に摂取させた。

5. 薬剤の調整および投与方法

CFPM は, 投与直前に蒸留水で溶解し, L-アルギニン水溶液を添加して pH 6.0 に修正, CAZ は, 蒸留水に溶解してそれぞれの濃度を 4 mg (力価) /ml 溶液に調整後ラット尾静脈内に投与した。

6. 検体の採取

(1) 血清

ラットは体重 265 ± 15 g, 1 群 4 匹を用い, 被検薬剤を尾静脈内に投与 5, 15, 30 分, 1, 2, 3, 4, 24 時間後にエーテル麻酔下で開腹し, 腹部大動脈より血液を採取した。直ちに脳, 心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 胃, 小腸, 筋肉, 睪丸, 盲腸, 眼球および皮膚を摘出した。

*〒153 東京都目黒区下目黒 2-9-3

各臓器は、冷1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で洗浄後、臓器重量の3倍量の同緩衝液を加えてヒスコロン® (日音医理科機器製作所) でホモジナイズし、その遠心分離上清を薬剤濃度測定用試料とした。

ガラス注射筒で採取した血液は、37°C 30分間インキュベートした後、冷却遠心 (3,000 rpm, 10 min) した。遠心後血清を分離し bioassay 用試料とした。

(2) 尿

ラットは体重 255 ± 15 g, 1群6匹を用い、それぞれ個別の代謝ケージに入れ、CFPM, CAZ それぞれ 20 mg/kg を尾静脈内に投与後 0~2, 2~4, 4~6 および 6~24 時間の尿、糞を採取した。糞は、重量の3倍の1/15 M リン酸緩衝液 pH 7.0 を加えて、ホモジナイズ後、3,000 rpm 10分間遠心した。遠心分離上清を bioassay 用試料とした。

(3) 胆汁

ラットは体重 325 ± 25 g, 1群6匹を用いペントバルビタール 35 mg/kg 腹腔内投与麻醉下で総胆管にポリエチレンチューブを挿入し Ballman 型ケージに固定

した。覚醒後、被検薬剤を尾静脈内に投与し、投与後 0~2, 2~4, 4~6 および 6~24 時間の胆汁を採取し、bioassay 用試料とした。

7 尿および胆汁中抗菌代謝物の検索

CFPM または CAZ をラット尾静脈内投与して 24 時間に得られたラットの尿および胆汁を試料とし、薄層クロマトグラフィー (TLC) bioautography により抗菌活性代謝物の検索を行った。TLC は、DC-Fertigplatten Kieselgel® F₂₅₄ (Merck 社プレコート板)、展開溶媒としてアセトニトリル:H₂O:酢酸 (150:75:1) を用いて行った。*M. morgani* IFO 3848 を検定菌として TLC-bioautography により検討した。

8. 血清タンパク結合率

健康男子ならびにイヌ、ラット、マウスの血清に被検薬剤を最終濃度 50 µg/ml になるように溶解し、37°C 1時間インキュベート後、amicon membrane cones CF 50 A (Amicon 社) を用い、遠心限外濾過 (1,000 × G, 30 min) を行い液中の薬物濃度 (a) を測定した。対照として 1/15 M リン酸緩衝液 pH 7.0 について

Table 1. Serum and tissue concentrations of cefepime and ceftazidime after an intravenous administration of 20 mg/kg to rats (n=4)

Drug	Organ or fluid	Concentration (µg/ml or g)								
		5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	24 h	
Cefepime	Serum	51 ± 6.7	32 ± 2.7	14 ± 0.58	7.0 ± 0.31	0.13 ± 0.01	0.09 ± 0.03	< 0.04	< 0.04	
	Kidney	229 ± 34	145 ± 20	87 ± 13	26 ± 1.1	4.0 ± 0.22	4.0 ± 0.57	1.9 ± 0.25	< 0.16	
	Liver	6.1 ± 1.0	5.9 ± 0.17	3.6 ± 0.40	1.6 ± 0.23	0.94 ± 0.12	0.76 ± 0.05	0.61 ± 0.03	< 0.16	
	Spleen	6.3 ± 0.46	6.1 ± 0.66	3.8 ± 0.47	2.8 ± 0.37	1.8 ± 0.27	1.9 ± 0.23	1.0 ± 0.28	< 0.16	
	Lung	33 ± 2.1	24 ± 1.4	7.9 ± 1.1	4.2 ± 0.52	0.42 ± 0.03	0.37 ± 0.04	0.31 ± 0.03	< 0.16	
	Heart	12 ± 0.83	10 ± 0.52	5.7 ± 0.51	1.8 ± 0.25	< 0.16	< 0.16	< 0.16	< 0.16	
	Muscle	12 ± 0.33	7.1 ± 0.51	3.3 ± 0.29	1.2 ± 0.12	< 0.16	< 0.16	< 0.16	< 0.16	
	Skin	36 ± 5.4	31 ± 4.2	19 ± 0.77	7.3 ± 0.84	0.77 ± 0.10	0.79 ± 0.06	0.51 ± 0.05	< 0.16	
	Testis	4.3 ± 0.02	4.5 ± 0.09	2.6 ± 0.30	1.1 ± 0.09	< 0.16	< 0.16	< 0.16	< 0.16	
	Stomach	12 ± 0.68	7.5 ± 0.85	4.8 ± 0.33	1.9 ± 0.14	0.57 ± 0.24	0.24 ± 0.06	< 0.16	< 0.16	
	Small intestine	3.7 ± 0.13	3.5 ± 0.35	2.4 ± 0.22	1.0 ± 0.03	0.52 ± 0.17	0.43 ± 0.08	0.29 ± 0.03	< 0.16	
	Cecum	7.3 ± 0.51	5.9 ± 0.93	4.1 ± 0.22	0.76 ± 0.15	0.25 ± 0.09	0.18 ± 0.11	< 0.16	< 0.16	
	Eye	5.6	4.4	3.8	1.8	0.32	0.32	< 0.16	< 0.16	
Brain	0.66 ± 0.07	0.42 ± 0.04	0.24 ± 0.02	< 0.16	< 0.16	< 0.16	< 0.16	< 0.16		
Ceftazidime	Serum	57 ± 2.3	38 ± 2.6	22 ± 1.5	7.8 ± 1.0	0.96 ± 0.13	0.34 ± 0.16	< 0.08	< 0.08	
	Kidney	152 ± 15	107 ± 11	60 ± 4.9	31 ± 3.3	20 ± 2.7	7.8 ± 1.3	4.7 ± 0.17	< 0.3	
	Liver	10 ± 0.25	6.5 ± 0.44	4.6 ± 0.22	2.7 ± 0.38	1.6 ± 0.07	1.1 ± 0.06	0.95 ± 0.08	< 0.3	
	Spleen	12 ± 0.58	11 ± 0.40	11 ± 2.5	9.2 ± 0.63	8.6 ± 1.7	5.0 ± 1.1	3.5 ± 0.43	< 0.3	
	Lung	25 ± 1.2	14 ± 0.51	10 ± 0.94	3.9 ± 0.62	0.80 ± 0.26	< 0.3	< 0.3	< 0.3	
	Heart	14 ± 0.86	7.4 ± 0.17	4.3 ± 0.38	1.3 ± 0.20	< 0.3	< 0.3	< 0.3	< 0.3	
	Muscle	6.6 ± 0.54	3.7 ± 0.32	2.1 ± 0.23	0.81 ± 0.16	< 0.3	< 0.3	< 0.3	< 0.3	
	Skin	25 ± 0.86	18 ± 0.97	10 ± 0.89	3.5 ± 0.62	0.54 ± 0.09	< 0.3	< 0.3	< 0.3	
	Testis	4.8 ± 0.49	3.4 ± 0.38	2.3 ± 0.16	0.80 ± 0.11	< 0.3	< 0.3	< 0.3	< 0.3	
	Stomach	7.8 ± 0.16	5.7 ± 0.18	4.4 ± 0.38	1.4 ± 0.25	0.42 ± 0.25	< 0.3	< 0.3	< 0.3	
	Small intestine	2.7 ± 0.48	1.6 ± 0.30	2.0 ± 0.08	1.0 ± 0.21	0.49 ± 0.07	0.52 ± 0.27	< 0.3	< 0.3	
	Cecum	4.2 ± 0.44	3.1 ± 0.63	3.0 ± 0.28	0.86 ± 0.07	< 0.3	< 0.3	< 0.3	< 0.3	
	Eye	4.6	3.6	3.6	1.5	0.57	< 0.3	< 0.3	< 0.3	
Brain	1.2 ± 0.05	0.65 ± 0.06	0.44 ± 0.03	< 0.3	< 0.3	< 0.3	< 0.3	< 0.3		

The data represent the mean ± SE.

も同様な操作を行い得られた濾液中の薬物濃度 (b) を bioassay 法により測定し、次式により蛋白結合率を算出した。

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

9. Bioassay 法

M. morgani IFO 3848 を検定菌として、ペーパーディスク法によって定量を行った。

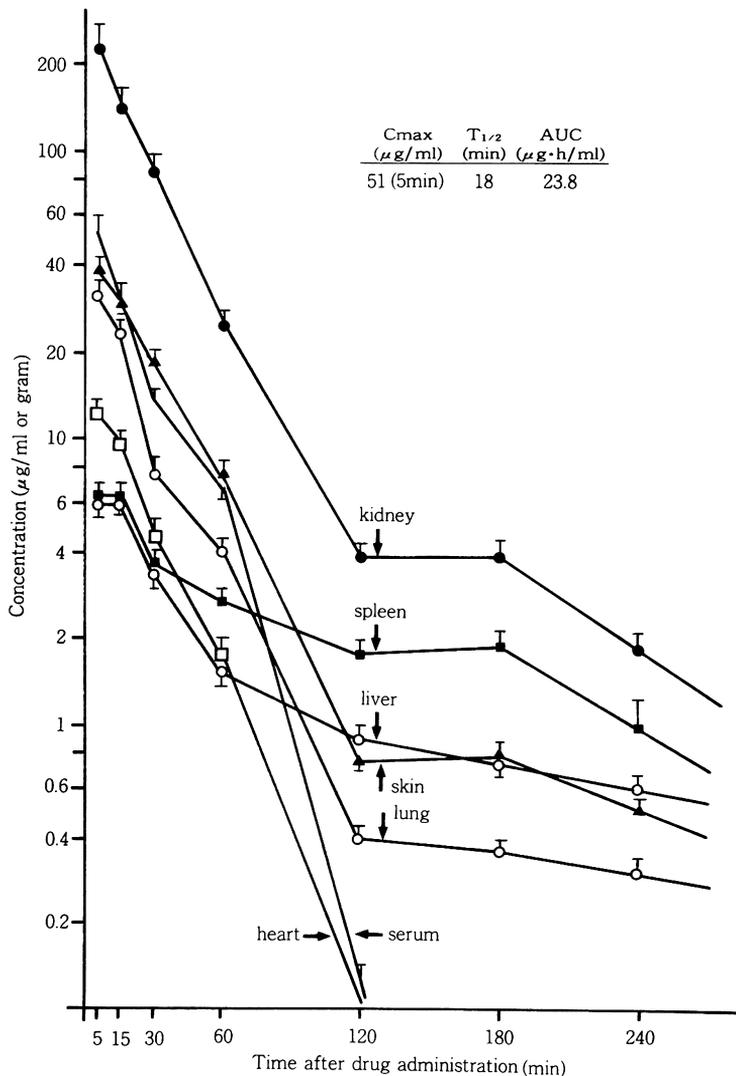
両薬剤の定量には、heart infusion broth に *M. morgani* IFO 3848 を接種し、37°C 20 時間培養する。この菌液を heart infusion 寒天培地に 0.2% 接種し大

型平板 (25×35 cm) に分注固化させたのち試料ディスクをのせ 37°C 18~20 時間培養した。血清および各種検体の測定には、1/15 M リン酸緩衝液 pH 7.0 を用いて標準曲線を作成した。

II. 実験成績

1. ラット血清および臓器内濃度

CFPM または CAZ 20 mg/kg をラット尾静脈内に投与したときの血清および臓器内濃度を Table 1 と Figs. 1, 2 に示した。投与 5 分~1 時間後までは、CFPM, CAZ 両薬剤の血清中の濃度推移は、ともに同



AUC: area under the curve

Fig. 1. Serum level and tissue distribution of cefepime after an intravenous administration of 20 mg/kg to rats (n=4)

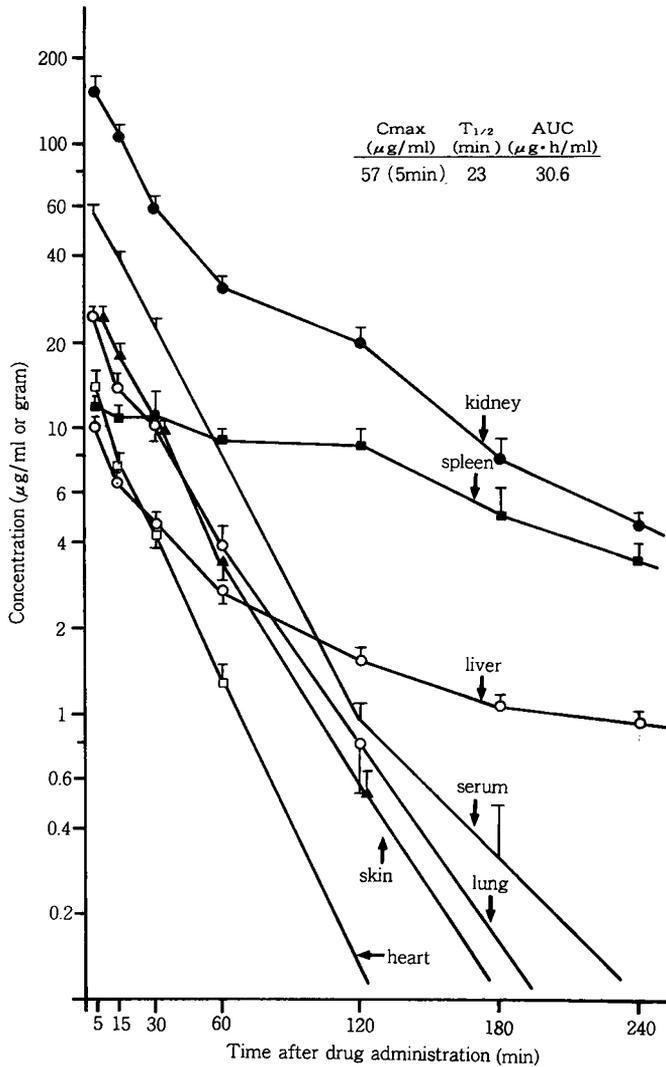


Fig. 2. Serum level and tissue distribution of ceftazidime after an intravenous administration of 20 mg/kg to rats (n=4)

様な傾向を示したが、2時間以降 CAZ が CFPM より高濃度を維持し、このために若干 AUC も大きい値であった。

臓器内濃度の比較では、CFPM 投与群の投与5分後、腎臓、肺、筋肉、皮膚、胃、小腸、盲腸と眼球の濃度は、CAZ 投与群のそれらよりも若干高い値であった。投与2時間後、CFPM 投与群の皮膚、胃、小腸の濃度が CAZ 投与群のそれらよりわずかに高い値を示した。その他の臓器では、CAZ の方が若干高い値であった。特に、両薬剤は、脳に有効量が検出された。

2. ラット尿中、糞中および胆汁中排泄

ラットに CFPM または CAZ 20 mg/kg 静脈内投与した時の尿、糞中排泄率を Table 2 に示した。CFPM の投与24時間後の尿中排泄率は82.6%であり、CAZ の63.3%と比べ高値であった。一方、糞中には両薬剤共に抗菌活性は検出されなかった。また、胆汁排泄率を Table 3 に示した。投与24時間後まで CFPM の排泄率は、0.26%であり CAZ のそれとほぼ同等であった。両薬剤共に明らかに低率であった。

3. 尿中および胆汁中の抗菌代謝物の検索

Table 2. Urinary and fecal excretions of cefepime and ceftazidime after an intravenous administration of 20mg/kg to rats (n=6)

Time(h)	Excretion(% of dose)			
	Cefepime		Ceftazidime	
	Urine	Feces	Urine	Feces
0 ~ 2	79 ± 2.0	ND*	26 ± 5.9	ND
2 ~ 4	2.6 ± 0.10	ND	25 ± 5.7	ND
4 ~ 6	0.78 ± 0.72	ND	11 ± 6.1	ND
6 ~ 24	0.20 ± 0.04	ND	1.3 ± 0.29	ND
Total	82.6 ± 0.50		63.3 ± 6.0	

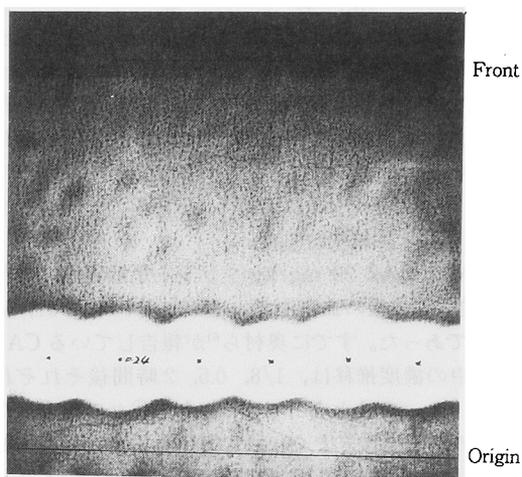
* Not detected

The data represent the mean ± SE.

Table 3. Biliary excretion of cefepime and ceftazidime after an intravenous administration of 20mg/kg to bile-duct cannulated rats (n=6)

Time(h)	Biliary excretion(% of dose)	
	Cefepime	Ceftazidime
0 ~ 2	0.17 ± 0.04	0.25 ± 0.05
2 ~ 4	0.04 ± 0.01	0.08 ± 0.02
4 ~ 6	0.01 ± 0.004	0.02 ± 0.01
6 ~ 24	0.04 ± 0.02	0.01 ± 0.004
Total	0.26 ± 0.04	0.36 ± 0.007

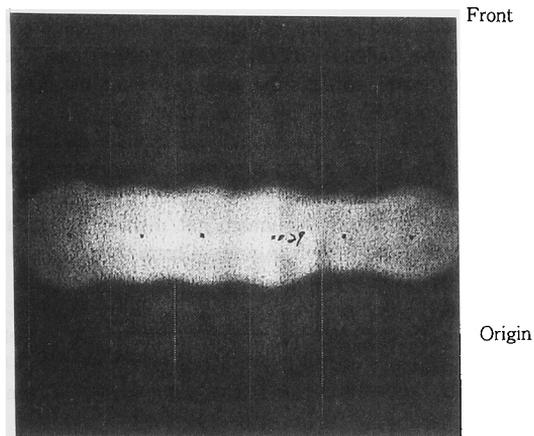
The data represent the mean ± SE.



Ceftazidime Urine Bile Ceftazidime
 0~2 6~24h 0~2 6~24h

Solvent : acetonitril : H₂O : acetic acid = 150 : 75 : 1
 Adsorbent : DC - Fertigplatten Kieselgel® F₂₅₄ (Merk)
 Test organism : *M. morgani* IFO 3848

Fig. 4. Bioautogram of urine and bile after an intravenous administration of ceftazidime to rats



Cefepime Urine Bile Cefepime
 0~2 6~24h 0~2 6~24h

Solvent : acetonitril : H₂O : acetic acid = 150 : 75 : 1
 Adsorbent : DC - Fertigplatten Kieselgel® F₂₅₄ (Merk)
 Test organism : *M. morgani* IFO 3848

Fig. 3. Bioautogram of urine and bile after an intravenous administration of cefepime to rats

Table 4. Serum protein binding of cefepime and ceftazidime (50µg/ml)

Serum	% Binding	
	Cefepime	Ceftazidime
Human	16	12
Dog	18	10
Rat	22	14
Mouse	29	12

Incubation : 37°C, 1h

ラット静脈内投与後の尿中および胆汁中の抗菌活性代謝物を TLC-bioautography により検索した。

ラットの尿中および胆汁中には、CFPM または CAZ の未変化体の単一活性スポットのみを認め、抗菌活性代謝物に由来すると思われる生育阻止帯は検出されなかった (Figs. 3, 4)。

4. 血清タンパク結合率

CFPM および CAZ のヒト, ならびに各種実験動物の血清タンパク質に対する結合率の成績を Table 4 に示した。CFPM の血清タンパク結合率は、ヒト 16, イヌ 18, ラット 22, マウス 29% であり CAZ のそれらより若干高い値を示した。

III. 考 察

CFPM は、*in vitro* において enterococci を除くグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し^{2,3)}, さらに *in vivo* における実験的感染治療に対しても強い治療効果を示すことが既に報告されている^{4,5)}。

今回、我々は、ラットにおける CFPM の体内動態を CAZ のそれと比較検討した。

CFPM と CAZ 20 mg/kg をラット尾静脈内に投与したとき、5 分後の血清中 C_{max} 値は、それぞれ 51, 57 $\mu\text{g/ml}$ であった。すでに奥村ら⁶⁾が報告している CAZ の血漿中の濃度推移は、1/8, 0.5, 2 時間後それぞれ 47, 22, 0.9 $\mu\text{g/ml}$ となっており、今回我々の測定した血清中の濃度推移とよく一致している。また、各主要臓器における薬剤の投与 2 時間後の濃度推移は、CFPM において腎臓>脾臓>肝臓>皮膚>胃≒小腸>肺、一方 CAZ では、腎臓>脾臓>肝臓>肺>皮膚>小腸≒胃の順に高値を示した。両薬剤の腎臓への移行性は速く、また高濃度であり尿中排泄の傾向を示した。しかしながら、CFPM, CAZ の投与 24 時間目までの尿中排泄率は、それぞれ 82.6%, 63.3% であった。

CFPM をラット静脈内投与時の腎臓への移行性および尿中への排泄率は、0~2 時間目で 79% と高率であるにもかかわらず、CAZ では腎臓への排泄が緩慢で 0~6 時間目で 62% の排泄率であった。また CAZ は CFPM に比べ肝臓および脾臓への移行性が高く、長時間高濃度を維持していることにより、CFPM より低い尿中排泄率を示していると考えられる。CFPM, CAZ とともに胆汁への排泄は、それぞれ 0.26%, 0.36% と非常に低く、糞中への排泄は、検出されなかった。これ

は腸内細菌による加水分解によるものと考えられ、腸内細菌叢に影響が少ないものと思われる。

これらの結果から *in vivo* における実験的感染症に対しても CAZ と同等か、それ以上の効果が得られている成績を支持している⁷⁾。

謝 辞

本稿を終えるに当たり本研究に協力いただきました山中美由紀, 太田暁美, 藤村裕子, 篠田美恵子, 梁田優子の諸氏に深謝致します。

文 献

- 1) Naito T, Aburaki S, Kamachi H, Narita Y, Okumura J, Kawaguchi H: Synthesis and structure-activity relationships of a new series of cephalosporins, BMY-28142 and related compounds. *J Antibiot* 39: 1092~1107, 1986
- 2) Kessler R E, Bies M, Buck R E, Chisholm D R, Pursiano T A, Tsai Y H, Misiek M, Price K E, Leitner F: Comparison of a new cephalosporin, BMY 28142, with other broad-spectrum β -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 207~216, 1985
- 3) Tsuji A, Maniatis A, Bertram M A, Young L S: *in vitro* activity of BMY-28142 in comparison with those of other β -lactam antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 515~519, 1985
- 4) Masuyoshi S, Hiraoka M, Inoue M, Tomatsu K, Hirano M, Mitsuhashi S: Comparison of the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cefepime (BMY-28142) with ceftazidime, ceftazidime, cefotaxime and cefmenoxime. *Drugs Exptl Clin Res* 15: 1~10, 1989
- 5) Tauber M G, Hackbarth C J, Scott K G, Rusnak M G, Sande M A: New cephalosporins cefotaxime, cefpimizole, BMY 28142, and HR 810 in experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 340~342, 1985
- 6) 奥村和夫, 達 彦二, 武田憲三, 福田一郎, 長岐为一郎, 高野真理子, 肥後喬一, 木南 純二: Cefazidime のマウス, ラットおよびウサギにおける吸収, 体内分布, 代謝および排泄について. *Chemotherapy* 31 (S-3): 188~198, 1983
- 7) 益吉眞次, 平野 実, 藤村裕子, 篠田美恵子, 太田暁美, 沖 俊一, 出口浩一: 新規注射用セフェム剤 Cefepime の *in vitro* および *in vivo* の抗菌作用. *Chemotherapy* 39 (S-2): 75~83, 1991

DISTRIBUTION, METABOLISM AND EXCRETION OF CEFEPIME IN RATS

Minoru Hirano, Shinji Masuyoshi,
Shoichiro Kondo, Yasumi Asai, Toshikazu Oki
Tokyo Research Center, Bristol-Myers Research Institute, Ltd.,
2-9-3 Shimo-meguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

The comparative pharmacokinetics of cefepime (CFPM) and ceftazidime (CAZ) were studied in rats after intravenous administration of 20 mg/kg. The C_{max} , $T_{1/2}$ and area under the curve (AUC) of CFPM, 5 minutes after an intravenous administration of 20 mg/kg, were 51 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 18 minutes and 23.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, respectively. Both CFPM and CAZ showed similar pharmacokinetics, although the AUC of CAZ was slightly greater than that of CFPM. Tissue levels of CFPM were higher than CAZ in kidney, lung, muscle, skin, stomach, small intestines, cecum and eye. Both compounds demonstrated appreciable brain tissue levels. The urinary recovery of CFPM was higher than that of CAZ, whereas biliary recovery of both compounds was very low. No bioactive metabolites were observed in the feces, urine and bile of rats given CFPM and CAZ. The serum-protein binding rate of CFPM was slightly higher than that of CAZ in all sera tested.