

## 経口カルバセフェム剤loracarbefの各種動物における体内動態

山下錦也・上野素子・佐藤 清  
協和醸酵工業株式会社医薬研究所\*

新しい経口カルバセフェム剤loracarbef(LCBF)のマウス、ラット、イヌ、およびサルにおける体内動態について検討した。

Cefaclor(CCL)を対照薬として用い、比較検討した。なお、薬剤の投与は50mg/kg経口投与とした。

マウスではLCBFのCmaxは57.6 $\mu$ g/mlを示し、CCLの50.6 $\mu$ g/mlより若干高値を示した。LCBFのT<sub>1/2</sub>はCCLとほぼ同程度であったが、AUCは53.5 $\mu$ g $\cdot$ h/mlであり、CCL(46.6 $\mu$ g $\cdot$ h/ml)よりやや大きい値を示した。

ラットではLCBFのCmaxは19.1 $\mu$ g/ml、AUCは49.3 $\mu$ g $\cdot$ h/mlであり、CCLの9.6 $\mu$ g/ml、21.6 $\mu$ g $\cdot$ h/mlよりも約2倍高値を示した。

LCBFはマウス、ラットともに肝、腎、脾、肺の各臓器に速やかに分布し、臓器内濃度はCCLに比べ高く、良好な組織移行性を示した。

イヌではLCBFのCmaxは42.3 $\mu$ g/ml、T<sub>1/2</sub>は2.63h、AUCは207.9 $\mu$ g $\cdot$ h/mlで、サルではCmaxは16.0 $\mu$ g/ml、T<sub>1/2</sub>は1.27h、AUCは63.1 $\mu$ g $\cdot$ h/mlでイヌ、サルともにCmax、AUCのいずれもCCLよりも高値を示し、AUCではおおよそ2倍の高値を示した。

LCBF 50mg/kg経口投与後24時間までの尿中排泄率はマウスでは81.7%、ラットでは56.1%、イヌでは67.8%、サルでは49.2%を示し、CCLではそれぞれ62.0%、36.1%、11.6%、18.2%であった。LCBFの尿中排泄はCCLと比べ全ての動物種において高値を示した。

LCBFはラット以上の大動物では対応するセフェム剤CCLより優れた体内動態を示した。この知見は、カルバセフェム抗生物質の特徴のひとつと考えられる。

**Key words** : loracarbef, カルバセフェム, 体内動態

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業(株)で創製された新経口カルバセフェム系抗生物質で、化学名を(+)-(6R,7S)-7-[(R)-2-amino-2-phenylacet-amido]-3-chloro-8-oxo-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrateと称する。カルバセフェムはセファロsporin母核の1位の硫黄が炭素に置き換わった新規骨格の $\beta$ -lactam系抗生物質である。

LCBFは3位と7位にcefaclor(CCL)と同一の側鎖を有し、CCLに近似した化学構造を有している。グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対してCCLと同様の広域抗菌スペクトラムを示し、特に臨床分離株の*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*に対してはCCLに優る抗菌力を示す<sup>1)</sup>。

本報ではLCBFをマウス、ラット、イヌおよびサルの各動物に投与した時の吸収・排泄等についてCCLを対照薬剤として比較検討した。

## I. 実験材料および方法

### 1. 使用薬剤

LCBFは協和醸酵工業(lot YK-973 947 $\mu$ g/mg力価)およびEli Lilly社(lot E29-KX9-150 949 $\mu$ g/mg力価)で合成された原末を用いた。CCL(ケフラール<sup>®</sup> 塩野義製薬)、cephalexin(CEX、ケフレックス<sup>®</sup> 塩野義製薬)は市販カプセル剤より抽出、精製して使用した。

### 2. 実験動物

ddY系雄性マウス(4週齢、体重20 $\pm$ 1g、1群5匹、日本エスエルシー)、Wistar系雄性ラット(5週齢、体重120 $\pm$ 10g、1群5匹、日本エスエルシー)、雄性ビーグル犬(体重9.8~12.9kg、1群4頭、米国LRE)、雄性カニクイサル(体重2.0~2.3kg、1群3頭、日本エスエルシー)をいずれも、自由給水で前日一夜絶食を施して実験に用いた。

### 3. 薬剤の投与

\*〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

各薬剤はいずれの動物においても50mg/kg 経口投与を行った。マウス、ラットでは薬剤は投与時に0.3% sodium carboxymethyl celluloseに懸濁し、経口投与針を用いて経口投与した(投与液量:10ml/kg)。イヌ、サルの実験では各薬剤を生理的食塩水に溶解し、経口ゾンデを用いて胃内に直接投与し(投与液量5ml/kg)、投与直後5ml/kgの水を与えた。

イヌ、サルについてはLCBFとCCLを約1ヶ月の休薬期間をおいてcross-over法による実験にて行った。

#### 4. 採血ならびに臓器試料の採取

マウスは薬剤投与後経時的に断頭採血し、1群をまとめてヘパリン処理し、3000回転/分、10分遠心分離し、血漿を得た。採血後直ちに、肝、腎、脾、肺の各臓器を採取し、1群分を集め計量後、4倍量のM/15リン酸緩衝液(pH7.2)を加え、Polytron homogenizer (Kinematika, スイス)を用いてホモジナイズし、測定用試料とした。

ラットについては各個体ごとにマウスと同様に断頭採血後各臓器を採取、調製して測定用試料とした。試料の安定性を考慮し、操作は氷冷下にて行った。

イヌおよびサルについては個体ごとに経時的にイヌ(前肢静脈)、サル(大腿静脈)からヘパリン処理注射器で採血した。遠心分離(3000回転/分、10分間)し、血漿を得た。なお、上記の生体試料は測定まで-40℃で保存した。

#### 5. 尿中排泄

マウス(1群3匹)、ラット(1群5匹)を用い、薬剤投与後代謝ケージ内で、0~3、3~6、6~24時間に分け

て採尿した。マウスは薬剤投与後直ちに水1mlを、ラットでは薬剤投与直後に4ml、3時間後に5mlを負荷した。また、薬剤の安定性を考慮し、捕集ビーカーを氷水にて冷却した。

イヌ、サルの採尿は血漿中濃度測定実験と同時に実施した。イヌは薬剤投与後代謝ケージに入れ3、6および24時間に膀胱カテーテルで採尿し蓄尿と合わせた。サルは代謝ケージの蓄尿のみとした。尿試料は測定まで-40℃で保存した。

#### 6. 微生物学的定量法

試料中の薬物濃度の測定はCup法を用いた。マウス、ラットでは*Micrococcus luteus* PCI1001株を検定菌に用い、培地はAntibiotic medium 1(Difco)を使用した。イヌ、サルでは*Bacillus subtilis* ATCC6633を検定菌とし、寒天培地にAntibiotic medium 2(Difco) pH7.2を用いた。

各体液内濃度を測定する際の標準液は、検体と同一濃度の血漿、組織ホモジネートまたは尿を含むM/15リン酸緩衝液で調製した。

#### 7. 薬動力学的解析

経口投与後の各薬剤の血漿中濃度はマウスおよびラットでは平均値を、イヌおよびサルでは各個体毎に解析した。解析にはモーメント解析法<sup>2)</sup>を用い、モデルに依存しない解析によりパラメーターを求めた。

## II. 実験結果

### 1. マウスにおける血漿および臓器内濃度

マウスにLCBF、CCLおよびCEX50mg/kg経口投与した時の薬動力学的パラメーターをTable 1に、血漿中

Table 1. Pharmacokinetic parameters of loracarbef, cefaclor and cephalixin after oral administration of 50 mg/kg in various animals

Animal	Antibiotic	C max ( $\mu\text{g/ml}$ )	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
Mouse	loracarbef	57.6	0.48	53.5
	cefaclor	50.6	0.46	46.6
	cephalexin	68.6	0.55	73.0
Rat	loracarbef	19.1	1.31	49.3
	cefaclor	9.6	1.03	21.6
	cephalexin	12.9	1.41	44.0
Dog	loracarbef	42.3 ( $\pm 9.7$ )	2.63 ( $\pm 0.35$ )	207.9 ( $\pm 40.1$ )
	cefaclor	29.5 ( $\pm 7.7$ )	1.65 ( $\pm 0.37$ )	87.2 ( $\pm 22.0$ )
Monkey	loracarbef	16.0 ( $\pm 2.8$ )	1.27 ( $\pm 0.11$ )	63.1 ( $\pm 9.8$ )
	cefaclor	10.0 ( $\pm 1.7$ )	1.94 ( $\pm 0.12$ )	31.7 ( $\pm 1.6$ )

Mean  $\pm$  SD

濃度推移をFig. 1に示した。また、臓器内濃度推移をFig. 2~4に示した。

LCBFのCmaxは57.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、CCLでは50.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、LCBFが若干高かったが、 $T_{1/2}$ は同等であった。また、AUCの比較ではLCBFは53.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 、CCLは46.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ で、LCBFが若干高い値を示した。

臓器内濃度の比較でも、血漿中濃度と同様にほとんどの臓器でLCBFはCCLよりも高い値を示した。また、臓器移行では腎に最も高い分布がみられた。

CEXはCmax,  $T_{1/2}$ , AUC共に他の2剤よりも高い値を示した。臓器移行性は特に腎に高い移行性が認められたが、その他の臓器ではLCBFに比較的近い値を示した。

## 2. ラットにおける血漿中および臓器内濃度

ラットにLCBF, CCLおよびCEXを50mg/kg経口投与した時の薬動学的パラメーターをTable 1に、血漿中濃度推移をFig. 5に、臓器内濃度推移をFig. 6~8に示した。

LCBFのCmaxは、投与30分後に19.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、CCLの9.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ よりも2倍高い値を示した。 $T_{1/2}$ はLCBFが1.31時間、CCLは1.03時間であった。LCBFのAUCは49.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ でCCLの21.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ よりも2倍以上大きい値を示した。CEXはCmax, AUCではLCBFと

CCLの中間にあるが、 $T_{1/2}$ は他の2剤よりも長い値を示した。

血漿中濃度に相関して臓器内濃度においてもLCBFはCCLに比べ高濃度に分布し、特に肝、腎に高濃度の分布がみられた。CEXの臓器内濃度はLCBFと同様に肝、腎に高濃度の分布が認められた。

## 3. イヌ血漿中濃度

イヌにLCBFおよびCCLを50mg/kg経口投与した時の薬動学的パラメーターをTable 1に、血漿中濃度推移をFig. 9に示した。LCBFのCmaxは投与1時間後で42.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。CCLは30分で29.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、LCBFの方が顕著に高い血漿中濃度を示した。LCBFの血漿からの消失はCCLよりも遅く、そのAUCはCCLの2~3倍高いものであった。

## 4. サル血漿中濃度

サルにLCBFおよびCCLを50mg/kg経口投与した時の薬動学的パラメーターをTable 1に、血漿中濃度推移をFig. 10に示した。

サルもイヌでみられた様にLCBFの方が高レベルの血漿中濃度推移を示した。CmaxはLCBF, CCLともイヌよりも低値を示し、LCBFでは投与後2時間で16.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、CCLは投与後30分で10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。また、LCBFのAUCはCCLの約2倍であった。

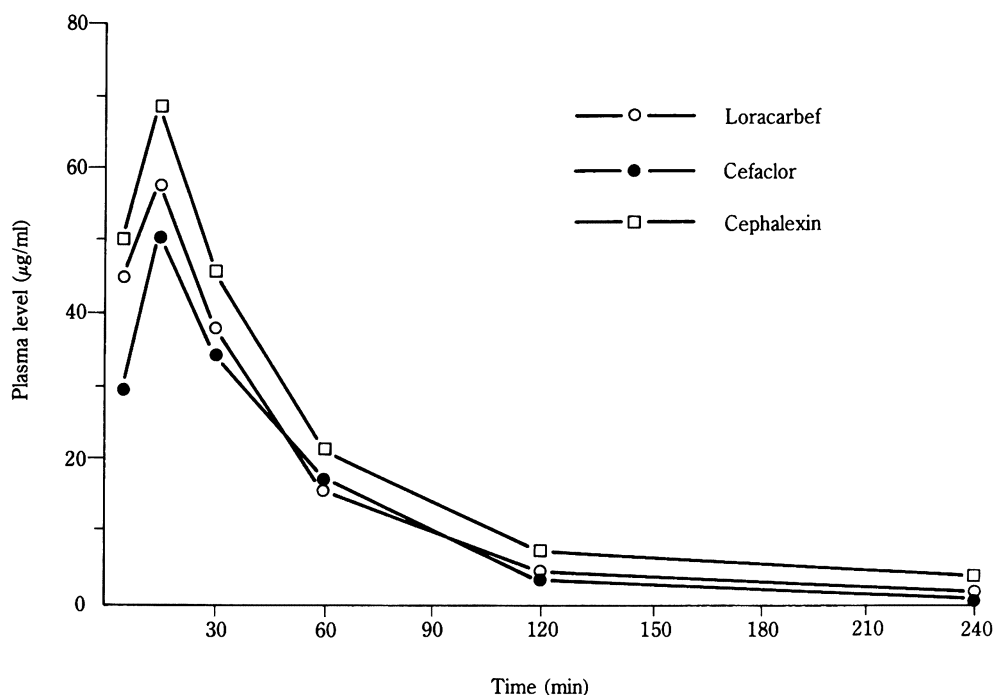


Fig. 1. Plasma levels of loracarbef, cefaclor and cephalexin after oral administration of 50 mg/kg in mice.

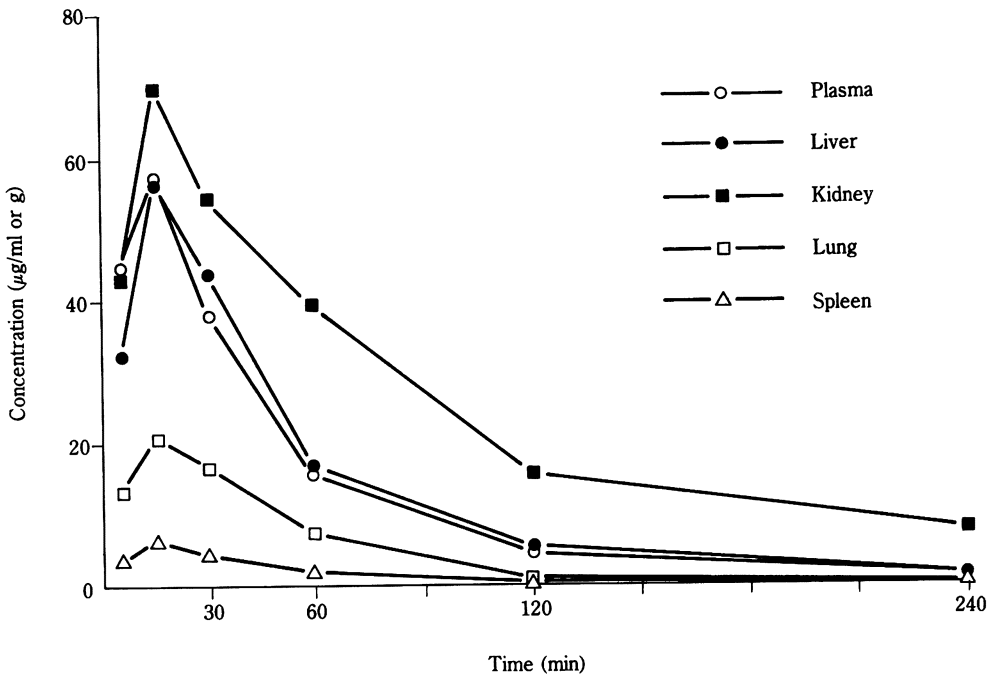


Fig. 2. Plasma and tissue concentrations of loracarbef after oral administration of 50 mg/kg in mice.

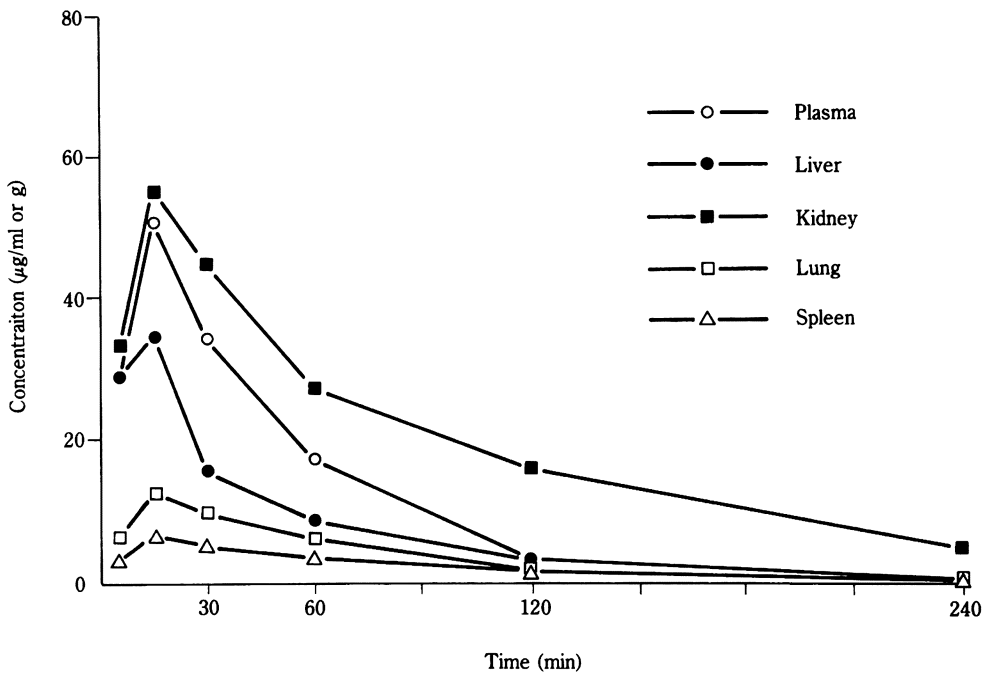


Fig. 3. Plasma and tissue concentrations of cefaclor after oral administration of 50 mg/kg in mice.

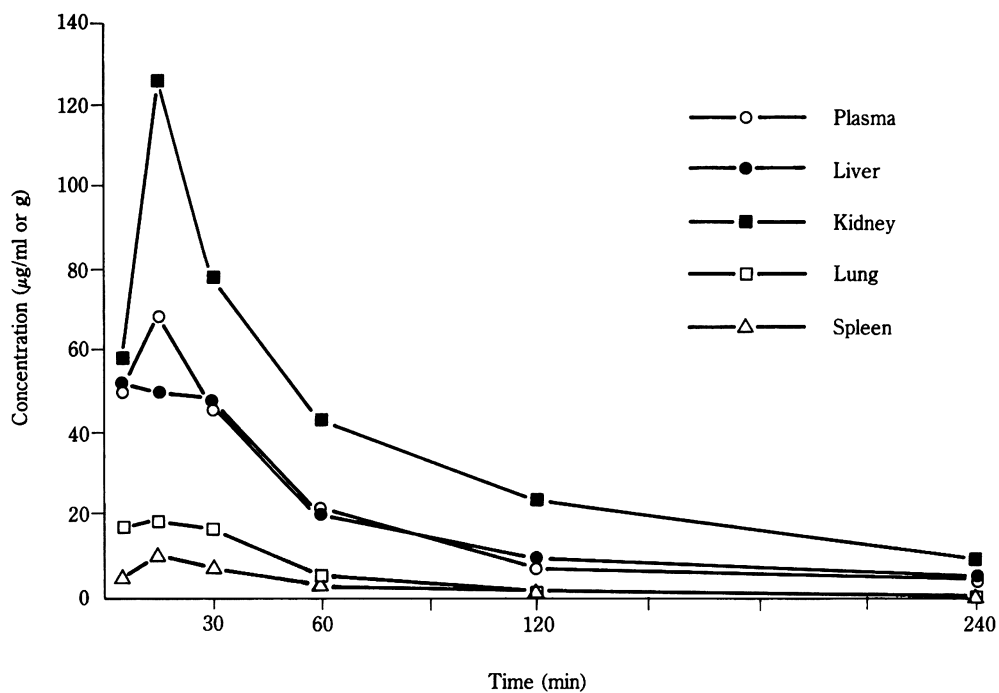


Fig. 4. Plasma and tissue concentrations of cephalexin after oral administration of 50 mg/kg in mice.

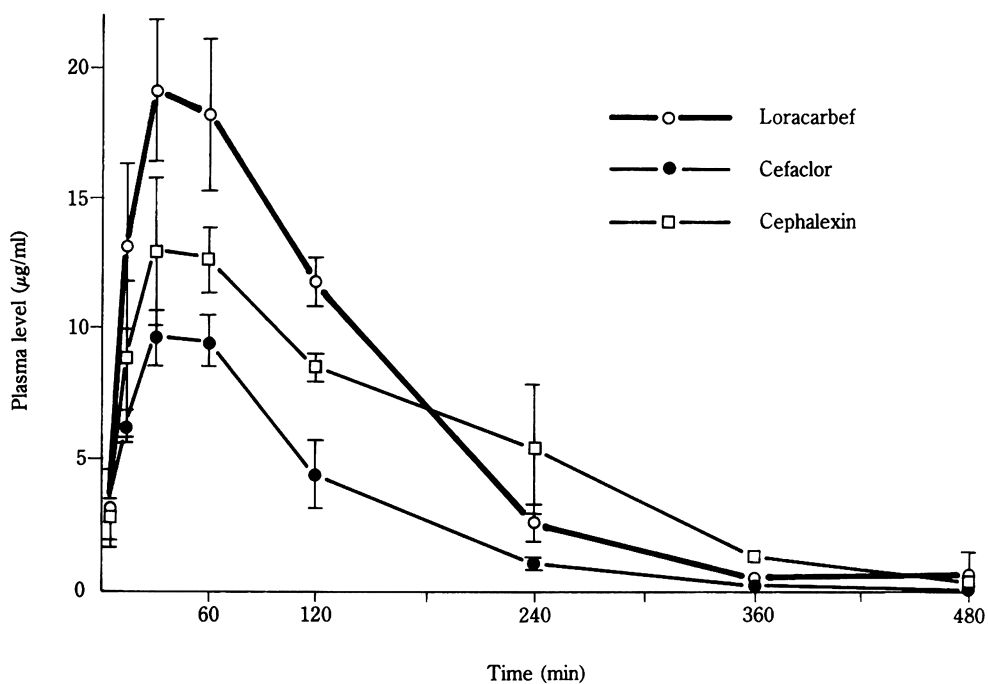


Fig. 5. Plasma levels of loracarbef, cefaclor and cephalaxin after oral administration in rats ( $n=5$ , mean  $\pm$  SD).

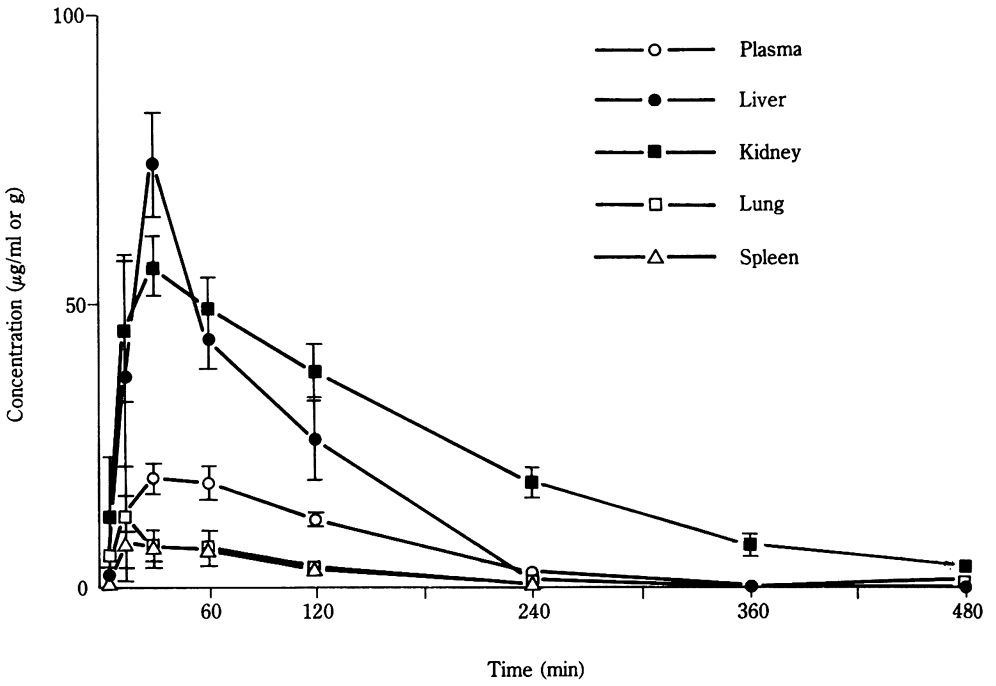


Fig. 6. Plasma and tissue concentrations of loracarbef after oral administration of 50 mg/kg in rats (n=5, mean ± SD).

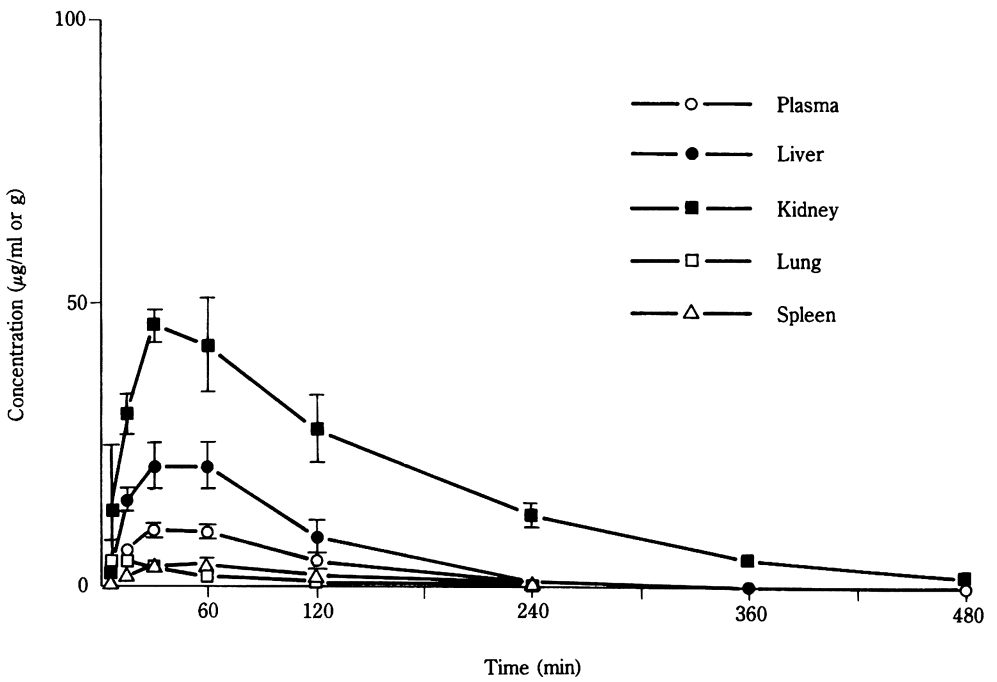


Fig. 7. Plasma and tissue concentrations of cefaclor after oral administration of 50 mg/kg in rats (n=5, mean ± SD).

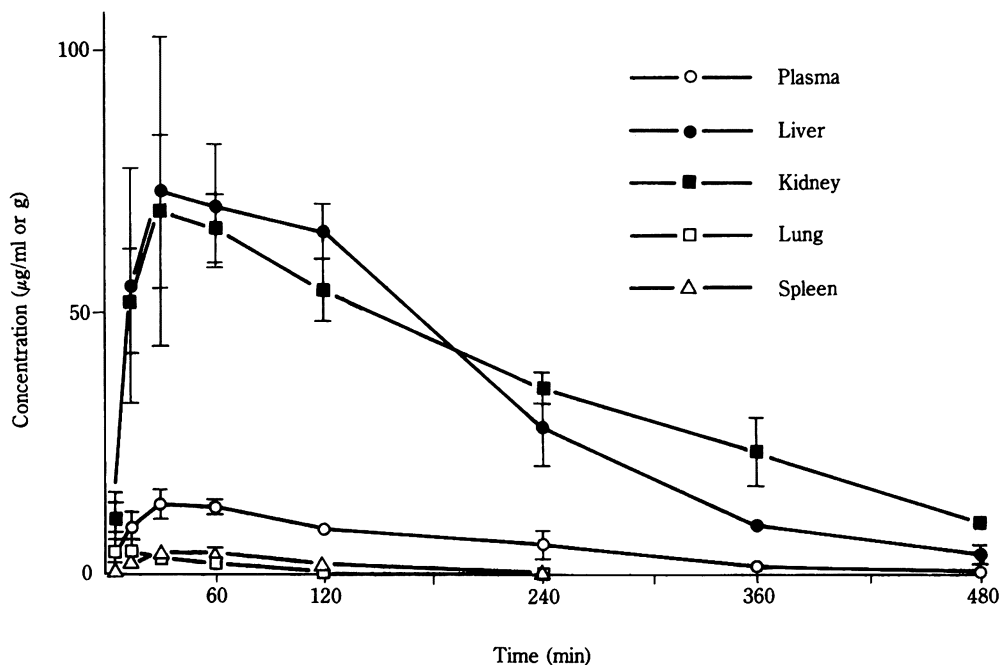


Fig. 8. Plasma and tissue concentrations of cephalexin after oral administration of 50 mg/kg in rats (n=5, mean  $\pm$  SD).

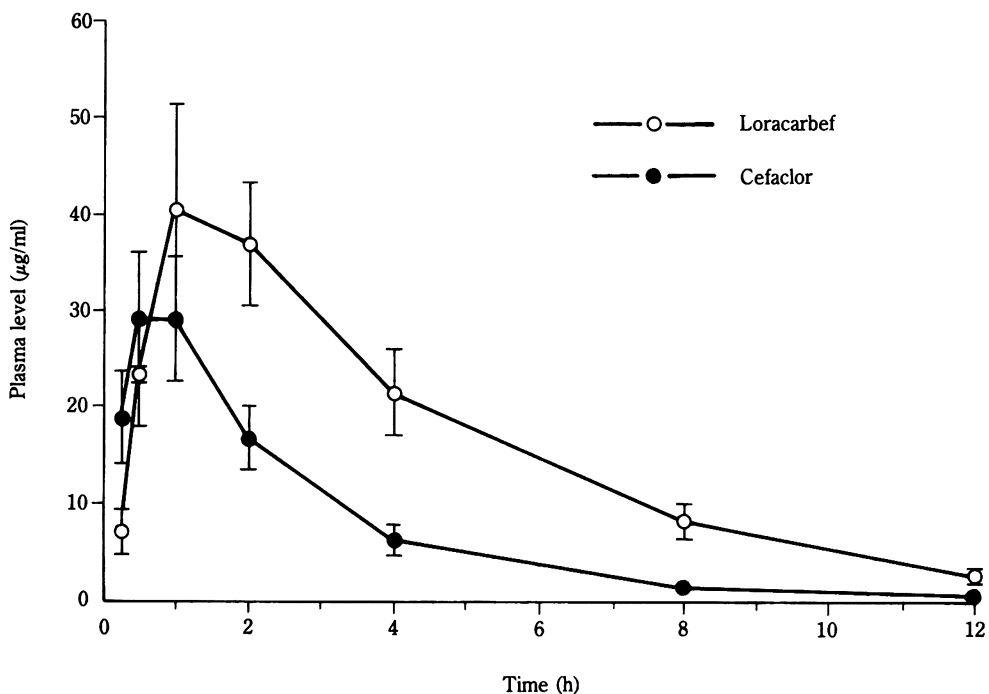


Fig. 9. Plasma levels of loracarbef and cefaclor after oral administration of 50 mg/kg in dogs (n=4, mean  $\pm$  SD).

## 5. マウス, ラット尿中回収率

マウス, ラットにLCBFまたはCCLを50mg/kg経口投与した時の尿中累積回収率をFig. 11, 12に示した。

マウスでの尿中累積回収率は3時間後ではLCBFが76.7%, CCL59.7%であり, 6時間後ではLCBFが80.7%, CCL61.0%, 24時間後ではLCBF 81.7%, CCL62.0%と,

尿中に排泄された両薬剤の大部分は投与初期に排泄された。ラットにおける投与6時間後までの尿中累積回収率はLCBFが56.1%, CCL36.1%であった。6時間以降には両薬剤共に尿中への排泄は見られなかった。

マウス, ラット共にLCBFがCCLよりも高い尿中回収率を示した。

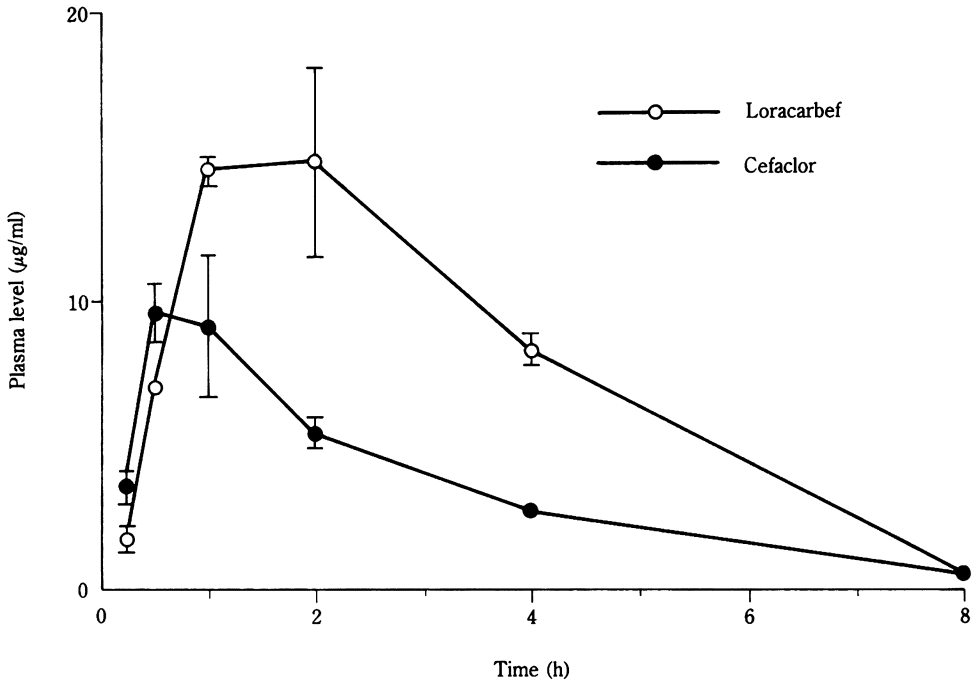


Fig. 10. Plasma levels of loracarbef and cefaclor after oral administration of 50 mg/kg in monkeys (n=3, mean  $\pm$  SD).

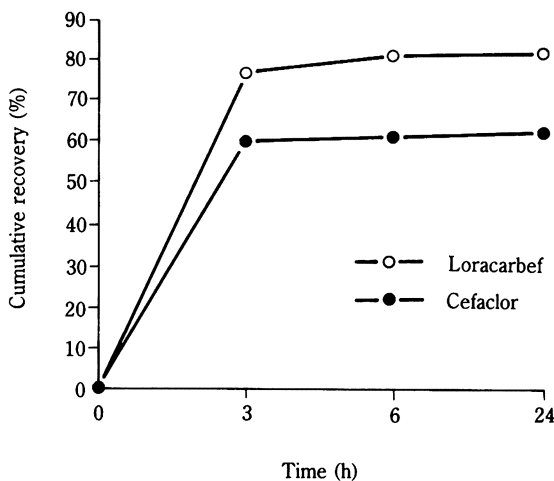


Fig. 11. Cumulative urinary excretion of loracarbef and cefaclor in mice.

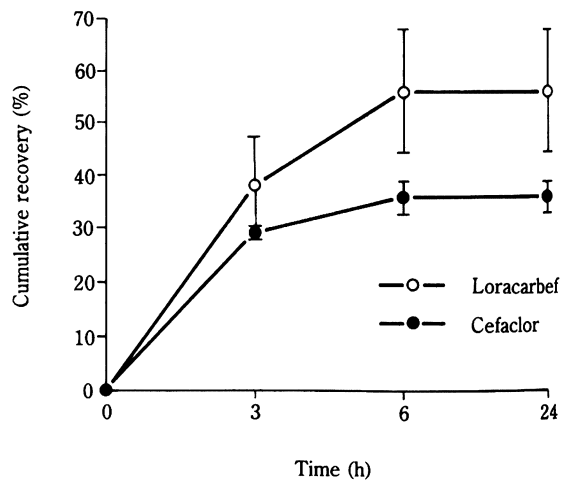


Fig. 12. Cumulative urinary excretion of loracarbef and cefaclor in rats (n=5, mean  $\pm$  SD).



## 6. イヌ, サルの尿中排泄

イヌ, サルにLCBFとCCLを50mg/kg経口投与した時の尿中累積排泄率をFig. 13, 14に示した。サルにおいて尿採取が不完全であった例があり, これは除外した。投与後24時間までの尿中排泄率はイヌではLCBFが67.8%(n=4), CCLが11.6%(n=4), サルではそれぞれ49.2%(n=2), 18.2%(n=2)尿中に排泄された。イヌ, サル両動物においてもLCBFの方が高い回収率を示した。

## Ⅲ. 考 察

カルバセフェムはセファロスポリン骨核のS原子がC原子に置換された構造を有しているもので, LCBFは, 7位, 3位にCCLと同一の側鎖をもつカルバセフェムである。

今回, LCBFのマウス, ラット, イヌおよびサルにおける血漿中濃度, 臓器内分布, 尿中排泄についてセフェム剤CCL, CEXと比較検討した。

対照薬剤として用いたCCL, CEXはいずれも腸管より吸収され, 優れた吸収率(CCL:89%, CEX:99%)を示し<sup>3)</sup>, 経口可能な $\beta$ -lactam剤の中でも吸収率の点で最も上位に位置づけられる。

マウスにおけるLCBFの血漿中濃度はCCLと比較し若干高いもののほとんど同等の値を示し, 臓器内分布についても同様の傾向が認められた。尿中回収率の比較ではLCBFは高い値を示した。ラットにおいては, LCBFはCCLと比較しCmaxで2倍, AUCでは2倍以上高い値を示し, CEXと比較してもCmax, AUCともに高い値を示した。臓器内濃度についてもLCBFはCCLに比べ著しく高い組織移行性を示した。また, 尿中回収

率でもLCBFはCCLより約20%程度高い回収率を示した。以上の成績からLCBFはラットにおいてCCLに比べ明らかに優れた体内動態を示すと考えられる。

また, イヌ, サルではLCBFがCCLに比べ明らかに高い血漿中濃度と尿中回収率を示した。AUCはいずれの動物においても約2倍高かった。尿中回収率については, イヌ, サルでは両薬物間に著しい回収率の差が出た。LCBFの尿中排泄率はイヌで67.8%, サルで49.2%を示したのに対しCCLはそれぞれ11.6%, 18.2%であった。

一方, 臨床第I相試験結果<sup>1)</sup>において, LCBFはCCLを上回る血漿中濃度推移を示した。

CCLの尿中排泄率が低かった理由としては, 体液中での不安定性に起因していると考えられる。<sup>[14C]</sup>CCLを投与した時の尿中総放射活性のうち抗菌活性をもつ画分が少ないことから推測される<sup>5)</sup>。これに対し, LCBFは化学的安定性に優れている<sup>6)</sup>ため, 動物体内でも安定性が良好であり, 高い尿中排泄率が得られたものと考えられる。

また, LCBFはヒトおよびラット, イヌ, サルなど各種動物の生体内において抗菌活性を有する代謝物はないことが報告されている<sup>4, 7)</sup>。

LCBFはCCLと同等の抗菌活性<sup>1)</sup>を持つことから, 上記の優れた体内動態は臨床効果に反映し, より有用性の高い新薬になる可能性が期待される。

## 文 献

- 1) Sato K, Okachi R, Matsukuma I, Mochida K and Hirata T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KT3777, a new orally active car-

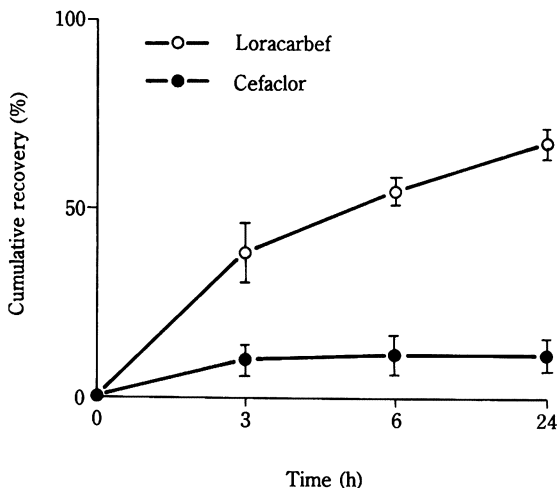


Fig. 13. Cumulative urinary excretion of loracarbef and cefaclor in dogs (n=4, mean  $\pm$  SD).

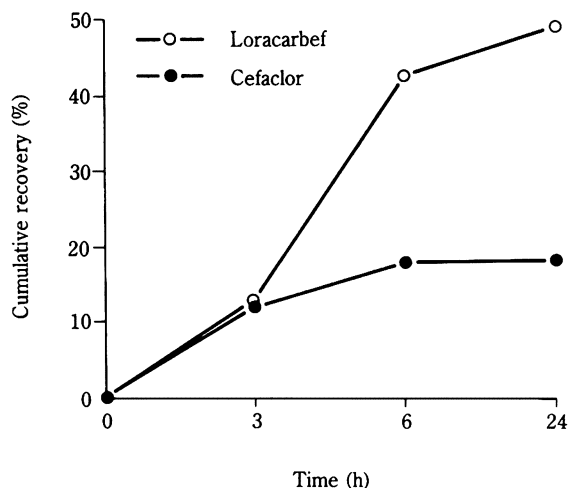


Fig. 14. Cumulative urinary excretion of loracarbef and cefaclor in monkeys (n=3, mean  $\pm$  SD).

- bacephem. *J Antibiotics* 42: 1844~1853, 1989
- 2) 山岡 清, 谷川原祐介: モーメント解析法。マイコンによる薬物速度論入門, pp.113~139, 南江堂, 東京, 1983
  - 3) 吉田 正, 木村靖雄, 中清水弘, 土肥正善, 棚野義博, 大坪 龍: Cefaclorの動物における吸収・排泄・代謝。Chemotherapy 27(S-7): 105~115, 1979
  - 4) 柴 孝也: KT3777の臨床第I相試験。新薬シンポジウム, p.88, 第40回日本化学療法学会西日本支部総会, December, 1992, 岡山
  - 5) 菅野浩一, 溝尻顕爾, 川原政一: Cefaclorの吸収・分布・代謝・排泄。第3報各種動物における代謝。Chemotherapy 27(S-7): 137~149, 1979
  - 6) Matsukuma I, Yoshiie S, Mochida K, Hashimoto Y, Sato K, Okachi R and Hirata T: Synthesis and biological evaluation of 3-chloro-1-carbacephem compounds. *Chem Pharm Bull* 37: 1239~1277, 1989
  - 7) Eli Lilly社: 社内資料

### Pharmacokinetics of loracarbef, a new oral carbacephem, in experimental animals

Kinya Yamashita, Motoko Ueno and Kiyoshi Sato

Pharmaceutical Research Laboratories, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.,  
1188 Shimotogari, Nagaizumicho, Suntogun, Shizuoka 411, Japan

We studied the pharmacokinetics of loracarbef (LCBF), a new oral carbacephem, in mice, rats, dogs and monkeys. The  $C_{max}$  of LCBF after oral dosing of 50 mg/kg was 57.6  $\mu\text{g/ml}$  in mice, 19.1  $\mu\text{g/ml}$  in rats, 42.3  $\mu\text{g/ml}$  in dogs and 16.0  $\mu\text{g/ml}$  in monkeys,  $T_{1/2}$  was 0.48 hours in mice, 1.31 hours in rats, 2.63 hours in dogs and 1.27 hours in monkeys. The AUC was 53.5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  in mice, 49.3  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  in rats, 207.9  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  in dogs and 63.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  in monkeys. On the other hand, the  $C_{max}$  of cefaclor (CCL) after oral dosing of 50 mg/kg was 50.6  $\mu\text{g/ml}$  in mice, 9.6  $\mu\text{g/ml}$  in rats, 29.5  $\mu\text{g/ml}$  in dogs and 10.0  $\mu\text{g/ml}$  in monkeys.  $T_{1/2}$  was 0.46 hours in mice, 1.03 hours in rats, 1.65 hours in dogs and 1.94 hours in monkeys. The AUC was 46.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  in mice, 21.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  in rats, 87.2  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  in dogs and 31.7  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  in monkeys. The  $C_{max}$  value of LCBF was greater than that of CCL in all test animals, and the AUC value of LCBF was over two times greater than that of CCL in rats, dogs and monkeys.

After oral administration of LCBF, the drug was rapidly distributed to liver, kidney, lung and spleen tissues in mice and rats. The levels of LCBF were higher than those of CCL in both species.

The urinary excretion rate of orally administered LCBF within 24 hours was 81.7% in mice, 56.1% in rats, 67.8% in dogs and 49.2% in monkeys, higher than those of CCL (62.0%, 36.1%, 11.6% and 18.2%, respectively).