

新規セフェム系抗生物質, cefozopran の実験動物における体内動態

喜多八洲男・木村 義昭・山崎 俊幸・今 田 哲

武田薬品工業株式会社創薬研究本部*

マウス, ラット, ウサギ, イヌおよびサルにおける cefozopran 20 mg/kg を非経口投与後の体内動態について検討した。なお, マウスおよびイヌにおいて ceftazidime, cefpirome および cefclidin の体内動態との比較も行った。

1) Cefozopran 静脈内投与後の血中濃度曲線下面積 (AUC) はサルの場合が最も大きく, 次いでイヌ, ウサギ, ラット, マウスの順であり, 血中半減期 ($T_{1/2}$) はマウス, ラットで 0.2~0.3 時間, ウサギ, イヌ, サルで 0.7~1.3 時間であった。幼若犬における AUC は成犬の場合に比して低かったが, $T_{1/2}$ に大差はみられなかった。

マウスおよびラットにおける皮下あるいは筋肉内投与後の薬動学的パラメーターは静脈内投与時と大差はなかった。また, マウスおよびイヌにおける cefozopran の薬動学的パラメーターは ceftazidime, cefpirome および cefclidin のそれに類似していた。

臓器内濃度は各動物種共に腎で最も高く, 次いで, 血漿であり, 肺への移行も良く, 肝, 脾にも比較的高濃度の移行が認められた。

2) ラット, ウサギにおける髄液中への移行率はそれぞれ血中濃度に対して 4.6% および 6.4% であった。

3) ラット granuloma pouch 内無菌炎症浸出液中への移行率は血中濃度に対して約 80% であった。

4) Cefozopran は主として尿中に排泄され (マウス: 85~88%, ラット: 74~76%, ウサギ: 89%, イヌ: 90%, サル: 82%), 胆汁中への排泄は各動物共に低かった (0.3~1.4%)。また, マウスおよびイヌにおける cefozopran の尿中排泄率は ceftazidime, cefpirome および cefclidin のそれに類似していた。

5) ラットにおける cefozopran 反復静脈内投与後の血中および臓器内濃度推移, 尿中排泄率はいずれも初回投与後のそれと大差はなく, 反復投与による体内蓄積性は認められなかった。

6) Cefozopran を投与した動物の血漿および尿中には活性代謝物は認められなかった。

7) マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サルおよびヒトの血清蛋白に対する cefozopran の結合率は低く, いずれも 11% 以下であり, cefclidin のそれに類似していた。

Key words: cefozopran, 体内動態, 実験動物

Cefozopran は *Staphylococcus aureus* および *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い, バランスのとれた抗菌スペクトルと強力な抗菌力を示す新規注射用セフェム剤である¹⁾。

本報ではマウス, ラット, ウサギ, イヌおよびサルにおける cefozopran の吸収, 体内分布, 代謝, 排泄について検討した成績を述べる²⁾。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用薬剤

Cefozopran, cefpirome および cefclidin は武田薬品工業株式会社で合成された。Ceftazidime (モダシ

ン: 田辺製薬) およびその他の試薬は市販品を用いた。

2. 実験動物

マウスは Slc: ICR, 雄, 5 週齢, 体重 20~25 g, ラットは Jcl: SD, 雄, 7 週齢, 体重 190~230 g, ウサギは New Zealand White 種, 雄, 2~3 カ月齢, 体重 2.0~2.5 kg, イヌは東洋 Beagle 種, 幼若犬, 雄, 3 週齢, 体重 0.8~0.9 kg, あるいは成犬, 雄および雌, 7~12 カ月齢, 体重 8.0~13 kg, サルは cynomolgus, 雄および雌, 体重 2.1~2.9 kg のものを用いた。

また, 無菌炎症浸出液への薬剤移行性を測定するた

めに、Selyeの方法³⁾に準じて、ラット granuloma pouch を作製した。まず、背部の毛を刈ったラットの背部皮下に 25 ml の空気を注入し、次いで起炎剤としてクロトン油 1% を含むオリーブ油 1 ml を pouch に注入した。Granuloma pouch 作製後 7 日目のラットを実験に供した。

いずれの動物も薬剤投与前 16~18 時間の絶食を行った。

3. 薬剤の投与

薬剤の投与量は 20 mg (力価)/kg とし、所定量の薬剤を滅菌生理食塩水に溶解し、マウスでは静脈内および皮下 (2 mg/ml, 0.1 ml/10 g 体重)、ラットでは静脈内および筋肉内 (10 mg/ml, 0.2 ml/100 g 体重)、ウサギでは静脈内 (40 mg/ml, 0.5 ml/kg 体重)、イヌでは静脈内 (50 mg/ml, 0.4 mg/kg 体重)、サルでは静脈内 (50 mg/ml, 0.4 ml/kg 体重) にそれぞれ注射した。

4. 検体の採取

4-1) 血漿：薬剤投与後の所定時間に、マウスおよびラットではエーテル麻酔下で腋窩動・静脈を切断し、ウサギでは頸動脈より、イヌでは前肢静脈より、サルでは股静脈よりそれぞれ少量のヘパリンと共に採血した。ヘパリン加血液は直ちに冷却下遠心分離 (3000 rpm, 10 min) し、血漿を分離した。

4-2) 臓器：薬剤投与後の所定時間に、放血致死させた動物より直ちに肺、肝、腎および脾を摘出し、冷却生理食塩水で洗浄後、臓器重量の 9 倍量 (w/v) の 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) と共にホモジナイズし、その遠心分離上清を薬剤濃度の測定に用いた。

4-3) 尿：マウス、ラットおよびサルでは薬剤投与後、個体別の代謝ケージに入れ、所定時間内の尿を採取した。ウサギおよびイヌでは膀胱内にゴム製カニユーレを挿入し、流出する尿を所定時間内に採取した。

4-4) 胆汁：マウスおよびラットではエーテル麻酔下で、またウサギおよびイヌでは sodium pentobarbital (Nembutal; Abbott Labs.) の静脈内注射による麻酔下で、それぞれ開腹して総胆管にポリエチレンチューブを挿入し、流出する胆汁を薬剤投与後の所定時間内に採取した。

4-5) 髄液：薬剤投与後の所定時間に、ラットでは放血致死後に、ウサギでは sodium pentobarbital 麻酔下で、それぞれ大槽内穿刺により採取した。

4-6) 浸出液：Granuloma pouch を作製したラットにおいて、薬剤投与後の所定時間に、エーテル麻酔下で腋窩動・静脈を切断して採血し、放血致死後に pouch 内浸出液を採取した。浸出液は直ちに冷却下で

遠心分離し、その上清を薬剤濃度測定に供した。

これらの検体は当日、または -80°C に凍結保存して 1 週間以内に薬剤濃度を測定した。

5. 薬剤濃度の測定

Cefozopran および対照薬剤の体液および臓器抽出液内濃度は、*Escherichia coli* NIHJ または *Providencia rettgeri* ATCC 9250 を試験菌とし、抗生物質用培地「ダイゴ」No. 6 (日本製薬) またはマッコンキー寒天培地 (栄研化学) をそれぞれ試験用培地とする agar well 法により測定した。血漿または浸出液検体の薬剤濃度は同一動物種の血漿または浸出液でそれぞれ希釈した標準薬剤溶液により得られた標準曲線を、また尿、胆汁、髄液および臓器抽出液検体では 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で希釈した標準薬剤溶液により得られた標準曲線を用いて、それぞれ算出した。本法による cefozopran の定量限界は約 0.3 μ g/ml (*Escherichia coli*) および約 0.03 μ g/ml (*Providencia rettgeri*) であり、変動係数 (n=12) は 5.8% (*E. coli*) および 6.9% (*P. rettgeri*) であった。

6. 活性代謝物の検索

Cefozopran を投与した動物の血漿および尿における活性代謝物は TLC-bioautography により検索した。血漿は 3 倍量のメタノールを加えた後、遠心分離して除蛋白したものを、尿では 1 M 酢酸緩衝液 (pH 5.0) で適宜希釈したものを、標準薬剤溶液と共にシリカゲルプレート (Spotfilm; 東京化成) 上に所定量スポットし、風乾した後、アセトン：酢酸：水：アモニア水 (15:8:4:1, v/v) を展開溶媒とする上昇法により展開した。Bioautography には試験菌として *P. rettgeri* ATCC 9250, 試験用培地としてマッコンキー寒天培地を用いた。

7. 血清蛋白結合率の測定

Cefozopran および cefclidin 血清蛋白結合率は遠心限外濾過法により測定した。各動物の血清 1.96 ml に薬剤溶液 0.04 ml を加え、薬剤最終濃度を 20 μ g/ml とし、37°C, 10 分間インキュベートした後、MSP-3 型限外濾過器 (アミコン社製) に移し、遠心分離 (1000 $\times$ g, 10 min) して、濾液中の薬剤濃度を agar well 法により測定し、結合率を算出した。

8. 薬動力学的解析

Cefozopran および対照薬剤投与後の血中濃度推移を one-compartment open model (マウス、ラット) または two-compartment open model (ウサギ、イヌ、サル) にあてはめて、山岡ら⁴⁾の非線形最小二乗法プログラム (MULTI) を用いて解析した。

9. 薬動学的パラメーターの回帰分析

Cefozopran の動物 (20 mg/kg 静脈内投与) およびヒト (1000 mg 静脈内投与) における体重 (W) と薬動学的パラメーター (血中半減期 $T_{1/2}$ および全身クリアランス CLp) に関する回帰分析は, Adolph-De-drick らの方法⁵⁻⁷⁾に準じて, 両対数グラフ上の X 軸に体重, Y 軸にパラメーターをそれぞれプロットし,

$$Y = aW^b$$

(Y: パラメーター, W: 体重, a, b: 係数) の回帰式にフィットさせた。

10. 統計学的解析

実験結果の有意差検定は Student の t-test により行った。

II. 実験成績

1. 血漿中濃度

マウス, ラット, ウサギ, イヌおよびサルに cefozopran 20 mg/kg 静脈内投与後の血漿中濃度推移を Fig. 1 に, 薬動学的パラメーターを Table 1 に示す。Cefozopran の血中濃度曲線下面積 (AUC) および血中半減期 ($T_{1/2}$) はサルの場合が最も大きく, 次いでイヌ, ウサギ, ラット, マウスの順であった。全身クリアランス (CLp) 値はマウスおよびラットの場合 (9~15 ml/min/kg) が他の動物種 (2~4 ml/min/kg) に比して大であった。分布容積 (Vd) は各動物種共に類似 (0.20~0.27 l/kg) していたが, 幼若犬の Vd は成犬のそれに比して約 2 倍大きかった。それを反映して, 幼若犬における cefozopran の AUC (63.3 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$) は成犬の場合 (112 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$) に比して低値を示したが, $T_{1/2}$ では大差はみられなかった。マウスおよびラットにおける皮下あるいは筋肉内投与後の薬動学的パラメーターは静脈内投与後の場合と大差はなかった。また, cefozopran のマウスおよびイヌにおける薬動学的パラメーター (Table 1) は ceftazidime, cefpirome および cefclidin に極めて類似していた。

2. 臓器内濃度

Cefozopran のマウスにおける 20 mg/kg 静脈内および皮下投与後とラットにおける静脈内および筋肉内投与後の臓器内濃度推移を Fig. 2 および 3 に, ウサギ, イヌおよびサルにおける静脈内投与後 15 分, 2 時間および 6 時間のそれを Table 2 に示す。各種動物に cefozopran 投与後 15 分の臓器内濃度を比較すると, マウス, ラット, ウサギおよびサルでは腎で最も高く, 次いで血漿, 肺, 肝, 脾の順に比較的高濃度の分布を示した。一方, イヌにおいても, 腎で最も高く, 次いで血漿であったが, 肝濃度が肺濃度よりも高かった。

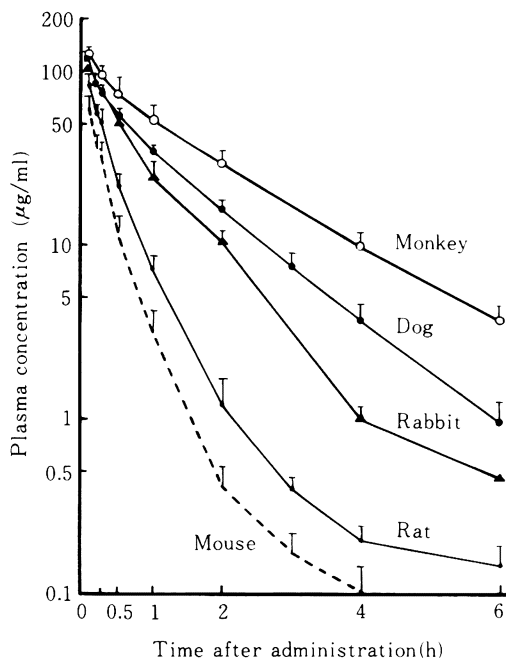


Fig. 1. Plasma concentrations of cefozopran in experimental animals after a single intravenous administration of 20 mg/kg.

マウスおよびラットにおける cefozopran の皮下または筋肉内投与後の血漿中および臓器内濃度推移は静脈内投与後のそれと大差はなかった (Fig. 2 および 3)。

3. 髄液中濃度

ラットおよびウサギにおける cefozopran 20 mg/kg 静脈内投与後の髄液中への移行濃度推移を Table 3 に示す。最高髄液中濃度 (Cmax) はラットでは投与後 12 分に 0.8 $\mu\text{g/ml}$, ウサギでは投与後 1.7 時間に 1.3 $\mu\text{g/ml}$ を示した。血漿中濃度に対する髄液中濃度の AUC 比 (髄液中への移行率) はラットで 4.6 %, ウサギでは 6.4 % であった。

4. Granuloma pouch 内無菌炎症浸出液中濃度

Granuloma pouch 作製 7 日目のラットにおける cefozopran 20 mg/kg 静脈内投与後の血漿および浸出液中濃度推移を Fig. 4 に, 薬動学的パラメーターを Table 4 に示す。

浸出液中 cefozopran 濃度は緩やかに上昇し, 投与後約 1 時間に最高浸出液濃度 (Cmax) を示し, 投与後 2 時間以降では血漿中濃度より高い濃度で持続した。浸出液中濃度の半減期は 2.1 時間で, 血中濃度に対する AUC 比 (浸出液中への移行率) は約 80 % であった。

Table 1. Pharmacokinetic parameters of ceftazopran and reference antibiotics in experimental animals

Antibiotic	Species (n)	Route	Parameter ^a					Urinary excretion ^c (%)
			Cmax (μg/ml)	AUC (μg · h/ml)	T ¹ / ₂ (h)	VD ^b (l/kg)	CLp (ml/min/kg)	
Ceftazopran	Mouse (10)	iv	—	21.8	0.20	0.27	15.3	85.0
		sc	49.1	28.6	0.27	0.26	11.7	88.4
	Rat (10)	iv	—	35.5	0.25	0.20	9.4	74.4
		im	48.3	39.0	0.40	0.29	8.6	75.6
	Rabbit (3)	iv	—	84.4	0.73	0.21	4.0	88.6
	Dog (5)	iv	—	112	0.88	0.21	3.0	89.7
	Young dog (4)	iv	—	63.4	0.98	0.40	5.3	—
	Monkey (4)	iv	—	174	1.34	0.20	1.9	82.3
Ceftazidime	Mouse (5)	iv	—	23.5	0.17	0.18	14.2	77.9
	Dog (5)	iv	—	105	0.86	0.21	3.2	71.7
	Young dog (4)	iv	—	52.6	0.87	0.43	6.3	—
Cefpirome	Mouse (5)	iv	—	20.1	0.19	0.26	16.6	92.8
	Dog (5)	iv	—	103	0.90	0.22	3.2	82.3
Cefclidin	Mouse (5)	iv	—	25.3	0.19	0.20	13.2	79.0
	Dog (5)	iv	—	101	0.87	0.23	3.3	76.3

Antibiotic was administered at a dose of 20 mg/kg intravenously (iv), subcutaneously (sc) or intramuscularly (im).

^a Pharmacokinetic parameters were calculated from the mean levels in plasma by one-compartment open model (mice, rats) or two-compartment open model (other animals).

^b Expressed as apparent distribution volumes (for one-compartment open model) and steady state distribution volumes (for two-compartment open model).

^c Recovery of antibiotic within the first 8 h after administration in dogs; and within the first 24 h in the other animals.

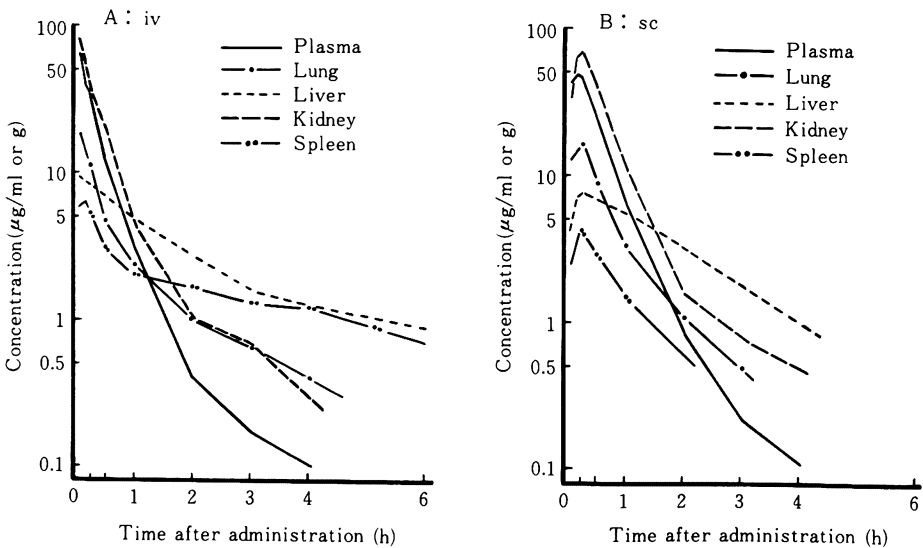


Fig. 2. Plasma and tissue concentrations of ceftazopran in mice after a single intravenous (A) and subcutaneous (B) administration of 20 mg/kg.

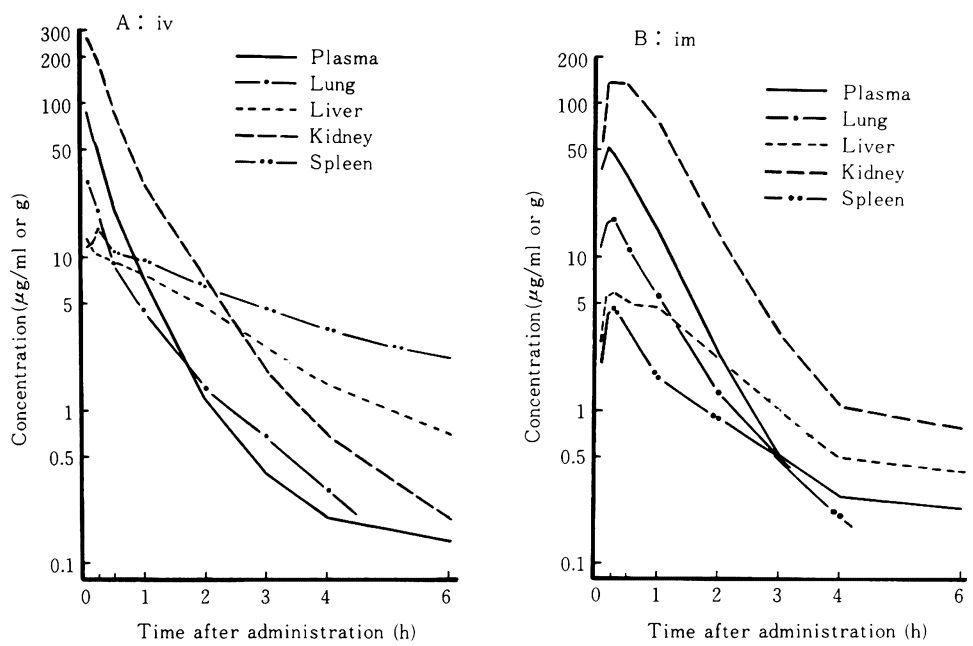


Fig. 3. Plasma and tissue concentrations of cefozopran in rats after a single intravenous (A) and intramuscular (B) administration of 20 mg/kg.

Table 2. Plasma and tissue concentrations of cefozopran in rabbits, dogs, and monkeys

Species	Plasma or tissue	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g) ^a after :				
		1/4 h		2 h		6 h
Rabbit	Plasma	78.3 $\pm$ 6.3		10.5 $\pm$ 1.8		0.46 ^b
	Lung	36.1 $\pm$ 12.1		7.8 $\pm$ 1.8		1.3 $\pm$ 0.4
	Liver	11.0 $\pm$ 0.9		10.7 $\pm$ 1.8		1.4 $\pm$ 1.0
	Kidney	220 $\pm$ 63.1		27.0 $\pm$ 3.1		5.9 $\pm$ 4.0
	Spleen	10.6 $\pm$ 1.0		2.4 $\pm$ 0.3		0.8 $\pm$ 0.5
Dog	Plasma	55.6 $\pm$ 1.0		12.5 $\pm$ 1.4		0.65 $\pm$ 0.27
	Lung	18.1 $\pm$ 2.5		6.1 $\pm$ 0.8		1.0 $\pm$ 0.01
	Liver	30.2 $\pm$ 3.3		10.4 $\pm$ 2.6		6.3 $\pm$ 1.1
	Kidney	76.4 $\pm$ 12.5		37.0 $\pm$ 5.6		9.0 $\pm$ 4.3
	Spleen	7.0 $\pm$ 0.6		2.5 $\pm$ 0.2		0.7 $\pm$ 0.1
Monkey	Plasma	95.9 $\pm$ 24.6		22.4 $\pm$ 5.2		1.2 $\pm$ 0.1
	Lung	45.6 $\pm$ 10.2		9.3 $\pm$ 3.0		0.6 $\pm$ 0.03
	Liver	32.4 $\pm$ 8.4		21.9 $\pm$ 13.6		5.7 $\pm$ 0.7
	Kidney	440 $\pm$ 295		125 $\pm$ 34.5		12.9 $\pm$ 1.4
	Spleen	16.1 $\pm$ 5.2		2.9 $\pm$ 0.7		0.7 $\pm$ 0.1

Cefozopran was intravenously administered at a dose of 20 mg/kg.

^a Expressed as mean $\pm$ SD (n=3~4).

^b n=2.

5. 尿中および胆汁中排泄率

5-1) 尿中排泄率：マウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルにおける cefozopran の尿中排泄の経過を Table 5 に示す。Cefozopran は尿中へ高濃度に排泄され、投与後 8 時間以内に総排泄量の大部分が排泄された。ラット以外の動物種における cefozopran の尿中排泄率は投与後 8 ないし 24 時間以内に投与量の 80 % 以上となり、マウスおよびイヌにおける ceftazidime および cefclidin の尿中排泄率 (Table 1) よりも高目であった。

5-2) 胆汁中排泄率：マウス、ラット、ウサギおよびイヌにおける cefozopran の胆汁中排泄の経過を Table 6 に示す。Cefozopran の胆汁中濃度はいずれの動物種においても、大部分のグラム陰性菌およびグラム陽性菌に対する MIC を上廻っていたが、全般的に胆汁中排泄率は投与量の 0.3~1.4 % と低かった。

なお、いずれの動物種の尿中および胆汁中には cefozopran の抱合体は認められなかった。

6. 反復投与後の吸収、分布、排泄

ラットに cefozopran の 20 mg/kg を 1 日 1 回、7 日間反復静脈内に投与後、血中および臓器内濃度、尿中排泄率を測定し、初回投与後のそれとと比較した。

反復投与後の血中および臓器内濃度推移は、Fig. 5 に示したように、初回投与後のそれと大差は認められ

Table 3. Cerebrospinal fluid penetration of cefozopran in rats and rabbits

Species (n)	Plasma or CSF ^a	Parameter				
		T _{max} (h)	C _{max} (μg/ml)	AUC (μg · h/ml)	T _{1/2} (h)	Penetration ratio (%) ^b
Rat (8)	Plasma	—	—	35.5	0.25	—
	CSF	0.2	0.8	1.64	1.84	4.6
Rabbit (5)	Plasma	—	—	203	2.30	—
	CSF	1.7	1.3	13.0	5.63	6.4

Cefozopran was intravenously administered at a dose of 20 mg/kg.

^a CSF: Cerebrospinal fluid.

^b Penetration ratio: (AUC in CSF/AUC in plasma) × 100.

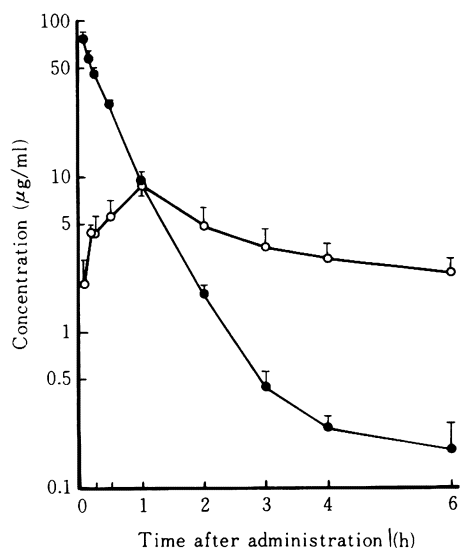


Fig. 4. Exudate(○) and plasma(●) concentrations of cefozopran after a single intravenous administration of 20 mg/kg to rats with granuloma pouch.

Table 4. Pharmacokinetic parameters of cefozopran in plasma and exudate after a single intravenous administration to rats with granuloma pouch

Plasma or exudate	Parameter ^a					Transport rate (%) ^b
	T _{max} (h)	C _{max} (μg/ml)	AUC (μg · h/ml)	T _{1/2} (h)		
Plasma	—	—	36.3	0.28		—
Exudate	0.87	7.2	29.3	2.11		80.7

Cefozopran was intravenously administered at a dose of 20 mg/kg.

^a Pharmacokinetic parameters were calculated from the mean levels in plasma and exudate by one-compartment open model.

^b Transport rate: (AUC in exudate/AUC in plasma) × 100.

Table 5. Urinary concentrations and excretion of cefozopran in animals

Species (n)	Route	Period (h)	Concentration ^a (μg/ml)	Excretion ^a (%)
Mouse (10)	iv	0-8	434 ± 82.6	83.9 ± 9.9
		8-24	1.8 ± 1.8	1.1 ± 1.3
		Total (0-24)		85.0 ± 9.7
	(20) sc	0-8	468 ± 201	87.8 ± 6.5
		8-24	1.0 ± 0.9	0.6 ± 0.5
		Total (0-24)		88.4 ± 6.4
Rat (8)	iv	0-8	1230 ± 410	72.3 ± 6.3
		8-24	8.4 ± 5.3	2.1 ± 1.4
		Total (0-24)		74.4 ± 6.4
	(10) im	0-8	900 ± 164	74.2 ± 9.8
		8-24	5.7 ± 8.1	1.4 ± 1.2
		Total (0-24)		75.6 ± 9.8
Rabbit (5)	iv	0-1	1680 ± 662	32.0 ± 6.4
		1-2	1080 ± 219	22.1 ± 9.6
		2-4	794 ± 230	19.2 ± 4.8
		4-6	393 ± 321	8.8 ± 5.6
		6-8	181 ± 142	3.2 ± 2.4
		8-24	46.0 ± 27.8	3.3 ± 1.9
		Total (0-24)		88.6 ± 4.1
		0-1	13030 ± 6340	45.5 ± 13.3
		1-2	8370 ± 2220	26.8 ± 10.5
		2-4	3220 ± 862	13.3 ± 1.5
Dog (5)	iv	4-6	860 ± 508	3.3 ± 1.0
		6-8	287 ± 170	0.8 ± 0.3
		Total (0-8)		89.7 ± 11.7
		0-8	815 ± 114	81.1 ± 4.5
		8-24	19.5 ± 5.6	1.2 ± 0.1
		Total (0-24)		82.3 ± 4.4

Cefozopran was administered at a dose of 20 mg/kg intravenously (iv), subcutaneously (sc) or intramuscularly (im).

^a Expressed as mean ± SD (n = 4~20).

Table 6. Biliary concentrations and excretion of cefozopran in animals

Species (n)	Route	Period (h)	Concentration ^a (μg/ml)	Excretion ^a (%)
Mouse (7)	iv	0-1	11.8 ± 5.3	0.35±0.22
		1-2	11.7 ± 3.1	0.49±0.18
		2-4	6.8 ± 2.5	0.14±0.09
		4-6	4.8 ± 2.3	0.12±0.06
		6-24	1.6 ± 1.7	0.20±0.20
		Total(0-24)		1.30±0.28
	(5) sc	0-1	5.6 ± 2.8	0.12±0.06
		1-2	14.1 ± 4.8	0.37±0.08
		2-4	8.2 ± 3.4	0.34±0.09
		4-6	3.7 ± 3.1	0.11±0.09
		6-24	0.5 ± 0.5	0.06±0.05
		Total(0-24)		1.00±0.33
Rat (5)	iv	0-1	18.3 ± 3.5	0.43±0.15
		1-2	20.6 ± 8.6	0.40±0.15
		2-4	8.6 ± 3.7	0.32±0.12
		4-6	3.7 ± 3.3	0.12±0.10
		6-8	1.8 ± 2.2	0.05±0.06
		8-24	0.3 ± 0.2	0.04±0.03
		Total(0-24)		1.36±0.42
	(4) im	0-1	9.0 ± 1.0	0.18±0.04
		1-2	20.4 ± 3.7	0.48±0.05
		2-4	11.6 ± 2.1	0.45±0.06
		4-6	4.2 ± 0.4	0.13±0.01
		6-8	1.3 ± 0.2	0.04±0.01
		8-24	0.13± 0.03	0.02±0.01
		Total(0-24)		1.30±0.07
Rabbit (5)	iv	0-1	8.2 ± 1.6	0.09±0.02
		1-2	8.8 ± 2.9	0.08±0.03
		2-4	5.0 ± 3.0	0.08±0.04
		4-6	4.1 ± 2.9	0.05±0.02
		6-8	3.8 ± 2.9	0.04±0.02
		8-24	2.8 ± 1.5	0.12±0.06
		Total(0-24)		0.46±0.15
Dog (3)	iv	0-1	16.7 ± 5.1	0.04±0.01
		1-2	31.9 ±18.9	0.06±0.02
		2-4	19.8 ±12.2	0.08±0.02
		4-6	7.8 ± 3.3	0.03±0.01
		6-8	5.1 ± 2.3	0.02±0.01
		8-24	2.3 ± 2.8	0.05±0.05
		Total(0-24)		0.28±0.05

Cefozopran was administered at a dose of 20mg/kg intravenously (iv), subcutaneously (sc) or intramuscularly (im).

^a Expressed as mean ±SD (n=3~7).

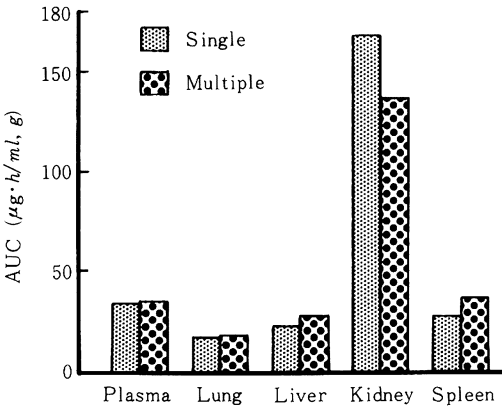


Fig. 5. Plasma and tissue concentrations of cefozopran after single or multiple administration in rats.

Cefozopran was intravenously administered at a dose of 20 mg/kg for 7 consecutive days and AUCs in plasma and tissues were calculated by the linear trapezoidal method from the mean levels in plasma and tissues after the first (single) and the 7th (multiple) dose.

Table 7. Pharmacokinetic parameters of cefozopran after single or multiple administration in rats

Dosing	Parameter		Urinary excretion ^a (%)
	AUC (μg/ · h/ml)	T ¹ / ₂ (h)	
Single	34.0	0.23	77.3±7.7
Multiple	35.0	0.24	75.7±6.3

Cefozopran was intravenously administered once a day at a dose of 20 mg/kg for 7 consecutive days, and the pharmacokinetic parameters were calculated by the one-compartment open model from the mean levels in plasma after the first (single) and the 7th (multiple) dose.

^a Period: 0~48 h (n=10).

Table 8. Binding of cefozopran and cefclidin to serum protein from animals and humans

Species	Binding (%)	
	Cefozopran	Cefclidin
Mouse	7.1	9.8
Rat	6.4	10.4
Rabbit	9.8	7.3
Dog	10.4	8.4
Monkey	10.9	8.1
Human	8.1	8.5
HSA ^a	8.2	6.6

Determined by centrifugal ultrafiltration.

Antibiotic concentration tested: 20 μg/ml.

^a 4 % Human serum albumin.

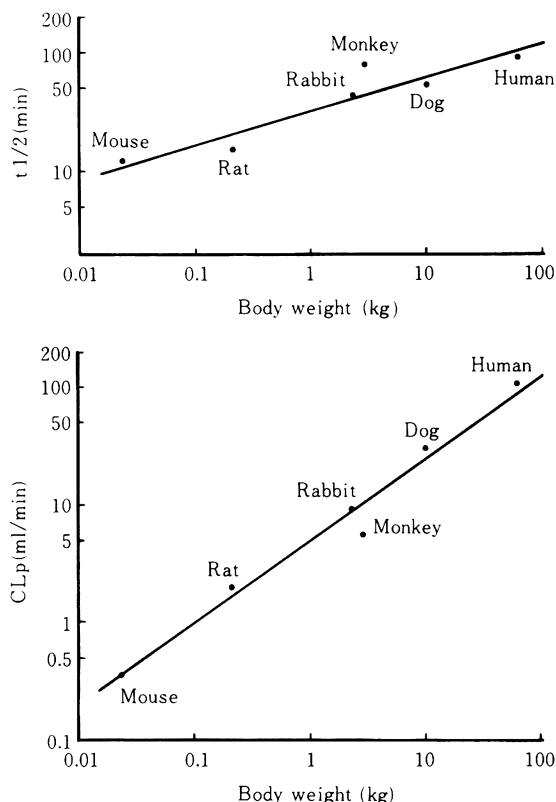


Fig. 6. Interspecies correlation between cefazopran half-life ($T_{1/2}$) or total plasma clearance (CLp) and body weight.

なかった。初回および7回反復投与後の血中濃度の薬動力学的パラメーターは類似していた (Table 7)。また、尿中排泄率も反復投与後と初回投与後との間に有意差は認められなかった (Table 7)。

7. 活性代謝物

マウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサル、ヒトの血漿および尿における cefazopran の活性代謝物を TLC-bioautography により検索した結果、いずれの検体からも cefazopran (R_f 0.48) 以外の活性代謝物は検出されなかった。

8. 血清蛋白結合率

Cefazopran の各種動物およびヒトにおける血清蛋白結合率は低く、6.4% (ラット)~10.9% (サル)であり、同時に測定した cefclidin の蛋白結合率と類似していた (Table 8)。

9. 血中半減期および全身クリアランスにおける動物とヒトとの相関性

各種実験動物およびヒト⁸⁾の体重 (W) と cefazo-

pran 投与後の血中半減期 ($T_{1/2}$) または全身クリアランス (CLp) との関係をそれぞれ両対数グラフ上にプロットし (Fig. 6), Allometric 相関式および相関係数 (r) を求めた結果、 $T_{1/2}$ および CLp に関する回帰式は、

$$T_{1/2} = 33.2 W^{0.283} \quad (r = 0.927, p < 0.01)$$

および

$$CLp = 4.86 W^{0.706} \quad (r = 0.988, p < 0.001)$$

のようになり、 $T_{1/2}$ および CLp 共に動物およびヒトにおいて良好な相関性が認められた。

III. 考 察

Cefazopran の注射用剤としての特徴を明らかにするために、マウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルなどの実験動物における体内動態を検討し、また本剤と化学構造や抗菌活性が類似している ceftazidime, cefpirome および cefclidin のマウスおよびイヌにおける体内動態と比較した。

Cefazopran 静脈内投与時の AUC はサルで最も大きく、次いでイヌ、ウサギ、ラット、マウスの順であり、 $T_{1/2}$ もサルで最も長かった。すなわち、cefazopran の血漿中濃度推移には動物種差がみられ、AUC および $T_{1/2}$ 値が比較的小さいマウス・ラット型と比較的大きいウサギ・イヌ・サル型とに分けられた。特に、サルにおける血漿中濃度の AUC ($174 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) および $T_{1/2}$ (1.34 h) は臨床第一相試験⁹⁾における cefazopran 1000 mg 静脈内投与時の AUC ($161\sim 180 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) および $T_{1/2}$ (1.56~1.59 h) に近似した。

幼若犬における cefazopran 及び ceftazidime の血漿中濃度推移は成犬のそれよりも低かった。幼若動物及び小児における体重 (kg) 当たりの細胞外容積は成熟した動物及びヒトのそれよりも大きく、 β -ラクタム剤投与後の V_{ss} (定常状態の分布容積) も一般的に幼若動物の方が大きいことが知られている^{9,10)}。従って、幼若犬における上記の成績は V_d 値及び CLp が成犬のそれらよりも大きいことによるものと考えられる (Table 1)。

Cefazopran の血清蛋白結合率は低く、マウス・ラットで 6~7%, ウサギ・イヌ・サルで 10~11%, ヒトでは 8% であり、動物種差も小さかった。したがって、cefazopran は血中では主として遊離の状態で存在していることが示唆された。Merrikin ら¹¹⁾は、血清蛋白結合率の高い β -ラクタム抗生物質ほど $T_{1/2}$ が長くなることを報告している。しかし、両者間には必ずしも明確な相関性は認められていない^{12,14)}。Cefazopran の蛋白結合率は低かったが、サル・イヌ・ウサギにおける $T_{1/2}$ は短くはなく、cefazopran と類似の蛋白結合率を示す ceftazidime¹⁵⁾, cefpirome¹⁶⁾ および cef-

clidin とほぼ同様の傾向を示した。

Cefozopran の臓器内への移行性は良好であり、いずれの動物種においても、特に腎への移行性が高かった。これを反映して、cefzopran は主として尿中への排泄率が高く(腎排泄型)、胆汁中への排泄率は低かった。ラット、ウサギおよびサルにおける cefzopran 腎排泄機序についてプロベネシド併用投与により検討した結果では、尿細管分泌の関与は認められず、cefzopran は主として糸球体濾過により尿中に排泄されることが示唆されたが、さらにウサギにおける cefzopran の腎クリアランスおよび stop-flow 実験の結果から、糸球体濾過された cefzopran の一部分が近位尿細管部位で再吸収されることが示唆された¹⁷⁾。本薬のような蛋白結合率の低い薬剤の血中持続性には尿細管再吸収が関与している可能性も考えられる。

Cefozopran を静脈内投与したマウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルの血漿および尿中には cefzopran 以外の抗菌活性物質は認められなかった。したがって、投与された cefzopran の大部分は未変化体として排泄されるものと推定される。本薬のように生体内でほとんど代謝をうけずに排泄される薬剤においては、動物およびヒトの体重と薬動学的パラメーター ($T_{1/2}$ および CLp) との間には良好な相関関係が認められ、動物データからヒトへの外挿も可能であることが示唆された。

Cefozopran の薬動学的パラメーターは、cefzopran と化学構造上の類似性がみられる ceftazidime, cefpirome および cefclidin をマウスおよびイヌに静脈内投与後のそれらと極めて近似していた。

Granuloma pouch 内無菌炎症浸出液中への cefzopran の移行率(約 80%) は極めて良好であった。この炎症浸出液中への薬物移行性が、感染炎症部位への移行性に直ちに反映するものではないが、少なくとも、granulomatosis を伴う感染炎症部位への優れた移行性を示唆している。

ラットに cefzopran 20 mg/kg を 7 日間反復静脈内に投与後の血漿中および臓器内濃度と尿中排泄率は初回投与後のそれとの間に有意差は認められず、反復投与による cefzopran の体内蓄積性や排泄遅延はないものと考えられる。

以上のように、cefzopran の体内動態パターンは従来のセフェム剤のそれと大差はないが、cefzopran 血清蛋白結合率が極めて低く、生体内では大部分が遊離体として存在するものと考えられ、cefzopran 本来の強い抗菌力を発揮することが期待される。

謝 辞

本研究に御協力いただいた当社薬剤安全性研究所の毒性試験グループ(サル投与実験援助)の諸氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A, Imada A: *In vitro* and *in vivo* activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad spectrum. *Antimicrob Agent Chemother* 36: 1358~1366, 1992
- 2) Kita Y, Yamazaki T, Imada A: Comparative pharmacokinetics of SCE-2787 and related antibiotics in animals. *Antimicrob Agent Chemother* 36: 2481~2486, 1992
- 3) Selye H: An experimental study with the granuloma pouch technique. *J Am Med Assoc* 152: 1207~1213, 1953
- 4) Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T, Uno T: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J Pharmacobiodyn*, 4: 879~885, 1981
- 5) Adolph E F: Quantitative relations in the physiological constitutions of mammals. *Science* 109: 579~585, 1949
- 6) Dedrick R L, Bischoff K B, Zaharko D S: Interspecies correlations of plasma concentration history of methotrexate (NSC-740). *Cancer Chemother Rep, Part I*. 54: 95~101, 1970
- 7) Dedrick R L: Animal scale-up. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1: 435~461, 1973
- 8) SCE-2787: 臨床試験用参考資料(武田薬品, 1989)
- 9) Merrikin D J, Brint T, Rolinson G N: Effects of protein binding on antibiotic activity *in vivo*. *J Antimicrob Chemother* 11: 233~238, 1983
- 10) Tsuji A, Terasaki T, Imaeda N, Niside K, Nakashima E: Effect of extracellular water volume on the distribution kinetics of β -lactam antibiotics as a function of age. *J Pharmacobiodyn*, 8: 167~174, 1985
- 11) Merrikin D J, Brint T, Rolinson G N: Effects of protein binding on antibiotic activity *in vivo*. *J Antimicrob Chemother* 11: 233~238, 1983
- 12) Dudley M N, Nightingale C H: Effect of protein binding on the pharmacology of cephalosporins, p. 227~239 (1982). *In* Neu, H C (ed.), *New β -lactam antibiotics: A review from chemistry to clinical efficacy of the new cephalosporins*. Francis Clark Wood Institute for the History of Medical College of Physicians of Philadelphia, Philadelphia.
- 13) Wise R: Protein binding of β -lactam: The effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration. *J Antimicrob Chemother*

- 12: 1~18, 1983
- 14) Wise R, Gillett A P, Cadge B, Durham S R, Baker S: The influence of protein binding upon tissue fluid levels of six β -lactam antibiotics. *J. Infect. Dis.* 142: 77~82 (1980)
- 15) 奥村和夫, 達彦二, 武田憲三, 福田一郎, 長岐為一郎, 高野真理子, 肥後喬一, 木南純二: Ceftazidime 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
- 16) Klesel N, Seeger K: Pharmacokinetic properties of the new cephalosporin antibiotic HR 810 in animals. *Infection* 11: 318~321, 1983
- 17) 喜多八洲男, 木村義昭, 小此木研二, 山崎俊幸, 今田哲: 新規セフェム系抗生物質 cefozopran のラット, ウサギおよびサルにおける腎排泄機構. *Chemotherapy* 41 (S-4): 131~134, 1993

Cefozopran, a new cephem antibiotic: Pharmacokinetics in experimental animals

Yasuo Kita, Yoshiaki Kimura, Toshiyuki Yamazaki and Akira Imada

Pharmaceutical Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.,

2-17-85 Jusohonmachi, Yodogawa-ku, Osaka, Japan

The pharmacokinetic properties of cefozopran administered parenterally at a dose of 20 mg/kg were studied in mice, rats, rabbits, dogs and monkeys and were compared with those of ceftazidime, cefpirome and cefclidin in mice and dogs.

The area under the plasma concentration-time curve after intravenous administration was the largest in monkeys followed by dogs, rabbits, rats, and mice in that order. The elimination half-life ranged from 0.2~0.3 h in mice and rats to 0.7~1.3 h in rabbits, dogs, and monkeys. In young dogs, the plasma concentrations of cefozopran were somewhat lower than those in mature dogs.

Cefozopran was well distributed to the tissues, and the highest concentration was found in the kidneys in all species tested; the distribution to lung, liver, and spleen was also good, but the concentrations in these tissues were less than those in plasma.

The plasma and tissue concentrations of cefozopran after subcutaneous or intramuscular administration in mice and rats were similar to those after intravenous administration.

The pharmacokinetic parameters of cefozopran in mice and dogs were similar to those of ceftazidime, cefpirome, and cefclidin.

The relative penetration ratios of cefozopran into the cerebrospinal fluid of rats and rabbits were 4.6 % and 6.4 %, respectively.

The transport rate of cefozopran into the exudate of inflamed granuloma pouch in rats was about 80 %.

Cefozopran was excreted mainly into the urine; the recovery rate ranged from 74 % (rats) to 90 % (dogs) of the dose. The biliary excretion of cefozopran, however, amounting to 1.3 % for mice and rats and less than 0.5 % for rabbits and dogs, was low.

In rats, after multiple intravenous administration of 20 mg/kg of cefozopran once daily for 7 days, the plasma and tissue levels, and urinary excretion were similar to those after a single intravenous administration. There was neither accumulation of cefozopran in tissues nor delay of urinary excretion by multiple administration.

No active metabolites were found in the plasma or urine of animals given cefozopran.

The binding of cefozopran to serum protein in mice, rats, rabbits, dogs, monkeys and humans was less than 11 % and was similar to that of cefclidin.