

## 新規セフェム系抗生物質 cefozopran hydrochloride のラット、イヌにおける体内動態

近藤 孝浩・吉田 清志・棚山 薫晴

武田薬品工業株式会社 医薬開発本部 薬剤安全性研究所\*

## (1) Cefozopran hydrochloride の体内動態

[<sup>14</sup>C]Cefozopran hydrochloride をラット、イヌに静脈内投与すると、未変化体の血漿中濃度はそれぞれ 0.32 と 0.67 時間の半減期で低下した。これらの動物の血漿中に代謝物は少なく、<sup>14</sup>C の大部分 (93~94 %) が未変化体であった。[<sup>14</sup>C]Cefozopran をラットに静脈内投与すると、<sup>14</sup>C は腎臓、血漿、肺、皮膚に高濃度で移行するほか、各組織に広く分布した。Cefozopran はラット、イヌの血球に移行しにくく (3~6 %)、血漿 (清) 蛋白に対する結合率も低かった (5~10 %)。Cefozopran は臨床における最高血清中濃度付近 (100 μg/ml) 以下ではビリルビン-アルブミン結合にほとんど影響を与えなかった。Cefozopran はラットの胎児、乳汁にも移行した。ラット、イヌに静脈内投与した [<sup>14</sup>C]cefazopran は大部分 (84~91 %) が未変化のまま尿に排泄され、胆汁への排泄は少なかった。ラットの体内で cefozopran から imidazo[1,2-*b*]pyridazine (IP) が生成する割合は 4.8 % であった。

(2) Imidazo[1,2-*b*]pyridazine 側鎖の体内動態

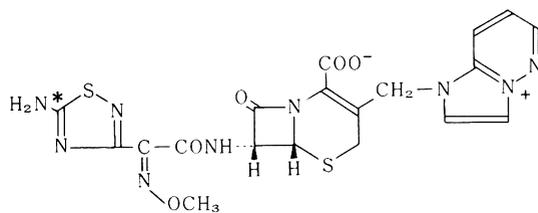
[<sup>14</sup>C]Imidazo[1,2-*b*]pyridazine ([<sup>14</sup>C]IP) を静脈内投与した際の血漿中総<sup>14</sup>C に対する IP の割合はラットで 40 %, イヌで 5 % であり、血漿中では代謝物が多かった。<sup>14</sup>C はラットの各組織に広く分布し、その濃度は組織と血漿で大きな差はなかった。ラット、イヌにおける排泄は、いずれも 72 時間でほぼ終了し、大部分が代謝物として尿に排泄された。[<sup>14</sup>C]IP をラットに反復静脈内投与しても<sup>14</sup>C が体内に蓄積することはなかった。

**Key words:** cefozopran, imidazo[1,2-*b*]pyridazine, ラット, イヌ, 体内動態

(-)-1-[[[6*R*,7*R*]-7-[(*Z*)-2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]-methyl]imidazo[1,2-*b*]pyridazinium hydroxide, inner salt monohydrochloride (cefzopran hydrochloride, 以下 cefzopran と略記) はグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して既存のセフェム剤にみられない幅広い抗菌スペクトルを有する新規のセフェム系抗生物質である<sup>1)</sup>。本化合物の動物における比較体内動態については、生物学的測定法 (バイオアッセイ法) を用いて別途検討されている<sup>2,3)</sup>。

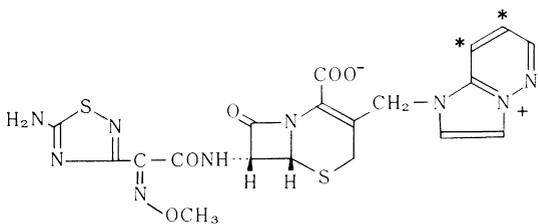
今回、thiadiazol 部を<sup>14</sup>C で標識した cefzopran を用いて、ラット、イヌにおける体内動態について検討した。また、本薬の側鎖成分である imidazo[1,2-*b*]pyridazine (IP) のラット、イヌにおける体内動態についても、IP 部を<sup>14</sup>C で標識した cefzopran 及び IP の<sup>14</sup>C 標識体を用いて検討した。

なお、本研究は昭和 63 年 10 月から平成 4 年 9 月にわたって実施したものである。



構造式 1

[<sup>14</sup>C]Cefzopran (\*<sup>14</sup>C の標識位置)



構造式 2

[<sup>14</sup>C-IP]Cefzopran (\*<sup>14</sup>C の標識位置)

## I. 実験材料と方法

### 1. 被験化合物, 合成標品, 試薬

本試験では主として3ロット(A-890128, A-881004-1, A-890610)の(-)-1-[[[6R,7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-[5-<sup>14</sup>C]thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]imidazo[1,2-b]pyridazinium hydroxide, inner salt ([<sup>14</sup>C]cefozopran)を用いた。これらの標識体は根本特殊化学(株)で合成され(川上猛雄, 他:未発表), それらの比放射能は1.28, 1.32, 1.69 MBq/mg, 薄層クロマトグラフィーで調べた放射化学的純度は95%以上であった。IP側鎖の体内動態を調べるため用いたIP部の6,7位を<sup>14</sup>Cで標識したcefozopran ([<sup>14</sup>C-IP]cefozopran, ロット番号A-890309, 比放射能1.42 MBq/mg, 放射化学的純度99%)と[6,7-<sup>14</sup>C]imidazo[1,2-b]pyridazine ([<sup>14</sup>C]IP, ロット番号A-881015, 比放射能10.5 MBq/mg, 放射化学的純度99%)も根本特殊化学(株)で合成した(川上猛雄, 他:未発表)。非放射性的のcefozopranとIPは武田薬品工業(株)で合成した。その他の試薬類は, 全て市販のものを使用した。

上記のように, cefozopranの<sup>14</sup>C標識体はいずれもフリー体として合成されたが, 投与液の調製段階(後述)で等モルの塩酸を加えて塩酸塩として使用した。

### 2. 動物

雄性または雌性Jcl:Wistarラット(体重211~384g;日本クレア)と雄性ビーグル犬(体重9.0~14.0kg;日本クレア)を用いた。これらの動物に固形飼料(ラット用CE-2, イヌ用CD-5;日本クレア)と水道水を与え, 温度23~25°C, 湿度50~60%, 明暗サイクル12時間の飼育室で予備飼育を1週間以上行った後, 実験に用いた。

### 3. 被験化合物の投与と生体試料の採取

[<sup>14</sup>C]Cefozopranまたは[<sup>14</sup>C-IP]cefozopranを, 注射用蒸留水または生理食塩水に溶解した非放射性的cefozopran(1.6又は2当量のNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を含む)で希釈して, 投与液を調製した。また, IPの場合は, [<sup>14</sup>C]IPを非放射性的IPで希釈した後, 生理食塩水に溶解して投与液を調製した。Cefozopranの投与量は, 特に断わらない限り推定臨床用量をもとにフリー体として20mg(1.58~5.77 MBq)/kg, IPの場合は, cefozopranとの分子量比を考慮して5mg(0.725~7.27 MBq)/kgとし, 非絶食の動物に静脈内投与した。被験物質を投与した後, 先に報告した方法<sup>4-6)</sup>に従って体液, 組織, 排泄物を経時的に採取した。血漿, 尿, 胆汁, 糞ホモジネート中のcefozopranを定量する場合は, 保

存中の分解を防ぐため, 試料を1N HClでpH約5に調整した後, 分析時まで凍結保存した。

### 4. 分析方法

#### 4-1) 放射能の測定

先に報告した方法<sup>7)</sup>に従って測定用試料を調製し, 液体シンチレーションカウンター(Aloka LSC-903型;アロカ, ベックマンLS1800型, LS5800型;東芝ベックマン)を用いて放射能を測定した。

#### 4-2) CefozopranとIPの定量

[<sup>14</sup>C]Cefozopranを投与した際の生体試料中の未変化体及び[<sup>14</sup>C-IP]cefozopranを投与した際の未変化体とIPの定量は薄層クロマトグラフィー(TLC)により行った(Fig.1 A)。血漿, 糞ホモジネート中の放射能を2倍量のアセトニトリルで1回抽出し, 抽出液をN<sub>2</sub>ガス気流下で濃縮乾固した後, アセトニトリル-水(2:1, 容量比)に再溶解した。これらの抽出液と尿, 胆汁の一定量をシリカゲル60 F<sub>254</sub>プレート(層厚0.25mm;メルク)に塗布し, アセトニトリル-水-酢酸(10:5:1, 容量比, 溶媒系A)で展開した。[<sup>14</sup>C]IPを投与した際の生体試料中のIPを定量する場合は, 試料を2倍量のアセトニトリルで1回抽出し, 上記と同じ方法で処理した後, 特に断わらない限り, アセトニトリル-水-酢酸-メタノール(10:2:1:1, 容量比, 溶媒系B)を用いたTLCでIPを分離した(Fig.1 B)。展開終了後, プレート上のcefozopran又はIPの位置をX線フィルム(RX;富士写真フィルム)を用いたオートラジオグラフィー又は内部標準として試料に加えた合成標品のUV吸収により確認し, それらをかきとって放射能を測定した。

本法による[<sup>14</sup>C]cefozopranの定量限界は血漿の場合で0.03~0.07 µg/ml, 排泄物の場合で投与量の0.1%であった。また, [<sup>14</sup>C-IP]cefozopran投与時の血漿中の未変化体とIPの定量限界はいずれも0.01 µg/ml(cefozopran換算値)であった。[<sup>14</sup>C]IP投与時のIPの定量限界は血漿の場合で0.001~0.010 µg/ml, 排泄物の場合で投与量の0.1%であった。

### 5. 全身オートラジオグラフィー

[<sup>14</sup>C]Cefozopranをラットに静脈内投与して5, 30分, 1, 4, 24時間後にエーテル麻酔下にドライアイス-アセトン中で凍結死させ, 常法<sup>8)</sup>により40 µmの全身切片を作成した。これらの切片を凍結乾燥した後, X線フィルム(IX, 富士写真フィルム)に25°Cで15週間密着させてオートラジオグラムを得た。

### 6. 血球への移行

[<sup>14</sup>C]Cefozopran(フリー体として1, 10, 100 µg/ml)をラット, イヌの血液に*in vitro*で添加した後,

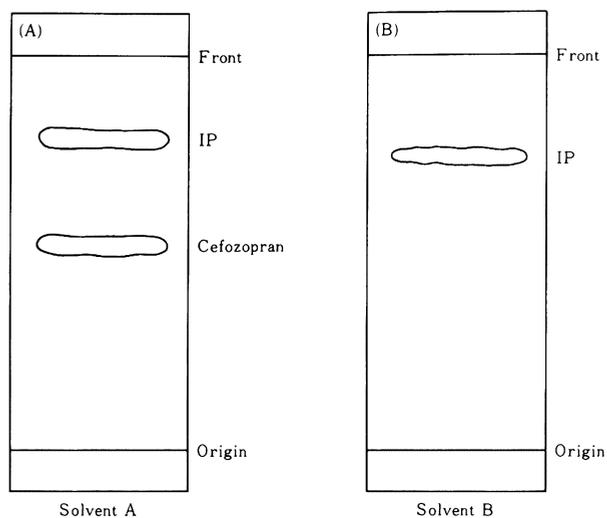


Fig. 1. TLC separation of cefozopran and imidazo[1,2-*b*]pyridazine. Solvent A; acetone-nitrile-water-acetic acid (10:5:1, by vol). Solvent B; acetone-nitrile-water-acetic acid-methanol (10:2:1:1, by vol). Plate; silica gel 60F<sub>254</sub> (0.25 mm thick). IP; imidazo[1,2-*b*]pyridazine.

全血と血漿中の放射能を測定し、それらの値とヘマトクリット値から血球移行率を計算した<sup>4)</sup>。

#### 7. 胎盤通過と乳汁への移行

[<sup>14</sup>C]Cefozopran を妊娠 20 日目のラットに静脈内投与して 5, 30 分, 4, 24 時間後に常法<sup>9)</sup>に従って胎児と胎盤を摘出し、同時に母動物の血液と羊水も採取した。胎児の血液は、断頭して採取した。

乳汁への移行は、出産後 14 日目のラットに [<sup>14</sup>C] cefozopran を静脈内投与し、投与 5, 30 分, 4, 24 時間後の乳汁、乳腺を採取して調べた。乳汁の採取は常法<sup>9)</sup>に従って行った。乳汁を採取した後、エーテル麻酔下にラットの腹大動脈から全採血し、乳腺組織を採取した。乳腺組織に付着する脂肪などを除去し、血液、乳汁を除くため組織を生理食塩水でよく洗浄した後、放射能測定に用いた。比較のため、同一時間における血漿中の放射能濃度も測定した。

#### 8. 血漿 (清) 蛋白への結合

[<sup>14</sup>C]Cefozopran (フリー体として 1, 10, 100 μg/ml) をラット、イヌの血漿とヒトの血清 (コンセーラ<sup>®</sup>; 日水製薬(株)) に *in vitro* で添加した後、血漿 (清) 蛋白への結合率を平衡透析法<sup>9)</sup>により測定した。

ビリルビン-アルブミン結合に及ぼす cefozopran の影響を調べる場合には、ビリルビンを含むヒト血清

アルブミン (HSA; Sigma Chemical 社) 溶液 (1/15 M リン酸緩衝化生理食塩液, pH 7.4) に cefozopran を添加 (終濃度; フリー体として 100, 300, 1000 μg/ml) した後、遊離ビリルビン濃度を R. Brodersen のペルオキシダーゼ法<sup>10)</sup>により測定した。なお、アルブミンとビリルビンの濃度は、1) アルブミン、ビリルビン濃度も正常 (それぞれ 4 g/dl と 1 mg/dl), 2) アルブミン濃度が正常 (4 g/dl) で、高ビリルビン血症 (10 mg/dl), 3) 低アルブミン血症 (1 g/dl) で、ビリルビン濃度が正常 (1 mg/dl) の 3 つの条件を設定した。

#### 9. 胃液分泌

[<sup>14</sup>C]Cefozopran を、胃ろう管と胆管ろうを形成したラットに静脈内投与して、投与後 4 時間まで胃液、胆汁を採取した。また、投与 4 時間後に腸内容物も採取した。

#### 10. IP の生成率

[<sup>14</sup>C-IP]Cefozopran (20 mg-13.2 MBq/kg) 及び [<sup>14</sup>C]IP (0.5 mg-5.27 MBq/kg) をラットに静脈内投与して、IP の血漿中濃度を溶媒系 A を用いた TLC で測定した。 [<sup>14</sup>C-IP]Cefozopran の投与液中に微量存在する IP の割合も TLC で測定した。IP の生成率は次式を用いて計算した。

$[(AUC_{IP}(\text{Cefozopran 投与})/AUC_{IP}(\text{IP 投与})) \times (\text{投与量}(\text{IP 投与})/\text{投与量}(\text{Cefozopran 投与}))] \times 100 - (\text{投与液の IP の割合})$

### 11. データ処理法

データは、特に断わらない限り、3例の平均値±標準偏差で示した。 $[^{14}\text{C}]$ Cefozopranを投与した際の放射能、未変化体、代謝物の濃度はcefozopranのフリー体換算値として、また、 $[^{14}\text{C}]$ IPを投与した場合はIP換算値として示した。Cefozopranの薬物速度論的パラメータは、1-コンパートメントモデルまたは2-コンパートメントモデルに当てはめ、非線形最小二乗法(MULTI)<sup>11)</sup>により算出した。IPの血漿中濃度の半減期( $t_{1/2}$ )は最小二乗法により、血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は台形公式を用いて算出した。

## II. 結果と考察

### 1. Cefozopranの体内動態

#### 1-1) 血漿中濃度

$[^{14}\text{C}]$ Cefozopranをラット、イヌに静脈内投与して、

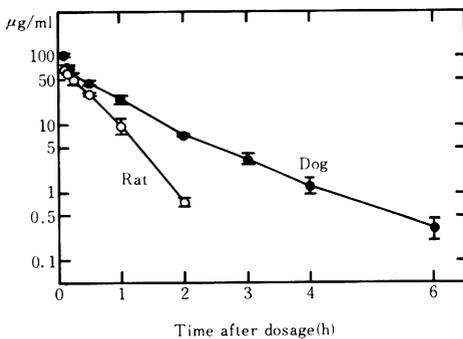


Fig. 2. Concentration of  $[^{14}\text{C}]$ cefozopran in plasma after intravenous administration to rats and dogs. Dose, 20 mg/kg. Mean values  $\pm$  S. D. (n=3).

未変化体の血漿中濃度を測定した (Fig. 2, Table 1)。未変化体の血漿中濃度はラットでは0.32時間、イヌでは0.67時間の半減期で低下した。したがって、cefozopranの消失速度は、イヌに比べてラットのほうが速いことが明らかである。総放射能のAUCに占める未変化体の割合はラットとイヌでそれぞれ93%と94%であることから、本化合物はこれらの動物の体内で代謝を受けにくいと考えられる (Table 1)。

#### 1-2) 分布

##### 1-2-1 全身オートラジオグラフィ

$[^{14}\text{C}]$ Cefozopranをラットに静脈内投与して5, 30分, 1, 4, 24時間後における全身オートラジオグラムを作成した (Fig. 3)。投与5分後、放射能は腎臓、肝臓、副腎、肺、皮膚をはじめ各組織に広く分布していた。各組織内の放射能は時間とともに徐々に減少し、4~24時間後には消化管内容物を除いてほぼ消失した。

##### 1-2-2 組織内濃度

$[^{14}\text{C}]$ Cefozopranをラットに静脈内投与して5, 15, 30分, 1, 2, 4, 8, 24時間後に放射能の組織内濃度を測定した (Table 2)。投与5分後、放射能は既に各組織に分布しており、腎臓内濃度は血漿中濃度より高かった。放射能は、肺、皮膚、胃壁、腸壁、甲状腺、顎下腺などにも比較的高濃度で移行した。各組織内の放射能濃度は血漿中濃度とほぼ同じ推移を示し、24時間後には極めて低い濃度となった。

##### 1-2-3 血球への移行

$[^{14}\text{C}]$ Cefozopranをラット、イヌの血液に *in vitro* で添加した際の血球への移行率はそれぞれ4~6%, 3~5%であった (Table 3)。したがって、cefozopranは血球へ移行しにくいと考えられる。

##### 1-2-4 胎盤通過

$[^{14}\text{C}]$ Cefozopranを妊娠20日目のラットに静脈内投与して5~30分後、胎児血漿、胎児組織における放

Table 1. Pharmacokinetic parameters in rats and dogs after intravenous administration of  $[^{14}\text{C}]$ cefozopran

Species	Component	Pharmacokinetic parameters*	
		$t_{1/2}$ <sup>§</sup> (h)	AUC <sub>0</sub> <sup>∞</sup> (µg · h/ml)
Rat	Total $^{14}\text{C}$	0.34 ± 0.02	34.3 ± 3.1 (100%)
	Cefozopran	0.32 ± 0.02	31.8 ± 3.1 (93%)
Dog	Total $^{14}\text{C}$	0.74 ± 0.07	68.9 ± 2.4 (100%)
	Cefozopran	0.67 ± 0.07	64.9 ± 2.3 (94%)

Dose, 20 mg/kg. Mean values  $\pm$  S.D. for the same animals shown in Fig. 2. \* Rat; 1-compartment model, dog; 2-compartment model. <sup>§</sup>  $t_{1/2}$  of elimination phase.

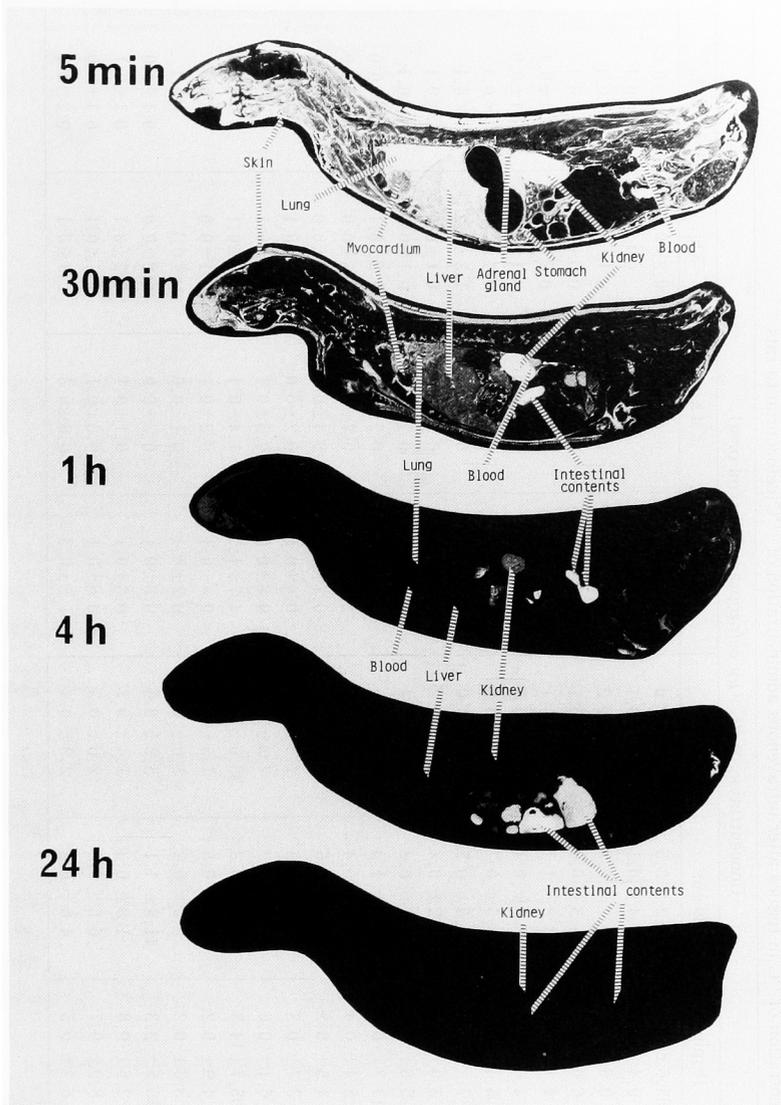


Fig. 3. Whole-body autoradiography in the rat after intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]cefazopran. Dose, 20 mg/kg.

射能濃度は母動物の血漿中濃度よりも極めて低かった (Table 4)。したがって、本化合物は胎児には移行しにくいと考えられる。投与 4～24 時間後における胎児血漿、胎児組織中の放射能濃度は母動物の血漿中濃度とほぼ同じ推移を示して低下した。

放射能は羊水中にも検出されたが、その濃度は胎盤中の濃度より低いことから、胎児へは主として胎盤を介して移行すると推定される。

#### 1-2-5 乳汁への移行

[ $^{14}\text{C}$ ]Cefazopran を出産後 14 日目のラットに静脈

内投与すると、放射能は乳汁、乳腺へ移行した (Table 5)。投与 4 時間後の乳汁中の放射能濃度は血漿中濃度より高かったが、24 時間後には血漿中濃度と同様に極めて低い濃度にまで低下した。したがって、本化合物は乳汁、乳腺に移行するが、血漿中濃度と同じく速やかに消失すると考えられる。

#### 1-3 血漿 (清) 蛋白への結合

##### 1-3-1 結合率

[ $^{14}\text{C}$ ]Cefazopran を *in vitro* でラット、イヌ、ヒトの血漿 (清) に添加して蛋白への結合率を調べた

Table 2. Concentration of  $^{14}\text{C}$  in tissues after intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]ceftiozan to rats

Tissue	Concentration of $^{14}\text{C}$ ( $\mu\text{g}$ ceftiozan equiv./ml or g)									
	5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h		
Plasma	74.3 ± 4.2	33.6 ± 0.5	24.2 ± 3.5	9.7 ± 2.0	1.3 ± 0.2	0.4 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0		
Brain	0.8 ± 0.1	0.4 ± 0.0	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	<0.1	<0.1	<0.1		
Spinal cord	1.4 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	<0.1		
Pituitary	12.7 ± 1.3	6.0 ± 0.1	4.3 ± 0.6	2.7 ± 0.7	0.4 ± 0.6	0.8 ± 0.7	0.5 ± 0.9	<0.1		
Eye ball	7.2 ± 0.3	4.1 ± 0.5	4.3 ± 1.1	2.6 ± 0.1	0.8 ± 0.0	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.1		
Harder's gland	9.9 ± 1.0	4.6 ± 1.0	3.6 ± 0.1	2.0 ± 0.7	0.6 ± 0.2	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0		
Submaxillary gland	14.2 ± 2.5	6.4 ± 0.6	4.5 ± 0.7	2.2 ± 0.3	0.6 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	<0.1		
Thyroid	16.8 ± 3.7	7.4 ± 1.1	5.5 ± 0.8	3.3 ± 1.0	0.4 ± 0.7	0.8 ± 0.7	1.3 ± 0.2	<0.1		
Thymus	6.3 ± 0.9	3.0 ± 0.2	2.2 ± 0.4	1.3 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	<0.1		
Heart	12.4 ± 0.9	5.6 ± 0.3	4.1 ± 0.8	1.8 ± 0.4	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	<0.1		
Lung	25.8 ± 3.1	13.2 ± 0.6	10.2 ± 1.4	4.9 ± 0.6	1.4 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0		
Liver	8.7 ± 0.6	5.4 ± 0.4	5.4 ± 0.4	4.0 ± 0.2	2.0 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.1 ± 0.0		
Spleen	9.4 ± 0.8	4.5 ± 0.2	3.6 ± 0.5	2.0 ± 0.3	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0		
Pancreas	7.7 ± 1.2	3.7 ± 0.3	3.1 ± 0.3	1.3 ± 0.4	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.1	<0.1		
Adrenal gland	11.9 ± 0.5	6.1 ± 0.6	4.6 ± 0.2	2.3 ± 0.3	0.8 ± 0.0	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.1	<0.1		
Kidney	249.4 ± 15.9	95.7 ± 14.3	74.4 ± 13.3	33.0 ± 14.9	4.7 ± 1.0	1.4 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.4 ± 0.0		
Testis	5.0 ± 0.6	4.9 ± 0.2	3.9 ± 0.5	1.5 ± 0.3	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	<0.1		
Skeletal muscle	6.3 ± 0.3	3.3 ± 0.2	2.5 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	<0.1	<0.1		
Skin	21.2 ± 3.5	15.5 ± 2.3	11.8 ± 1.1	5.2 ± 0.6	0.8 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0		
Epididymal fat	3.2 ± 0.7	2.6 ± 0.8	1.9 ± 0.3	1.4 ± 0.7	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1		
Stomach	16.6 ± 1.9	8.9 ± 0.7	6.5 ± 0.8	2.6 ± 0.3	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0		
Intestine	12.1 ± 1.9	6.3 ± 0.5	4.6 ± 0.6	2.3 ± 0.4	1.2 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.1		

Dose, 20 mg/kg. Mean values ± S. D. (n=3).

Table 3. Erythrocyte distribution of [<sup>14</sup>C] cefozopran in rats and dogs

Species	Blood concn. (μg/ml)	Distribution (%)
Rat	1	4.2
	10	5.8
	100	5.1
Dog	1	3.2
	10	5.4
	100	3.8

Mean values of duplicate determinations.

Table 4. Fetal distribution of <sup>14</sup>C after intravenous administration of [<sup>14</sup>C]cefazopran to rats

Tissue	Concn. of <sup>14</sup> C (μg cefazopran equiv./ml or g)			
	5 min	30 min	4 h	24 h
Maternal plasma	99.2±2.1	32.3±1.5	1.6±0.1	0.2±0.1
Placenta	26.8±1.9	11.1±0.6	2.5±0.6	0.6±0.3
Amniotic fluid	<0.1	0.1±0.1	1.0±0.4	0.7±0.3
Fetal plasma	0.8±0.1	1.4±0.3	1.2±0.3	0.3±0.1
Fetal tissue	0.3±0.2	0.6±0.2	0.7±0.2	0.3±0.1

Dose, 20 mg/kg. Mean values±S. D. (n=3). Female rats (20 th day of gestation) were used.

Table 5. Lacteal secretion of <sup>14</sup>C after intravenous administration of [<sup>14</sup>C]cefazopran to rats

Time after dosage	Concn. of <sup>14</sup> C (μg cefazopran equiv./ml or g)		
	Plasma	Milk	Mammary gland
5 min	45.9±10.9	1.9±1.0	10.9±1.6
30 min	15.3± 3.8	4.4±1.2	4.2±0.3
4 h	1.1± 0.1	2.6±0.8	0.9±0.4
24 h	0.2± 0.1	0.2±0.1	0.2±0.0

Dose, 20 mg/kg. Mean values±S. D. (n=3). Female rats (14 days after parturition) were used.

Table 6. Plasma protein binding of [<sup>14</sup>C]cefazopran in rats, dogs, and humans

Plasma concn. (μg/ml)	Protein binding (%)		
	Rat	Dog	Human*
1	10.4	7.2	6.2
10	7.8	4.8	8.2
100	5.6	6.3	8.3

Mean values of 4 times determinations. \*Serum.

(Table 6)。その結果、ラット、イヌ、ヒトにおける結合率はそれぞれ6～10%、5～7%、6～8%にすぎず、本化合物の血漿(清)蛋白に対する結合率は低いことがわかった。

1-3-2 ビリルビン-アルブミン結合に及ぼす影響  
アルブミン-ビリルビン結合に及ぼす cefazopran の影響を *in vitro* で調べた (Table 7)。アルブミン濃

度が正常な場合(4 g/dl)、ビリルビンの1 mg/dl(正常濃度)または10 mg/dl(高ビリルビン血症)を含む溶液に、cefazopran を100, 300 μg/mlの濃度で添加しても遊離ビリルビン濃度はほとんど変化しなかったが、1000 μg/mlの濃度の添加では約20%の低下がみられた。アルブミン濃度が低く(1 g/dl)、ビリルビン濃度が正常(1 mg/dl)なときは、cefazopranの

Table 7. Effect of ceftazidime on bilirubin binding to human serum albumin

Albumin concentration (g/dl)	Bilirubin concentration (mg/dl)	Ceftazidime concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Relative concentration of free bilirubin (%)
4	1	0	100
		100	100
		300	100
		1000	80
4	10	0	100
		100	96
		300	96
		1000	78
1	1	0	100
		100	94
		300	84
		1000	64

Mean values of triplicate determinations.

Table 8. Cumulative excretion of  $^{14}\text{C}$  in urine, feces, and bile after intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]ceftazidime to rats and dogs

Species	Time after dosage (h)	Cumulative excretion (% of dose)			Total $^{14}\text{C}$ recovered (% of dose)
		Urine	Feces	Bile	
Rat	2	60.8 $\pm$ 12.6	ND	ND	ND
	4	81.1 $\pm$ 4.1	ND	ND	ND
	8	86.0 $\pm$ 4.2	ND	ND	ND
	24	91.2 $\pm$ 4.7	6.0 $\pm$ 2.8	ND	97.2 $\pm$ 1.9
	48	92.6 $\pm$ 4.4	6.9 $\pm$ 3.1	ND	99.5 $\pm$ 1.6
	72	92.7 $\pm$ 4.4	7.2 $\pm$ 3.3	ND	99.9 $\pm$ 1.5
Rat *	2	ND	ND	1.0 $\pm$ 0.3	ND
	4	68.9 $\pm$ 15.3	ND	1.3 $\pm$ 0.4	ND
	8	88.7 $\pm$ 3.3	ND	1.4 $\pm$ 0.3	ND
	24	91.8 $\pm$ 4.5	0.6 $\pm$ 0.3 <sup>§</sup>	1.5 $\pm$ 0.3	93.8 $\pm$ 4.7
Dog	2	81.7 $\pm$ 4.6	ND	ND	ND
	4	92.3 $\pm$ 1.8	ND	ND	ND
	8	94.9 $\pm$ 3.0	ND	ND	ND
	24	96.2 $\pm$ 3.3	2.5 $\pm$ 1.0	ND	98.7 $\pm$ 2.4
	48	97.0 $\pm$ 2.9	2.8 $\pm$ 1.2	ND	99.8 $\pm$ 1.8
	72	97.2 $\pm$ 2.9	2.9 $\pm$ 1.2	ND	100.1 $\pm$ 1.8

Dose, 20 mg/kg. Mean values $\pm$ S. D. (n=3). \*Biliary-cannulated rats. <sup>§</sup> Contained  $^{14}\text{C}$  in the gut contents. ND, Not determined

300, 1000  $\mu\text{g/ml}$  の濃度の添加で遊離ビリルビン濃度はそれぞれ 16% と 36% の低下を示した。これらの結果から、ceftazidime は臨床における最高血清中濃度付近 (100  $\mu\text{g/ml}$ ) 以下<sup>12)</sup> ではビリルビン-ヒト血清アルブミン結合に対してほとんど影響を与えないが、低アルブミン (1 g/dl) 条件下では、高濃度の ceftazidime ( $\geq 300 \mu\text{g/ml}$ ) の共存により遊離ビリルビン濃度を低下させる傾向があることがわかった。

#### 1-4) 排泄

##### 1-4-1 尿, 糞への排泄

[ $^{14}\text{C}$ ]Ceftazidime をラットに静脈内投与した際の放射能の排泄は 48 時間でほぼ終了し、投与した放射能の 92.6% が尿に、6.9% が糞に排泄された (Table 8)。呼気への排泄はみられなかった。イヌに静脈内投与した際の放射能の排泄も 48 時間でほぼ終了し、尿, 糞への排泄率はそれぞれ 97.0% と 2.8% であった。また、

Table 9. Composition of  $^{14}\text{C}$ -materials in urine, feces, and bile after intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]cefazopran to rats and dogs

Species	Sample*	Total $^{14}\text{C}$ (% of dose)	$^{14}\text{C}$ -Labeled material (% of dose)	
			Cefazopran	Metabolites (Degradation products)
Rat	Urine	91.2±4.7 (100)	84.4±4.7 (92.5)	6.9±0.6 (7.5)
	Feces	6.0±2.8 (100)	0.3±0.1 (5.0)	5.7±2.7 (95.0)
	Urine+Feces	97.2±1.9 (100)	84.7±4.6 (87.1)	12.5±2.8 (12.9)
	Bile	1.5±0.3 (100)	1.0±0.3 (66.7)	0.5±0.1 (33.3)
Dog	Urine	96.2±3.3 (100)	91.0±2.6 (94.6)	5.2±1.3 (5.4)
	Feces	2.5±1.0 (100)	0.2±0.1 (8.0)	2.3±0.9 (92.0)
	Urine+Feces	98.7±2.4 (100)	91.2±2.5 (92.4)	7.5±1.0 (7.6)

Mean values ± S. D. from the animals shown in Table 8. \*0~24 h.

これらの動物では尿中の放射能の87%以上が投与後4時間以内に排泄された。これらの結果から、ラット、イヌにおける排泄は比較的速やかであり、主排泄経路は尿であることが明らかである。

#### 1-4-2 胆汁排泄

[ $^{14}\text{C}$ ]Cefazopran を胆管ろう形成ラットに静脈内投与すると、24時間で投与量の1.5%が胆汁に、91.8%が尿に排泄された(Table 8)。したがって、胆汁への排泄は少ないことが明らかである。

#### 1-4-3 胃液分泌

[ $^{14}\text{C}$ ]Cefazopran を、胃ろう管と胆管ろうを形成したラット(n=3)に静脈内投与すると、4時間で投与量の1.0±0.3%が胃液に、2.9±0.6%が胆汁に排泄され、0.4±0.3%が腸内容物中に検出された。したがって、糞中に排泄される少量の放射能は、主として胆汁、胃液を介して排泄されるものと考えられる。

#### 1-4-4 代謝物組成

[ $^{14}\text{C}$ ]Cefazopran を静脈内投与したラット、イヌの尿中放射能の大部分(>92%)が未変化体であった(Table 9)。糞中では代謝(分解)物が多かったが、これは胆汁又は胃液に排泄されたcefazopran が消化管内で分解を受けたものと考えられる。未変化のまま尿、糞中に排泄される割合は、ラットでは投与量の約85%、イヌでは約91%であった。したがって、本化合物は体内でほとんど代謝変換を受けることなく、大部分が未変化のまま尿中に排泄されると考えられる。

#### 1-5) IP の生成率

[ $^{14}\text{C}$ -IP]Cefazopran 及び [ $^{14}\text{C}$ ]IP をラット(各々 n=3)に静脈内投与して IP の血漿中濃度をそれぞれ測定し、cefazopran 由来の IP の生成率を計算した。その結果、IP の生成率は4.8±1.5%であり、ラットの体内で少量の IP が生成することが明らかとなった。

#### 2. IP 側鎖の体内動態

上述のように、cefazopran はラットの体内で一部が代謝されて少量ではあるが IP を生成することがわかった。そこで、 [ $^{14}\text{C}$ ]IP をラット、イヌに静脈内投与してその体内動態について検討した。

##### 2-1) 血漿中濃度

[ $^{14}\text{C}$ ]IP をラット、イヌに静脈内投与すると、放射能の血漿中濃度は5~30分にかけてプラトーとなり、以後2相性に低下した(Fig. 4)。ラットでは、IP の血漿中濃度も5~30分にかけてプラトーとなった後、0.6と7.5時間の半減期で低下した。イヌにおける IP の半減期は0.2と5.6時間であった。総放射能の AUC に対する IP の割合はラットで40%、イヌで5%であり、血漿中では代謝物のほうが多かった。

##### 2-2) 組織内濃度

[ $^{14}\text{C}$ ]IP をラットに静脈内投与して5、15分、1、4、8、24、48時間後に放射能の組織内濃度を測定した(Table 10)。投与5分後、放射能はすでに各組織に広く分布しており、その濃度は組織と血漿で大きな差はみられなかった。各組織内の放射能濃度は血漿中濃度

Table 10. Concentration of  $^{14}\text{C}$  in tissues after intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]imidazo[1,2-*b*]pyridazine to rats

Tissue	Concentration of $^{14}\text{C}$ ( $\mu\text{g}$ imidazo[1,2- <i>b</i> ]pyridazine equiv./ml or <i>g</i> )							
	5 min	15 min	1 h	4 h	8 h	24 h	48 h	
Plasma	6.0±0.2	5.7±0.1	4.0±0.4	1.5±0.1	0.7±0.1	0.1±0.0	<0.1	
Brain	5.0±0.2	4.6±0.1	3.0±0.3	1.1±0.1	0.6±0.0	<0.1	<0.1	
Spinal cord	4.5±0.6	4.2±0.4	2.9±0.3	1.0±0.1	0.5±0.1	0.1±0.0	<0.1	
Pituitary	6.6±0.6	8.4±1.1	5.5±1.1	1.7±0.2	1.2±0.1	0.4±0.1	0.1±0.2	
Eye ball	4.5±0.4	4.7±0.2	3.5±0.3	1.3±0.1	0.8±0.1	0.1±0.0	<0.1	
Harder's gland	5.8±0.3	4.9±0.4	3.5±0.1	1.5±0.0	0.9±0.0	0.2±0.0	0.1±0.0	
Submaxillary gland	5.8±0.4	5.9±0.1	4.1±0.6	1.7±0.2	1.1±0.1	0.1±0.0	<0.1	
Thyroid	6.7±1.0	6.8±0.8	7.0±2.0	1.6±0.1	1.2±0.1	0.6±0.2	0.5±0.1	
Thymus	5.0±0.1	4.6±0.1	3.1±0.2	1.4±0.1	0.7±0.1	0.1±0.0	<0.1	
Heart	5.1±0.0	4.8±0.4	3.3±0.3	1.4±0.1	0.8±0.1	0.1±0.0	<0.1	
Lung	5.2±0.3	5.0±0.1	3.7±0.3	1.5±0.1	0.8±0.1	0.1±0.0	<0.1	
Liver	6.5±0.3	6.7±0.3	6.0±0.9	3.5±0.1	1.8±0.1	0.5±0.0	0.2±0.1	
Spleen	5.7±0.4	5.2±0.2	3.7±0.3	1.5±0.1	0.8±0.1	0.1±0.0	<0.1	
Pancreas	3.5(3.6,3.4)*	2.3±0.9	1.6±0.3	0.8±0.3	0.5±0.2	<0.1	<0.1	
Adrenal gland	6.5±0.1	6.4±0.8	3.5±0.4	1.5±0.0	0.8±0.1	0.1±0.0	0.1±0.1	
Kidney	7.9±0.1	9.4±1.0	8.5±1.9	4.2±0.9	1.7±0.2	0.2±0.0	0.1±0.0	
Testis	4.5±0.6	5.0±0.2	3.2±0.3	1.4±0.1	0.8±0.1	<0.1	<0.1	
Skeletal muscle	4.2±0.3	4.8±0.2	3.1±0.3	1.3±0.1	0.7±0.1	0.1±0.0	0.1±0.0	
Skin	3.7±0.9	4.0±0.3	2.9±0.4	1.1±0.1	0.6±0.1	0.1±0.0	<0.1	
Epididymal fat	1.0±0.3	1.7±0.4	1.5±0.3	0.3±0.1	0.2±0.1	<0.1	<0.1	
Stomach	3.9±0.7	5.6±1.3	11.7±1.7	3.4±0.7	1.7±0.3	0.1±0.0	<0.1	
Intestine	2.0±0.0	2.5±0.1	2.8±0.1	1.4±0.1	0.9±0.1	0.1±0.0	<0.1	

Dose, 5 mg/kg. Mean values ± S. D. (n=3). \*Mean value(n=2) (figures in parentheses denote individual data).

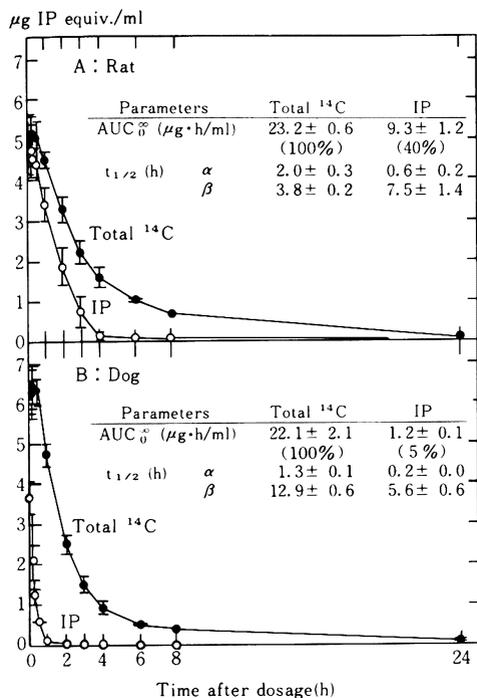


Fig. 4. Concentrations of [<sup>14</sup>C]imidazo[1,2-*b*]pyridazine and total <sup>14</sup>C in plasma after intravenous administration of [<sup>14</sup>C]imidazo[1,2-*b*]pyridazine to rats and dogs. Dose, 5 mg/kg. Mean values ± S.D. (n=3). IP; imidazo[1,2-*b*]pyridazine.

の低下とともに減少し、24時間以降は低い濃度になった。

### 2-3 排泄

[<sup>14</sup>C]IP をラットに静脈内投与した際の放射能の排泄は72時間でほぼ終了し、投与した放射能の88.6%が尿に、5.9%が糞に排泄された (Table 11)。イヌに静脈内投与した際の排泄も72時間でほぼ終了し、尿、糞への排泄率はそれぞれ91.7%と6.6%であった。尿と糞中の放射能の大部分 (投与量の88~92%) は未知成分であり、IPは少なかった (Table 12)。したがって、IPは大部分が体内で代謝された後、主として尿中に排泄されることが明らかである。

### 2-4 蓄積性

[<sup>14</sup>C]IP をラットに1日1回7または14日間反復静脈内投与して、放射能の血漿中及び組織内濃度、排泄を調べた。

#### 2-4-1 血漿中濃度

[<sup>14</sup>C]IP をラットに反復静脈内投与 (1日1回14日間) して、投与1, 4, 7, 10, 12, 14日目に放射能の血漿中濃度を測定した (Table 13)。反復投与により、<sup>14</sup>CのAUCとC<sub>min</sub> (24時間後の値) は徐々に上昇し、半減期 (t<sub>1/2</sub>) も延長したが、それらは7日目に定常状態に達した。

#### 2-4-2 組織内濃度

[<sup>14</sup>C]IP をラットに1, 4, 7, 10, 12, 14回反復静脈内投与24時間後に放射能の組織内濃度を測定した (Table 14)。反復投与により、放射能の組織内濃度は

Table 11. Cumulative excretion of <sup>14</sup>C in urine and feces after intravenous administration of [<sup>14</sup>C]imidazo [1,2-*b*] pyridazine to rats and dogs

Species	Time after dosage (h)	Cumulative excretion (% of dose)		Total <sup>14</sup> C recovered (% of dose)
		Urine	Feces	
Rat	2	18.9 ± 2.1	ND	ND
	4	30.6 ± 3.2	ND	ND
	8	57.8 ± 6.6	ND	ND
	24	87.1 ± 1.8	4.5 ± 1.0	91.6 ± 1.0
	48	88.4 ± 1.5	5.7 ± 0.9	94.1 ± 0.7
	72	88.6 ± 1.5	5.9 ± 0.9	94.5 ± 0.7
	96	88.8 ± 1.4	5.9 ± 0.9	94.7 ± 0.5
Dog	4	67.2 ± 2.9	ND	ND
	8	77.8 ± 2.2	ND	ND
	24	87.7 ± 1.7	5.6 ± 0.4	93.3 ± 2.0
	48	90.8 ± 1.1	6.5 ± 0.3	97.3 ± 0.9
	72	91.7 ± 0.9	6.6 ± 0.4	98.3 ± 0.7
	96	92.1 ± 0.8	6.7 ± 0.4	98.7 ± 0.5

Dose, 5 mg/kg. Mean values ± S. D. (n=3). ND, Not determined.

Table 12. Composition of  $^{14}\text{C}$ -materials in urine and feces after intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]imidazo[1,2-*b*]pyridazine to rats and dogs

Species	Sample*	Total $^{14}\text{C}$ (% of dose)	$^{14}\text{C}$ -Labeled material (% of dose)	
			Imidazo [1, 2- <i>b</i> ] pyridazine	Metabolites
Rat	Urine	87.1±1.8	4.4	82.7
	Feces	5.7±0.9	0.6	5.1
	Urine + Feces	92.8±1.0	5.0	87.8
Dog	Urine	87.7±1.7	1.7	86.0
	Feces	6.5±0.3	0.2	6.3
	Urine + Feces	94.2±1.6	1.9	92.3

Mean values ± S. D. or values for pooled samples from animals shown in Table 11. \*Urine : 0~24 h, feces : 0~48 h.

Table 13. Concentration of  $^{14}\text{C}$  in plasma of rats during once-daily intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]imidazo[1,2-*b*]pyridazine

No. of dosings	Cmin* ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$t_{1/2}^{\S}$ (h)	AUC $_0^{24}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ )
1	0.04±0.00	3.9±0.1	22.2±1.5
4	0.10±0.02	5.0±0.2	24.7±1.7
7	0.17±0.02	5.9±0.4	29.1±2.2
10	0.15±0.01	5.4±0.4	30.5±2.6
12	0.15±0.03	5.5±0.2	29.7±2.9
14	0.14±0.02	5.5±0.7	29.7±2.0

Daily dose, 5 mg/kg. Mean values ± S. D. (n=3).

\*Concentration at 24 h after dosing (imidazo[1,2-*b*]pyridazine equivalent).

$^{\S} t_{1/2}$  of elimination phase.

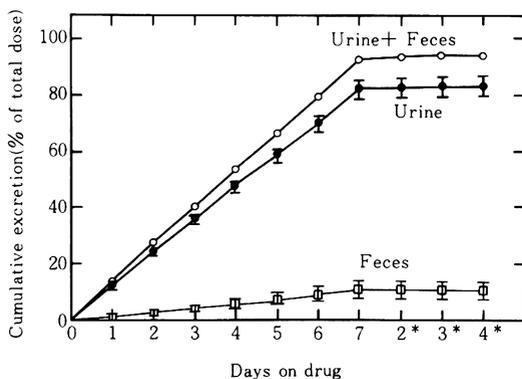


Fig. 5. Cumulative excretion of  $^{14}\text{C}$  in urine and feces of rats during and after once-daily intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]imidazo[1,2-*b*]pyridazine. Mean values ± S. D. (n=3).

\*Days after the last administration.

徐々に上昇したが、甲状腺、肝臓、下垂体以外の組織では12日目迄に定常状態に達した。甲状腺、肝臓、下垂体では投与期間中上昇傾向を示したが、その程度は小さく(蓄積係数:1.3~2.9)、また、ceftiozanをラットに静脈内投与したときのIPの生成率が4.8%にすぎないことから、ceftiozanをラットに反復静脈内投与しても、これらの組織にIP由来の成分が著しく蓄積することはないと考えられる。

#### 2-4-3 尿と糞への排泄

[ $^{14}\text{C}$ ]IPをラットに7日間反復静脈内投与して放射能の排泄を調べた(Fig.5)。反復投与期間中、放射能はほぼ定量的に尿と糞へ排泄され、投与を中止すると、72時間で総投与量の84.2%が尿に、10.9%が糞に、合わせて95.1%が排泄された。

以上の結果から、ceftiozanをラットに反復静脈内投与しても、側鎖(IP)由来成分が体内に著しく蓄積することはないと考えられる。

Table 14. Concentration of  $^{14}\text{C}$  in tissues of rats 24 h after once-daily intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]imidazo[1,2-*b*]pyridazine

Tissue	Concentration of $^{14}\text{C}$ ( $\mu\text{g}$ imidazo[1,2- <i>b</i> ]pyridazine equiv./ml or $\text{g}$ )						Days for reaching steady state	Rate of accumulation $\S$
	Days on imidazo[1,2- <i>b</i> ]pyridazine							
	1	4	7	10	12	14		
Plasma	0.07±0.02	0.10±0.01	0.11±0.01	0.11±0.01	0.14±0.02	0.13±0.01	12	2.0
Brain	0.06±0.01	0.10±0.01	0.10±0.01	0.11±0.02	0.17(0.17, 0.17)*	0.14±0.02	12	2.8
Spinal cord	0.08±0.02	0.14±0.01	0.14±0.01	0.17±0.05	0.22±0.04	0.20±0.01	12	2.8
Pituitary	1.08±0.30	0.50±0.44	1.05±0.16	1.26±0.27	1.32±0.33	1.39±0.15	14†	1.3
Eye ball	0.09±0.01	0.14±0.01	0.17±0.04	0.17±0.01	0.22±0.04	0.21±0.01	12	2.4
Harder's gland	0.17±0.01	0.38±0.04	0.42±0.04	0.42±0.11	0.50±0.10	0.44±0.01	12	2.9
Submaxillary gland	0.09±0.01	0.16±0.02	0.16±0.03	0.16±0.03	0.22±0.04	0.18±0.01	12	2.4
Thyroid	1.22±0.54	1.29±0.30	1.81±0.25	2.38±0.47	2.62±0.42	2.89(2.82, 2.96)*	14†	2.4
Thymus	0.07±0.01	0.14±0.01	0.17±0.04	0.18±0.01	0.20±0.03	0.16±0.04	7	2.4
Heart	0.10±0.02	0.19±0.02	0.23±0.02	0.27±0.02	0.32±0.05	0.29±0.01	12	3.2
Lung	0.09±0.01	0.19±0.02	0.22±0.01	0.25±0.02	0.31±0.02	0.31±0.03	12	3.4
Liver	0.47±0.08	1.03±0.07	1.20±0.06	1.24±0.07	1.34±0.05	1.37±0.03	14†	2.9
Spleen	0.07±0.02	0.14±0.02	0.20±0.07	0.18±0.03	0.22±0.02	0.22±0.01	12	3.1
Pancreas	0.04±0.01	0.08±0.02	0.10±0.02	0.11±0.01	0.12±0.01	0.12±0.01	12	3.0
Adrenal gland	0.19±0.04	0.20±0.02	0.25±0.04	0.29±0.08	0.36±0.04	0.37±0.05	12	1.9
Kidney	0.20±0.03	0.50±0.05	0.62±0.05	0.73±0.04	0.94±0.09	0.85±0.06	12	4.7
Testis	0.06±0.02	0.09±0.02	0.10±0.01	0.11±0.02	0.13±0.02	0.10±0.01	7	1.7
Epididymis	0.08±0.02	0.14±0.02	0.16±0.01	0.17±0.02	0.21±0.03	0.17±0.02	10	2.1
Skin	0.09±0.05	0.14±0.02	0.17±0.02	0.23±0.03	0.29±0.02	0.25±0.03	12	3.2
Skeletal muscle	0.11±0.02	0.22±0.02	0.31±0.05	0.37±0.04	0.48±0.10	0.46±0.04	12	4.4
Epididymal fat	0.14±0.01	0.07±0.06	0.12±0.02	0.17±0.03	0.21±0.07	0.14±0.04	10	1.2
Bone marrow	0.13±0.01	0.16±0.03	0.16±0.01	0.25±0.03	0.26±0.02	0.22±0.06	10	1.9
Stomach	0.08(0.08, 0.07)*	0.15±0.04	0.16±0.05	0.18±0.04	0.22±0.07	0.17±0.01	10	2.3
Intestine	0.14±0.02	0.13±0.03	0.15±0.03	0.16±0.01	0.18±0.04	0.14±0.01	1	1.0

Daily dose, 5mg/kg. Mean values  $\pm$  S. D. (n=3). \*Mean values (n=2) (figures in parentheses denote individual data). †Increased for 14 days. ‡(Concentration at steady state)/(concentration after the 1st dosing).

### 総 括

静脈内投与した cefozopran は各組織に広く分布した後、血漿、組織から速やかに消失する。体外への排泄も速やかであり、大部分は未変化のまま尿中へ排泄される。ラットの体内で生成した少量の IP (側鎖成分) は各組織に広く分布した後、その大部分は体内で代謝されて主として尿中へ排泄され、体内に著しく蓄積することはない。

### 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 antibacterial spectrum. *Antimicrob Agent Chemother* 36:1358~1366, 1992
- 2) Kita Y, Yamazaki T, Imada A: Comparative pharmacokinetics of SCE-2787 and related antibiotics in experimental animals. *Antimicrob Agent Chemother* 36:2481~2486, 1992
- 3) 喜多八洲男, 木村義昭, 山崎俊幸, 今田 哲: 新セフェム系抗生物質 cefozopran の実験動物における体内動態. *Chemotherapy* 41(S-4): 121~130, 1993
- 4) Tanayama S, Shirakawa Y, Kanai Y, Suzuoki Z: Metabolism of 8-chloro-6-phenyl-4*H*-s-triazolo [4,3- $\alpha$ ][1,4]benzodiazepine (D-40TA), a new central depressant. I. Absorption, distribution, and excretion in rats. *Xenobiotica* 4: 33~47, 1974
- 5) Tanayama S, Kobayashi T, Kanai Y: Metabolism of 3-(2',4',5'-triethoxybenzoyl)propionic acid, a new biliary smooth muscle relaxant with choleric activity. I. Disposition after a single administration in rats and dogs. *Xenobiotica* 8: 365~375, 1978
- 6) Tanayama S, Yoshida K, Adachi K, Kondo T: Metabolic fate of SCE-1365, a new broad-spectrum cephalosporin, after parenteral administration to rats and dogs. *Antimicrob Agent Chemother* 18: 511~518, 1980
- 7) Kobayashi T, Yoshida K, Mitani M, Torii H, Tanayama S: Metabolism of idebenone (CV-2619), a new cerebral metabolism improving agent: Isolation and identification of metabolites in the rat and dog. *J Pharmacobio-dyn* 8: 448~456, 1985
- 8) Tanayama S, Yoshida K, Kanai Y: Metabolic fate of SCE-129, a new antipseudomonal cephalosporin, after parenteral administration in rats and dogs. *Antimicrob Agent Chemother* 14: 137~143, 1978
- 9) Tanayama S, Momose S, Kanai Y, Shirakawa Y: Metabolism of 8-chloro-6-phenyl-4*H*-s-triazolo [4,3- $\alpha$ ][1,4]benzodiazepine (D-40TA), a new central depressant. IV. Placental transfer and excretion in milk in rats. *Xenobiotica* 4: 219~227, 1974
- 10) Brodersen R: Competitive binding of bilirubin and drugs to human serum albumin studied by enzymatic oxidation. *J Clin Invest* 54: 1353~1364, 1974
- 11) Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T, Uno T: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J Pharmacobio-dyn* 4: 879~885, 1981
- 12) 山本俊夫, 他: Cefozopran の臨床第 I 相試験. 診療と新薬 30: 281-304, 1993

Metabolic fate of cefozopran hydrochloride, a new broad-spectrum cephalosporin,  
in rats and dogs

Takahiro Kondo, Kiyoshi Yoshida and Shigeharu Tanayama

Pharmaceutical Development Division,

Takeda Chemical Industries, Ltd.,

2-17-85 Juso-honmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan

1) Disposition of cefozopran hydrochloride

After intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]cefzopran hydrochloride, the plasma concentration of unchanged drug decreased with a half-life of 0.32 h in rats and 0.67h in dogs. In these animals, most (93~94 %) of the total  $^{14}\text{C}$  in the plasma was unchanged cefzopran, indicating that this antibiotic was hardly biotransformed in these animals. After intravenous administration to rats,  $^{14}\text{C}$  was distributed widely in tissues with relatively high concentrations in kidney, plasma, lung, and skin. Placental transfer and lacteal secretion of  $^{14}\text{C}$  were observed in rats. In rats and dogs,  $^{14}\text{C}$  was protein-bound only to a small extent ( $\leq 10\%$ ). The binding of bilirubin to human serum albumin was not affected by the addition of cefzopran (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). In both rats and dogs, a larger amount (84~91 % of the dose) of the unchanged drug was excreted in urine. In rats, only a small amount (4.8 % of the dose) of imidazo[1,2-*b*]pyridazine (IP) was biotransformed from cefzopran.

2) Disposition of IP

After intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]IP, the apparent half-lives of IP in plasma were 0.6 and 7.5 h in rats and 0.2 and 5.6 h in dogs. In rats,  $^{14}\text{C}$  was distributed widely in tissues. In both rats and dogs, IP was eliminated mostly as metabolites within 72 h, with larger amounts appearing in urine than in feces. IP-related materials did not accumulate in rat tissues on repeated administration.