

¹⁴C-Cefamandole の吸収、排泄、代謝および体内分布について

常盤知宣・宇田文昭・藤野明治

野村総合研究所

棚野義博

塩野義製薬株式会社研究所

新合成 cephalosporin 系抗生物質である Cefamandole sodium の標識化合物 ¹⁴C-Cefamandole sodium をラットおよびイヌに静脈内投与あるいは十二指腸内投与し (20 mg/kg), 体内動態および代謝について検討した。

1) ラットに静注した場合, 血液中 ¹⁴C 濃度の半減期は, 投与後 1 時間までは 10 分, それ以降では 9.6 時間であった。一方, 抗菌活性から求めた血漿中 Cefamandole 濃度の半減期は 9 分であった。

2) 静注後 5 分のラットの全身オートラジオグラフィーの観察では, 放射能は全身に分布し, 特に腎, 肝, 肺, 血液に高濃度に認められた。投与後 1 および 4 時間では膀胱尿, 腸内容物以外の放射能は著しく減少した。妊娠ラットでは胎盤および羊膜に放射能が認められたが, 胎仔への移行率は低かった。

3) ラットでは静注後 24 時間までに, 尿中および糞中にそれぞれ投与 ¹⁴C 量の 75.3% および 15.7% が, また胆汁中には 32.3% が排泄された。24 時間後の体内残存量は 1.91% であった。

4) イヌでは静注後 24 時間までに, 尿中および胆汁中にそれぞれ投与 ¹⁴C 量の 51.2% および 10.4% が排泄された。

5) 静注後のラット尿中には抗菌活性を持たない代謝物が少なくとも 2 種類認められ, その存在比率は 24 時間までの積算値で投与量の約 20% であった。胆管瘻ラットの尿および胆汁中には抗菌活性を有する代謝物は認められず, TLC で原点付近に残る抗菌的に非活性の分解物と思われる物質が検出された。十二指腸内に ¹⁴C-Cefamandole を投与したラットの尿中では上記の非活性代謝物の生成率が増加し, また糞中には上記代謝物のみが検出された。TLC-バイオオートグラフィーによれば, ラットの尿, 胆汁中には抗菌活性を有する代謝物は認められなかった。

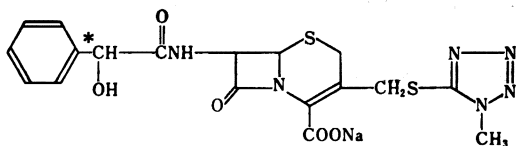
6) ¹⁴C-Cefamandole を静注したイヌでは, 尿および胆汁中に TLC で原点に残る分解物と思われる物質が認められたが, ラット尿中に見られるような代謝物はほとんど認められなかった。

7) ラットの尿中に検出される代謝物は, 胆汁を介して小腸内に排泄された Cefamandole が, 腸内細菌などの腸内環境によって分解された後吸収されて尿中に現れたものと考えられる。

結 言

Cefamandole sodium はグラム陽性菌, グラム陰性菌等に広い抗菌スペクトルを有する新しい注射用 Cephalosporin 系抗生物質であり, その化学構造式は次に示すとおりである。”

今回, 著者らは ¹⁴C 標識 Cefamandole をラットおよびイヌに静脈内投与あるいは十二指腸内投与し, その体内動態および代謝について検討を行なった。

Structure of ¹⁴C-cefamandole sodium

実験材料および実験方法

1) 薬物: Cefamandole および ¹⁴C-Cefamandole ;

7-D-mandel-β-¹⁴C-amino-3-[(1-methyl-1H-terazol-5-yl)-thio]methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid, sodium salt は塩野義製薬株式会社において合成されたものをを用いた”。¹⁴C-Cefamandole の比放射能は 10.2 μCi/mg であり, n-BuOH/Pyridine/H₂O (3:2:1), n-BuOH/AcOH/H₂O (3:1:1) および AcOEt/AcOH/H₂O (8:1:1) の 3 種類の展開溶媒系を用いた TLC (Silica Gel 60, F-254) において検討した放射化学的純度は 95% であった。

2) 供試動物: ラットは静岡県実験動物農業協同組合から購入した SLC: SPRAGUE-DAWLEY を用いた。胎盤通過性以外の実験では 7~8 週令の雄 (体重 200~260 g) を使用し, また胎盤通過性試験には 11~12 週令の雌を同系雄と交配させ腔内スメアに精子の確認された日を妊娠 0 日とし, 妊娠 20 日目のもの (体重 338~413

g)を使用した。イヌは体重 8.0~12.0 kg の雄性 FUJ: Beagle (株式会社富士アニマルファームから購入)を用いた。

3) 投与量および投与方法: 投与量はラット、イヌとも Cefamandole 20 mg/kg とした。投与された放射能量は、ラットでは全身オートラジオグラフィーの実験では 80 μ Ci/kg, その他の実験では 40 μ Ci/kg であり、イヌでは 20 μ Ci/kg であった。投与直前に 14 C-Cefamandole に非放射性の Cefamandole を添加し、Cefamandole として 4 mg/ml になるように生理食塩液に溶解し、ラットでは尾静脈内、伏在静脈内あるいは十二指腸内に、またイヌでは前腕正中皮静脈内に 1.0 ml/sec. の速度で注入した。なお、十二指腸内投与の場合は、エーテル麻酔下にラットを背位固定して開腹し、十二指腸内へ薬物を注入した後、ただちに注入部位の直下を結紮し縫合閉腹した。

4) 試料の採取

i) 血液: ラットにおいて、薬物投与後 5, 10, 30 分および 1, 2, 3, 4, 6 および 24 時間に尾静脈から 50 μ l ずつ採血した。

ii) 尿、糞、胆汁: ラットではエーテル麻酔下に背位固定し、開腹して膀胱および総胆管にポリエチレン・チューブ (Intramedic, PE 100) を挿入固定し、その他端を体外に導き縫合閉腹した。このラットをボールマン型ケージに拘束して 24 時間飼育した後薬物を投与し、0~2, 2~6, 6~24 時間の尿および 0~0.5, 0.5~1, 1~2, 2~4, 4~6 および 6~24 時間の胆汁を採取した。また、非胆管瘻ラットについて同様に膀胱カニューレを介して尿を採取した。イヌでは吸入麻酔下で (フローセン、武田薬品) に開腹し、胆のう管を結紮後総胆管にポリエチレン・チューブを挿入固定し、その他端を体外に導き縫合閉腹するとともに尿道外口部からカニューレを挿入固定した。動物を懸垂式固定器に固定し、覚醒下で薬物投与後 0~2, 2~6, 6~24 時間の尿および 0~0.5, 0.5~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~24 時間の胆汁を採取した。また、非胆管瘻イヌについて同様に尿道カニューレを介し尿を採取した。ラットにおける回収率測定の実験では代謝ケージを使用し、1 匹毎の尿および糞を薬物投与後 4 および 24 時間まで採取した。

iii) 血漿および臓器: 雄ラットでは薬物投与後 5, 15 分, 1, 4 および 24 時間にエーテル麻酔下に開腹し、下行大動脈から少量のヘパリンを含んだ注射器を用いて採血致死させた後、脳、下垂体、眼球、ハーダー腺、唾液腺、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、脾、腎、副腎、精巣、精巣上体、腸間膜リンパ節、脂肪、筋肉、骨髓、胃、十二指腸、空腸、回腸、大腸を採取した。血液はただちに

3,000 rpm で 15 分間遠心沈殿し、血漿を分離した。薬物投与後 4 および 24 時間に殺処置した動物については、上記各臓器を採取した後の屍体を毛皮、筋肉および骨格に分けた。妊娠 20 日目の雌ラットでは、薬物投与後 5 および 15 分, 1 および 4 時間に雄と同様に殺処置し、母獣の脳、心、肺、肝、腎、卵巣、乳腺、子宮、胎盤、羊水を採取するとともに胎仔をとり出し、またその一部から脳、心、肺、肝、腎を採取した。

5) 放射能の測定: 血液、血漿、胆汁は、50 あるいは 100 μ l を少量の脱脂綿に含ませて酸素燃烧装置 (Packard, 306) で燃烧させ、NEN OXISORB TM-CO₂ に 14 CO₂ を吸収させ、シンチレーター (NEN OXIPREP TM-2) を加え、液体シンチレーションカウンタ (Packard, 3380) で測定した。脳、肝、脾、腎、精巣、空腸、回腸、大腸および屍体の筋肉部、骨格部にはそれぞれの湿重量と等量の蒸留水を、肺および胃には倍量の蒸留水をまた心には 3 倍量の蒸留水を加え Polytron (Kinematica) を用いてホモジネイトを調製し、その一部をとり脱脂綿に含ませて燃烧させ、放射能を測定した。脾、腸間膜リンパ節、脂肪、毛皮、筋肉、骨髓はその一部を、またその他の臓器は全体を燃烧させ、放射能を測定した。糞は、湿重量と等量の蒸留水を加えホモジネイトを調製し、燃烧法により放射能を測定した。尿は、20 μ l を蒸留水で 10 倍に希釈した後、Dioxan 系シンチレーターを加え、放射能を測定した。TLC 上の放射能は Radiochromatoscanner (Aloka, JTC 203) を用いて測定した。

6) 抗菌活性の測定: *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を試験菌とする薄層カップ法により、薬物投与後のラットの血漿、ラットおよびイヌの胆汁、尿中の Cefamandole 濃度、ならびに *in vitro* でラットおよびイヌの体液に添加した Cefamandole 濃度の経時的变化を、0.05 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で作製した標準曲線を用いて測定した。

7) 全身オートラジオグラフィー: 14 C-Cefamandole を尾静脈内に投与した雄ラットおよび妊娠雌ラットを、投与後 5, 15 分, 1 および 4 時間にクロロホルム吸入により殺処置し、ドライアイス入りアセトン中で凍結させた。さらに、冷凍庫 (-30°C) 内で 1 夜凍結させた後、右体側を正中線に平行に切断し Carboxymethylcellulose 中に包埋してステージ上に固定した。-15°C 前後に保たれた Cryostat (中川製作所) 中でミクローム (Yamato, 1111) により厚さ 40 μ の切片を作製し、凍結下で乾燥させた後、乾燥切片を X 線フィルム (Sakura N-type) に密着し露出させた。7 日後にフィルムを現像し、全身オートラジオグラムを作成した。

8) **TLC-ラジオクロマトグラフィー**: Silica gel 60 ガラスプレート (F-254, E. Merck) を用い、展開溶媒には次の 4 種を用いた。Solvent A; n-BuOH/Pyridine/H₂O (3:2:1), Solvent B; n-BuOH/AcOH/H₂O (3:1:1), Solvent C; AcOEt/AcOH/H₂O (8:1:1), Solvent D; AcOEt/AcOH/H₂O (15:1:1)。ラジオクロマトグラム作成では、TLC プレートを X 線フィルム (Sakura N-type) に密着させ、検出された TLC プレート上の放射能存在部位から Silica gel をかきとり、シンチレーターを加え、放射能を測定した。代謝物あるいは分解物の移動度は、同時に展開した Cefamandole 標準品の移動度に対する相対値 $R_{CMD} \left(\frac{R_{\text{metabolite}}}{R_{\text{cefamandole}}} \right)$ で表示した。

9) **TLC-バイオオートグラフィー**: Eastman chromatogram sheet (Eastman kodack, 20×20 cm, Silica gel) に幅 3 cm に試料を均一にのせ、上記と同様の 4 種の展開溶媒系を用いて展開した。風乾し、展開方向に沿って切断して作成した帯状の Sheet (1×20 cm) を、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を含む寒天平板に密着させ、37°C で 1 夜培養した。

10) **In vitro** での体液中における Cefamandole の安定性: ラットおよびマウスの尿あるいは胆汁の 0.5 ml に 2 μ Ci (253 μ g) の ¹⁴C-Cefamandole を添加し、37°C で 2, 6, および 24 時間振とうした後、氷冷して反

応を停止させた。各反応時間の試料について抗菌活性の測定、TLC-ラジオクロマトグラフィーおよび TLC-バイオオートグラフィーを行なった。対照として、0.05 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) 中で同様に処理した ¹⁴C-Cefamandole についても実験を行なった。

実験結果

I. 血液および血漿中濃度

¹⁴C-Cefamandole の 20 mg/kg を伏在静脈内に投与したラットでの血液中放射能は投与後 60 分までは急激に減少し、その後 24 時間までは緩やかに減衰した (Fig. 1)。投与後 60 分までの減少速度およびそれ以降の減少速度をともに一次として算出した半減期 $T_{1/2}$ は、前者で 10 分、後者で 9.6 時間であった。

血漿中 Cefamandole 濃度を放射能活性の測定および抗菌活性の測定により求めると、投与後 5 分では両者はほぼ同じであったが、その後抗菌活性は速やかに減少し、投与後 4 時間の血漿中には認められなかった。抗菌活性から求めた濃度の半減期 $T_{1/2}$ は 9 分であった (Fig. 2)。

Fig. 1 Blood levels of radioactivity after intravenous injection of ¹⁴C-cefamandole in rats

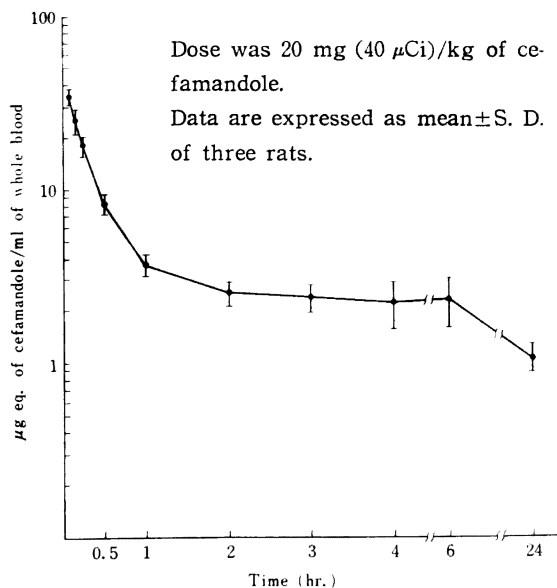


Fig. 2 Plasma levels of cefamandole in rats given ¹⁴C-cefamandole intravenously

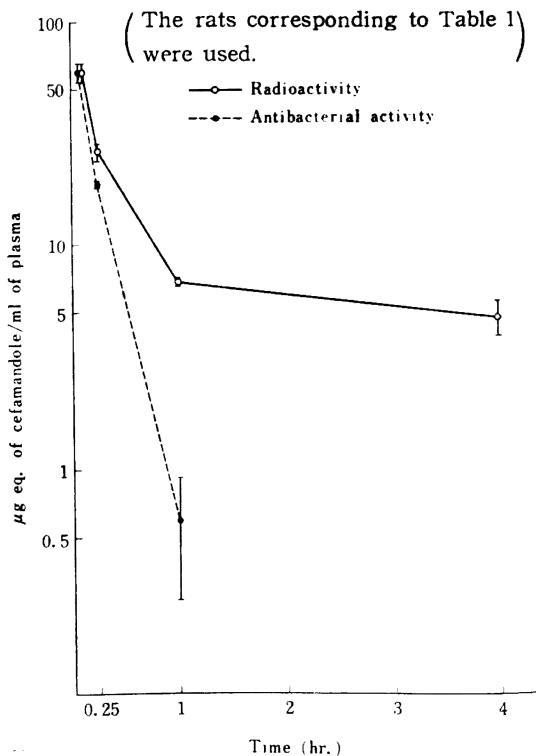


Photo 1 Autoradiograms of a male rat 5 minutes after intravenous injection of ^{14}C -cefamandole

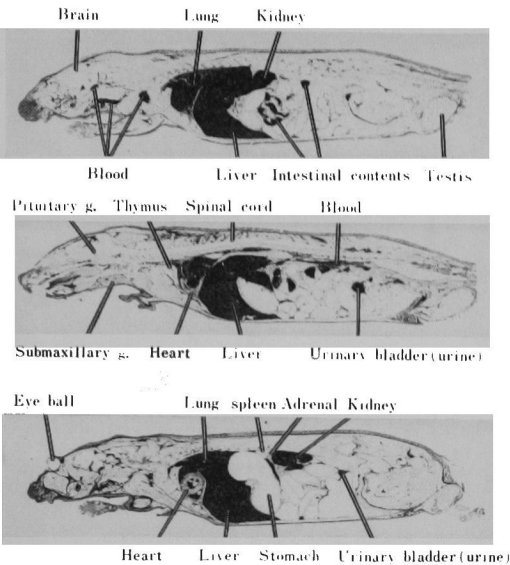


Photo 2 Autoradiograms of a male rat 15 minutes after intravenous injection of ^{14}C -cefamandole

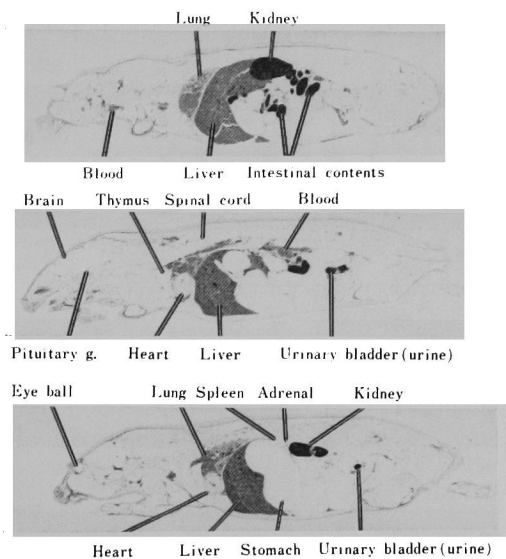


Photo 3 Autoradiograms of a male rat 60 minutes after intravenous injection of ^{14}C cefamandole

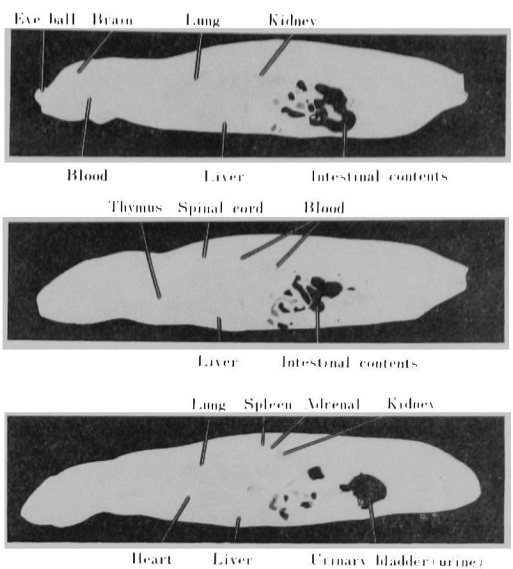


Photo 4 Autoradiograms of a male rat 4 hours after intravenous injection of ^{14}C -cefamandole

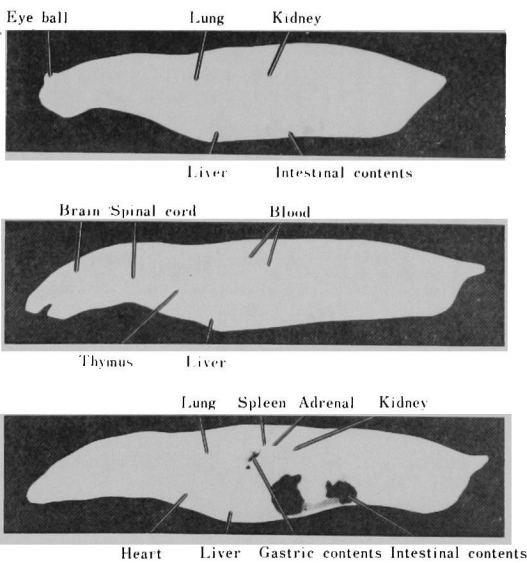


Photo 5 Autoradiograms of a pregnant female rat (on the 20th day of gestation) 5 minutes after intravenous injection of ^{14}C cefamandole

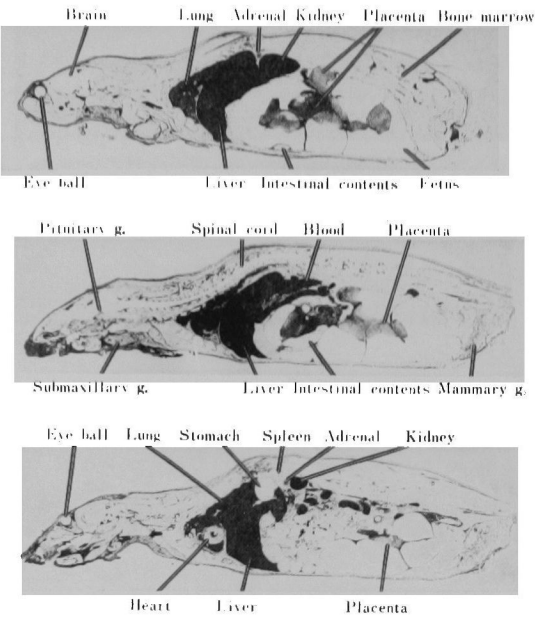


Photo 7 Autoradiograms of a pregnant female rat (on the 20th day of gestation) 60 minutes after intravenous injection of ^{14}C cefamandole

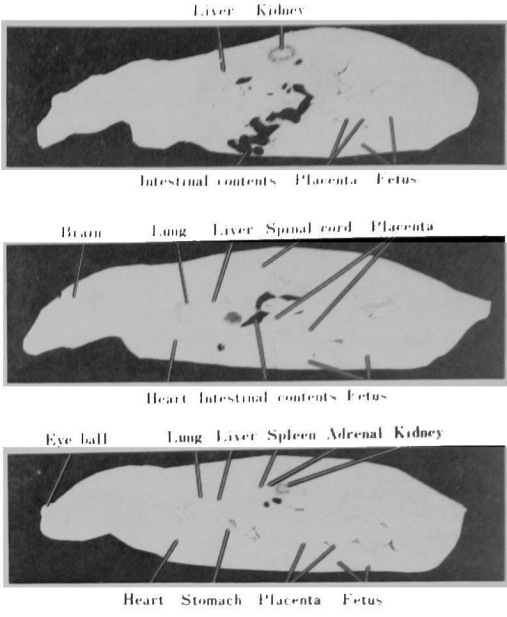


Photo 6 Autoradiograms of a pregnant female rat (on the 20th day of gestation) 15 minutes after intravenous injection of ^{14}C -cefamandole

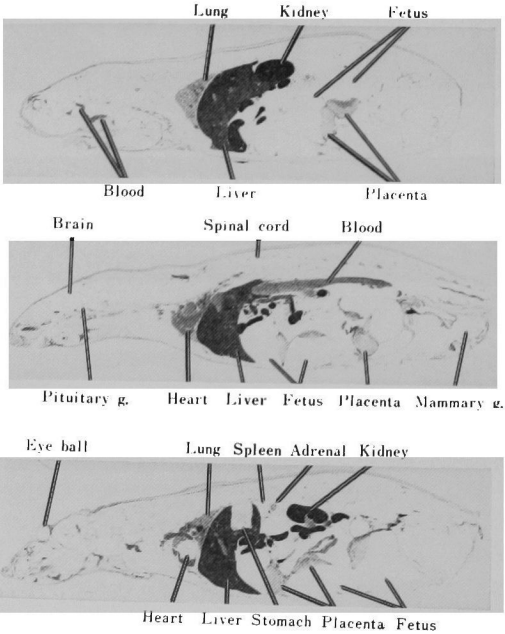


Photo 8 Autoradiograms of a pregnant female rat (on the 20th day of gestation) 4 hours after intravenous injection of ^{14}C cefamandole

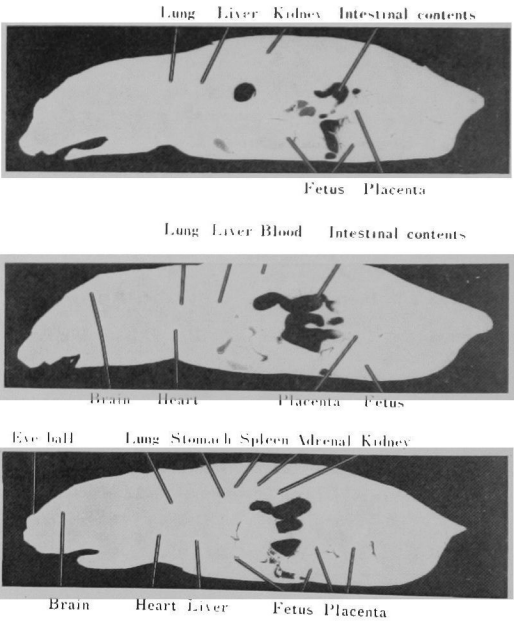


Table 1 Tissue levels of radioactivity after intravenous injection of ^{14}C -cefamandole to rats

Tissue	Radioactivity (μg eq. of cefamandole /g or ml)					
	5 min.	15 min.	60 min.	4 hr.	24 hr.	
Blood*	44.5 $\pm$ 4.31 (16.7)	15.7 $\pm$ 2.69 (6.03)	4.40 $\pm$ 0.116 (1.66)	3.63 $\pm$ 0.265 (1.39)	1.32 $\pm$ 0.149 (0.495)	
Plasma	59.6 $\pm$ 6.45 (—)**	26.1 $\pm$ 2.21 (—)	6.80 $\pm$ 0.156 (—)	4.72 $\pm$ 0.855 (—)	1.82 $\pm$ 0.316 (—)	
Brain	0.721 $\pm$ 0.046 (0.023)	0.338 $\pm$ 0.067 (0.013)	0.094 $\pm$ 0.011 (0.003)	0.131 $\pm$ 0.034 (0.004)	0.080 $\pm$ 0.015 (0.003)	
Pituitary g.	7.79 $\pm$ 0.689 (0.001)	5.51 $\pm$ 0.456 (0.001)	1.68 $\pm$ 0.636 (0.000)	1.68 $\pm$ 0.389 (0.000)	0.785 $\pm$ 0.492 (0.000)	
Eye ball	3.99 $\pm$ 0.904 (0.015)	1.34 $\pm$ 0.105 (0.006)	0.276 $\pm$ 0.071 (0.001)	0.256 $\pm$ 0.037 (0.001)	0.113 $\pm$ 0.029 (0.000)	
HARDER's g.	6.40 $\pm$ 1.15 (0.034)	2.46 $\pm$ 0.526 (0.013)	0.542 $\pm$ 0.063 (0.003)	0.594 $\pm$ 0.111 (0.003)	0.321 $\pm$ 0.017 (0.002)	
Submaxillary g.	10.3 $\pm$ 1.05 (0.094)	3.60 $\pm$ 0.635 (0.036)	0.619 $\pm$ 0.063 (0.005)	0.620 $\pm$ 0.048 (0.005)	0.363 $\pm$ 0.049 (0.003)	
Thyroid g.	11.3 $\pm$ 0.436 (0.003)	4.45 $\pm$ 1.02 (0.001)	1.16 $\pm$ 0.421 (0.000)	1.29 $\pm$ 0.265 (0.000)	0.650 $\pm$ 0.353 (0.000)	
Thymus	5.19 $\pm$ 0.737 (0.069)	1.49 $\pm$ 0.064 (0.020)	0.230 $\pm$ 0.019 (0.003)	0.331 $\pm$ 0.020 (0.005)	0.194 $\pm$ 0.013 (0.002)	
Heart	8.66 $\pm$ 0.414 (0.154)	3.54 $\pm$ 0.453 (0.067)	0.848 $\pm$ 0.121 (0.015)	0.845 $\pm$ 0.053 (0.015)	0.378 $\pm$ 0.095 (0.007)	
Lung	14.0 $\pm$ 1.99 (0.357)	5.55 $\pm$ 0.810 (0.132)	1.45 $\pm$ 0.267 (0.035)	1.85 $\pm$ 0.539 (0.051)	0.565 $\pm$ 0.073 (0.013)	
Liver	75.9 $\pm$ 8.31 (16.6)	23.1 $\pm$ 2.31 (4.74)	2.04 $\pm$ 0.394 (0.493)	1.35 $\pm$ 0.078 (0.312)	0.442 $\pm$ 0.018 (0.097)	
Spleen	5.84 $\pm$ 0.684 (0.072)	1.99 $\pm$ 0.103 (0.034)	0.662 $\pm$ 0.017 (0.010)	0.624 $\pm$ 0.088 (0.009)	0.364 $\pm$ 0.030 (0.004)	
Pancreas	11.7 $\pm$ 1.45 (0.262)	5.89 $\pm$ 2.83 (0.123)	0.864 $\pm$ 0.198 (0.022)	0.507 $\pm$ 0.075 (0.010)	0.289 $\pm$ 0.035 (0.007)	
Kidney	333 $\pm$ 51.5 (15.5)	90.8 $\pm$ 20.4 (4.10)	6.94 $\pm$ 1.76 (0.392)	3.82 $\pm$ 0.259 (0.166)	1.68 $\pm$ 0.167 (0.079)	
Adrenal	8.85 $\pm$ 1.94 (0.006)	4.09 $\pm$ 0.722 (0.003)	1.11 $\pm$ 0.104 (0.001)	1.08 $\pm$ 0.071 (0.001)	0.439 $\pm$ 0.045 (0.000)	
Testis	4.04 $\pm$ 0.541 (0.170)	3.26 $\pm$ 0.050 (0.135)	0.980 $\pm$ 0.057 (0.043)	0.714 $\pm$ 0.061 (0.030)	0.425 $\pm$ 0.059 (0.018)	
Epididymis	10.8 $\pm$ 0.959 (0.056)	5.83 $\pm$ 0.096 (0.026)	1.01 $\pm$ 0.123 (0.006)	0.845 $\pm$ 0.074 (0.004)	0.596 $\pm$ 0.035 (0.003)	
Lymphatic g.	12.2 $\pm$ 1.64 (—)	4.99 $\pm$ 1.09 (—)	1.16 $\pm$ 0.323 (—)	0.846 $\pm$ 0.130 (—)	0.360 $\pm$ 0.031 (—)	
Fat *	4.43 $\pm$ 1.34 (1.51)	1.31 $\pm$ 0.287 (0.456)	0.274 $\pm$ 0.030 (0.110)	0.197 $\pm$ 0.020 (0.068)	0.179 $\pm$ 0.020 (0.058)	
Skeletal muscle*	4.60 $\pm$ 0.583 (10.2)	1.35 $\pm$ 0.035 (3.07)	0.209 $\pm$ 0.170 (0.466)	0.317 $\pm$ 0.018 (0.716)	0.174 $\pm$ 0.040 (0.410)	
Skin & hair	18.0 $\pm$ 2.28 (—)	4.59 $\pm$ 0.321 (—)	0.584 $\pm$ 0.186 (—)	0.545 $\pm$ 0.022 (—)	0.495 $\pm$ 0.126 (—)	
Bone marrow	6.75 $\pm$ 1.16 (—)	3.04 $\pm$ 0.442 (—)	0.786 $\pm$ 0.050 (—)	0.843 $\pm$ 0.041 (—)	0.363 $\pm$ 0.046 (—)	
Stomach	4.48 $\pm$ 0.425 (0.123)	3.15 $\pm$ 0.187 (0.083)	10.5 $\pm$ 4.26 (0.280)	0.647 $\pm$ 0.166 (0.017)	0.217 $\pm$ 0.025 (0.005)	
Duodenum	82.1 $\pm$ 65.3 (0.256)	30.7 $\pm$ 1.61 (0.135)	4.40 $\pm$ 2.30 (0.021)	0.691 $\pm$ 0.119 (0.003)	0.248 $\pm$ 0.052 (0.001)	
Jejunum	14.7 $\pm$ 2.83 (1.10)	48.4 $\pm$ 22.0 (3.28)	46.8 $\pm$ 20.6 (3.69)	0.350 $\pm$ 0.059 (0.027)	0.177 $\pm$ 0.021 (0.013)	
Ileum	4.03 $\pm$ 0.475 (0.245)	5.23 $\pm$ 1.72 (0.292)	2.22 $\pm$ 1.06 (0.135)	2.96 $\pm$ 2.18 (0.181)	0.176 $\pm$ 0.062 (0.013)	
Large intestine	5.78 $\pm$ 1.18 (0.338)	4.18 $\pm$ 1.17 (0.220)	0.607 $\pm$ 0.289 (0.032)	3.86 $\pm$ 0.903 (0.241)	0.319 $\pm$ 0.079 (0.018)	
Gastric contents	0.307 $\pm$ 0.074 (0.039)	10.8 $\pm$ 1.96 (1.69)	0.408 $\pm$ 0.581 (0.062)	0.082 $\pm$ 0.032 (0.010)	0.024 $\pm$ 0.017 (0.005)	
Small intestinal contents	20.0 $\pm$ 3.17 (3.54)	69.6 $\pm$ 21.6 (15.2)	126 $\pm$ 9.24 (25.0)	22.1 $\pm$ 16.9 (3.78)	0.206 $\pm$ 0.059 (0.042)	
Large intestinal contents	0.755 $\pm$ 0.057 (0.177)	1.49 $\pm$ 0.303 (0.318)	0.676 $\pm$ 0.415 (0.150)	124 $\pm$ 11.0 (30.5)	0.909 $\pm$ 0.625 (0.194)	
Carcass (Skin & hair)	—	—	—	0.473 $\pm$ 0.083 (0.414)	0.322 $\pm$ 0.103 (0.389)	
Carcass (Muscle & fat)	—	—	—	0.494 $\pm$ 0.022 (0.727)	0.298 $\pm$ 0.046 (0.358)	
Carcass (Bone)	—	—	—	0.759 $\pm$ 0.104 (0.795)	0.410 $\pm$ 0.057 (0.574)	

Male SPRAGUE-DAWLEY rats (av. body wt. of 239 g) were used.

Dose of ^{14}C -cefamandole was 20 mg (40 μCi)/kg.Data are expressed as mean $\pm$ S.D. of three rats.

Figures in parentheses denoting tissue contents (% of dose) are expressed as mean values of three rats.

* Weight of blood, fat and skeletal muscle was assumed to be 7.7, 7 and 45.5% of body weight, respectively.

** —: Not determined.

II. 体内分布

1) 全身オートラジオグラフィ

i) 雄ラット： ^{14}C -Cefamandole の尾静脈投与 5 分後では、放射能は全身に分布し、特に腎、肝、肺および血液に高濃度に分布し、次いで膀胱、腸内容物の一部に強い放射能が認められた。一方、脳、脊髓、眼球には放射能の移行はほとんど認められなかった (Photo 1)。投与 15 分後では放射能は全体的に減少しているが、腎、膀胱、腸内容物の一部に高く、肝、肺、血液および皮膚にやや高かった (Photo 2)。1 および 4 時間後では、膀胱と腸内容物に強い放射能の残存が認められたが、その他の臓器では著しく低下していた (Photo 3 および 4)。

ii) 妊娠雌ラット：投与後 5 分、15 分、1 時間および 4 時間で雄ラットの場合と同様の放射能の分布を示した他、各時点で胎盤および羊膜に放射能の移行が認められた。羊水および胎仔には放射能は認められなかった (Photo 5~8)。

2) 臓器内濃度

i) 雄ラット： ^{14}C -Cefamandole を尾静脈内に投与した場合、胃、空腸、回腸以外の臓器では投与後 5 分の濃度が最も高く、その後減少した。胃では 60 分後にまた空腸と回腸では 15 分後に最高値を示した。投与後 5

分の臓器内濃度は腎、十二指腸、肝、毛皮、空腸、肺、腸間膜リンパ節、脾、甲状腺、精巣上体、唾液腺、副腎、心、下垂体、骨髄、ハーダー腺、脾、大腸、胸腺、筋肉、胃、脂肪、精巣、回腸、眼球、脳の順に高く、血漿および血液は肝に次いで高かった。投与 24 時間後では血漿、腎、血液、下垂体、甲状腺等に比較的高かった。消化管内容物中放射能の投与量に対する比率は、投与後 5 分で 3.76% であり、その後増加し、4 時間後には 34.3% に達したが、24 時間後には 0.24% に減少した。屍体中放射能量は投与後 4 時間および 24 時間でそれぞれ投与量の 1.94% および 1.22% であった (Table 1)。

ii) 妊娠雌ラット： ^{14}C -Cefamandole を尾静脈内に投与した妊娠雌ラットでの臓器内濃度は投与後 5 分で最も高く、その後は雄ラットの場合と同様に急速に減少した。投与後 5 分の臓器内濃度は腎、肝、血漿、血液、子宮、肺、胎盤、卵巣、乳腺、心の順に高かった。胎仔内放射能は投与後 15 分でやや減少し、その後 4 時間まで漸増した。胎仔の血液および臓器内濃度も、脳を除き、投与後 5 分から 15 分まで若干減少し、その後 4 時間まで徐々に増加した。胎仔の脳では投与後 5 分から 4 時間まで徐々に放射能が増加した。4 時間後の胎仔内濃度は腎、血液、心、肺、脳の順に高かった。羊水

Table 2 Maternal and fetal tissue levels of radioactivity after intravenous injection of ^{14}C -cefamandole to pregnant rats

Tissue	Radioactivity ($\mu\text{g eq. of cefamandole / g or ml}$)			
	5 min. **	15 min.	60 min.	4 hr.
Blood	43.2 $\pm$ 9.86 (16.8*)	18.6 $\pm$ 0.896 (7.17)	5.44 $\pm$ 0.745 (2.09)	2.40 $\pm$ 0.501 (0.924)
Plasma	66.4 $\pm$ 11.8 (—*)	26.9 $\pm$ 1.56 (—)	7.59 $\pm$ 1.59 (—)	3.45 $\pm$ 0.940 (—)
Brain	0.782 $\pm$ 0.116 (0.019)	0.327 $\pm$ 0.033 (0.008)	0.140 $\pm$ 0.017 (0.003)	0.103 $\pm$ 0.011 (0.002)
Heart	9.10 $\pm$ 1.87 (0.111)	3.73 $\pm$ 0.211 (0.045)	1.25 $\pm$ 0.307 (0.014)	0.277 $\pm$ 0.044 (0.003)
Lung	18.6 $\pm$ 3.64 (0.339)	6.23 $\pm$ 1.30 (0.117)	2.20 $\pm$ 0.281 (0.036)	0.868 $\pm$ 0.161 (0.014)
Liver	76.7 $\pm$ 14.7 (15.1)	30.6 $\pm$ 2.43 (6.02)	5.30 $\pm$ 3.13 (0.915)	1.04 $\pm$ 0.078 (0.181)
Kidney	492 $\pm$ 42.8 (13.4)	139 $\pm$ 27.2 (3.66)	24.1 $\pm$ 15.3 (0.527)	4.80 $\pm$ 0.419 (0.129)
Uterus	20.1 $\pm$ 1.16 (1.29)	9.69 $\pm$ 2.30 (0.511)	2.60 $\pm$ 0.010 (0.172)	1.13 $\pm$ 0.290 (0.064)
Ovary	15.3 $\pm$ 3.24 (0.025)	7.48 $\pm$ 0.636 (0.012)	1.47 $\pm$ 0.298 (0.002)	0.923 $\pm$ 0.249 (0.001)
Mammary g.	11.6 $\pm$ 3.26 (—)	2.74 $\pm$ 0.548 (—)	0.938 $\pm$ 0.507 (—)	0.424 $\pm$ 0.085 (—)
Placenta	16.1 $\pm$ 2.10 (0.124)	6.23 $\pm$ 1.73 (0.046)	2.26 $\pm$ 0.219 (0.016)	1.39 $\pm$ 0.289 (0.009)
Amniotic fluid	0.545 $\pm$ 0.439 (0.003)	0.335 $\pm$ 0.308 (0.003)	0.204 $\pm$ 0.014 (0.001)	0.603 $\pm$ 0.185 (0.003)
Fetus	0.259 $\pm$ 0.061 (0.014)	0.232 $\pm$ 0.055 (0.011)	0.255 $\pm$ 0.030 (0.013)	0.353 $\pm$ 0.035 (0.018)
Fetal blood	0.441 $\pm$ 0.137 (—)	0.303 $\pm$ 0.036 (—)	0.381 $\pm$ 0.036 (—)	0.451 $\pm$ 0.061 (—)
Fetal brain	0.053 $\pm$ 0.011 (0.000)	0.054 $\pm$ 0.018 (0.000)	0.073 $\pm$ 0.003 (0.000)	0.138 $\pm$ 0.017 (0.000)
Fetal heart	0.175 $\pm$ 0.012 (0.000)	0.119 $\pm$ 0.021 (0.000)	0.171 $\pm$ 0.016 (0.000)	0.287 $\pm$ 0.010 (0.000)
Fetal lung	0.152 $\pm$ 0.037 (0.000)	0.120 $\pm$ 0.024 (0.000)	0.133 $\pm$ 0.004 (0.000)	0.224 $\pm$ 0.025 (0.000)
Fetal liver	0.176 $\pm$ 0.030 (0.001)	0.140 $\pm$ 0.021 (0.01)	0.181 $\pm$ 0.011 (0.001)	0.267 $\pm$ 0.039 (0.001)
Fetal kidney	0.274 $\pm$ 0.054 (0.000)	0.260 $\pm$ 0.059 (0.000)	0.532 $\pm$ 0.118 (0.000)	0.746 $\pm$ 0.003 (0.000)

Female SPRAGUE-DAWLEY rats (av. body wt. of 376 g) on the 20th day of gestation were used.

Dose of ^{14}C -cefamandole was 20 mg (40 μCi)/kg.

Data are expressed as mean $\pm$ S.D. of three rats.

Figures in parentheses denoting tissue contents (% of dose) are expressed as mean values of three rats.

* —: Not determined.

** Data are expressed as mean $\pm$ S.D. of four rats.

a) Weight of blood was assumed to be 7.7% of body weight.

内濃度は投与後 5 分から 60 分までは減少を示したが、4 時間後には 5 分後の値と同じレベルまで上昇した (Table 2)。

Ⅲ. 回収率

^{14}C -Cefamandole を尾静脈内に投与した雄ラットを代謝ケージ中で飼育し、投与後 4 時間および 24 時間までの尿と糞を採取して放射能を測定した結果、尿中にはそれぞれ投与量の 58.7% および 75.3% が、また糞中には 0.01 および 15.7% が排泄された (Table 3)。これらの動物の投与後 4 時間および 24 時間での放射能の体内残存量はそれぞれ投与量の 38.4% および 1.91% であり (Table 1 および Table 3)、総回収率はそれぞれ 97.2% および 93.2% であった。

Table 3 Cumulative excretion and retention of radioactivity after intravenous injection of ^{14}C -cefamandole to rats

Sample	Radioactivity (% of dose administered)	
	4 hr.	24 hr.
Urine	58.7 $\pm$ 1.58	75.3 $\pm$ 4.68
Feces	0.01*	15.7 $\pm$ 1.60
Retained in the body	38.4 $\pm$ 0.64	1.91 $\pm$ 0.27
Total recovered	97.2 $\pm$ 2.19	93.2 $\pm$ 4.77

The rats corresponding to Table 1 were used.

Dose was 20 mg (40 μCi)/kg of cefamandole.

Data are expressed as mean $\pm$ S.D. of three rats.

* Datum is expressed as mean value of two rats.

Ⅳ. 尿および胆汁中排泄率

1) ラット

尾静脈内に ^{14}C -Cefamandole を投与した非胆管瘻ラットでは、尿中には投与後 6 時間までに投与量の 43.5% の放射能が排泄され、また、24 時間までに 57.8%

が排泄された。一方、抗菌活性の測定により算出した Cefamandole の排泄率は 6 時間までに投与量の 39.9%、また 24 時間まででは 42.0% であった。Cefamandole 濃度は 0~2 時間尿中で最も高く、放射能の測定から算定した値と抗菌活性から求めた値がほぼ一致したが、6~24 時間尿中では後者は前者の 8.3% に低下した (Table 4, Group A)。

胆管瘻ラットにおける Cefamandole の尿中排泄率の放射能から求めた値と抗菌活性から求めた値は、それぞれ、24 時間までに投与量の 45.2 および 43.2% であった。Cefamandole 濃度は非胆管瘻ラットの場合と同様、0~2 時間尿中で最も高く、投与後 6 時間までの尿では抗菌活性から求めた濃度と放射能から求めた濃度がほぼ一致した (Table 4, Group B)。

^{14}C -Cefamandole を尾静脈内投与した胆管瘻ラットでの Cefamandole の胆汁中排泄率を放射能の測定により求めると、投与後 0.5 時間以内に投与量の 17.1% が排泄され、24 時間までの累積排泄率は 32.4% であった。Cefamandole 濃度は 0.5 時間までの胆汁中で最も高く、その後減少した。抗菌活性から求めた胆汁中排泄率は投与後 24 時間までで投与量の 29% であり、また投与後 4 時間までの胆汁中濃度は放射能の測定により算定した濃度とほぼ同じであったが、4~6 時間の胆汁中では抗菌活性が減少した (Table 5)。

2) イヌ

^{14}C -Cefamandole を静脈内投与した胆管瘻イヌでの放射能の尿中排泄率は投与後 6 時間で投与量の 42.8% であり、また 24 時間まででは 51.2% であった。抗菌活性から求めた排泄率は 6 時間までで 36.3%、24 時間までで 39% であった (Table 6)。この場合、Cefamandole 濃度は 0~2 時間尿で最も高く、その後は減少した。抗菌活性から求めた濃度の放射能から求めた濃度

Table 4 Urinary excretion of cefamandole in rats with and without bile duct fistula after intravenous injection of ^{14}C -cefamandole

Time (hr.)	Cefamandole							
	Group A*				Group B**			
	Radioactivity		Antibacterial activity		Radioactivity		Antibacterial activity	
	% of dose	$\mu\text{g/ml}$	% of dose	$\mu\text{g/ml}$	% of dose	$\mu\text{g/ml}$	% of dose	$\mu\text{g/ml}$
0 ~ 2	36.2	1.16	34.4	1.15	35.4	1.19	34.7	1.16
2 ~ 6	7.3	0.17	5.5	0.14	4.9	0.13	4.7	0.12
6 ~ 24	14.3	0.06	2.1	0.005	4.9	0.04	3.8	0.004
(0 ~ 24)	(57.8)	—	(42.0)	—	(45.2)	—	(43.2)	—

Male SPRAGUE-DAWLEY rats (average body weight of 254 g) were used.

Data are expressed as mean value of two experiments.

* A polyethylene tube was inserted to urinary bladder to collect urine.

** Polyethylene tubes were inserted to urinary bladder and bile duct to collect urine and bile simultaneously.

Table 5 Biliary excretion of cefamandole in rats after intravenous injection of ^{14}C -cefamandole

Time (hr.)	Cefamandole			
	Radioactivity		Antibacterial activity	
	% of dose	$\mu\text{g/ml}$	% of dose	$\mu\text{g/ml}$
0 ~ 0.5	17.1	1.56	15.5	1.41
0.5 ~ 1	7.9	0.86	7.9	0.86
1 ~ 2	5.0	0.29	3.8	0.22
2 ~ 4	1.5	0.051	1.7	0.055
4 ~ 6	0.4	0.012	0.1	0.005
6 ~ 24	0.4	0.002	0.0	0.0
0 ~ 24	32.3	—	29.0	—

Male SPRAGUE-DAWLEY rats (average body weight of 266 g) were used.

Data are expressed as mean value of two experiments.

Table 6 Urinary excretion of cefamandole in beagle dogs with bile duct fistula after intravenous injection of ^{14}C -cefamandole

Time (hr.)	Cefamandole			
	Radioactivity		Antibacterial activity	
	% of dose	$\mu\text{g/ml}$	% of dose	$\mu\text{g/ml}$
0 ~ 2	22.6	4,520	19.5	3,760
2 ~ 6	19.2	1,180	16.8	1,050
6 ~ 24	9.34	22.5	2.67	6.95
0 ~ 24	51.2	—	39.0	—

Male beagle dogs (average body weight of 8.85 kg) were used.

Data are expressed as mean value of two experiments.

Polyethylene tubes were inserted to urethra and bile duct to collect urine and bile simultaneously.

に対する割合は、0~2, 2~6 および 6~24 時間尿でそれぞれ、83.2%, 88.9% および 30.9% であった。

^{14}C -Cefamandole を静脈内投与した胆管瘻イヌでの投与後 24 時間までの胆汁中への Cefamandole の排泄量は、放射能の測定により算定した場合では投与量の 10.4% であり、抗菌活性の測定による場合では 7.96% であった (Table 7)。胆汁中濃度はいずれの測定法による場合でも、投与後 0.5~2 時間に採取した胆汁中で最も高かった。抗菌活性から求めた胆汁中濃度は、投与後 2 時間までは放射能から求めた濃度の 80% 前後であったが、2~4, 4~6 および 6~24 時間の胆汁ではそれぞれ 61.8, 47.0 および 17.5% であった。

V. 代謝物の検索

1) *In vitro* での体液中における安定性

ラットおよびイヌの尿、胆汁中での ^{14}C -Cefamandole の安定性を調べた結果を Table 8 に示した。リン酸緩衝液中では ^{14}C -Cefamandole は安定であり、6 時間までは 97% が、また 24 時間では 92% が未変化体で

Table 7 Biliary excretion of cefamandole in beagle dogs after intravenous injection of ^{14}C -cefamandole

Time (hr.)	Cefamandole			
	Radioactivity		Antibacterial activity	
	% of dose	$\mu\text{g/ml}$	% of dose	$\mu\text{g/ml}$
0 ~ 0.5	0.511	740	0.411	593
0.5 ~ 1	3.10	4,440	2.50	3,470
1 ~ 2	4.11	4,200	3.46	3,400
2 ~ 4	2.23	893	1.38	552
4 ~ 6	0.328	135	0.173	63.7
6 ~ 24	0.178	20.0	0.032	3.5
0 ~ 24	10.4	—	7.96	—

Male beagle dogs (average body weight of 8.85 kg) were used.

Data are expressed as mean value of two experiments.

あった。しかし、尿や胆汁のような体液中では時間経過によっても分解が認められ、抗菌活性が低下し、TLC においても原点に残る分解物と思われる物質の比率が増加した。さらに、ラットの尿中では Rcmd 0.7 の物質が、また胆汁では Rcmd 0.6 および 2.8 の物質が生成した。イヌの尿では Rcmd 2.0 および 3.2 の物質が、また胆汁中では Rcmd 3.0 および 3.7 の物質の生成が認められた。原点に残る物質の比率は、ラットでは 24 時間で約 20% であるのに対し、イヌでは 30% 前後であった。TLC における未変化体の比率と抗菌活性の残存率はほぼ一致しており、またいずれの場合にも TLC-バイオオートグラフィーで未変化体以外に抗菌活性を示す物質は検出されなかった。

2) ラットにおける代謝

^{14}C -Cefamandole を投与したラットから採取した尿、胆汁および糞について代謝物の検索を行なった。4 種の展開溶媒を用いて TLC を行なったが、そのうち最も良い分離の得られた Solvent C を用いた場合の結果を以下に示した。

胆管瘻を設置しないラットに ^{14}C -Cefamandole を静脈内投与し、経時的に採取した尿を分析したところ、0 ~ 2 時間尿では未変化体のみであったが、2~6 時間尿および 6~24 時間尿では Rcmd 1.8 および 2.4 の化合物が認められた (Fig. 3 および Table 9)。未変化体の投与量に対する割合と各試料中の抗菌活性の投与量に対する割合はほぼ一致しており (Table 9)、また TLC-バイオオートグラフィーでは未変化体以外に抗菌活性を示す物質は認められなかった。一方、胆管瘻ラットの尿中には Cefamandole 以外の化合物はほとんど認められなかった (Fig. 4 および Table 9)。同一ラットの胆汁中には原点に残る物質が認められ、投与後、時間とともにその存在率は増加した。これらの場合も TLC における未変化体の量 (投与量に対する百分率) と各試料中の

Table 8 Composition of ^{14}C -cefamandole and its decomposed compounds analysed by TLC after incubation with body fluid

Animals	Body fluid	R _{CMD}	Incubation period (hr.)			
			0	2	6	24
Rat	Urine	0.0	3.45*	5.97	8.46	19.7
		0.7	0.0	2.18	4.26	14.0
		1.0 (CMD)	96.6	91.8	87.3	66.3
		Antibacterial activity (%)	100	87.0	60.1	52.5
	Bile	0.0	4.09	8.90	13.6	19.5
		0.6	1.39	1.92	4.28	8.89
1.0 (CMD)		94.5	89.2	82.0	62.9	
2.8		0.0	0.0	0.0	8.70	
	Antibacterial activity (%)	100	94.3	90.9	67.4	
Dog	Urine	0.0	11.0	14.1	19.1	30.6
		1.0 (CMD)	89.0	85.9	80.9	58.4
		2.0	0.0	0.0	0.0	7.57
		3.2	0.0	0.0	0.0	3.49
		Antibacterial activity (%)	100	101	102	51.4
	Bile	0.0	2.60	8.60	15.2	31.4
1.0 (CMD)		97.4	91.4	84.8	62.3	
3.0		0.0	0.0	0.0	4.72	
3.7		0.0	0.0	0.0	1.57	
	Antibacterial activity (%)	100	91.8	85.1	64.8	
Phosphate buffer (0.05 M, pH 7.0)		0.0	0.0	2.85	7.91	
		1.0 (CMD)	100	100	97.2	92.1
		Antibacterial activity (%)	100	99.5	98.2	90.3

2 μCi (253 μg) of ^{14}C -cefamandole was incubated with 0.5 ml of body fluid or phosphate buffer at 37°C.

Solvent C, $\text{AcOEt}/\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (8 : 1 : 1), was used for development.

* Percent of radioactivity of each fraction

CMD: Cefamandole

抗菌活性の投与量に対する百分率はほぼ一致していた (Fig. 4 および Table 9)。

^{14}C -Cefamandole を小腸内に投与したラットの尿中には、Cefamandole 以外に少なくとも 3 種以上の化合物の存在が TLC により示され、投与後 6~24 時間の尿では放射性物質のほとんどが R_{CMD} 1.8 および 2.4 の化合物であった。同一ラットから採取した糞中には R_{CMD} 2.4 の化合物のみが検出された (Fig. 5 および Table 9)。

3) イヌにおける代謝

^{14}C -Cefamandole を静脈内投与したイヌの尿、胆汁について TLC により代謝物の検索を行なった。4 種の展開溶媒を用いた TLC のうち、ラットと同様の理由により Solvent C を用いた場合の結果を示した。

胆管瘻を設置しないイヌの尿中には、未変化体の他、原点に残る物質が認められ、投与後の時間経過とともに増加した (Fig. 6 および Table 10)。

胆管瘻イヌの尿では投与後 6 時間までは未変化体のみが認められたが、6~24 時間尿では原点残存物質と R_{CMD} 1.5 の物質が増加した (Table 10)。同一動物から投与後 2 時間までに採取した胆汁中には原点に残存

する物質が 28.3% の存在率で認められ、2~6 時間および 6~24 時間の胆汁中ではそれぞれ 38.6% および 75% に増加した (Fig. 7 および Table 10)。

以上のいずれの試料においても、抗菌活性の投与量に対する百分率と未変化体のそれとはほぼ一致し、また、TLC-バイオオートグラフィーにおいて Cefamandole 以外に抗菌活性を示す化合物は認められなかった。

考 察

ラットの静脈内に ^{14}C -Cefamandole を投与した場合、放射能の血液にあるいは血漿中からの消失と組織内への移行は極めて速やかであると同時に、組織中濃度の減衰もまた速やかであった。この傾向は雄ラット、妊娠雌ラットとも同様であったが、胎仔への移行率は低く、その速度も緩やかであった。

ラットにおける ^{14}C -Cefamandole 投与後の ^{14}C の主要排泄経路は尿中排泄であり、無処置ラットでは 24 時間までに投与量の 75.3% が尿中に排泄され、膀胱へカニューレを設置したラットや胆管瘻ラットでは手術および拘束の影響による尿量の減少のため放射能の尿中排泄率もやや減少したものの、それぞれ 24 時間までに投

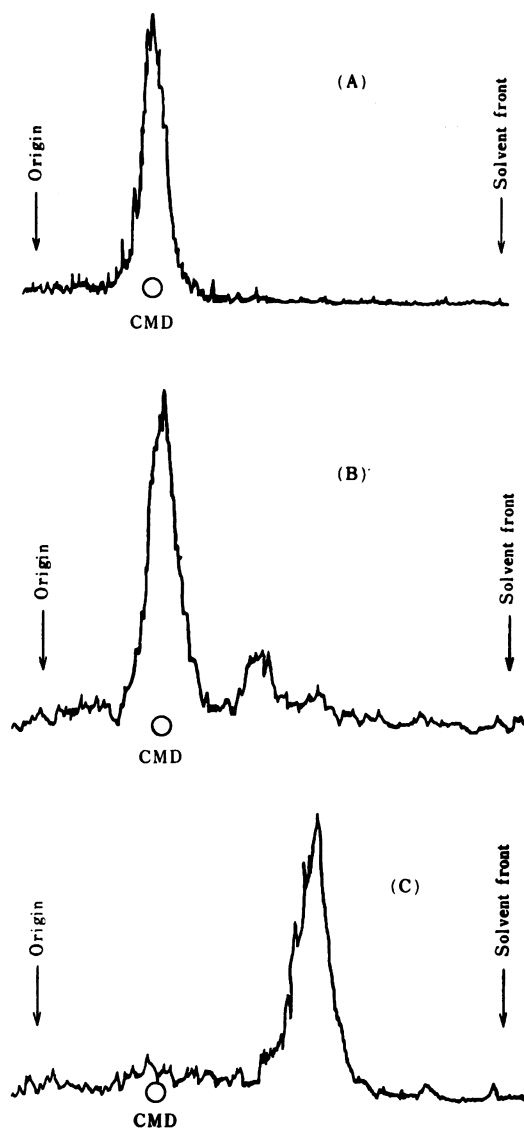
Fig. 3 TLC of urine obtained from rats given ^{14}C -cefamandole intravenously

(A) 0~2hr., (B) 2~6hr.,

(C) 6~24 hr.

Solvent C, AcOEt/AcOH/H₂O(8:1:1), was used for development.

CMD: Cefamandole



量の 57.8% および 42% が排泄されている。投与後 4 時間のラットの消化管内容物中には投与量の 34.3% の放射能が移行しており、これは 4 時間までに胆汁中に排泄される放射能 (投与量の 31.5%) によく一致した。しかし、投与後 24 時間までの糞中への排泄率は

15.7% であり、胆汁を介して小腸内へ排泄された放射能の約 50% は吸収されて尿中に排泄されるものと考えられる。

胆管瘻を設置したラットの尿では、放射能から求めた Cefamandole 排泄率と抗菌活性から求めた排泄率とが一致し、TLC によっても未変化体のみが検出されたのに対し、胆管瘻を設置しないラットの尿では抗菌活性を持たない物質が少なくとも 2 種認められた。一方、ラットの胆汁中には、TLC で原点付近に残る抗菌活性を持たない分解物と思われる物質が若干認められたが、大部分は未変化体であった。したがって、胆管瘻を設けないラットの尿中に認められる分解物は、胆汁を介して小腸内に排泄された Cefamandole が腸内細菌等の腸内環境によって分解された後、吸収を受け、尿中に排泄されたものと考えられる。これは ^{14}C -Cefamandole を直接ラットの十二指腸内に投与し、尿および糞中放射性物質を分析した場合、未変化体が著しく減少し、R_{CMD} 1.8 および 2.4 の化合物の比率が増加すること、また糞中には未変化体が全く検出されないこと等から明らかである。なお、 ^{14}C -Cefamandole をラットの尿とともに 37°C で放置しても、Cefamandole より移動度の小さいあるいは原点に残るような物質は認められるが、尿中代謝物と TLC 上一致する物質は検出されない。

SULLIVAN, H. R. らの Cefamandole nafate に関する報告にも見られるとおり³⁾、イヌではラットに比べ Cefamandole の胆汁中排泄率が低く、胆管瘻を設置しない動物でも尿中の分解物あるいは代謝物の存在率が低い。胆汁中および尿中に認められる TLC 上の原点に残る物質は *in vitro* においても生成するので、生体内で代謝されて生じたものではなく、むしろ非酵素的分解による生成物である可能性が高い。

ラット、イヌのいずれの場合も Cefamandole の代謝は主として小腸内で進行するか、または腸管内で変化を受けたものがさらに生体内で代謝されたものではないかと思われるので、代謝物の生成率はその胆汁中移行率に依存するものと考えられる。

一方、この薬物のヒトでの体内動態および代謝について検討した成績では、ヒトでは静注後 6 時間までに投与量の 90% 以上が未変化体として尿中に排泄されること、また、ヒトの尿試料についての TLC-バイオオートグラフィーの結果では活性の代謝物は認められないことが知られている⁴⁾。したがって、これらのことから、ヒトでは胆汁中排泄率は低く、たとえ非活性の代謝物の生成があるとしてもその生成率は高くはないと推定される。なお、ラットでの尿中主要代謝物の構造の同定を現在検討中である。

Fig. 4 TLC of urine and bile obtained from rats with bile duct fistula given ¹⁴C-cefamandole intravenously
(A) 0~2hr. Urine, (B) 6~24hr. Urine, (C) 0~0.5hr. Bile, (D) 2~4hr. Bile
CMD: Cefamandole

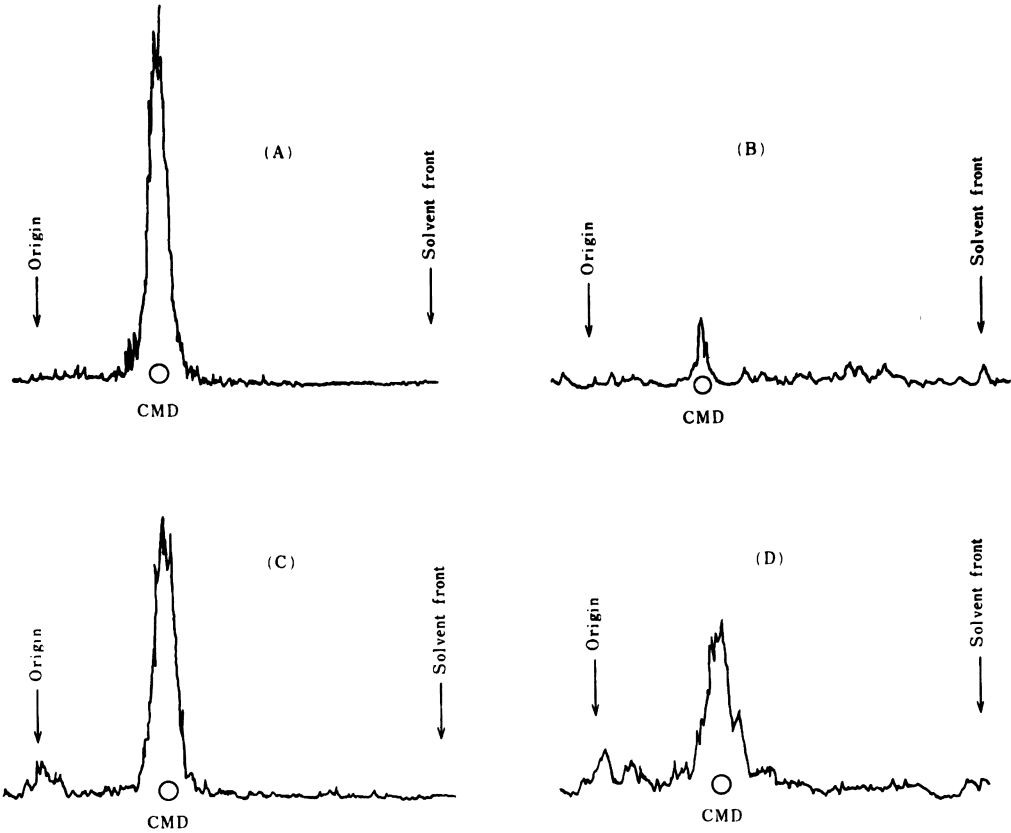


Table 9 Composition of ¹⁴C-cefamandole and its metabolites in the urine, bile and feces of rats

Treatment	Route of administration	Sample	R _{CMD}	Sampling time (hr.)			Cumulative excretion from 0 to 24 hr.
				0 ~ 2	2 ~ 6	6 ~ 24	
Group A Polyethylene tube was inserted to urinary bladder	Intravenous	Urine	1.0 (CMD)	100 (34.6)*	71.0 (4.87)	11.4 (2.45)	(41.9)
			1.8	0	18.1 (1.24)	0	(1.24)
			2.4	0	10.9 (0.75)	88.6 (19.0)	(19.8)
		Antibacterial activity **	34.4	5.45	2.11	41.0	
	Intraduodenum	Urine	0.0	2.80 (0.03)	3.87 (0.09)	0	(0.12)
			1.0 (CMD)	97.2 (1.05)	78.3 (1.78)	4.22 (1.17)	(4.00)
1.8			0	13.9 (0.32)	14.1 (3.91)	(4.23)	
2.4			0	3.87 (0.09)	81.7 (22.6)	(22.7)	
	Feces	2.4	—	—	—	(12.9)	
Group B Polyethylene tubes were inserted to urinary bladder and bile duct	Intravenous	Urine	1.0 (CMD)	100 (35.4)	100 (4.87)	100 (4.94)	(45.2)
			Antibacterial activity	34.7	4.70	3.85	43.3
		Bile	0.0	10.1 (3.02)	22.3 (0.35)	0	(3.37)
			1.0 (CMD)	90.0 (26.9)	77.7 (1.20)	0	(28.1)
	Antibacterial activity	27.4	1.81	0	29.2		

Solvent C, AcOEt/AcOH/H₂O (8 : 1 : 1), was used for development.

* Percent of radioactivity of each fraction (% of dose administered)

** Percent of dose administered

CMD : Cefamandole

Fig. 5 TLC of urine and feces obtained from a rat given ^{14}C -cefamandole intraduodenally

(A) 0~2hr. Urine, (B) 6~24hr. Urine,
(C) 0~24hr. Feces CMD:
Cefamandole

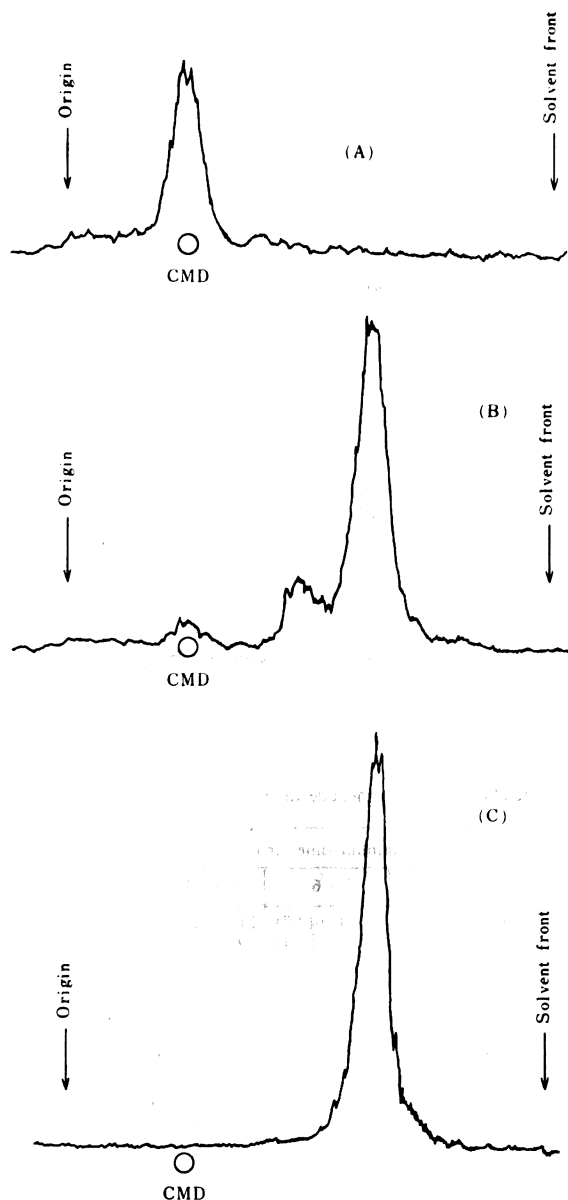


Fig. 6 TLC of urine obtained from dogs with bile duct fistula given ^{14}C -cefamandole intravenously

(A) 0~2hr., (B) 2~6hr.,
(C) 6~24hr.
CMD: Cefamandole

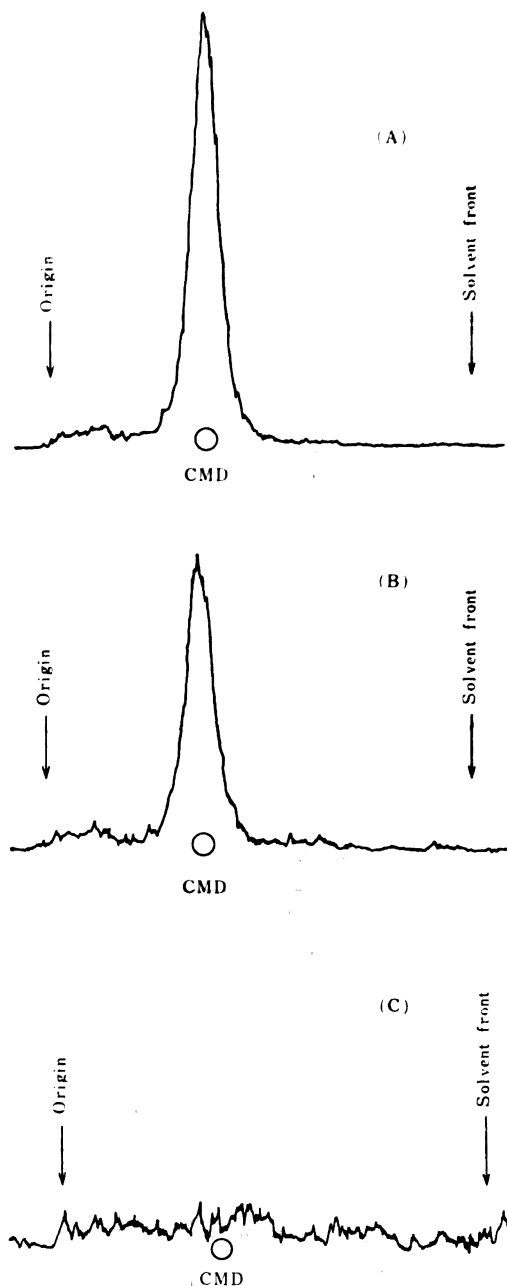


Table 10 Composition of ^{14}C -cefamandole and its metabolites in the urine and bile of dogs

Treatment	Sample	R_{CMD}	Sampling time (hr.)			Cumulative excretion from 0 to 24 hr.
			0 ~ 2	2 ~ 6	6 ~ 24	
Polyethylene tube was inserted to urinary bladder	Urine	0.0	8.3 (1.50)*	11.3 (0.42)	20.4 (4.20)	(6.12)
		1.0 (CMD)	91.7 (16.0)	88.7 (3.20)	76.4 (16.3)	(35.5)
		1.4	0	0	3.0	(3.0)
		Antibacterial activity **	22.0	3.58	9.56	35.1
Polyethylene tubes were inserted to urinary bladder and bile duct	Urine	0.0	0	0	55.5 (4.75)	(4.75)
		1.0 (CMD)	100 (44.8)	100 (20.7)	28.4 (2.42)	(67.9)
		1.5	0	0	16.1 (1.38)	(1.38)
		Antibacterial activity	38.7	20.2	0.96	59.9
	Bile	0.0	28.3 (2.95)	38.6 (1.12)	75.0 (0.06)	(4.13)
		1.0 (CMD)	71.7 (7.49)	61.4 (1.78)	25.0 (0.02)	(9.29)
		Antibacterial activity	9.00	1.80	0.01	10.8

^{14}C -cefamandole (20 mg/kg) was administered intravenously to beagle dogs.

Solvent C, AcOEt/AcOH/H₂O (8 : 1 : 1), was used for development.

* Percent of radioactivity of each fraction (% of dose administered)

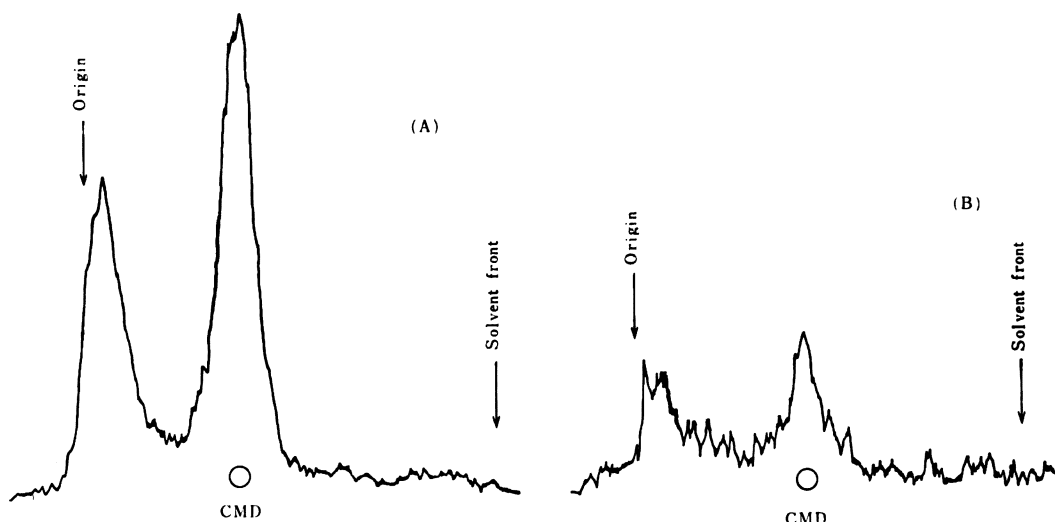
** Percent of dose administered.

CMD: Cefamandole

Fig. 7 TLC of bile obtained from dogs with bile duct fistula given ^{14}C -cefamandole intravenously

(A) 0~0.5 hr., (B) 4~6 hr.

CMD: Cefamandole



文 献

- 1) WICK, W. E. & D. A. PRESTON: Biological properties of three 3-heterocyclic-thiomethyl cephalosporin antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1: 221, 1972
- 2) 渡 均, 長崎 享, 勝力 植彦, 浜田 昌之, 桐谷 玲子: ^{14}C 標識セファマンドールの合成。第 14 回 理工学における同位元素研究発表会要旨集, 107頁, 1977

- 3) SULLIVAN, H. R.; S. L. DUE, D. L. K. KAU, J. F. QUAY & W. M. MILLER: Metabolic fate of [^{14}C] cefamandole, a parenteral cephalosporin antibiotic, in rats and dog. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12(1): 73, 1977
- 4) 第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム IV Cefamandole, 1978, 東京

ABSORPTION, EXCRETION, DISTRIBUTION AND METABOLISM OF ^{14}C -CEFAMANDOLE

TOMONOBU TOKIWA, FUMIAKI UDA and AKIHARU FUJINO

Life Science Division, Nomura Research Institute

YOSHIHIRO TOCHINO

Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

Absorption, excretion, tissue distribution and metabolism of cefamandole, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic, were investigated in rats and dogs following a single intravenous or intraduodenum administration of 20 mg/kg of ^{14}C -cefamandole.

1) Blood level of radioactivity in rats given intravenously declined rapidly for the first 1 hour after injection with a half life of 10 minutes, thereafter decreased slowly with a half life of 9.6 hours. Plasma half life of cefamandole derived from the antibacterial activity assay in rats was 9 minutes.

2) In whole body autoradiograms of male rats 5 minutes after intravenous injection, considerable radioactivity was observed throughout the body and high radioactivity was distributed in the kidneys, liver, lung and blood. 1 or 4 hours after injection, radioactivity lowered remarkably in the body except in the urine in urinary bladder and in the intestinal contents. In pregnant female rats, considerable radioactivity was observed in the placenta and amnion as well in such major organs as the kidneys, liver and lung, whereas radioactivity was hardly found in fetuses.

3) Within 24 hours 75.3%, 15.7% and 32.3% of the radioactivity administered was recovered in the urine, feces and bile respectively, and the residual radioactivity was 1.91% at 24 hours after intravenous injection.

4) Within 24 hours 51.2% and 10.4% of the radioactivity administered was recovered in the urine and bile respectively, in dogs given intravenously.

5) The studies on metabolites by radiochromatography and autobiography of thin layer chromatograms of the urine of rats revealed that at least 2 species of biologically inactive metabolites were present, the cumulative amounts of which reached 20% of the dose given intravenously within 24 hr. No metabolite was present in the urine and bile of the choledochosomized rats, although there were observed substances which were considered to be produced by degradation of ^{14}C -cefamandole. When administered intraduodenally to rats, the cumulative amount of metabolites excreted in the urine within 24 hr was 27% of the dose administered and unaltered compound was not present in the feces.

6) No metabolite was present in the urine and bile of dogs given intravenously.

7) It is considered that, in rats, cefamandole which is excreted into bile is metabolized by the intestinal microorganisms and excreted in the urine by entero-hepatic circulation.