

Cefaclor の吸収・分布・代謝・排泄

第1報 ラットにおける吸収・分布・排泄

羽野義博・菅野浩一・堤内正美
塩野義製薬株式会社研究所

^{14}C 標識 Cefaclor をラットに 25, 50 mg/kg 経口および 25 mg/kg 静脈内投与し、吸収、分布、排泄について検討した。

1. 経口投与時の血中濃度は、25, 50 mg/kg とともに 1 時間で最高放射活性を示し、50 mg/kg 投与の最高値は 25 mg/kg のそれの約 2 倍で dose response が認められた。両者ともほぼ同様の減衰パターンを示し、8 時間後には 1 時間値の約 10% 程度となった。25 mg/kg 静脈内投与では 2 時間値が 5 分値の 10% 程度と低下した。

2. 尿、糞への排泄はいずれの投与群でも 48 時間でほぼ終了し、尿中排泄が糞のそれよりも大であった。また経口投与群と静脈内投与群の尿中への総放射活性の排泄はほぼ等しく、経口投与でもきわめて良く吸収されることがうかがえた。

3. 胆汁へは、12 時間までに約 20% が排泄され 48 時間まで観測したが数%増加するにとどまった。

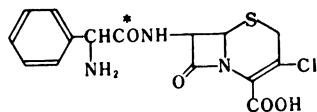
4. 雄ラットの組織内放射活性の分布は、ほぼ 1 時間後に最高となり、消化管、腎、肝、大動脈に高く脳は低かった。24 時間後は甲状腺、副腎、大腸で 1 時間後の 20~40% 程度であったが、他の組織ではほぼ数%ときわめて低かった。

5. 妊娠ラットの母体組織へは 0.5~1 時間に最高放射活性の分布が観測され、腎、肝、血漿、子宮、血液、肺、卵巣、胎盤の順であった。24 時間後、羊水以外の組織の値は 5% 以下となった。ホモジネートした全胎仔では投与後 4 時間が最高値を示した。

6. 全身オートラジオグラフィーで検討した雄ラットの放射活性の分布は 4) の成績と同様で 24 時間後は消化管内容物に比較的高い活性を見るのみであった。妊娠ラットは胎盤に放射活性を認めたが、胎仔のそれはきわめて低く、本剤の胎仔移行は極めて低いことが示された。

緒 言

Cefaclor (以下 CCL と略す) は米国 Eli Lilly 社で開発された新しい経口用 cephalosporin 系抗生物質で、次の構造式を有する。



Cefaclor (*, ^{14}C 標識位置)

今回、この薬物の生体内運命を調べるため CCL の ^{14}C 標識化合物 (以下 ^{14}C -CCL) を用い、ラットにおける吸収、分布、および排泄について実験を行なったので、その結果を報告する。

I. 実験材料および方法

1. 標識化合物

実験に用いた ^{14}C -CCL は比放射能 6.0 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ であり、放射化学的純度は $\text{AcOEt}:\text{AcOH}:\text{H}_2\text{O}$ (5:1:1) を展開溶媒としたセルロース薄層クロマトグラフィーで 95% 以上、逆同位体希釈分析法でも 95% であった。

2. 実験動物および投与方法

実験動物としては 9~10 週令の SLC-SD 系雄性、雌性および妊娠 19~20 日目のラットを使用した。

^{14}C -CCL は水溶液として 25 mg/3 ml/kg あるいは 50 mg/5 ml/kg の濃度にそれぞれ用時調製した。経口投与においては、約 12 時間絶食したラットの胃内にゾンデを用いて強制的に投与した。給餌は投与後 3 時間より行なった。

静脈内投与実験では血中濃度の測定の場合に陰茎背静脈から、尿、糞中排泄率の測定の場合には尾静脈から投与した。

3. 放射能の測定

各試料中放射能は、試料に直接エマルジョン系シンチレーター (toluene 1 L, PPO 4 g, POPOP 0.1 g, Triton X-100 500 ml) を加えるか、試料をサンプルオ

キンダイザー (PACKARD Model 306) で燃焼後シンチレーター (Oxyrep-2, Oxyorb-CO₂, NEN 製) を加え、両者ともに液体シンチレーションカウンター (ALOKA LSC-653) で測定した。

3-1. 血中濃度の濃定

¹⁴C-CCL を投与後、所定時間ごとにラットの尾静脈をメスで傷つけメランジュールを用いて 60 μ l ずつ採血し、乾燥後燃焼して、その放射能を測定した。

3-2. 尿、糞中排泄率の測定

¹⁴C-CCL を投与したラットを代謝ケージに収め、各所定時間における自然排泄の尿、糞を採取した。尿はあらかじめ 0.8 M 酢酸緩衝液 (pH 4.5) 約 3 ml の入った容器に採取した。採取した尿は水で希釈後、糞は水を加えて攪拌均質化させたのち、それぞれその一部に直接エマルジョン系シンチレーターを加え、放射能を測定した。

3-3. 胆汁中排泄率の測定

エーテル麻酔下にラットの総胆管にポリエチレンチューブをそう入し、麻酔から覚醒した後、¹⁴C-CCL を経口投与してボールマンケージに収め、各所定時間の胆汁を採取した。採取した胆汁は水で希釈後、その一部にエマルジョン系シンチレーターを加えて放射能を測定した。

3-4. 組織、臓器内濃度の測定

¹⁴C-CCL を投与したラットを各所定時間にエーテル麻酔下で頸動脈を切断して放血死させたのち、所定の組織および臓器を摘出しその一部あるいは全部を 30°C、24 時間乾燥後、燃焼してそれぞれの放射能を測定した。

なお大脳、心、肺、肝、腎、脾については Bioassay 用試料としても用いるため、各臓器重量の 2 倍量の 0.05 M pH 6.0 リン酸塩緩衝液を加え氷冷下でホモジネートとし、その一部を用いて測定した。胎仔については 3 匹を合して水を加えてホモジネートとしその一部を、胎仔血は頸動脈を切断して 60 μ l 採血し、測定した。

4. 抗菌活性測定法

4-1. 試験菌および培地

試験菌として *Sarcina lutea* ATCC 9341 を用いた。培地は試験菌増殖用培地としてトリプトソイ寒天培地 (栄研化学) を、定量用培地として Antibiotic medium 8 (DIFCO) を用いた。

4-2. 試験菌の培養

トリプトソイ寒天培地 200 ml を Roux bottle に入れ、少なくとも 3 代継代した試験菌を移植し、27°C、48 時間培養した。培養後 Glycerin を 10% 含む生理食塩液に懸濁させ、試験菌液として 5°C に保存した。

4-3. 標準液の調製

CCL 標準品 (力価 960.6 μ g/mg) を 0.05 M リン酸

塩緩衝液 (pH 6.0) に溶解して 1,000 μ g 力価/ml 基準液を調製した。実験にあたっては、0.05 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) あるいは血漿で基準液を 40, 20, 10, 5, 1.25, 0.63, 0.32 および 0.16 μ g 力価/ml に希釈して標準液を調製した。組織については 2 倍量の 0.05 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) でホモジネートとし、9,000 g $\times$ 20 min. 遠心分離したのちの上清を用いて基準液を希釈し、標準液を調製した。

4-4. Assay plate の作製

定量用培地 (Antibiotic medium 8 "DIFCO") 1,000 ml を 45°C に保ち、試験菌液 2.0 ml を接種し、ガラス平板上に静置したシャーレに 10 ml ずつ分注して固めた。この Assay plate は使用前 90 分 5°C に放置した。

4-5. 標準曲線の作製

0.05 M リン酸塩緩衝液、血漿および組織 9,000 $\times$ g 上清分画を用い作製した各濃度、すなわち 40, 20, 10, 5, 1.25, 0.63, 0.32 および 0.16 μ g 力価/ml の標準液を用い標準曲線を作製した。

4-6. Disc 法

ディスクは東洋汙紙製 Thin (8 mm $\times$ 8 mm) を用い、2 枚は 1.25 および 10 μ g 力価/ml 標準液、他の 3 枚は測定用試料を含ませ計 5 枚のディスクを Assay plate に等間隔に置いた。この Assay plate は 5°C 2 時間予備拡散後、35°C、16 時間培養したのち、阻止円の径を測定することとした。

血漿試料は直接、尿、胆汁試料は 0.05 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) で 30 倍に希釈したのち、分析に供した。糞試料は 10 倍量の 0.05 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) で、組織試料は 2 倍量の同緩衝液でホモジネートとし、9,000 g $\times$ 20 min. 遠心分離したのちその上清を分析に供した。

5. 全身オートラジオグラフィー

¹⁴C-CCL を投与したラットを 15, 30 分, 1, 2, 4, 24 時間にエーテル麻酔下 -70°C のドライアイスアセトンで凍結死させ、クライオミクロトーム (PMV TYPE 400) を使用して約 40 μ の全身切片を作製し、フジ工業用 X 線フィルム IX-150 を用いて 5°C、20 日間露出し、サクラコニドール X を用いて 20°C、5 分間の現像を行ない全身オートラジオグラムを作製した。

II. 実験結果

1. 血中濃度

1-1. 経口投与 (Table 1)

a) 雄性ラット

25 mg/kg 投与群では投与後 1 時間に最高濃度 (3.02 μ g/ml, CCL 換算量) を示し、8 時間後には 1 時間の

Table 1 Blood levels of radioactivity after oral administration of ^{14}C -CCL in rats
(dose : CCL 25 mg/kg or 50 mg/kg)

Time	Radioactive concentration (μg equivalent of CCL/ml)			
	25 mg/kg		50 mg/kg	
	Male rat	Female rat	Male rat	Female rat
15 min.	1.23 $\pm$ 0.40	2.60 $\pm$ 0.89	2.02 $\pm$ 0.36	4.20 $\pm$ 0.80
30	2.15 $\pm$ 0.30	4.40 $\pm$ 0.67	3.94 $\pm$ 0.58	7.38 $\pm$ 0.82
1 hr.	3.02 $\pm$ 0.38	4.54 $\pm$ 0.06	5.07 $\pm$ 0.53	7.86 $\pm$ 0.23
2	1.80 $\pm$ 0.25	2.28 $\pm$ 0.16	4.02 $\pm$ 0.15	4.96 $\pm$ 0.51
4	1.06 $\pm$ 0.09	0.84 $\pm$ 0.09	2.44 $\pm$ 0.24	1.74 $\pm$ 0.04
6	0.76 $\pm$ 0.08	0.59 $\pm$ 0.05	1.33 $\pm$ 0.14	0.97 $\pm$ 0.06
8	0.52 $\pm$ 0.07	0.42 $\pm$ 0.05	0.88 $\pm$ 0.16	0.71 $\pm$ 0.06
12	0.29 $\pm$ 0.05	0.26 $\pm$ 0.00	0.55 $\pm$ 0.09	0.44 $\pm$ 0.05
24	0.12 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.01	0.30 $\pm$ 0.02	0.20 $\pm$ 0.05
48	0.10 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.01	0.22 $\pm$ 0.04	0.20 $\pm$ 0.03
AUC (0 ~ 24 hr.)	14.35 $\pm$ 1.58	15.85 $\pm$ 0.84	28.18 $\pm$ 1.57	29.46 $\pm$ 2.02

The data represents the mean $\pm$ S.E. of three animals.

濃度の約 17% に減少した。さらに投与後 48 時間には 1 時間値の約 3% に減少した。

50 mg/kg 投与群においても投与後 1 時間に最高濃度 (5.07 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CCL 換算量) を示し, 8 時間後には 1 時間値の約 17%, さらに投与後 48 時間には約 4% に減少した。

b) 雌性ラット

25 mg/kg 投与群では投与後 1 時間に最高濃度 (4.54 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CCL 換算量) を示し, 8 時間後には 1 時間の濃度の約 9% に減少した。さらに投与後 48 時間の濃度は 1 時間の濃度の約 2% に減少した。

50 mg/kg 投与群においても投与後 1 時間に最高濃度 (7.86 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CCL 換算量) を示し, 8 時間後には 1 時間値の約 9% に減少し, さらに投与後 48 時間には約 3% に減少した。

1-2. 静脈内投与 (Table 2)

a) 雄性ラット

投与後 5 分に 26.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CCL 換算量) の濃度を示し, 投与後 2 時間には 5 分後の濃度の約 9% に減少し, 24 時間後には 5 分後の濃度の約 2% まで減少した。

b) 雌性ラット

投与後 5 分に 23.81 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CCL 換算量) の濃度を示し, 投与後 2 時間には 5 分後の濃度の約 10% に減少し, 24 時間後には 5 分後の濃度の約 2% まで減少した。

2. 尿, 糞中への排泄

2-1. 経口投与 (Table 3)

a) 雄性ラット

25 mg/kg 投与群では投与後 6 時間までの尿中に 57.63% が排泄され, 12 時間までの尿中には 64.32%, 糞中には 7.86%, 24 時間までにはそれぞれ 66.33%, 25.03%, 48 時間までには 67.04%, 28.74% が排泄さ

Table 2 Blood levels of radioactivity after intravenous administration of ¹⁴C-CCL in rats (dose : CCL 25 mg/kg)

Time	Radioactive concentration (μg equivalent of CCL/ml)	
	Male rat	Female rat
5 min.*	26.02 ± 1.29	23.81 ± 1.67
10	18.63 ± 0.47	20.75 ± 0.52
15	15.33 ± 0.94	18.54 ± 0.91
30	9.08 ± 0.25	15.69 ± 1.92
45	6.74 ± 0.72	10.43 ± 1.87
1 hr.	5.69 ± 0.55	6.46 ± 0.73
2	2.34 ± 0.15	2.40 ± 0.22
3	1.92 ± 0.07	1.54 ± 0.19
4	1.45 ± 0.12	1.47 ± 0.12
6	1.01 ± 0.08	0.98 ± 0.02
8	1.00 ± 0.04	0.87 ± 0.06
12	0.77 ± 0.03	0.69 ± 0.02
24	0.44 ± 0.01	0.48 ± 0.11

The data represents the mean ± S.E. of three animals.

れた。96 時間までの尿，糞中への総排泄率は 96.74 % であった。

50 mg/kg 投与群では投与後 6 時間までの尿中に 50.43% が排泄され，12 時間までの尿中には 59.73%，糞中には 16.86%，24 時間までにはそれぞれ 61.16%，30.39%，48 時間までには 61.50%，31.92% が排泄された。96 時間までの尿，糞中への総排泄率は 93.85% であった。

b) 雌性ラット

25 mg/kg 投与群では投与後 6 時間までの尿中に 64.28% が排泄され，12 時間までの尿中には 71.82%，糞中には 12.00%，24 時間までにはそれぞれ 74.01%，19.00%，48 時間までには 74.82%，21.16% が排泄された。96 時間までの尿，糞中への総排泄率は 96.96 % であった。

50 mg/kg 投与群では投与後 6 時間までの尿中に 66.62% が排泄され，12 時間までの尿中には 70.86%，糞中には 12.41%，24 時間までにはそれぞれ 71.95%，22.84%，48 時間までには 72.34%，24.22% が排泄された。96 時間までの尿，糞中への総排泄率は 97.64% であった。

2-2. 静脈内投与 (Table 4)

雄性ラットに 25 mg/kg 投与としたところ，投与後 6 時間までの尿中に 66.95% が排泄され，12 時間までの尿中には 79.95%，糞中には 5.12%，24 時間までにはそれぞれ 82.29%，13.81%，48 時間までには 82.76 %，15.05% が排泄された。72 時間までの尿，糞中への総排泄率は 97.96% であった。

3. 胆汁中への排泄 (Table 5)

胆汁中への排泄率は投与 2 時間までに 8.43%，6 時

Table 3 Cumulative urinary and fecal excretion of radioactivity after oral administration of ¹⁴C-CCL in rats (dose: CCL 25 mg/kg or 50 mg/kg)

Time(hr.)	25 mg/kg						50 mg/kg					
	Male rat			Female rat			Male rat			Female rat		
	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
0 ~ 6	57.63 ± 4.97		57.63 ± 4.97	64.28††		64.28††	50.43 ± 2.56		50.43 ± 2.56	66.62 ± 1.62		66.62 ± 1.68
12	64.32 ± 1.59	7.86 ± 3.95	72.18 ± 5.12	71.82 ± 2.12	12.00†	75.82 ± 1.89	59.73 ± 1.42	16.86 ± 2.30	76.59 ± 3.65	70.86 ± 1.65	12.41 ± 1.62	83.27 ± 0.98
24	66.33 ± 1.44	25.03 ± 1.17	91.36 ± 1.08	74.01 ± 2.28	19.00 ± 3.97	93.01 ± 1.74	61.16 ± 1.18	30.39 ± 0.53	91.55 ± 1.00	71.95 ± 1.67	22.84 ± 0.32	94.79 ± 1.35
48	67.04 ± 1.58	28.74 ± 0.87	95.78 ± 1.85	74.82 ± 2.39	21.16 ± 3.32	95.98 ± 1.28	61.50 ± 1.19	31.92 ± 0.25	93.42 ± 0.97	72.34 ± 1.68	24.22 ± 0.50	96.56 ± 1.18
72	67.19 ± 1.56	29.18 ± 0.86	96.37 ± 1.71	75.07 ± 2.44	21.49 ± 3.17	96.56 ± 1.26	61.59 ± 1.19	32.10 ± 0.26	93.69 ± 0.97	72.56 ± 1.69	24.60 ± 0.47	97.16 ± 1.23
96	67.30 ± 1.57	29.44 ± 0.88	96.74 ± 1.73	75.21 ± 2.48	21.75 ± 3.06	96.96 ± 1.21	61.66 ± 1.18	32.19 ± 0.27	93.85 ± 0.96	72.75 ± 1.71	24.89 ± 0.58	97.64 ± 1.18

The data represents the mean ± S.E. of three animals.

† : One animal

†† : Two animals

Table 4 Cumulative urinary and fecal excretion of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -CCL in male rats (dose: CCL 25 mg/kg)

Time (hr.)	Excreted radioactivity (% of dose)		
	Urine	Feces	Total
0 ~ 6	66.95 $\pm$ 5.76	—	66.95 $\pm$ 5.76
12	79.95 $\pm$ 0.21	5.12*	83.36 $\pm$ 2.37
24	82.29 $\pm$ 0.52	13.81 $\pm$ 0.72	96.10 $\pm$ 0.38
48	82.76 $\pm$ 0.53	15.05 $\pm$ 0.69	97.81 $\pm$ 0.17
72	82.85 $\pm$ 0.54	15.11 $\pm$ 0.73	97.96 $\pm$ 0.22

The data represents the mean $\pm$ S.E. of three animals.

* : Mean of two animals

Table 5 Cumulative biliary, urinary and fecal excretion of radioactivity after oral administration of ^{14}C -CCL in bile-duct cannulated male rats (dose: CCL 25 mg/kg)

Time (hr)	Excreted radioactivity (% of dose)		
	Bile	Urine	Feces
0 ~ 0.5	0.04 $\pm$ 0.02		
1	0.49 $\pm$ 0.22		
2	8.43 $\pm$ 1.20		
4	15.75 $\pm$ 2.20		
6	18.56 $\pm$ 2.05	42.72*	
12	20.32 $\pm$ 1.98	53.34 $\pm$ 4.96	2.27 $\pm$ 2.27
24	21.49 $\pm$ 2.01	58.06 $\pm$ 3.60	10.72 $\pm$ 0.62
48	21.87 $\pm$ 2.14	59.98 $\pm$ 2.89	13.11 $\pm$ 0.91

The data represents the mean $\pm$ S.E. of three animals.

* : Mean of two animals

Table 6 Tissue or organ concentration of radioactivity after oral administration of ^{14}C -CCL in male rats (dose: CCL 25 mg/kg)

Tissue or organ	Radioactive concentration (μg equivalent of CCL/g or ml)				
	30 min.	1 hr.	4 hr.	24 hr.	96 hr.
Plasma	5.55 $\pm$ 0.18	6.85 $\pm$ 0.82	1.04 $\pm$ 0.32	0.13 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00
Blood	3.56 $\pm$ 0.17	4.67 $\pm$ 0.65	1.10 $\pm$ 0.04	0.13 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00
Brain	0.04 $\pm$ 0.00	0.37 $\pm$ 0.09	0.15 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00	N.D.
Hypophysis	N.D.	2.46 $\pm$ 0.47	N.D.	N.D.	N.D.
Lymphnode	1.57 $\pm$ 0.19	2.76 $\pm$ 0.27	0.91 $\pm$ 0.25	0.08 $\pm$ 0.01	N.D.
Submaxillary-gland	1.43 $\pm$ 0.10	2.37 $\pm$ 0.18	0.84 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00
Thyroid	0.67 $\pm$ 0.45	1.44 $\pm$ 0.42	0.62 $\pm$ 0.14	0.54 $\pm$ 0.10	N.D.
Eye ball	0.62 $\pm$ 0.07	1.07 $\pm$ 0.10	0.40 $\pm$ 0.05	0.06 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.01
Thymus	1.04 $\pm$ 0.33	1.62 $\pm$ 0.28	0.57 $\pm$ 0.09	0.04 $\pm$ 0.02	N.D.
Lung	1.45 $\pm$ 0.10	2.71 $\pm$ 0.50	1.11 $\pm$ 0.06	0.16 $\pm$ 0.03	N.D.
Heart	1.88 $\pm$ 0.20	1.84 $\pm$ 0.21	0.68 $\pm$ 0.09	0.05 $\pm$ 0.00	N.D.
Liver	33.68 $\pm$ 1.93	39.20 $\pm$ 7.90	7.26 $\pm$ 0.38	1.00 $\pm$ 0.08	0.29 $\pm$ 0.08
Kidney	45.75 $\pm$ 5.02	50.42 $\pm$ 15.44	16.00 $\pm$ 0.90	1.59 $\pm$ 0.06	0.40 $\pm$ 0.05
Adrenal	0.98 $\pm$ 0.04	2.97 $\pm$ 0.32	4.28 $\pm$ 0.28	0.73 $\pm$ 0.14	0.08 $\pm$ 0.03
Spleen	3.19 $\pm$ 1.83	3.46 $\pm$ 0.24	1.16 $\pm$ 0.11	0.15 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.01
Pancreas	2.03*	3.14 $\pm$ 0.69	0.90 $\pm$ 0.15	0.10 $\pm$ 0.02	N.D.
Cartilage	1.09 $\pm$ 0.33	2.99 $\pm$ 0.38	1.23 $\pm$ 0.39	0.11 $\pm$ 0.03	N.D.
Bone marrow	2.80 $\pm$ 0.38	4.22 $\pm$ 1.70	0.79*	N.D.	N.D.
Aorta	10.04 $\pm$ 2.73	24.04*	10.64 $\pm$ 0.57	0.97 $\pm$ 0.15	0.25 $\pm$ 0.11
Testis	0.60 $\pm$ 0.03	1.02 $\pm$ 0.03	0.49 $\pm$ 0.00	0.05 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00
Epididymis	0.92 $\pm$ 0.06	1.63 $\pm$ 0.28	0.53 $\pm$ 0.13	0.08 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Skin	2.66 $\pm$ 0.58	4.76 $\pm$ 0.56	1.53 $\pm$ 0.18	0.16 $\pm$ 0.01	N.D.
Fat	1.07 $\pm$ 0.47	1.06 $\pm$ 0.16	1.26*	0.02 $\pm$ 0.00	N.D.
Muscle	1.10 $\pm$ 0.29	1.13 $\pm$ 0.10	1.41 $\pm$ 0.96	0.02 $\pm$ 0.00	N.D.
Stomach	47.42 $\pm$ 10.06	17.52 $\pm$ 3.11	1.37 $\pm$ 0.31	0.10 $\pm$ 0.01	N.D.
Duodenum	76.94 $\pm$ 5.05	67.46 $\pm$ 22.92	4.65 $\pm$ 0.32	0.22 $\pm$ 0.02	0.01 $\pm$ 0.00
Jejunum	212.00 $\pm$ 56.72	133.97 $\pm$ 25.64	7.95 $\pm$ 0.71	0.31 $\pm$ 0.03	N.D.
Ileum	4.88 $\pm$ 0.44	138.93 $\pm$ 135.09	137.23 $\pm$ 118.81	0.37 $\pm$ 0.17	N.D.
Large intestine	2.73 $\pm$ 0.19	5.83 $\pm$ 2.86	216.20 $\pm$ 214.78	1.24 $\pm$ 0.98	N.D.

The data represents the mean $\pm$ S.E. of the three animals.

* : Mean of two animals

N.D. : Not detected

間までに 18.56%, 12 時間までに 20.32%, 24 時間までに 21.49% であり, 48 時間までの総排泄率は 21.87% であった。なお同時に測定した尿および糞中への排泄率は 48 時間までにそれぞれ 59.98%, 13.11% であ

った。

4. 組織, 臓器内濃度および分布率

雄性および妊娠ラットにおける組織, 臓器内濃度および分布率の測定は, 血中濃度の上昇時, 最高濃度に達し

Table 7 Percent distribution of radioactivity in tissue or organ after oral administration of ^{14}C -CCL in male rats (dose : CCL 25 mg/kg)

Tissue or organ	Content (% of dose)				
	30 min.	1 hr.	4 hr.	24 hr.	96 hr.
Blood	0.90 $\pm$ 0.04	1.17 $\pm$ 0.16	0.28 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01	0.00 $\pm$ 0.00
Brain	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Hypophysis	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Submaxillary gland	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Thyroid	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Eye ball	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Thymus	0.00 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Lung	0.02 $\pm$ 0.00	0.04 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Heart	0.01 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Liver	3.72 $\pm$ 0.29	4.81 $\pm$ 1.06	0.89 $\pm$ 0.06	0.18 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01
Kidney	1.17 $\pm$ 0.11	1.33 $\pm$ 0.41	0.37 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Adrenal	0.01 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Spleen	0.02 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Pancreas	0.02*	0.03 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Testis	0.03 $\pm$ 0.00	0.04 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Epididymis	0.01 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.07 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Skin	0.75 $\pm$ 0.16	1.30 $\pm$ 0.15	0.42 $\pm$ 0.05	0.05 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Fat	0.86 $\pm$ 0.18	0.83 $\pm$ 0.12	1.01*	0.01 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Muscle	1.76 $\pm$ 0.96	0.79 $\pm$ 0.16	2.23 $\pm$ 1.54	0.03 $\pm$ 0.02	0.00 $\pm$ 0.00
Stomach	0.85 $\pm$ 0.24	0.31 $\pm$ 0.06	0.02 $\pm$ 0.01	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00

The data represents the mean $\pm$ S.E. of three animals.

Muscle, fat, skin and blood volume were assumed to be 40, 20, 7.0, 6.4% of body weight respectively.

* : Mean of two animals

Table 8 Tissue or organ concentration of radioactivity after oral administration of ^{14}C -CCL in 19th pregnant rats (dose . CCL 25 mg/kg)

	Tissue or organ	Radioactive concentration (μg equivalent of CCL/g or ml)				
		30 min.	1 hr.	4 hr.	24 hr.	96 hr.
Maternity	Plasma	14.01 $\pm$ 1.07	11.36 $\pm$ 1.52	1.85 $\pm$ 0.54	0.16 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.00
	Blood	11.20 $\pm$ 0.63	9.99 $\pm$ 0.33	1.96 $\pm$ 0.27	0.24 $\pm$ 0.03	0.05 $\pm$ 0.00
	Lung	8.76 $\pm$ 0.93	8.32 $\pm$ 0.56	2.99 $\pm$ 0.07	0.35 $\pm$ 0.04	0.05 $\pm$ 0.02
	Heart	3.91 $\pm$ 0.24	3.54 $\pm$ 0.18	1.06 $\pm$ 0.08	0.11 $\pm$ 0.04	0.02 $\pm$ 0.02
	Liver	54.05 $\pm$ 12.10	43.12 $\pm$ 5.04	9.78 $\pm$ 2.26	1.20 $\pm$ 0.29	0.24 $\pm$ 0.01
	Kidney	103.77 $\pm$ 19.01	114.47 $\pm$ 11.30	31.67 $\pm$ 5.96	2.56 $\pm$ 0.15	0.03 $\pm$ 0.00
	Placenta	4.55 $\pm$ 0.45	4.72 $\pm$ 0.15	1.75 $\pm$ 0.21	0.21 $\pm$ 0.03	0.50 $\pm$ 0.25
	Ovarium	5.69 $\pm$ 0.42	6.67 $\pm$ 0.65	2.06 $\pm$ 0.72	0.11 $\pm$ 0.07	0.03 $\pm$ 0.03
	Uterus	13.66 $\pm$ 5.41	18.59 $\pm$ 8.59	2.50 $\pm$ 0.71	0.23 $\pm$ 0.08	0.06 $\pm$ 0.01
	Amniotic fluid	0.04 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.02	0.54 $\pm$ 0.31	0.10 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00
Fetus	Fetus	0.34 $\pm$ 0.09	0.36 $\pm$ 0.08	0.81 $\pm$ 0.09	0.16 $\pm$ 0.03	0.04 $\pm$ 0.01
	Blood	0.28 $\pm$ 0.01	0.52 $\pm$ 0.02	0.88 $\pm$ 0.23	0.13 $\pm$ 0.06	0.05 $\pm$ 0.05
	Brain	0.07 $\pm$ 0.02	0.18 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.03	0.03 $\pm$ 0.03	0.01 $\pm$ 0.01
	Lung	0.43 $\pm$ 0.28	0.55 $\pm$ 0.11	0.77 $\pm$ 0.21	0.05 $\pm$ 0.03	N.D.
	Heart	0.13 $\pm$ 0.06	0.33 $\pm$ 0.06	0.12 $\pm$ 0.08	0.06 $\pm$ 0.05	0.01 $\pm$ 0.01
	Liver	0.47 $\pm$ 0.20	0.67 $\pm$ 0.11	1.96 $\pm$ 0.53	0.23 $\pm$ 0.06	N.D.
	Kidney	0.47 $\pm$ 0.20	0.78 $\pm$ 0.26	1.37 $\pm$ 0.28	0.10 $\pm$ 0.05	0.03 $\pm$ 0.03

The data represents the mean $\pm$ S.E. of three animals.

N.D. : Not detected

た時および下降時期として投与後 30 分, 1 時間および 4 時間, 排泄のほぼ終了時および完全終了時として 24 時間, 96 時間を選び実施した。

4-1. 雄性ラット (Table 6)

大部分の組織, 臓器は血中, 血漿中濃度と等しく, 投与後 1 時間に最高濃度を示し, その後は比較的すみやかに低下した。各時点とも腎, 肝, 大動脈, 消化管および血漿, 血液が高い濃度を示した。

投与後 30 分には空腸, 十二指腸がそれぞれ血漿中濃

度の 38.2 倍, 13.9 倍で最も高い濃度を示し, ついで胃, 腎, 肝がそれぞれ血漿の 8.5 倍, 8.2 倍, 6.1 倍高い濃度を示した。その他の組織, 臓器は大部分血漿中濃度より低かった。投与後 1 時間には血漿と等しく, 大部分の組織, 臓器が最高濃度を示し, 特に回腸, 空腸, 十二指腸など消化管が血漿中濃度の 10~20 倍が高く, ついで腎, 肝, 大動脈, 胃がそれぞれ血漿の 7.4 倍, 5.7 倍, 3.5 倍, 2.6 倍が高かった。他の組織, 臓器中濃度は 30 分後と同じく, 血漿中濃度より低かつ

Table 9 Percent distribution of radioactivity in tissue or organ after oral administration of ^{14}C -CCL in 19th pregnant rats (dose : CCL 25 mg/kg)

Tissue or organ	Concent (% of dose)				
	30 min.	1 hr.	4 hr.	24 hr.	96 hr.
Lung	0.11 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Heart	0.04 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Liver	6.92 $\pm$ 1.51	5.17 $\pm$ 0.63	1.16 $\pm$ 0.30	0.20 $\pm$ 0.03	0.05 $\pm$ 0.00
Kidney	2.29 $\pm$ 0.42	2.40 $\pm$ 0.24	0.72 $\pm$ 0.20	0.06 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.01
Placenta	0.30 $\pm$ 0.05	0.40 $\pm$ 0.02	0.12 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Ovarium	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Uterus	0.53 $\pm$ 0.20	0.85 $\pm$ 0.36	0.10 $\pm$ 0.03	0.01 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Fetus (total)	0.12 $\pm$ 0.03	0.18 $\pm$ 0.05	0.49 $\pm$ 0.07	0.07 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Fetus (single)	0.01 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.04 $\pm$ 0.01	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00

The data represents the mean $\pm$ S.E. of three animals.

た。投与後 4 時間には副腎が 2 時間後より高濃度を示したが血漿を含め大部分の組織、臓器は 1 時間の濃度の 20~50% に減少した。この時点においても消化管、腎、大動脈、肝は高濃度であった。投与後 24 時間には甲状腺、副腎および大腸が 1 時間の濃度の 20~40% の濃度を示したが、血漿を含めそのほかの大部分の組織、臓器は 1 時間後の濃度の 2~6% の濃度に減少した。投与後 96 時間には各組織、臓器とも 1 時間の濃度の 1% 以下に減少した。

組織、臓器内分布率 (Table 7) は投与後 30 分には肝 3.72%, 筋肉 1.76%, 腎 1.17%, 血液 0.90%, 脂肪 0.86%, 胃 0.85%, 皮膚 0.75% であり、1 時間後には肝 4.81%, 腎 1.33%, 皮膚 1.30%, 血液 1.17%, 脂肪 0.83%, 筋肉 0.79%, 胃 0.31% であった。4 時間後には筋肉 2.23%, 肝 0.89%, 脂肪 1.01%, 皮膚 0.42%, 腎 0.37%, 血液 0.28% であった。投与後 24 時間には肝に 0.18% 認められたが、その他の組織、臓器はいずれも 0.07% 以下であった。投与後 72 時間にはいずれの組織、臓器とも 0.05% 以下であった。

4-2. 妊娠ラット (Table 8)

母体については羊水を除く組織、臓器中濃度は血中、血漿中濃度と同様、投与後 30 分から 1 時間に最高濃度を示した。その後の消失は比較的速く、24 時間後にはいずれも最高濃度の 5% 以下まで減少した。羊水は投与後 4 時間に最高濃度を示した。胎仔については、大部分の組織、臓器が投与後 4 時間に最高濃度を示した。また各時点とも分布パターンは母体とほとんど同じであった。

投与後 30 分には、母体については腎が血漿中濃度の 7.4 倍、肝が 3.9 倍の高濃度を示し、ついで血漿、子宮、血液、肺、卵巣、胎盤の順に高かった。ホモジネートした全胎仔には母体血漿の約 2~3% の濃度が認められた。胎仔の組織、臓器については腎、肝、肺、血液、心、脳の順に高い濃度が認められた。

投与後 1 時間においても、母体、胎仔とも 30 分後に比較してほとんど同濃度であり、同じ傾向を示した。

投与後 4 時間に、母体については血漿中濃度が最高濃度の約 13% に減少し、大部分の組織、臓器もそれぞれの最高濃度の約 30% 以下に減少した。胎盤については最高濃度の約 37% の濃度を示し、かつ母体血漿中濃度と同じ濃度が認められた。この時点には胎仔および胎

Table 10 Tissue concentration of CCL in male rats after oral administration
(dose : 25 mg/kg)

Tissue	CCL concentration (μg/ml or g)		
	0.5	1	4
Plasma	4.95 ± 0.85 (5.55 ± 0.18)	2.37 ± 0.69 (6.85 ± 0.82)	0.47 ± 0.03 (1.04 ± 0.32)
Brain	N.D. (0.04 ± 0.00)	N.D. (0.37 ± 0.09)	N.D. (0.15 ± 0.01)
Heart	0.66 ± 0.07 (1.88 ± 0.20)	0.56 ± 0.05 (1.84 ± 0.21)	N.D. (0.68 ± 0.09)
Lung	1.46 ± 0.03 (1.45 ± 0.10)	1.80 ± 0.21 (2.71 ± 0.50)	N.D. (1.11 ± 0.06)
Liver	29.74 ± 0.20(33.68 ± 1.93)	13.81 ± 1.42(39.20 ± 7.90)	1.98 ± 0.14 (7.26 ± 0.38)
Kidney	34.16 ± 0.93(45.75 ± 5.02)	40.10 ± 5.20(50.42 ± 15.44)	14.49 ± 2.43(16.00 ± 0.90)
Spleen	1.30 ± 0.16 (3.19 ± 1.83)	1.39 ± 0.10 (3.46 ± 0.24)	N.D. (1.16 ± 0.11)

The data represents the mean ± S.E. of three animals.

() : Tissue concentration of radioactivity (Table 6)

仔血液はそれぞれ母体血漿中濃度の 44%, 48% で最高濃度を示し、胎仔については肝、腎、肺が母体血漿中濃度とほぼ同濃度を示した。

24 時間後には、母体については羊水を除くいずれの組織、臓器もそれぞれの最高濃度の 5% 以下に減少した。全胎仔あるいは胎仔血液には母体血漿中濃度（最高濃度の約 1% に減少）と同程度の濃度が認められた。96 時間後には、母体については羊水を除くいずれの組織、臓器も最高濃度の 1% 以下に減少し、羊水、全胎仔中濃度もそれぞれの最高濃度の 5% 以下に減少した。この時点では胎仔についての組織、臓器はいずれも低濃度を示した。

組織、臓器内分布率 (Table 9) は、投与後 30 分には肝 6.9%, 腎 2.3%, 子宮 0.5%, 全胎仔 0.1% であり、投与後 1 時間には肝 5.2%, 腎 2.4%, 子宮 0.9%, 全胎仔 0.2%, 4 時間後には肝 1.2%, 腎 0.7%, 全胎仔 0.5% であった。24 時間後には肝に 0.2% 認められ、全胎仔には 0.01% であった。

5. 全身オートラジオグラフィー

5-1. 雄性ラット

経口投与後における放射活性は観察期間を通じて消化管内容にきわめて高く、腎、肝、大動脈壁に高く、ついで血液、肺、軟骨、骨膜、筋膜、皮膚に比較的高かった。副腎、脾、睪丸、骨髄は低く、中枢神経系、胸腺、

心筋、筋肉に最も低い活性であった (Fig. 1, 2)。

投与後 15 分では活性はほとんど消化管に局在し、そのほかでは腎皮髄境界部が最も高く、ついで大動脈壁、腎皮質、肝の順であった。血液はそれらより低く、軟骨、肺とほぼ同程度であった。

投与後 30 分では活性の分布は 15 分後とほぼ同じであったが、全般的にやや活性は高くなった。

投与後 1 時間においてほとんどの臓器の活性はピークに達した。この時の活性は消化管内容が最も高く、ついで腎盂、腎皮髄境界部、腎皮質、肝、大動脈壁の順に高かった。血液、皮膚、肺、軟骨、筋膜、顎下腺、副腎は同程度の活性が認められた。中枢神経系には活性は認められなかった。

投与後 2 時間では消化管内容および尿を除き、活性はやや減弱した。

投与後 4 時間においても活性は消化管内容に滞留しているが、全体の活性は 2 時間に比較しさらに低下した。この時間では腎の皮髄境界部が最も高く、ついで腎皮質、肝、大動脈の順であり、血液、軟骨、皮膚にも弱い活性が認められた。

投与後 24 時間では、消化管内容に比較的高い活性がみられ、腎皮質、肝に低い活性が認められたが、他の組織に活性は認められなかった。

5-2. 妊娠ラット

Fig. 1 ARG 1 hr after oral administration of 25 mg/kg of ^{14}C -cefaclor in male rats

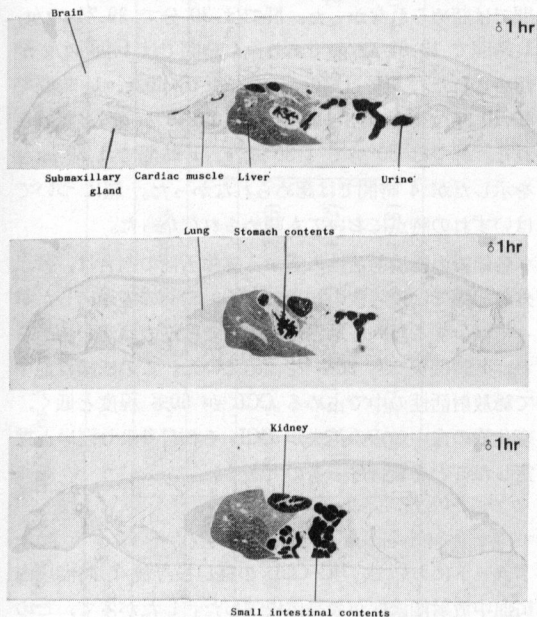
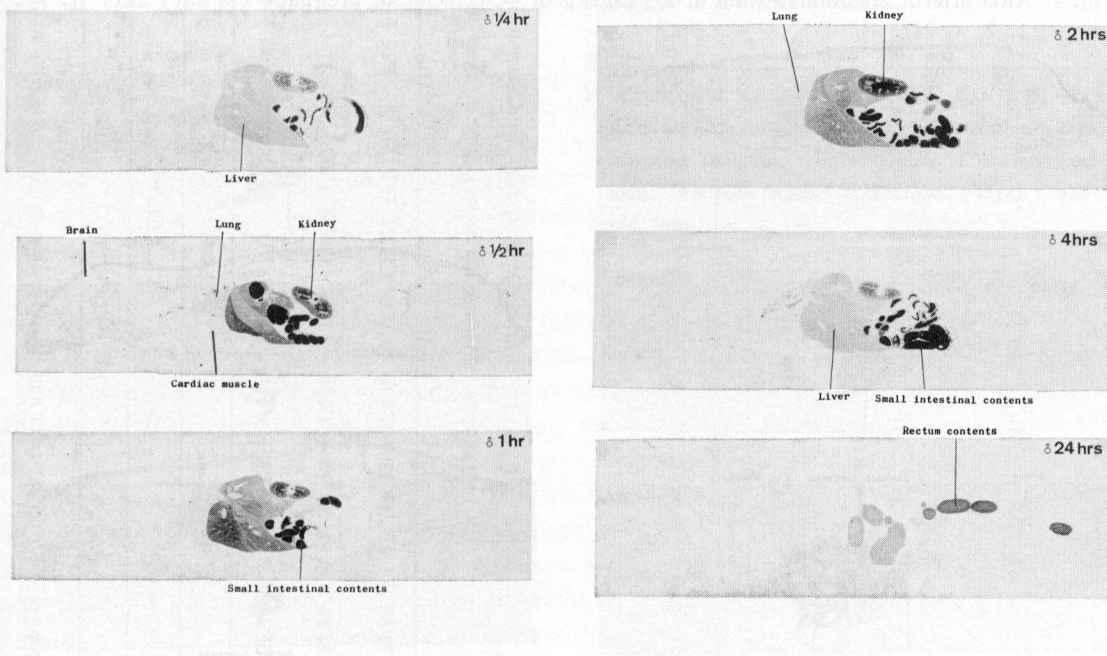


Fig. 2 ARG after oral administration of 25 mg/kg of ^{14}C -cefaclor in male rats ($\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 24hr).



妊娠ラットにおける分布パターンは雄とほぼ同様であり、消化管内容、腎、肝が高かった。血液、肺、軟骨、皮膚はそれらより低く、中枢神経系は最も低かった。胎仔にはすべての時間で活性は認められなかった。子宮、胎盤については比較的高い活性がみられ、子宮は大動脈

と、胎盤は血液とほぼ同程度の活性で推移した。卵巣については低く、4 時間ですでに痕跡程度であった (Fig. 3, 4)。

6. 未変化体濃度

^{14}C -CCL 投与後のラットより採取した試料の一部については、総放射活性の測定のみならず、抗菌活性をも測定して、各試料中の未変化体濃度の検討をおこなった。

6-1. 血漿中濃度 (Table 10)

投与後 30 分に最高濃度を示したのち、4 時間後には 30 分における濃度の 10% に減少した。血漿中総放射活性に対する抗菌活性の割合は、投与後 30 分では約 90% であったが、1 時間後には 50% 以下に低下した。未変化体よりも消失速度のおそい分解物の存在が示唆された。

6-2. 尿、糞中排泄率 (Table 11)

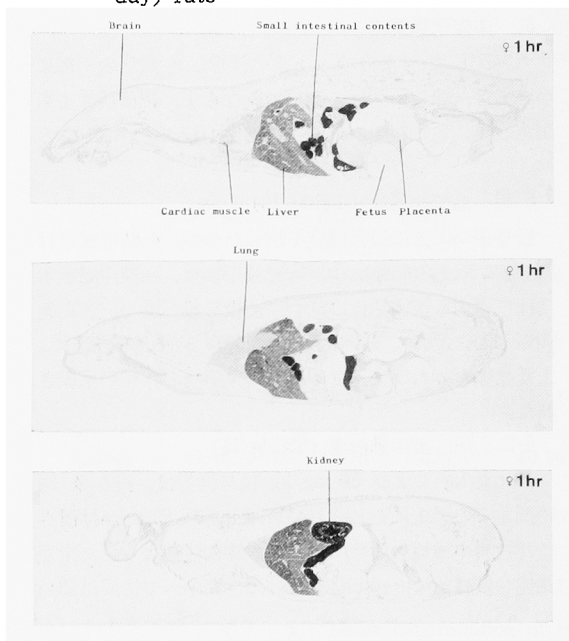
25 mg/kg および 50 mg/kg 投与群では、投与後 24 時間までの尿中にそれぞれ 31.98%, 35.64% が排泄された。尿中総放射活性に対して、抗菌活性より見た未変化体含量は約 50~60% であった。糞中への排泄は認め

られなかった。

6-3. 胆汁中排泄率 (Table 11)

投与後 6 時間までの胆汁中に 1.97%, 24 時間までに 3.55% が排泄された。胆汁中総放射活性に対して抗菌活性の占める割合は約 10~16% であった。

Fig. 3 ARG 1 hr after oral administration of 25 mg/kg of ^{14}C -cefaclor in pregnant (18 day) rats



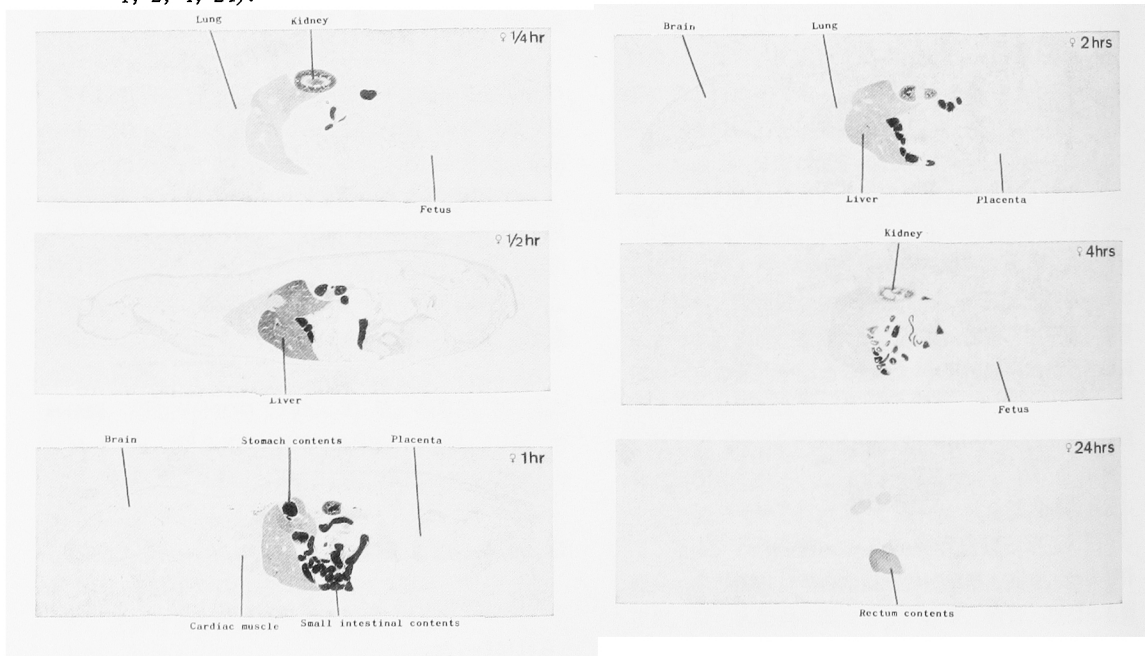
示したが、4 時間では認められなかった。肺では 30 分で $1.46 \mu\text{g/g}$ 、1 時間で $1.80 \mu\text{g/g}$ を示したが、4 時間では認められなかった。肝では 30 分で $29.74 \mu\text{g/g}$ 、1 時間で $13.81 \mu\text{g/g}$ であり、4 時間では $1.98 \mu\text{g/g}$ が認められた。腎では 30 分で $34.16 \mu\text{g/g}$ 、1 時間で $40.10 \mu\text{g/g}$ であり、4 時間では $14.49 \mu\text{g/g}$ が認められた。脾では 30 分で $1.30 \mu\text{g/g}$ 、1 時間で $1.39 \mu\text{g/g}$ を示したが 4 時間では認められなかった。脳についてはいずれの時点においても認められなかった。

各組織の総放射活性に対する抗菌活性の割合は、腎以外の組織では投与後の初期に高く、時間の経過にしたがって減少する傾向を示したが、腎では逆の傾向が認められ、4 時間後でも 90% を占めていた。この成績は血中で総放射活性の中で占める CCL が 50% 程度と低く、変化物の血中からの消失が CCL それ自身より遅いと推定したことを裏付けるものである。

III. 考 察

ラットにおいて、 ^{14}C -CCL の経口投与後 1 時間以内に血中放射能濃度が最高値に達した。したがって、この

Fig. 4 ARG after oral administration of 25 mg/kg of ^{14}C -cefaclor in pregnant (18 day) rats $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 24).



6-4. 組織内濃度 (Table 10)

投与後 30 分、1 および 4 時間における心、肺、肝、腎、脾、脳について定量した。

心では 30 分で $0.66 \mu\text{g/g}$ 、1 時間で $0.56 \mu\text{g/g}$ を

化合物の吸収は良好であると考えられる。Table 1 に示した血中濃度については、投与後 2 時間まで雌性ラットの方が雄性ラットよりも多少高い値になったが、投与後 24 時間までの AUC を求めた結果から雌雄間にはと

Table 11. Urinary, fecal and bile excretion of CCL after oral administration (dose : 25 mg/kg or 50 mg/kg)

Time (hr.)	% of dose				
	25 mg/kg			50 mg/kg	
	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces
0 ~ 6	26.99 ± 0.61 (57.63 ± 4.97)	N.D.	1.97 ± 0.65 (18.56 ± 2.05)	30.43 ± 1.84 (50.43 ± 2.56)	N.D.
12	31.17 ± 0.47 (64.32 ± 1.59)	N.D. (7.86 ± 3.95)		35.13 ± 1.39 (59.73 ± 1.42)	N.D. (16.86 ± 2.30)
24	31.98 ± 0.20 (66.33 ± 1.44)	N.D. (25.03 ± 1.17)	3.55 ± 0.56 (21.49 ± 2.01)	35.64 ± 0.85 (61.16 ± 1.18)	N.D. (30.39 ± 0.53)

The data represents the mean ± S.E. of three animals
() . Urinary, fecal and bile excretion of radioactivity.

んど差は認められないので、吸収量には差がないと考えられる。また、静脈内投与後の血中濃度の推移 (Table 2) に雌性、雄性ラットの間にはほとんど差が認められないことから、消失速度にも性差はないと考えられる。

排泄の主経路は腎から尿中への排泄であったが、糞中にも排泄され、静脈内投与実験および胆管カニューレションによる実験結果から、若干の腸肝循環の可能性が示唆された。

組織内濃度は、その大部分が血中濃度と同様に投与後1時間に最高放射能濃度を示し、分布および消失に関してはとくに大きく異なる点はなかった。これらの結果は、H. R. SULLIVAN¹⁾らの報告とも良く一致していた。

血中および組織中の放射活性に対する抗菌活性の割合は、一般に投与後の初期に高く、時間の経過にともなって低くなる傾向が認められた。CCLの一部は生体内で、より消失速度の遅い物質に変換されているものと考えられるが、24時間後には体内からほとんどすべてが消失し、全身オートラジオグラフィーの結果からもとくに蓄積性を示すような臓器、組織は認められなかった。

謝 辞

本研究は、第一化学薬品K.K.安全性研究業務部東海研究所の御協力を得た。記して謹謝する。

文 献

1) SULLIVAN, H. R.; S. L. DUE, D. L. K. KAU, J. F. QUAY & W. M. MILLER: Metabolism of (¹⁴C) cefaclor, a cephalosporin antibiotic, in three species of laboratory animals. Antimicrob. Agents & Chemother. 10 (4) : 630~638, 1976

STUDIES ON ABSORPTION, DISTRIBUTION, BIOTRANSFORMATION AND EXCRETION OF CEFACLOX

The first report: Absorption, distribution and excretion of ^{14}C -labeled cefaclor in rats

YOSHIHIRO TOCHINO, KOICHI SUGENO and MASAMI DOTEUCHI

Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

The purpose of these studies was to evaluate the absorption, distribution and excretion of cefaclor in rats. ^{14}C -labeled cefaclor(^{14}C -CCL) at 25 and 50 mg/kg was administered orally and also 25 mg/kg of the same compound was given intravenously to rats.

1) The peak level in blood was obtained within 1 hour after oral administration of 25 or 50 mg/kg of ^{14}C -CCL to rats. The maximum blood level of CCL after oral administration of 50 mg/kg of ^{14}C -CCL was twice as high as that in rats given 25 mg/kg. Both radiocarbon blood level curves obtained following oral administration of 25 and 50 mg/kg of ^{14}C -CCL had similar pattern of decrease. Radioactivity one-tenth of the maximum level was observed within 8 hours after oral administration of either 25 or 50 mg/kg of ^{14}C -CCL. The radioactivity of the blood at 2 hours after intravenous administration was 10% of the blood level of radiocarbon at 5 min.

2) The urinary and fecal excretion of total radioactivity in rats following oral and intravenous administration of ^{14}C -CCL was complete within about 48 hours. Larger amounts of radiocarbon were excreted in the urine than in the feces, even after oral administration. The amounts of radiocarbon in urine recovered from both groups were about the same. Therefore, the results suggested that CCL was efficiently absorbed from the gastrointestinal tract.

3) About 20% of the administered radiocarbon appeared in the bile fluid within the initial 12 hours, only a portion of it was eliminated via the bile fluid while in the second 12-hour period.

4) In experiments on the distribution of ^{14}C -CCL, maximum radioactivities were detected in almost all tissues within one hour after administration of ^{14}C -CCL to male rats. High radioactivities were found in the digestive tract, kidney, liver and aorta, but considerably lower radioactivity in the brain. The thyroid gland, adrenal gland and colon each had 20~40% of the maximum level, and the other organs had several percent of the maximum activity at 24 hours after administration.

5) The maximum level of radioactivity in maternal tissues was determined 0.5-1.0 hour after administration of ^{14}C -CCL to pregnant rats. The highest activities were observed in kidney and liver and lower activities in plasma, uterus, blood, lung, ovary and placenta in that order. After 24 hours, less than 5% the maximum level in each tissue was found in all tissues except the amniotic fluid. In the fetus, the radioactivity peaked 4 hours after administration to the maternal body. In this period radiocarbon concentrations were the same for the liver and kidney of the fetus and the maternal plasma.

6) In general, the distribution of radiocarbon examined by autoradiograph on the whole body of a male rat was very similar to that found by quantitative determination in each tissue. After 24 hours, some amounts of radioactivities were found only in the intestinal contents. In pregnant rats, radiocarbon was distributed in the placenta but was not significantly observed in the fetuses.