

Cefaclor の吸収・分布・代謝・排泄 第3報 各種動物における代謝

菅野浩一・溝尻顕爾・川原政一
塩野義製薬株式会社研究所

^{14}C 標識 Cefaclor をラット、マウス、ウサギ、イヌおよびサルに 50 mg/kg 経口投与し、その吸収、排泄および代謝について検討を行ない次の結果を得た。

1. ラット、マウスおよびウサギにおける尿糞中総排泄率

50 mg/kg 経口投与後の 24 時間尿中には、ラット：63%，マウス：73%，ウサギ（48 時間）：65% の放射能が排泄されていた。24 時間糞中排泄率はラット：28%，マウス：17%，ウサギ（48 時間）：4% であった。

2. ラット、マウス、ウサギおよびサル、イヌの尿中代謝物

ラット、マウス、ウサギでは未変化体の排泄が多く、その 8 時間までの累積排泄率はいずれも約 40% であった。これら動物の尿中には数個の代謝物の存在が認められたが、その排泄率はいずれも小さく 5% 以下であった。サル、イヌでの未変化体の排泄は比較的小さかった。

3. ラットにおける胆汁排泄および代謝物

50 mg/kg 経口投与後 24 時間までには、胆汁中に 33%，尿中に 52%，糞中に 7% の放射能が排泄されていた。胆汁中には未変化体より低 Rf 部位に主代謝物の存在が認められた。8 時間の累積排泄率は、未変化体：8%，主代謝・分解物：17% であった。

緒 言

^{14}C 標識 Cefaclor のラット¹⁾、サルおよびイヌ²⁾における吸収、分布、排泄については第 1 報、第 2 報において報告した。本報では Cefaclor (以下 CCL) のラット、マウス、ウサギ、サル、イヌにおける尿中代謝物およびラットにおける胆汁中代謝物について検討を加えたので、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

使用した ^{14}C -Cefaclor (以下 ^{14}C -CCL) の比放射能は 5.62 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 、放射化学的純度は TLC- かきとり法により 92% 以上で標識位置などもすべて第 1 報、第 2 報と同一のものである。

2. 動物実験

2-1. 使用動物

ラット：雄性 SLC-SD、体重 290~377 g を用いた。
マウス：雄性 SLC-ICR、体重 20 g を用いた。
ウサギ：雄性 New Zealand white、体重 2.5 kg を用いた。

2-2. 薬物投与

ラット、マウス用には ^{14}C -CCL のみを、ウサギ用には ^{14}C -CCL と 2.5 倍の非標識 CCL の混合物をいずれも 6.25 mg/ml の濃度で精製水に溶解し投与液とした。投与量はすべて 50 mg/8 ml/kg で経口投与とした。

2-3. 尿、糞の採取

ラット、マウス： ^{14}C -CCL 溶液を投与したラット、マウスはボールマンケージに固定、0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~24, 24~48 時間の尿を採取して直ちに pH 3.7 酢酸緩衝液 (1 M) で pH 3.8~4.0 に調整後一定量に希釈した。ただしラットでは 8 時間までは 1 時間毎に強制排出させた尿を氷水中で冷却し、1 時間以内に上記操作を行なった。糞は 0~24, 24~48 時間に採取した。なお投与前 24 時間から投与後 8 時間までは絶食させた。ただしラット No. 1, 2 は投与後直ちに食餌を与えた。また投与前 1 時間、投与直前および投与後 8 時間までは 1 時間毎にラットでは 3~4 ml、マウスでは 1 ml の生理食塩水を腹腔内投与した。

ウサギ：24 時間絶食させたウサギを仰臥位に固定し、さらに胃洗浄を行なった後 ^{14}C -CCL を経口投与した。投与後 8 時間までは膀胱内にカニューレを挿入したまま固定を保ち、2 時間毎に尿を採取して前記の操作を施した。8 時間以後は代謝ケージに保ち 8~48 時間尿を採取し精製水で一定量に希釈した。糞は 0~48 時間の排出分をまとめて採取した。なおウサギの場合は生理食塩水の投与は行なわなかった。

2-4. ラット胆汁の採取

24 時間絶食したラットに常法に従って胆管にカニューレ (Intramedic polyethylene tubings PE 10) を導入

Table 1 Urinary and fecal excretion of radioactivity after oral administration of ^{14}C -cefalor to rat, mouse and rabbit

Animal	No.	Excretion of radioactivity (% of dose)										Total
		Urine					Feces					
		0 ~ 2 hr.	2 ~ 4 hr.	4 ~ 6 hr.	6 ~ 8 hr.	8 ~ 24 hr.	0 ~ 24 hr.					
Rat	1	15.74	15.02 (30.76)	9.38 (40.14)	4.96 (45.10)	9.31 (54.41)	35.74					90.15
	2	24.23	19.60 (43.83)	8.27 (52.10)	3.73 (55.83)	9.10 (62.93)	33.56					96.49
	3	18.99	30.83 (49.82)	9.00 (58.82)	2.79 (61.61)	5.22 (66.83)	18.87					85.70
	4	15.23	28.99 (44.22)	12.38 (56.60)	4.74 (61.34)	6.92 (68.26)	21.91					90.17
	Mean ±S.D.	18.55 ±4.14	23.61 (42.16) ±7.55 (± 8.08)	9.76 (51.92) ±1.81 (± 8.33)	4.06 (55.97) ±1.00 (± 7.72)	7.64 (63.11) ±1.94 (± 6.22)	27.52 ± 8.37					90.63 ± 4.44
Mouse	1	44.28	13.01 (57.29)	3.21 (60.50)	3.41 (63.91)	4.57 (68.48)	14.01					82.49
	2	47.33	11.48 (58.81)	6.15 (64.96)	7.11 (72.07)	5.37 (77.44)	13.62					91.06
	3	53.98	8.68 (62.66)	2.87 (65.53)	3.87 (69.40)	2.57 (71.97)	18.86					90.83
	4	43.09	14.93 (58.02)	7.40 (65.42)	1.48 (66.90)	7.27 (74.17)	19.18					93.35
	Mean ±S.D.	47.17 ±4.88	12.03 (59.20) ± 2.64 (± 2.39)	4.91 (64.10) ± 2.22 (± 2.41)	3.97 (68.07) ± 2.34 (± 3.49)	4.95 (73.02) ± 1.95 (± 3.77)	16.42 ± 3.01					89.43 ± 4.77
Rabbit	1	32.31	17.45 (49.76)	5.11 (54.87)	3.59 (58.46)	6.28* (64.74)	4.77**					69.51
	2	36.49	16.68 (53.17)	6.62 (59.79)	3.74 (63.53)	***	4.57**					69.51
	Mean	34.40	17.01 (51.47)	5.87 (57.33)	3.67 (61.00)	6.28 (64.74)	4.76					69.51
	±S.D.	± 2.96	± 0.54 (± 2.41)	± 1.07 (± 3.48)	± 0.11 (± 3.59)		± 0.14					

Dose was 50 mg/kg

Values in parenthesis are the cumulative excretion.

* 0 ~ 48 hr. urine

** 0 ~ 48 hr. feces

*** Not collected

し、 ^{14}C -CCL を経口投与して直ちに ボールマンケージに固定して胆汁を採取した。採取間隔、pH 調整等の処理はラット尿と同様に行なった。0~8, 8~24 時間の尿および 0~24 時間の糞も同時に採取した。なお、この場合も投与前および投与後の生理食塩水の投与は行なわ

なかった。

2-5. サルおよびイヌの尿試料

第 2 報²⁾ の実験において得られた試料を今回の分析に供した。

3. 尿、胆汁および糞中放射能の測定

いずれの動物種においても放射能は大部分が尿中に排泄されており、投与後 24 時間までの累積値はラット、マウス、ウサギでそれぞれ 63.11%, 73.02%, 64.74% であり、動物種間で大きな差異はみられなかった。排泄速度も速く、とくにマウスでは 2 時間ですでに 47.17% が排泄されていた。

糞中への排泄はラット、マウスの場合 24 時間でそれぞれ平均 27.52%, 16.24% であるが、ウサギは 48 時間で平均 4.67% と前 2 者に比べると小さな値であった。

ウサギの場合、24 時間までの総排泄率は約 70% でありラット、マウスより約 20% 程小さかった。

2. ラット、マウス、ウサギおよびイヌの尿中未変化体と代謝物の分離、定量

^{14}C -CCL を 50 mg/kg 経口投与したときの各種動物の尿につき、TLC 分離を行ない、さらに未変化体および代謝物のかきとり一燃焼法による測定を行なった。前報²⁾の実験で得たサル、イヌの尿についても同様に分離定量した。

TLC 条件としては予備実験を重ねた結果、分解の割合が小さい Merck cellulose F プレートと、分離が良

い溶媒系 AcOEt-AcOH-H₂O (5:1:1) を主に用いた。展開はいずれも室温で行なったが、試料をプレートにつける時の温度は 4°C (冷蔵庫内) とした。

Fig. 2 に TLC 分離後の radioscanogram を示す。ラット、マウス、ウサギでは標品と同一 Rf 部位の放射能が最も強く、未変化体の排泄比が大きいことが明らかであるが、サル、イヌでは標品部のピークは broad であり、その他の Rf の部位にも比較的高い放射能の存在がみられ、未変化体以外の代謝物の排泄比が大きいことを示していた。

ラットの尿については ^{14}C -CCL との Co-chromatography を行ない最も強い放射活性を示す物質が未変化体であることを確かめた (Fig. 3)。

尿中の未変化体、代謝物についての詳細な定性および定量的な結果を Fig. 4~8 および Table 2~5 に示した。なお、これらの Fig. 中の ^{14}C -CCL と記した試料は、各動物に用いた投与液の一部を各動物のコントロール尿でほぼ 0~2 あるいは 2~4 時間尿の放射能濃度と同程度になるよう希釈したもので、緩衝液による pH 調整等の処理も尿試料と同様に行ない、尿試料との間で CCL の分解に関しては差がないよう配慮したものである。

2-1. ラット

Fig. 4 と Table 2 はラット No. 2 についての結果である。Table 2 に示すように、未変化体の割合は 0~2 時間では 79% 程度であり、時間経過とともに漸次減少し 6~8 時間では 58% 程度となっている。0~8 時間までの総累積排泄率は 55.82% であるが、そのうちの約 40% が未変化体である。代謝物に関しては、auto-

Fig. 3 Co-chromatogram of rat urine with authentic ^{14}C -cefaclor
Solv. system: AcOEt-acetone-AcOH-H₂O (5:2:1:2)

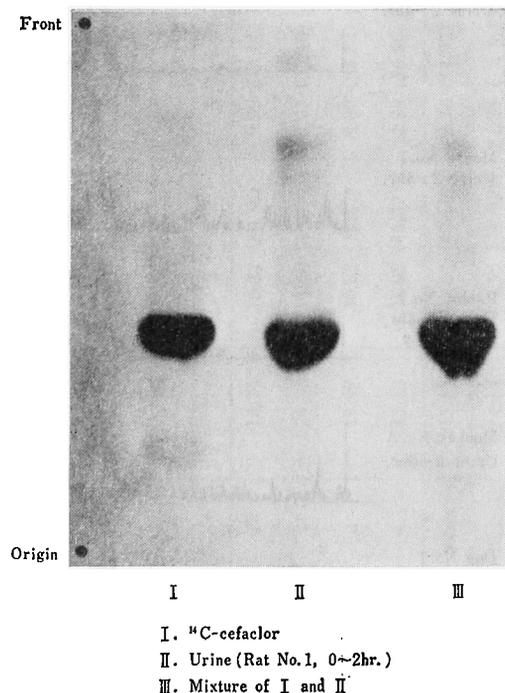


Fig. 4 Thin layer autoradiogram and fractionation of metabolites in rat (No. 2) urine after oral administration of ^{14}C -cefaclor
Solv. system: AcOEt-AcOH-H₂O (5:1:1)

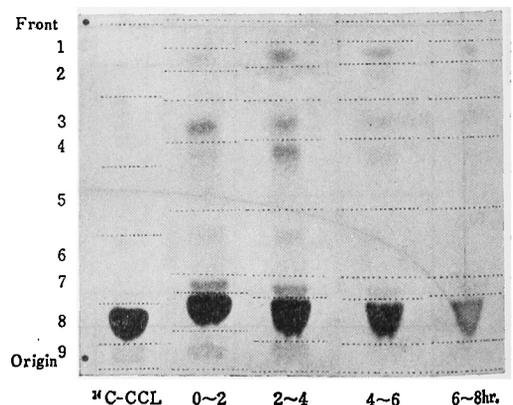


Table 2 Percent of radioactivity in rat (No.2) urine fraction separated as shown in Fig. 4

Fraction	Reference	Ratio to total radioactivity on TLC plate (%)				
		0 ~ 2 hr.	2 ~ 4 hr.	4 ~ 6 hr.	6 ~ 8 hr.	0 ~ 8 hr.
1	0.38	0.44 (0.11)*	0.81 (0.16)	1.78 (0.15)	2.87 (0.11)	(0.53)
2		1.36 (0.33)	3.64 (0.71)	6.38 (0.53)	7.69 (0.29)	(1.86)
3	0.85	0.69 (0.17)	1.88 (0.37)	4.25 (0.35)	7.01 (0.26)	(1.15)
4		4.98 (1.21)	5.31 (1.04)	5.21 (0.43)	5.27 (0.20)	(2.88)
5	0.81	4.47 (1.08)	9.00 (1.76)	7.97 (0.66)	6.53 (0.24)	(3.74)
6	1.96	3.05 (0.74)	4.14 (0.81)	4.04 (0.33)	4.99 (0.19)	(2.07)
7		3.51 (0.85)	4.55 (0.89)	3.80 (0.31)	3.81 (0.14)	(2.19)
8	93.29	78.96 (19.13)	67.65 (13.26)	64.02 (5.29)	58.61 (2.19)	(39.87)
9	2.70	2.54 (0.61)	3.02 (0.59)	2.56 (0.21)	3.22 (0.12)	(1.53)
Total		(24.23)	(19.59)	(8.26)	(3.74)	(55.82)

* Values in parenthesis are the percent of dose.

Table 3 Percent of radioactivity in mouse (No.1) urine fraction separated as shown in Fig. 5

Fraction	Reference	Ratio to total radioactivity on TLC plate (%)				
		0 ~ 2 hr	2 ~ 4 hr	4 ~ 6 hr	6 ~ 8 hr	0 ~ 8 hr
1	0.78	3.18 (1.41)*	8.62 (1.12)	18.17 (0.58)	17.42 (0.59)	(3.70)
2	2.37	6.15 (2.72)	14.44 (1.88)	26.20 (0.84)	30.11 (1.03)	(6.47)
3	2.25	6.72 (2.97)	7.21 (0.94)	18.80 (0.60)	24.72 (0.84)	(5.35)
4	1.10	4.00 (1.78)	4.98 (0.65)	4.64 (0.15)	3.99 (0.14)	(2.72)
5	87.79	72.10 (31.93)	54.44 (7.08)	21.87 (0.70)	13.21 (0.45)	(40.16)
6	5.71	7.84 (3.47)	10.31 (1.34)	10.31 (0.33)	10.55 (0.36)	(5.50)
Total		(44.28)	(13.01)	(3.20)	(3.41)	(63.89)

* Values in parenthesis are the percent of dose.

radiogram では数個のスポットがみられるが、それらの割合は小さくフラクション 5, 4 が 5~9% を示す程度であった。なお、これらフラクションの累積排泄率はいずれも 4% 以下であり、またフラクション 7 にみられ

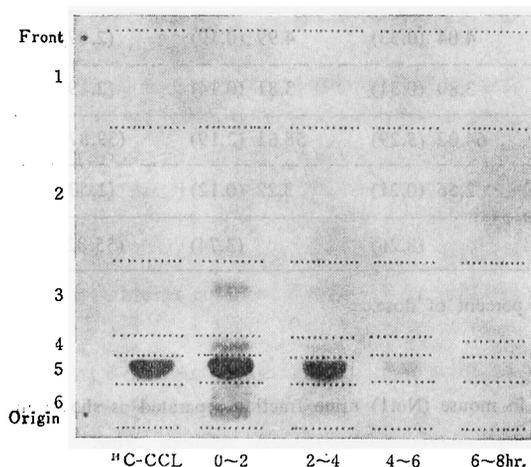
るスポットは他の動物でも常に明瞭に現れることから共通の代謝物と考えられる。

2-2. マウス

Fig. 5 と Table 3 はマウス No. 1 についての結果

である。マウスの場合も尿中に最も多く排泄されているのは未変化体であった。未変化体の割合は 0~2, 2~4 時間でそれぞれ 72.10%, 54.44% であるがそれ以後は急速に減少し、4~6 時間で 21.87, 13.21% となっておりラットより尿中への排泄は明らかに速い。8 時間までの累積排泄率は 63.89% で、未変化体は投与量の約 40% であった。

Fig. 5 Thin layer autoradiogram and fractionation of metabolites in mouse (No. 1) urine after oral administration of ^{14}C -cefacloz Solv. system: AcOEt-AcOH-H₂O(5:1:1)



2-3. ウサギ

Fig. 6 と Table 4 はウサギについての結果である。ウサギの場合も最も多量排泄されているのは未変化体で、8 時間までの累積値は投与量の約 40% であった。また、代謝物の異積値がいずれも 5% 以下であることもラット、マウスと類似した傾向であった。

なお、ラット、マウスおよびウサギの尿については、

Fig. 6 Thin layer autoradiogram and fractionation of metabolites in rabbit (No.1) urine after oral administration of ^{14}C -cefacloz Solv. system: AcOEt-AcOH-H₂O(5:1:1)

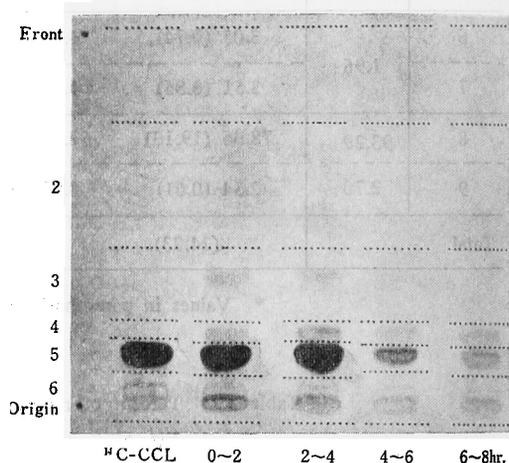
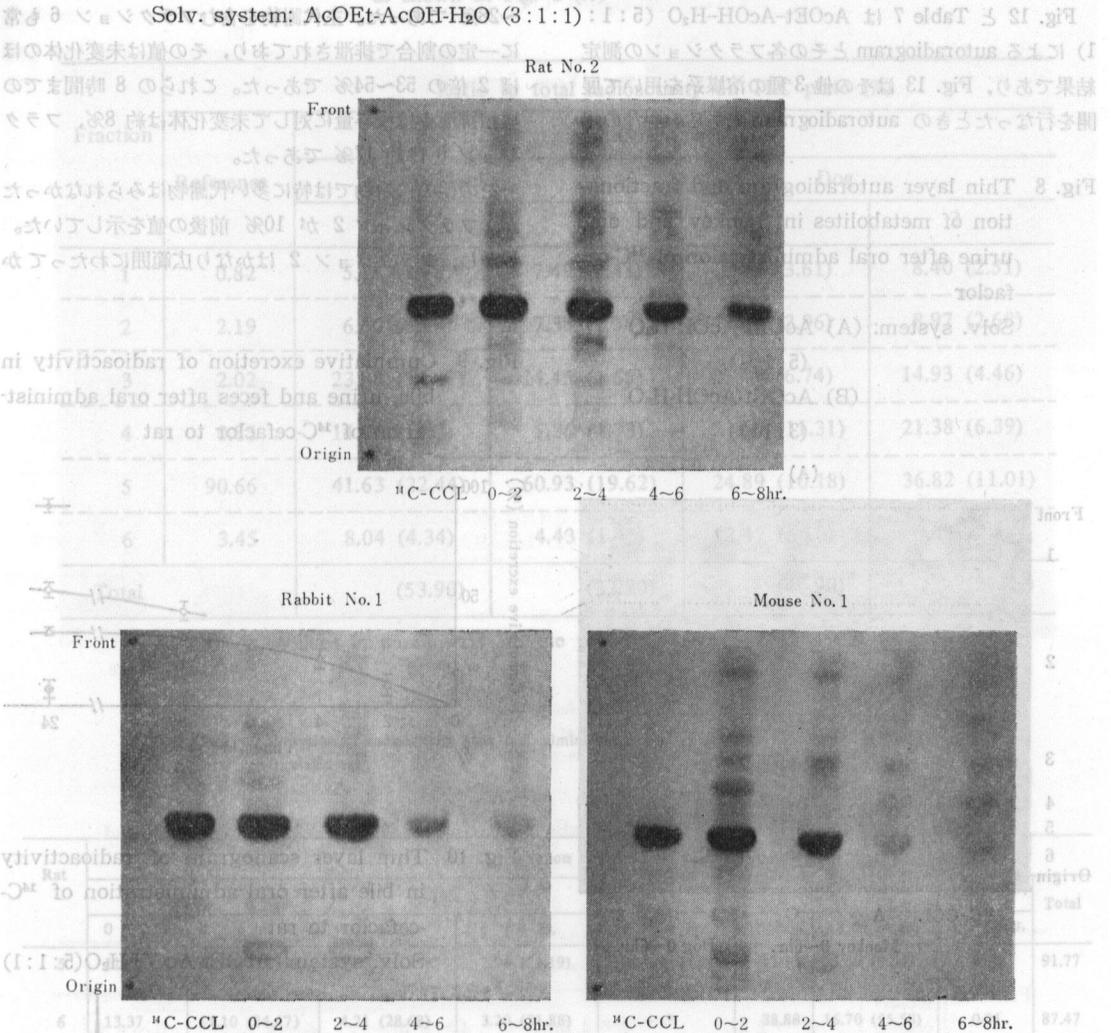


Table 4 Percent of radioactivity in rabbit (No.1) urine fraction separated as shown in Fig. 6.

Fraction	Reference	Ratio to total radioactivity on TLC plate (%)				
		0 ~ 2 hr	2 ~ 4 hr	4 ~ 6 hr	6 ~ 8 hr	0 ~ 8 hr
1	0.76	1.79 (0.58)*	3.89 (0.68)	8.28 (0.42)	11.75 (0.42)	(2.10)
2	2.64	4.50 (1.46)	7.28 (1.27)	13.05 (0.67)	16.84 (0.60)	(4.00)
3	2.32	4.82 (1.56)	6.84 (1.19)	11.27 (0.58)	13.07 (0.47)	(3.80)
4	0.90	2.77 (0.90)	6.45 (1.13)	12.18 (0.62)	13.58 (0.49)	(3.14)
5	89.97	80.56 (26.03)	67.01 (11.69)	38.40 (1.96)	25.45 (0.91)	(40.59)
6	3.41	5.55 (1.79)	8.52 (1.49)	16.83 (0.81)	19.30 (0.69)	(4.78)
Total		(32.32)	(17.45)	(5.06)	(3.58)	(58.41)

* Values in parenthesis are the percent of dose.

Fig. 7. Thin layer autoradiogram of cefaclor metabolites in rat (No. 2), mouse (No. 1) and rabbit (No. 1) urine after oral administration of ¹⁴C-cefaclor



さらに AcOEt-AcOH-H₂O (3:1:1) の溶媒系を用いた展開を行なったので、その autoradiogram を Fig. 7 に示す。

2-4. サル, イヌ

Fig. 8 と Table 5 はサル, イヌについての結果である。Fig. 8 には 2 種の溶媒系による autoradiogram を示したが、(B) では良好な分離はみられなかった。しかし、(A) の方も尿内容物の影響が大きいためか未変化体付近の物質の分離は完全ではない。

3. ラットにおける胆汁中放射能の排泄

ラットに ¹⁴C-CCL 50 mg/kg 経口投与したときの胆汁および尿、糞中排泄率を Table 6 に、また累積排泄率の平均を Fig. 9 に示した。

胆汁中には 24 時間で 33.78% 排泄されているが尿中排泄 (52.38%) よりは小さかった。なお、糞中にも 7.59% の放射能が排泄されていたが、これが未吸収の薬物によるものか、消化管壁を通しての排泄によるものであるかは不明である。ともあれ、胆汁・尿・糞中への総排泄率は 24 時間で 90.59% であり、これは正常ラットでの尿糞中排泄率とほとんど同じ値である。

4. ラットの胆汁中未変化体と代謝物の分離定量

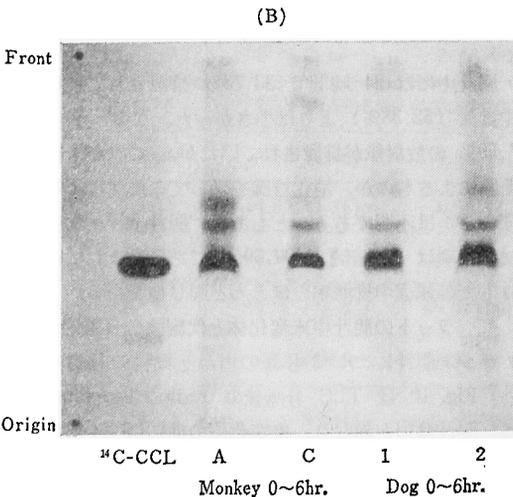
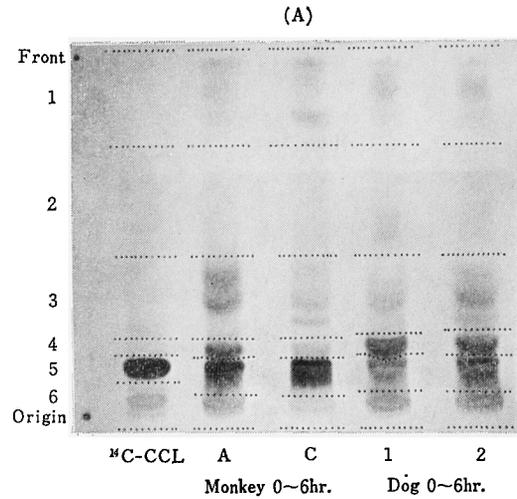
ラット胆汁についても尿の場合と同様の検討を加えた。Fig. 10 は TLC 分離後の radioscanogram である。胆汁は尿と異なり、未変化体の他に低 Rf 部に大きな割合で代謝物が存在することが明らかになった。Fig. 11 は ¹⁴C-CCL との co-chromatogram であるが、主

要スポットのうち Rf 高位の物質は未変化体であることが確認された。

Fig. 12 と Table 7 は AcOEt-AcOH-H₂O (5:1:1) による autoradiogram とその各フラクションの測定結果であり, Fig. 13 はその他 3 種の溶媒系を用いて展開を行なったときの autoradiogram である。胆汁の場合

Fig. 8 Thin layer autoradiogram and fractionation of metabolites in monkey and dog urine after oral administration of ¹⁴C-cefaclor

Solv. system: (A) AcOEt-AcOH-H₂O (5:1:1)
(B) AcOEt-AcOH-H₂O (3:1:1)



合, 尿とは異なるパターンを示しており, 未変化体は常にはほぼ一定の割合で排泄され, その値も尿より低く 20~28% であった。主代謝物を含むフラクション 6 も常に一定の割合で排泄されており, その値は未変化体のほぼ 2 倍の 53~54% であった。これらの 8 時間までの累積排泄率は投与量に対して未変化体は約 8%, フラクション 6 は約 17% であった。

その他の代謝物では特に多い代謝物はみられなかったが, フラクション 2 が 10% 前後の値を示していた。しかし, フラクション 2 はかなり広範囲にわたってか

Fig. 9 Cumulative excretion of radioactivity in bile, urine and feces after oral administration of ¹⁴C-cefaclor to rat

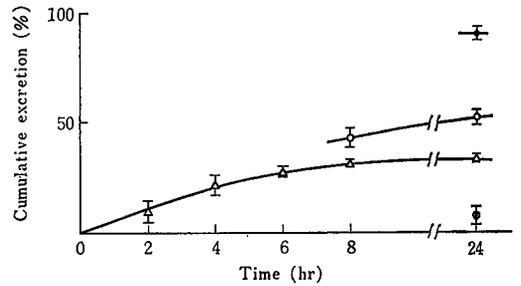


Fig. 10 Thin layer scanogram of radioactivity in bile after oral administration of ¹⁴C-cefaclor to rat
Solv. system: AcOEt-AcOH-H₂O(5:1:1)

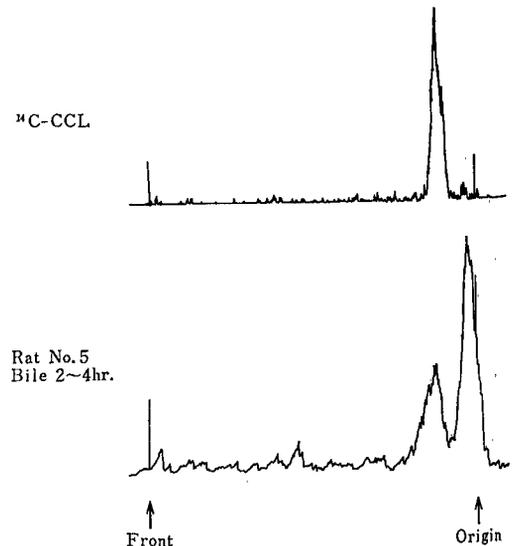


Table 5 Percent of radioactivity in monkey and dog urine fraction separated as shown in Fig. 8 (A)

Fraction	Ratio to total radioactivity on TLC plate (%)				
	Reference	0 ~ 6 hr.			
		Monkey		Dog	
		A	C	1	2
1	0.82	5.15 (2.78)*	7.49 (2.41)	8.82 (3.61)	8.40 (2.51)
2	2.19	6.50 (3.50)	7.34 (2.36)	9.68 (3.96)	8.97 (2.68)
3	2.02	23.88 (12.87)	14.45 (4.65)	16.49 (6.74)	14.93 (4.46)
4	0.85	14.80 (7.97)	5.36 (1.73)	27.66 (11.31)	21.38 (6.39)
5	90.66	41.63 (22.44)	60.93 (19.62)	24.89 (10.18)	36.82 (11.01)
6	3.45	8.04 (4.34)	4.43 (1.43)	12.47 (5.10)	9.49 (2.84)
Total		(53.90)	(32.20)	(40.90)	(29.89)

* Values in parenthesis are the percent of dose.

Table 6 Excretion of radioactivity after oral administration of ^{14}C -cefaclor to bile-fistulated rat

Rat	Excretion of radioactivity (% of dose)								Total
	Bile					Urine		Feces	
	0 ~ 2 hr.	2 ~ 4 hr.	4 ~ 6 hr.	6 ~ 8 hr.	8 ~ 24 hr.	0 ~ 8 hr.	8 ~ 24 hr.	0 ~ 24 hr.	
5	11.15	12.34 (23.49)	5.76 (29.25)	2.94 (32.19)	2.50 (34.69)	47.13	5.30 (52.43)	4.65	91.77
6	13.37	11.10 (24.47)	4.21 (28.68)	3.20 (31.88)	- *	38.88	16.70 (55.58)	0.01	87.47
7	3.64	12.81 (16.45)	7.95 (24.40)	4.85 (29.25)	3.62 (32.87)	42.20	6.93 (49.13)	10.53	92.53
Mean	9.39	12.08 (21.47)	5.97 (27.44)	3.66 (31.11)	3.06 (33.78)	42.74	9.64 (52.38)	7.59	90.59
±S.D.	± 5.10	± 0.88 (±4.37)	± 1.88 (±2.65)	± 1.04 (±1.62)	± 0.79 (±1.29)	± 4.15	± 6.17 (±3.23)	± 4.16	± 2.73

Dose was 50 mg/kg

Values in parenthesis are the cumulative excretion.

* Not collected

きとったものであり、その中には少なくとも 2 個のスポットが存在しているので、個々の代謝物としての割合は 5% 程度と思われる。

III. 考 察

第 1 報, 第 2 報でラット, イヌ, サルについての吸収, 排泄について報告したが, 今回さらにマウス, ウサギも追加し, CCL の生体内代謝等について検討を加えた。

マウス, ウサギもラットとほぼ同様に 24 時間までに

Fig. 11 Co-chromatogram of rat bile with authentic ^{14}C -cefaclor
 Solv.system: (A) AcOEt-AcOH-H₂O(5:1:1)
 (B) AcOEt-AcOH-H₂O(3:1:1)

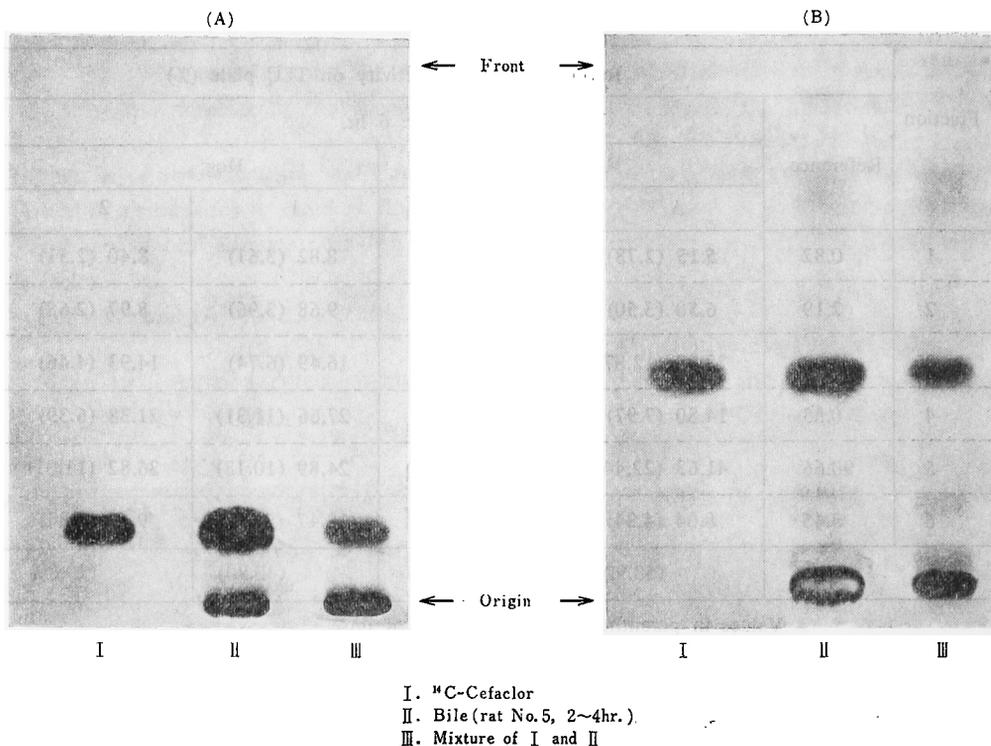


Table 7 Percent of radioactivity in rat (No.5) bile fraction separated as shown in Fig. 12

Fraction	Reference	Ratio to total radioactivity on TLC plate (%)				
		0 ~ 2 hr.	2 ~ 4 hr.	4 ~ 6 hr.	6 ~ 8 hr.	0 ~ 8 hr.
1	0.70	2.66 (0.30)*	3.90 (0.48)	3.90 (0.22)	3.57 (0.11)	(1.12)
2	1.82	9.68 (1.08)	11.04 (1.36)	12.12 (0.70)	13.37 (0.39)	(3.53)
3	2.35	4.13 (0.46)	5.28 (0.65)	5.76 (0.33)	5.88 (0.17)	(1.60)
4	0.78	1.36 (0.15)	2.13 (0.26)	2.15 (0.12)	3.47 (0.10)	(0.64)
5	90.48	28.07 (3.13)	24.31 (3.00)	22.76 (1.31)	20.59 (0.61)	(8.05)
6	3.87	54.10 (6.03)	53.34 (6.58)	53.30 (3.07)	53.12 (1.57)	(17.24)
Total		(11.15)	(12.33)	(5.75)	(2.95)	(32.89)

* Values in parenthesis are the percent of dose.

尿中に 60~70% 排泄されたが、マウスでは今まで検討した動物の中では最も排泄が速やかで、2 時間までにすでに 50% 弱の排泄が認められた。ウサギでは糞中排泄が約 5% と他の動物と異なりきわめて少なく、さらに尿中排泄を加えても総計 70% と回収率が低かった。その理由を考えると、ウサギの場合には CCL 投与前に胃洗浄を行ない、投与後 8 時間まで仰臥位の固定を続け、それ以後は代謝ケージに移して餌も与えたのであるが十分な摂取をしていないように思われ、そのために胃からの排出が遅れたことに大きな原因があると推察された。

また、ラットでも餌の摂取状態が放射能の糞中排泄に大きく反映していると考えられる。すなわち、CCL 投与後直ちに餌を与えたラット No. 1, 2 の 24 時間までの糞中排泄が 35.74%, 33.56% であるのに対して、CCL 投与後 8 時間まで餌を与えなかった No. 3, 4 のそれは 18.87%, 21.91% に過ぎなかった。なお、尿・糞中への総排泄は、ラット No. 1, 2 と No. 3, 4 はいずれも 90% 程度で差はなかった。

CCL は経口剤であり、吸収、排泄に及ぼす摂食、摂水の影響は大きいと考えられるが、今回は尿中代謝物の検索が主目的であるので、この点について更に検討を加えることはしなかった。

次に、尿中代謝物の検討についての成績であるが、マウスでは 0~2 時間までに投与量の 50% 弱が排泄され尿中への排泄がきわめて速やかであったが、このうち 70% 強が CCL に一致するものでラットの成績と良く一致していた。

マウス、ラット、ウサギともに数種の変化体の排泄が認められたが、その各々の排泄量は 8 時間までの累積で 5% 程度あるいはそれ以下であった。すなわち、マウス、ウサギもラットと同様に主代謝物と言うべきものはみられず、4 時間以後では未変化体より大きい割合で排泄されているものもみられたが、8 時間までの代謝物の累積排泄率はいずれも 6% 以下に過ぎなかった。

以上、ラット、マウス、ウサギの尿中未変化体および代謝物の排泄パターンはほぼ似通ったものであり、いずれの動物種においても未変化体の排泄が最も多く、数種の代謝物の存在も認められるが、それらの排泄率は小さいことを明らかにした。さらに、これらの尿については AcOEt-AcOH-H₂O (3:1:1) の溶媒系を用いた展開を行ない検討を加えたがやはり主代謝物と云えるものは見出せなかった。

これに対して、イヌ、サルでは定性的な実験でも他の動物に比し、未変化体の割合が小さいことがうかがわれたが、Table 5 の放射活性測定値でもサルでは約 40~60%、イヌでは 25~37% であり、マウス、ラットの場合

よりも低い値であった。一方、代謝物の割合は大きく、中でもフラクション 4 の物質はサル A では約 15%、イヌでは約 20~28% とかなり大きな値を示した。ただし、これらの値は前述のごとく分離状況が必ずしも良好とは云えず、ラット、マウス、ウサギの値に比し精度は劣るものと思われる。

胆管移行についての検索はラットを用いて行なったが、胆汁カニューレーションによる胆汁への放射活性の排泄は投与量の約 34% であった。24 時間までの胆汁中排泄率と糞中排泄率の合計が 41.37% となり、正常ラットの糞中排泄率を上まわり、かつ 8 時間、24 時間までの尿中排泄率がいずれも正常ラットの方が大きいことから、CCL あるいはその代謝物が腸肝循環している可能性が考えられる。ただし、胆汁採取ラットでの尿中排泄率が胆汁排泄率より大きいので、仮に腸肝循環があるとしても、その割合はかなり小さなものであろう。

さらに、胆汁中代謝物の検索もラットを用いて行なったが、尿の場合よりも CCL に対して Rf の低い物質が占める量がむしろ多い pattern をとった。また、尿の場合は時間の経過にともない未変化体の占める割合が小さくなったが、胆汁では未変化と思われるフラクションの占める比は採取時間に関係なくほぼ 20~30% と一定の値を示した。これは胆汁と尿の排泄機構の差と考えられるが、いずれにしても胆汁の場合はそのために未変化体の 24 時間までの排泄は投与量の約 10%、そして他の代謝物のフラクションは 20% 程度になる。この代謝物のフラクションは単一のものでなく、数個のものによって成り立っていることが TLC から明らかになった。そして、フラクション 4 のスポットは尿ではいずれの動物でも共通にみられるスポットであるが胆汁ではほとんど認め得ない程度であり、主体をなすものはフラクション 6 と考えられる。なお、胆汁中の代謝物については Fig. 13 に示すような溶媒系によっても TLC を行なったが詳細は現在さらに検討中である。

以上、今回投与したいずれの実験動物においても CCL の主排泄経路は腎であると考えられ、糞への排泄はラットの実験から推察すると未吸収と云うよりも胆汁を介して排出された代謝・分解物によるものであると考えられ、また一部未変化体として排泄されたものは再吸収され、大きくはないが CCL の腸肝循環の寄与も考えられた。

尿には、これといった主代謝・分解物は認められなかった。なお、ラットの胆汁には投与量の約 17% に相当する主代謝・分解物が認められたがこれについてはさらに検討を加えている。

謝 辞

本研究は、当社研究所青山定夫博士、鎌田和夫氏の御協力を得た。記して謹謝する。

文 献

- 1) 棚野義博, 菅野浩一, 堤内正美: 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。Chemotherapy 27(S-7): 116~130, 1979
- 2) 棚野義博, 菅野浩一: Cefaclor の吸収・分布・代謝・排泄。第 2 報サルおよびイヌにおける吸収・排泄。Chemotherapy 27(S-7): 131~136, 1979

STUDIES ON ABSORPTION, DISTRIBUTION, BIOTRANSFORMATION
AND EXCRETION OF CEFACTOR
THE THIRD REPORT: BIOTRANSFORMATION OF CEFACTOR IN
VARIOUS KINDS OF EXPERIMENTAL ANIMALS

KOICHI SUGENO, KENJI MIZOJIRI and SEIICHI KAWAHARA
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

^{14}C -labeled cefaclor (^{14}C -CCL) at 50 mg/kg was orally administered to study its absorption, excretion and biotransformation in mice, rats, rabbits, dog and monkeys.

1) Recovery of urinary and fecal radiocarbon of the administered ^{14}C -CCL (50 mg/kg) was 63% in rats (for 24 hours), 73% in mice (for 24 hours) and 65% in rabbits (for 48 hours). The recovery of fecal radiocarbon was 28% in rats (for 24 hours), 17% in mice (for 24 hours) and 4% in rabbits (for 48 hours).

2) The percent recovery of the unchanged CCL was about 40% of the administered CCL in the urine of mice, rats and rabbits during 8 hours after administration. Several biotransformed compounds which had been derived from ^{14}C -CCL were found by TLC in the urine of these animals. The amount of each metabolite in urine were less than 5% of the administered ^{14}C -CCL. In dogs and monkeys, the amounts of urinary excretion of unchanged CCL were less than those in mice, rats and rabbits.

3) The percent recovery of radiocarbon of the administered ^{14}C -CCL (50 mg/kg) in rats was 33% in bile, 52% in urine and 7% in feces. In the bile fluid, the ratio of the amount of unchanged ^{14}C -CCL divided by that of the changed compounds was about one-second.