

¹⁴C-Cefpiramide (¹⁴C-SM-1652) のラットにおける体内挙動今崎 一¹⁾・円城寺四方弘¹⁾・松井秀文²⁾・川井龍太郎¹⁾・河村成男¹⁾山之内製薬株式会社開発研究所¹⁾・中央研究所²⁾

奥 田 隆 夫

住友化学工業株式会社医薬事業部研究部

¹⁴C-Cefpiramide (¹⁴C-CPM, ¹⁴C-SM-1652) をラットに投与して吸収、分布、代謝および排泄について検討し次のような結果を得た。

1) 静脈内投与後、放射能は全身にすみやかに移行し腎、膀胱、血漿および肝に高濃度に分布したが、脳内および脊髄内濃度は低かった。胎仔への移行は極めてわずかであり、乳汁中濃度は、血漿中濃度の約 1/7 であった。幼若ラットに筋肉内投与した時、肝を除く組織内濃度は成熟ラットに比べ高く、消失は 14 日齢以降成長とともに速くなる傾向にあった。

2) 血中濃度は筋肉内投与後 15 分にピークに達し、以後静脈内投与後と同様に推移した。投与後 2 時間の血中濃度は投与後 15 分の約 12% であった。

3) 尿および胆汁中の放射能は未変化の ¹⁴C-Cefpiramide のものであり、代謝物は検出されなかった。

4) 静脈内投与後 48 時間までに、尿中に約 33% 糞中に約 67% が排泄された。胆汁中には、投与後 24 時間までに約 62% が排泄された。

5) 筋肉内に 1 日 2 回連続投与した時、組織内濃度は投与 6 日目までに定常状態に達した。組織内分布の傾向は単回投与の場合とほぼ同じであった。また尿および糞中への排泄率は投与期間中ほぼ一定の値で推移し、最終投与後 48 時間までに総投与量の約 28% が尿中に、約 66% が糞中に回収された。

Cefpiramide (CPM, SM-1652), Sodium (6R, 7R)-7-[(R)-2-(4-hydroxy-6-methyl-3-pyridyl carboxamido)-2-(*p*-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate は、Fig. 1 の構造式を有する cephalosporin 系の抗生物質で、強力かつ幅広い抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌を含むブドウ糖非発酵性グラム陰性菌の多くに強い抗菌力を示す¹⁾。体内動態については、抗菌活性による検討結果がすでに報告されているが²⁾、今回 ¹⁴C で標識した Cefpiramide を用いて、ラットにおける吸収、分布、代謝および排泄について実験を行なったのでその結果について報告する。

I. 実験材料および方法

1. 薬 物

1-1 標識化合物

使用した ¹⁴C-CPM は、住友化学工業株式会社において合成された。標識位置を Fig. 1 に示す。比放射能は 7.45 μ Ci/mg、放射化学的純度は、薄層クロマトグラフィーおよび高速液体クロマトグラフィーで 99% 以上であった。

1-2 非標識化合物

非標識化合物は山之内製薬株式会社中央研究所で合成された lot No. H-4 を用いた。

2. 実験動物

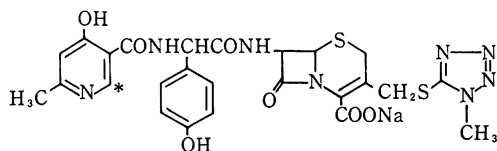
静岡実験動物協同組合より購入した SD 系雄性ラット (体重 150~300g) および雌性ラット (体重約 220g) を当研究所で同系の雄と交配させて得た妊娠 13 日および 19 日目のラットを用いた。乳汁中への移行には、出産後 14 日の哺乳中のラットを、また幼若ラットは、生後 1~28 日齢を雌雄の別なく用いた。

3. 投与液の調製および投与方法

投与液は、用時 ¹⁴C-CPM に非標識 CPM を適量加え、重炭酸ナトリウムを 2 倍モル添加し生理食塩液に溶解し調製した。投与量は 20mg(力価)/ml/kg とした。投与した放射能は、単回投与実験では約 20 μ Ci/kg、連続投与実験では約 10 μ Ci/kg および全身オートラジオグラフィーの実験では約 100 μ Ci/kg とした。静脈内投与には、尾静脈あるいは後肢甲静脈より投与し、筋肉内投与には、後肢大腿部筋肉内に投与した。連続投与実験は、1 日 2 回 (午前 9:00 と午後 3:00) 7 日間筋肉内に連日投与した。

4. 試料の採取

i) 全 血

Fig. 1 Chemical Structure of ^{14}C -CPM

*Labelled position

薬物投与後 5 分, 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間および 4 時間後に尾静脈からヘパリン添加したマイクロピペットで採血した。

ii) 尿, 糞および胆汁

薬物投与後代謝ケージに収容し, 単回投与時は 0~3, 3~6, 6~24 および 24~48 時間の尿と 0~24 および 24~48 時間の糞を採取した。連続投与時は, 24 時間ごとに尿と糞を採取した。またエーテル麻醉下総胆管にカニューレを挿入したラットをボールマンケージに固定し, 覚醒した後薬物を投与し 0~3, 3~6 および 6~24 時間の胆汁を採取した。

iii) 組織

薬物投与後所定の時間にエーテル麻醉下大静脈よりヘパリン添加した注射筒で採血した後ただちに各組織を摘出し, 重量を測定した。幼若ラットの場合は生後 8 日目までは断頭により採血した。また胎仔から各組織を取り出した残りを胎仔カルカスとした。

iv) 乳汁

授乳中のラットに薬物投与後, 所定の時間にエーテル麻醉下マイクロシリッジを用いて胸部および腹部乳頭から採乳した。なお採乳約 1 時間前に乳仔を離れた後オキシトシン 0.5 I. U./kg を腹腔内に投与した。

5. 放射能の測定

尿および胆汁は, 20~100 μl を直接ジオキサン系シンチレーターに溶解し液体シンチレーションカウンター (Packard 社 3255) を用いて放射能を測定した。組織は約 100 mg を秤量後, 血液, 血漿, 羊水および乳汁は 50~100 μl を濾紙にしみ込ませた後, サンプルオキシダイザー (Packard 社 306) で処理し上記液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。消化管内容物および胎仔カルカスは水を, 糞には 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を加えポルトロンホモジナイザーでホモジナイズし 5~100 ml にした後その 100 μl を濾紙にしみ込ませて同様に処理し放射能を測定した。クエンチング補正は外部線源法で行なった。

6. 抗菌活性の測定

尿および胆汁は 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で適宜希釈し, 糞の場合は上記緩衝液を加えてホモジナイズした後, 遠沈しその上清について *E. coli* NIHJ を検

定菌として paper disc 法により抗菌活性を測定した²⁾。

7. 全身オートラジオグラフィ

薬物投与後所定の時間にエーテル麻醉死させ, ドライアイスアセトン中で凍結し ULLBERG 法³⁾に準じ 40 μ の切片を得た。この切片をサクラ ^3H タイプオートラジオグラフィ用フィルムにルミラー膜を介して室温で 8 日間密着させ, 全身オートラジオグラムを得た。

8. 代謝物の検索

薬物投与後 0~3 時間に得た尿および胆汁試料について薄層クロマトグラフィによって, 代謝物の検索を行った。尿および胆汁の一部 (5~10 μl) をシリカゲル 60 F₂₅₄ プレート (E. Merck 社) 上にスポットしアセトン: 酢酸エチル: 酢酸: 水 (32: 16: 3: 6) を用いて展開し, ラジオクロマトスキャナー (Berthold 社 II 型) およびオートラジオグラフィにより代謝物の有無を検討した。また酢酸エチル: アセトニトリル: n-ブタノール: 水: ギ酸 (40: 30: 20: 10: 1) を第 1 次, アセトン: 酢酸エチル: 酢酸: 水 (160: 8: 15: 30) を第 2 次展開溶媒として展開しオートラジオグラフィにより代謝物の検索を行なった。

II. 結果

1. 血中濃度

ラットに ^{14}C -CPM を投与した時の血中濃度の推移を Fig. 2 に示した。静脈内投与後血中放射能は, 投与後 30 分までは急激に減少しその後比較的緩やかに減少した。筋肉内投与後血中放射能は 15 分にピークに達し, 濃度は 24 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。その後は静脈内投与後の血中放射

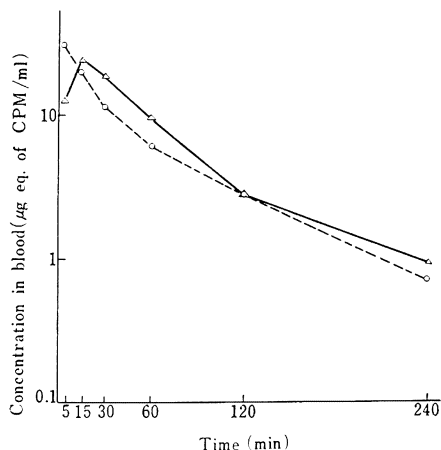


Fig. 2 Radioactivity in the blood of male rats administered intravenously (○····○) or intramuscularly (△—△) with ^{14}C -CPM 20 mg/kg (n=3)

Table 1 Tissue distribution of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -CPM, 20mg/kg, to male rats (n=3)

Tissue	Time	Concentration (μg eq. of CPM/g or ml) *				
		5 min	30 min	1 hr	4 hr	24 hr
Blood		37.4 \pm 2.9 ^{b)}	12.5 \pm 3.2	2.6 \pm 0.1	1.6 \pm 0.3	0.1 \pm 0.0
Plasma		66.6 \pm 2.4	20.5 \pm 5.3	5.4 \pm 0.1	2.4 \pm 0.5	0.2 \pm 0.0
Plasma (bioassay)		76 \pm 6	16 \pm 2	6.7 \pm 0.2	n.d. ^{c)}	n.d.
Heart		17.0 \pm 8.0	1.7 \pm 0.9	0.8 \pm 0.0	0.3 \pm 0.3	n.d.
Lung		17.9 \pm 4.1	10.0 \pm 3.4	1.9 \pm 0.1	1.4 \pm 0.2	n.d.
Liver		63.7 \pm 4.7	10.1 \pm 2.8	4.6 \pm 0.3	1.2 \pm 0.2	0.1 \pm 0.0
Kidney		160.4 \pm 19.7	53.2 \pm 13.7	13.0 \pm 0.5	10.3 \pm 2.5	2.5 \pm 0.1
Brain		1.3 \pm 0.2	0.1 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1	n.d.	n.d.
Spleen		7.6 \pm 0.8	1.8 \pm 1.0	0.5 \pm 0.1	0.6 \pm 0.4	n.d.
Thymus		5.8 \pm 0.1	2.7 \pm 1.1	0.6 \pm 0.0	0.4 \pm 0.2	n.d.
Adrenal		10.5 \pm 1.2	2.7 \pm 1.3	1.1 \pm 0.1	0.6 \pm 0.6	n.d.
Testis		5.5 \pm 1.3	2.4 \pm 0.7	1.8 \pm 0.7	0.5 \pm 0.3	n.d.
Skin		18.1 \pm 2.1	10.1 \pm 2.5	4.5 \pm 0.3	1.8 \pm 0.3	0.1 \pm 0.0
Fat		7.2 \pm 4.3	1.1 \pm 0.6	0.5 \pm 0.1	n.d.	0.1 \pm 0.1
Pancreas		5.9 \pm 2.2	2.8 \pm 0.9	0.8 \pm 0.1	0.3 \pm 0.2	n.d.
Muscle		8.1 \pm 0.4	1.8 \pm 1.1	0.7 \pm 0.2	0.3 \pm 0.1	n.d.
Bladder		127.5 \pm 40.9	18.1 \pm 7.0	16.9 \pm 5.7	3.5 \pm 1.0	0.1 \pm 0.1
Stomach		15.7 \pm 3.5	4.4 \pm 1.4	1.1 \pm 0.0	0.4 \pm 0.2	0.3 \pm 0.3
Small intestine		15.1 \pm 7.4	17.1 \pm 4.4	30.8 \pm 20.6	2.9 \pm 1.1	0.1 \pm 0.1
Large intestine		12.9 \pm 2.8	3.8 \pm 1.0	1.7 \pm 0.9	3.7 \pm 1.4	2.3 \pm 0.3
Caecum		16.3 \pm 2.4	2.7 \pm 1.6	1.8 \pm 0.3	4.9 \pm 1.2	3.3 \pm 0.6
Contents of small intestine ^{a)}		9.52 \pm 0.36	23.17 \pm 4.91	43.56 \pm 13.11	5.47 \pm 2.03	0.67 \pm 0.43
Contents of large intestine ^{a)}		0.03 \pm 0.00	4.37 \pm 0.07	11.82 \pm 11.61	4.67 \pm 2.07	1.82 \pm 0.58
Contents of caecum ^{a)}		0.05 \pm 0.03	2.83 \pm 0.87	0.06 \pm 0.00	13.50 \pm 0.92	5.86 \pm 1.27

^{a)} % of Dose, ^{b)} Mean \pm S.E., ^{c)} Not detectable (<0.1 μg /g) : Radioassay ; (<0.39 μg /ml) : Bioassay

能とほぼ同様に推移した。投与後2時間の血中放射能濃度は投与後15分の約12%であった。

2. 体内分布

i) 雄性ラット

ラットに ^{14}C -CPMを静脈内投与した時の組織内放射能濃度をTable 1に示した。小腸を除くいずれの組織も投与後5分に最高濃度を示した。投与後5分の組織内放射能濃度は、腎>膀胱>血漿>肝>血液>皮膚>肺>心>盲腸>胃>小腸>大腸>副腎>筋肉>脾>脂肪>膵>胸腺>睾丸>脳の順であった。投与後30分以降も分布パターンは同じであった。投与後24時間では、大腸および盲腸以外の組織の放射能濃度は最高濃度の2%以下に低下した。投与後1時間の小腸内容物に投与量の約44%の放射能が認められ胆汁中への排泄率が高いことが示唆された。なお血漿中の放射能と抗菌活性はほぼ一致した。

ラットに ^{14}C -CPMを静脈内投与した時の全身オートラジオグラムをFig. 3に示した。全身オートラジオグラムにより得られた分布像は放射能濃度測定の結果とよく一致し、腎、血液、肝、皮膚および肺に強い放射能が認められた。放射能濃度を測定しなかった組織では、

歯およびブドウ膜に比較的強い放射能が認められた。投与後24時間では、消化管内容物にのみ強い放射能が残存し、その他には腎皮質部分に僅かな放射能が認められた。

ii) 胎仔移行

妊娠13日および19日目のラットに ^{14}C -CPMを静脈内投与した時の組織内放射能濃度を、Table 2に示した。妊娠13日および19日目とも母体の組織内放射能分布は、雄性ラットと同じ傾向であった。投与後30分の胎仔に放射能はほとんど移行せず、妊娠13日目の胎仔中放射能濃度は、母体の血漿中放射能濃度の約1/100であった。妊娠19日目の投与後30分の胎仔の組織内放射能濃度は、心>腎>肺=カルカス>肝>脳の順であった。最も高濃度の心においても母体の血漿中放射能濃度の約1/30であった。妊娠19日目の胎膜中放射能濃度は投与後30分に比べ投与後4時間の値の方が高かった。

妊娠13日および19日目のラットに ^{14}C -CPMを静脈内投与後5分における全身オートラジオグラムをFig. 4に示した。妊娠13日および19日目とも母体の

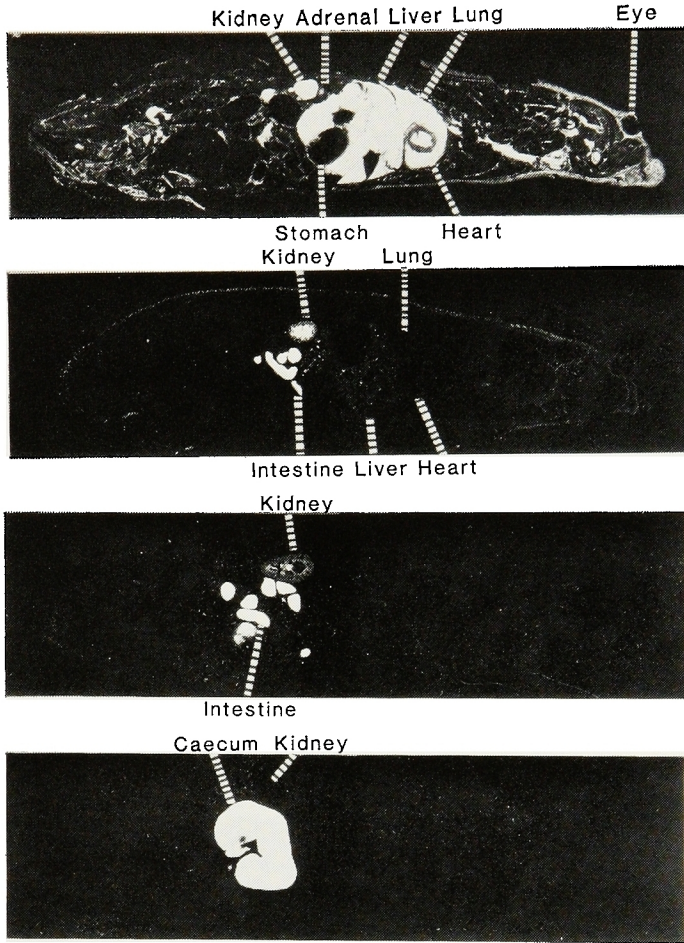


Fig. 3 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at different times after intravenous administration of ^{14}C -CPM, 20mg/kg, to male rats
Top to bottom: 5 min, 30 min, 2 hr, 24 hr

放射能分布は雄ラットの場合と同じ傾向であった。生殖器官である胎盤および胎膜にも放射能の移行が認められた。しかし妊娠 13 日および 19 日目とも胎仔および羊水への放射能の移行は認められなかった。

iii) 乳汁移行

出産 14 日目のラットに ^{14}C -CPM を静脈内投与した時の母体の血液、血漿および乳汁中放射能濃度を Table 3 に示した。投与後 1 時間の乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 1/7 の値であった。投与後 4 時間の乳汁中放射能濃度は、投与後 1 時間と同じ値であったが投与後 24 時間後には、放射能は認められなかった。

iv) 幼若ラット

生後 1~28 日目の幼若ラットに ^{14}C -CPM を筋肉内投与した時の組織内放射能濃度を Table 4 に示した。生

後 1 日目の組織内放射能濃度は、腎>血液>肺>肝>心>脳の順であった。肝を除く組織内放射能濃度は、成熟ラットに比べやや高かった。またすべての組織からの放射能の消失は 14 日齢以降成長とともに速くなる傾向にあった。

3. 代謝物の検索

^{14}C -CPM を静脈内投与したラットから採取した投与後 0~3 時間の尿および胆汁について代謝物の検索を行なった。尿および胆汁ともオートラジオグラムおよびラジオクロマトスキャンニングにおいて標品と同じ位置に認められた (Fig. 5)。さらに尿および胆汁を、2次元薄層クロマトグラフィーで展開分離後のオートラジオグラム上にも標品と対応する位置にただ一つのスポットのみが認められた (Fig. 6)。

Table 2 Tissue distribution of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -CPM, 20mg/kg, to pregnant rats (n=3)

Tissue	Concentration (μg eq. of CPM/g or ml)			
	13th day of pregnancy		19th day of pregnancy	
	30 min	4 hr	30 min	4 hr
Blood	19.2 \pm 1.0 ^{a)}	1.1 \pm 0.1	24.0 \pm 1.0	1.3 \pm 0.1
Plasma	33.2 \pm 1.8	2.0 \pm 0.1	39.9 \pm 3.2	2.2 \pm 0.1
Heart	5.1 \pm 0.7	0.2 \pm 0.1	5.8 \pm 1.0	0.4 \pm 0.1
Maternal Lung	12.1 \pm 1.0	0.7 \pm 0.1	15.5 \pm 0.9	1.0 \pm 0.0
Kidney	37.5 \pm 1.2	10.0 \pm 1.2	52.9 \pm 3.6	18.2 \pm 1.0
Brain	1.7 \pm 0.4	n.d. ^{b)}	0.7 \pm 0.1	0.1 \pm 0.1
Liver	32.0 \pm 1.6	1.3 \pm 0.2	36.7 \pm 0.3	1.3 \pm 0.2
Mammalian gland	10.9 \pm 2.4	0.7 \pm 0.1	8.4 \pm 1.2	1.3 \pm 0.0
Amniotic fluid	0.1 \pm 0.0	n.d.	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.1
Placenta	6.0 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1	8.5 \pm 1.5	1.6 \pm 0.4
Fetal membrane	2.4 \pm 0.6	0.3 \pm 0.1	3.7 \pm 0.2	21.1 \pm 1.3
Ovary	11.4 \pm 3.2	0.5 \pm 0.1	15.1 \pm 0.7	0.7 \pm 0.0
Uterus	10.7 \pm 2.4	0.9 \pm 0.4	47.4 \pm 7.3	1.5 \pm 0.1
			Kidney	0.7 \pm 0.1
			Heart	1.4 \pm 0.1
			Fetus Lung	0.3 \pm 0.1
			Liver	0.2 \pm 0.0
			Brain	0.1 \pm 0.0
			Carcass	0.2 \pm 0.0
			Fetus	0.3 \pm 0.1
				0.1 \pm 0.1

^{a)} Mean \pm S.E., ^{b)} Not detectable ($<0.1\mu\text{g/g}$ or ml)

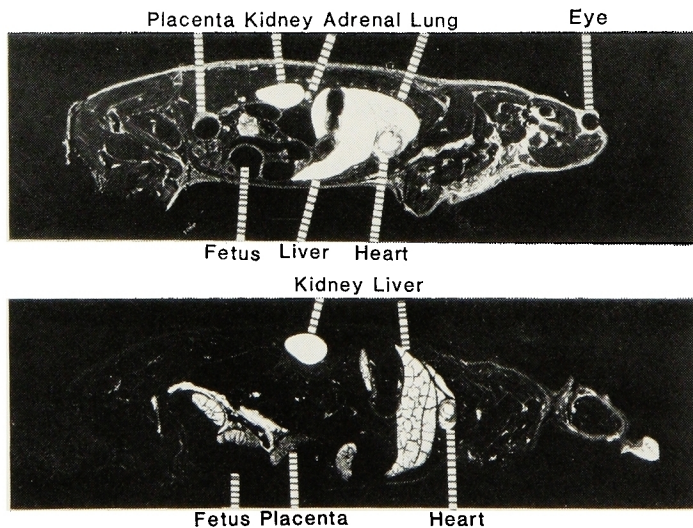


Fig. 4 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at 5 min after intravenous administration of ^{14}C -CPM 20mg/kg, to pregnant rats on the 13th and 19th day after gestation

Top: the 13th day, bottom: the 19th day

Table 3 Radioactivity in milk of dams after intravenous administration of ^{14}C -CPM, 20mg/kg, on the 14th day after parturition (n=3)

Time (hr)	Concentration (μg eq. of CPM/ml)			Milk/Plasma (concn. ratio)
	Blood	Plasma	Milk	
1	6.5 \pm 0.7 ^{a)}	10.1 \pm 0.9	1.4 \pm 0.5	0.14
4	0.8 \pm 0.1	1.4 \pm 0.2	1.4 \pm 0.6	1.00
24	0.3 \pm 0.0	0.5 \pm 0.1	n.d. ^{b)}	0

^{a)} Mean \pm S.E., ^{b)} Not detectable ($<0.1\mu\text{g}/\text{ml}$)

4. 尿, 糞および胆汁中排泄率

ラットに ^{14}C -CPM を静脈内投与した時の尿および糞中排泄率の結果を Fig. 7に, 胆汁中排泄率の結果を Fig. 8に示した。投与後 48 時間までに尿中に約 33%, 糞中に約 67% が排泄された。また胆汁中には投与後 24 時間までに約 62% が排泄された。尿および胆汁中に排泄された放射能の約 90% は投与後 3 時間までに排泄された。なお尿および胆汁中の放射能と抗菌活性はよく一致した。しかし糞ホモジネート上清中の放射能濃度は, 抗菌活性測定法の検出限界以上の濃度であったが, 抗菌活性は測定できなかった。また ^{14}C -CPM を静脈内投与したラットから採取した胆汁を別のラットの十二指腸内に

投与したとき投与後 24 時間までに投与した放射能の約 3% が胆汁中に, 約 1.7% が尿中に排泄された。

5. 連続投与実験

i) 血中濃度の推移

ラットに ^{14}C -CPM を 1 日 2 回 7 日間筋肉内に連続投与した時の各投与後 30 分の血中放射能濃度の推移を Fig. 9 に示した。日内変動をみるといずれも 2 回目投与後の血中放射能濃度の方が高かった。血中放射能濃度は, 投与を重ねるにつれて増加したが投与 5 日目には投与 1 日目の約 1.5 倍で定常状態に達した。

ii) 組織内濃度

連続投与時の組織内放射能濃度および投与終了後 30 日の組織に残存する放射能濃度を, Table 5 に示した。初回筋肉内投与時の各組織内放射能濃度は, 静脈内投与後の値とほぼ一致していた。最終投与後の組織内放射能濃度は, 初回投与後に比較して高濃度であり組織からの放射能の消失も遅くなる傾向にあった。しかし腎を除く各組織内放射能濃度の血漿中放射能濃度に対する比は, 初回投与時と比較して大きな差が認められなかった。また最終投与後 24 時間の組織内放射能濃度は, 11 回投与後 24 時間の値とほぼ同じであった。投与終了後 30 日では, 腎にピーク値の約 1/14 の濃度の放射能が残存して

Table 4 Tissue distribution of radioactivity after intramuscular administration of ^{14}C -CPM, 20 mg/kg, to young rats

Age (days)	Concentration (μg eq. of CPM/g or ml)							
	1		3		5		8	
	30 min	4 hr	30 min	4 hr	30 min	4 hr	30 min	4 hr
Blood	24.7 \pm 2.0 ^{a)}	9.6 \pm 1.0	23.4 \pm 1.8	8.0 \pm 0.8	29.0 \pm 2.6	8.3 \pm 0.6	30.5 \pm 3.2	9.6 \pm 1.0
Heart	10.8 \pm 0.2	5.0 \pm 0.2	9.3 \pm 0.3	4.5 \pm 0.2	11.0 \pm 0.5	3.6 \pm 0.2	12.2 \pm 0.4	4.0 \pm 0.3
Lung	13.4 \pm 0.4	7.3 \pm 0.5	13.7 \pm 2.9	6.3 \pm 0.1	15.1 \pm 4.2	4.9 \pm 0.5	15.2 \pm 0.5	5.4 \pm 0.6
Liver	11.0 \pm 0.9	5.9 \pm 0.1	8.8 \pm 0.3	4.5 \pm 0.6	15.5 \pm 0.9	5.6 \pm 0.7	16.2 \pm 1.4	6.0 \pm 0.6
Kidney	36.1 \pm 3.4	43.2 \pm 2.8	36.0 \pm 4.9	45.3 \pm 4.1	45.1 \pm 1.8	42.7 \pm 3.5	40.2 \pm 0.7	33.7 \pm 0.9
Brain	0.7 \pm 0.2	1.2 \pm 0.1	0.4 \pm 0.0	1.0 \pm 0.1	0.8 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1	0.4 \pm 0.0

Age (days)	Concentration (μg eq. of CPM/g or ml)							
	14		21		28		Adults	
	30 min	4 hr	30 min	4 hr	30 min	4 hr	30 min	4 hr
Blood	35.5 \pm 3.3	7.0 \pm 0.1	30.6 \pm 1.0	3.9 \pm 0.2	21.7 \pm 0.6	3.9 \pm 0.2	14.5 \pm 0.4	0.8 \pm 0.1
Heart	12.6 \pm 0.2	2.6 \pm 0.1	7.6 \pm 0.7	1.3 \pm 0.1	6.6 \pm 0.5	0.5 \pm 0.1	5.2 \pm 0.3	0.1 \pm 0.0
Lung	15.5 \pm 0.8	3.8 \pm 0.1	14.4 \pm 0.7	2.6 \pm 0.0	12.5 \pm 0.2	1.1 \pm 0.5	8.3 \pm 0.6	0.4 \pm 0.0
Liver	16.9 \pm 0.2	3.7 \pm 0.2	14.6 \pm 0.8	1.9 \pm 0.1	14.6 \pm 2.7	1.8 \pm 0.2	16.9 \pm 3.5	0.4 \pm 0.1
Kidney	52.7 \pm 3.7	33.4 \pm 0.3	46.4 \pm 5.5	26.3 \pm 0.3	41.5 \pm 5.5	18.7 \pm 3.7	32.4 \pm 3.3	12.5 \pm 1.5
Brain	0.6 \pm 0.1	0.2 \pm 0.0	0.3 \pm 0.2	n.d. ^{b)}	0.3 \pm 0.0	n.d.	0.2 \pm 0.0	n.d.

^{a)} Mean \pm S.E., ^{b)} Not detectable ($<0.1\mu\text{g}/\text{g}$)

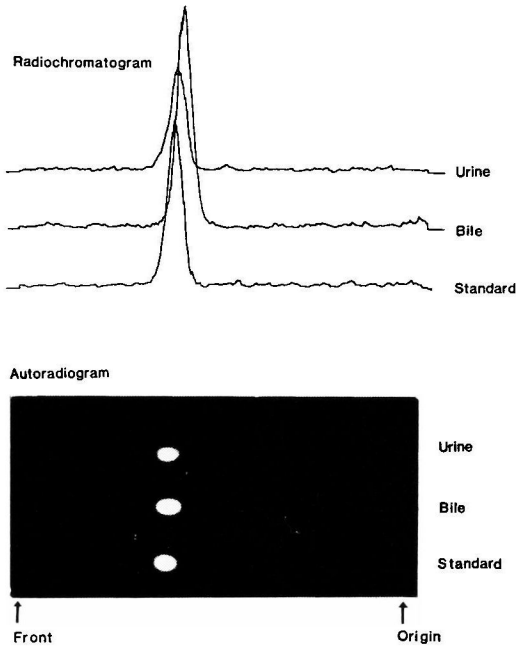


Fig. 5 Radiochromatogram and autoradiogram of the urine and bile after intravenous administration of ¹⁴C-CPM, 20mg/kg, to male rats
 Sample: 0~3 hr urine or bile
 Solvent acetone-ethyl acetate-acetic acid-water (32 : 16 : 3 : 6v/v)

いたが、他の組織の放射能は、極めて低濃度であった。

iii) 尿および糞中排泄率

連続投与時の尿および糞中排泄率の測定結果を Fig. 10 に示した。連続投与時の尿および糞中排泄率は静脈内投与時と同様であり連続投与 4 日目以降、その期間中尿中へは 27~28%、糞中へは 64~66% とほぼ一定の値で推移した。最終投与後 48 時間までに総投与量の約 28% が尿中に、約 66% が糞中に回収された。

III. 考 察

ラットに ¹⁴C-CPM を筋肉内投与した時の血中濃度は、投与後 15 分にピークに達し、その後は静脈内投与の血中濃度とほぼ同様に推移した。また、筋肉内および静脈内投与後の組織内濃度はほぼ同じ値を示した。これらのことからラットに静脈内および筋肉内投与した時の CPM の体内動態には差はないと考えられる。

静脈内投与した時、放射能は広く組織内に速やかに分布した後、血中および組織から急速に減少し、1 時間以降はやや緩やかであった。投与後 4 時間には大部分の組織内濃度はピーク時の約 1/10、24 時間には約 1/50 に低下し、特に消失の遅い組織はなかった。

妊娠ラットに投与した時、胎子の放射能濃度は極めて低く、また、全身オートラジオグラム上、胎子には放射能は認められないことから、CPM は血液-胎盤関門を通過し難い薬物と考えられる。乳汁中への移行は Cefsulodin⁴⁾、Cefotiam⁵⁾ および Cefuroxime⁶⁾ と同

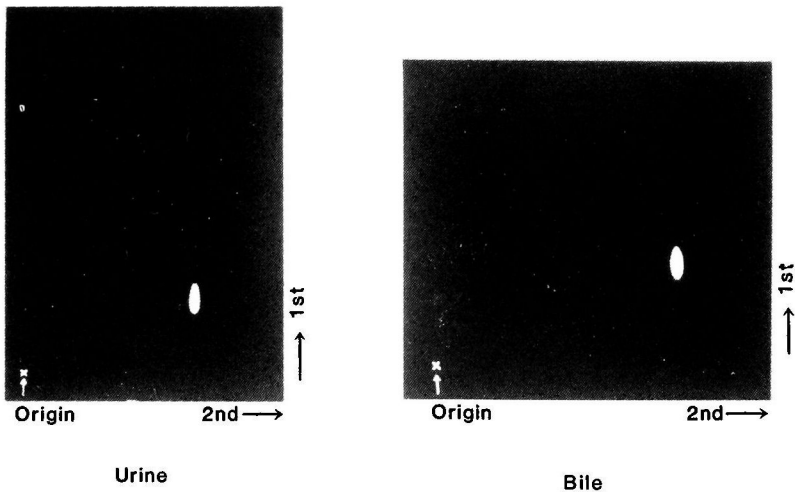


Fig. 6 Two-dimensional TLC autoradiogram of the urine and bile after intravenous administration of ¹⁴C-CPM, 20 mg/kg, to male rats
 Sample: 0~3 hr urine or bile
 Solvent: 1 st: ethyl acetate-acetonitrile-n-butanol-water (40 : 30 : 20 : 10 : 1 v/v)
 2 nd: acetone-ethyl acetate-acetic acid-water (160 : 8 : 15 : 30 v/v)

Table 5 Tissue distribution of radioactivity after intramuscular administration twice a day of ^{14}C -CPM, 20 mg/kg, to male rats (n=3)

Tissue	Concentration (μg eq. of CPM/g or ml)							
	Single administration			Repeated administration				
	30 min	4 hr	24 hr	$\times 11$	$\times 14$			
T_{time}	30 min	4 hr	24 hr	24 hr	30 min	4 hr	24 hr	30 day
Blood	14.5 \pm 0.4 ^{a)}	0.8 \pm 0.1	0.1 \pm 0.0	1.9 \pm 0.1	19.1 \pm 0.3	4.0 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	n.d. ^{b)}
Plasma	24.3 \pm 1.2	1.2 \pm 0.2	0.3 \pm 0.0	3.1 \pm 0.2	30.3 \pm 0.5	6.4 \pm 0.4	3.1 \pm 0.4	n.d.
Heart	5.2 \pm 0.3	0.1 \pm 0.0	n.d.	1.1 \pm 0.1	6.5 \pm 0.5	2.1 \pm 0.2	1.0 \pm 0.0	n.d.
Lung	8.3 \pm 0.6	0.4 \pm 0.0	0.1 \pm 0.0	2.6 \pm 0.0	12.6 \pm 0.6	4.3 \pm 0.1	2.4 \pm 0.2	0.6 \pm 0.1
Liver	16.9 \pm 3.5	0.4 \pm 0.1	0.1 \pm 0.0	2.5 \pm 0.4	26.4 \pm 1.0	4.2 \pm 0.1	2.5 \pm 0.1	n.d.
Kidney	32.4 \pm 3.3	12.5 \pm 1.5	9.7 \pm 1.1	120.9 \pm 4.9	198.7 \pm 5.7	131.6 \pm 7.9	92.2 \pm 5.6	14.1 \pm 4.5
Brain	0.2 \pm 0.0	n.d.	n.d.	n.d.	1.3 \pm 0.5	0.1 \pm 0.0	n.d.	n.d.
Spleen	2.8 \pm 0.3	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.1	1.8 \pm 0.1	4.6 \pm 0.6	3.6 \pm 0.1	2.2 \pm 0.3	0.6 \pm 0.2
Thymus	1.5 \pm 0.2	0.1 \pm 0.1	n.d.	0.5 \pm 0.0	3.1 \pm 0.7	1.1 \pm 0.5	0.9 \pm 0.1	n.d.
Adrenal	3.0 \pm 0.3	0.1 \pm 0.1	n.d.	1.8 \pm 0.1	8.1 \pm 1.9	3.4 \pm 0.2	2.1 \pm 0.4	n.d.
Testis	4.1 \pm 0.5	0.3 \pm 0.2	n.d.	1.8 \pm 0.6	4.4 \pm 1.5	2.3 \pm 0.1	1.7 \pm 0.1	0.1 \pm 0.1
Skin	12.2 \pm 2.0	0.7 \pm 0.4	0.2 \pm 0.1	4.0 \pm 0.8	20.2 \pm 0.3	6.8 \pm 0.7	4.8 \pm 0.2	0.8 \pm 0.3
Fat	2.1 \pm 0.9	n.d.	n.d.	n.d.	3.3 \pm 0.4	1.9 \pm 0.5	0.3 \pm 0.3	n.d.
Pancreas	2.8 \pm 0.1	0.1 \pm 0.0	0.1 \pm 0.0	1.4 \pm 0.2	5.6 \pm 0.3	2.9 \pm 0.4	1.6 \pm 0.3	n.d.
Muscle	3.1 \pm 0.4	0.1 \pm 0.1	n.d.	1.0 \pm 0.1	5.0 \pm 0.9	1.9 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	n.d.
Bladder	15.7 \pm 3.9	7.1 \pm 1.0	0.1 \pm 0.1	3.6 \pm 0.6	54.2 \pm 9.4	10.5 \pm 2.4	4.3 \pm 0.5	1.3 \pm 0.1
Stomach	4.8 \pm 0.6	0.2 \pm 0.1	n.d.	1.8 \pm 0.6	7.1 \pm 0.3	2.7 \pm 0.2	1.6 \pm 0.2	0.8 \pm 0.1
Small intestine	16.6 \pm 4.6	0.2 \pm 0.1	n.d.	0.9 \pm 0.2	52.4 \pm 34.0	2.5 \pm 0.2	1.3 \pm 0.2	0.1 \pm 0.1
Large intestine	4.3 \pm 1.2	1.9 \pm 0.4	0.2 \pm 0.1	1.5 \pm 0.2	13.4 \pm 5.7	3.3 \pm 0.9	1.5 \pm 0.1	0.5 \pm 0.0
Caecum	4.3 \pm 0.5	6.1 \pm 2.4	0.2 \pm 0.0	2.1 \pm 0.2	9.1 \pm 2.1	4.6 \pm 0.8	2.4 \pm 0.4	0.9 \pm 0.2

a) Mean \pm S.E., b) Not detectable ($<0.1\mu\text{g/g}$ or ml)

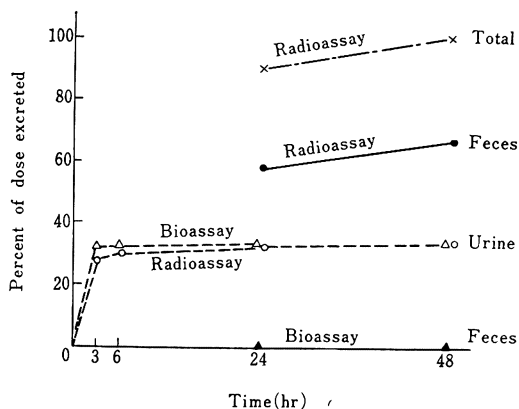


Fig. 7 Time course of urinary (---) and fecal (—) excretion of CPM after intravenous administration of ^{14}C -CPM, 20 mg/kg, to male rats (n=7)

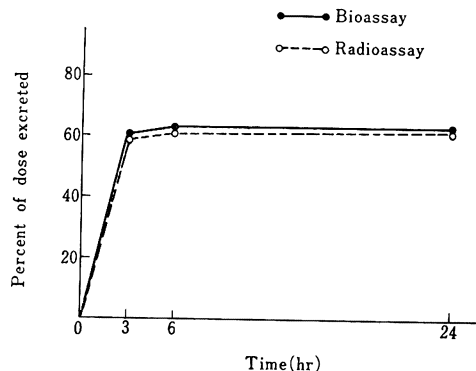


Fig. 8 Time course of biliary excretion of CPM after intravenous administration of ^{14}C -CPM, 20 mg/kg, to male rats (n=5)

程度であった。

幼若ラットに投与した時、組織内放射能濃度は成熟ラットよりやや高く、消失は成長とともに速くなる傾向にあった。これは、一般に幼若動物は腎および肝機能が未発達で、成熟動物に比べて薬物の排泄が遅れることに基因すると考えられる。このような傾向は Cefotetan⁷⁾

においても認められている。

セファロsporin系抗生物質の多くはラットに投与した時、大部分尿中に排泄され、胆汁中排泄率は低い^{4,6,8-11)}。しかし最近開発された Cefmetazole¹²⁾、Cefoperazone¹³⁾ および Cefotetan⁷⁾ は胆汁中排泄率の高いセファロsporin系抗生物質であると報告されている。

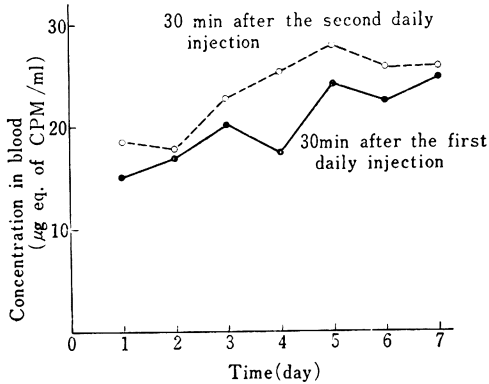


Fig. 9 Radioactivity in the blood of male rats administered intramuscularly with ^{14}C -CPM, 20 mg/kg, twice a day for 7 days ($n=3$)

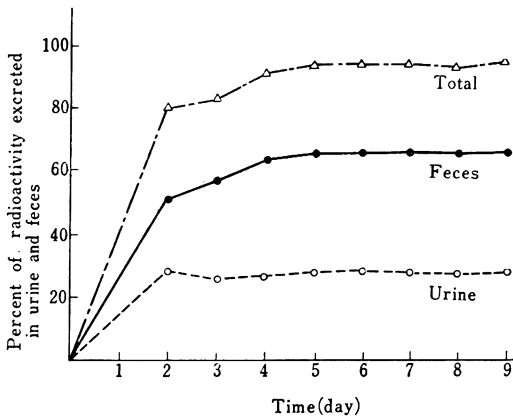


Fig. 10 Cumulative urinary and fecal excretion of radioactivity in male rats administered intramuscularly twice a day for 7 days with ^{14}C -CPM, 20 mg/kg ($n=4$)

CPM についても松井らはラットに静脈内投与した時の胆汁中排泄率を抗菌活性で測定し胆汁中排泄率が高いことを認めている。放射能を指標とした本実験でも同様であり投与後 24 時間までに投与量の約 62% が排泄された。また投与後 48 時間までに尿に約 33%、糞に約 67% が排泄された。なお胆汁および尿中に排泄された放射能の約 90% は、投与後 3 時間までに排泄され、CPM は非常に排泄が速やかな薬物と考えられる。

投与後 24 時間までの糞中排泄率が約 58% で、胆汁中排泄率の値とはほぼ等しく、腸肝循環の可能性は少ないと考えられるが、静脈内投与したラットから得た胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した時、投与した放射能の約 1/20 が胆汁および尿中に回収されたことから僅かに

再吸収されることが示唆された。

尿および糞中への回収率が約 100% であることから特に蓄積傾向を示す組織はないと考えられるが、このことは組織内放射能濃度測定および全身オートラジオグラフィーの結果からも確認された。

CPM を投与したラットの尿および胆汁中には未変化体以外に抗菌活性を有する代謝物は認められなかったことが報告されている²⁾。放射能を指標とし、尿および胆汁中の代謝物を薄層クロマトグラフィーで検索した結果も CPM のスポットのみで代謝物は認められなかった。CPM はラットの生体内で代謝を受けることなく尿および胆汁中へ未変化体のまま排泄されることが明らかにされた。

1 日 2 回、7 日間 (計 14 回投与) の連続投与後における血中および組織内放射能濃度は初回投与と比べて高い値を示し、例えば、投与後 30 分では、1~6 倍の値であった。しかし腎を除いて血中放射能濃度に対する組織内放射能濃度の比は、初回投与の場合と大きな差はなかった。連続投与により放射能が腎に他の組織に比べ高濃度に分布する傾向は、Cefoxitin¹⁴⁾、Cefuroxime⁹⁾、Cefotetan⁷⁾ などにも認められている。

血中および組織内の放射能濃度は投与をくり返すにつれて増加し、6 日目までには定常状態に達した。また連続投与した時の尿および糞中排泄率は、単回投与の場合と同様であり投与期間中一定の値を示し、排泄の遅延は認められず、最終投与後 48 時間には総投与量の約 94% が回収された。

以上のことから CPM をラットに連続投与した時の生体内動態は単回投与時とほぼ同様であると考えられる。

(研究期間 53.9.1~56.10.31)

文 献

- 1) 小松敏昭, 奥田隆夫, 野口 浩: Antimicrob. Agents Chemother. 投稿中。
- 2) MATSUI, H; K. YANO & T. OKUDA: Pharmacokinetics of the cephalosporin SM-1652 in mice, rats, rabbits, dogs and rhesus monkeys. Antimicrob. Agents Chemother. 22: 213~217, 1982
- 3) ULLBERG, S.: Studies on the distribution and fate of ^{35}S -labelled benzylpenicillin in the body. Acta Radiol. Suppl. 188: 1~110, 1954
- 4) TANAYAMA, S.; K. YOSHIDA & Y. KANAI: Metabolic fate of SCE-129, a new antipseudomonal cephalosporin, after parenteral administration in rats and dogs. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 137~143, 1978
- 5) TANAYAMA, S.; T. KONDO & Y. KANAI: Metabolic fate of SCE-963, a new broad-spectrum cephalosporin, after parenteral administration

- in the rats and dogs. *J. Antibiotics* 31 : 703~711, 1978
- 6) 南保俊雄, 高市松夫, 三次孝一, 江角凱夫, 奥田和夫, 遠彦二, 福田一郎: Cefuroxime の生体内運命に関する研究。 *Chemotherapy* 27(S-6): 91~103, 1979
- 7) 渡辺 隆, 円城寺四方弘, 小宮正行, 菊地康博, 川井龍太郎, 河村成男: Cefotetan のラットにおける体内動態。 *Chemotherapy* 30(S-1) : 119~136, 1982
- 8) WELIKY, I.; H. H. GADENBUSCH, K. KRIPALANI, P. ARNOW & E. C. SCHREIBER: Absorption, excretion and tissue distribution in animals of a new cephalosporin antibiotic. *ibid* 5 : 49~54, 1974
- 9) NAKAI, Y.; Y. KANAI, T. FUGONO & S. TANAYAMA: Metabolic fate of cephacetrile after parenteral administration in rats and rabbits. *J. Antibiotics* 29 : 81~90, 1976
- 10) 江角凱夫, 大槻俊治, 三輪明美, 南保俊雄: ^{14}C -Cefadroxil (^{14}C -BL-S 578) のラットにおける吸収, 分布, 代謝および排泄。 *Jpn. J. Antibiotics* 32 : 1335~1349, 1979
- 11) 村川武雄, 坂本 博, 深田志計実, 中本昭治, 広瀬俊治, 伊藤位一, 西田 実: Ceftrizoxime(CZX) の実験動物における体内動態について。 *Chemotherapy* 28 (S-5) : 111~117, 1980
- 12) 進藤英世, 河合賢司, 前田敏彦, 五十嵐勇, 田島正三, 菅原真一: 新セファマイシン系抗生物質の各種動物における吸収, 分布, 代謝ならびに排泄。 *Chemotherapy* 26(S-5) : 99~114, 1978
- 13) 才川 勇, 高井 明, 中島良文, 池上輝久, 早川大善, 高木多美子, 山内博美: ^{14}C 標識の Sodium 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido) - α - (4-hydroxyphenyl) acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate ^{14}C -Cefoperazone) のラットおよびマウスにおける吸収, 分布および排泄。 *Jpn. J. Antibiotics* 33 : 1084~1096, 1980
- 14) 佐々野 広, 立沢晴男, 斎藤 薫, 佐野光司: Cefoxitin のラットにおける体内動態。 *Chemotherapy* 26(S-1) : 120~134, 1978

ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM
AND EXCRETION OF ^{14}C -CEFPARAMIDE (^{14}C -SM-1652) IN RATS
AFTER PARENTERAL ADMINISTRATION

HAJIME IMASAKI¹⁾, YOMOHIRO ENJOJI¹⁾, HIDEFUMI MATSUI²⁾,

RYUTARO KAWAI¹⁾ and SHIGEO KAWAMURA¹⁾

Drug Metabolism Group, Products Development Laboratories¹⁾ and Chemotherapy Group,
Central Research Laboratories²⁾, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

TAKAO OKUDA

Research Department, Pharmaceuticals Division,
Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Absorption, distribution, metabolism and excretion of cefpiramide (CPM, SM-1652) were studied in rats after parenteral administration using ^{14}C -labelled compound and the following results were obtained.

2. The radioactivity in the blood reached a peak at 15 min after intramuscular administration, thereafter tended to decline similarly to that of intravenous administration. The radioactivities in the blood at 2 hr after intravenous and intramuscular administration were about 12% of those at 15 min.

1. Upon intravenous administration, the radioactivity distributed rapidly and widely, and its concentration was highest in the kidney, followed in descending order by the bladder, plasma and liver, and the lowest in the brain and spinal cord. Only a small amount of radioactivity passed through the placenta. The radioactivity in the milk of lactating dams was about a seventh of that in plasma. The radioactive levels in young rats were slightly higher than those in the adults except for the liver. The elimination of radioactivity tended to be rapid in aging.

3. No metabolites were detected. The radioactivity in the urine and bile was ascribable to the intact cefpiramide.

4. Within 48 hr after intravenous administration, about 33% and 67% of the given radioactivity were excreted in the urine and feces, respectively, and about 62% of that in bile within 24 hr.

5. Upon repeated intramuscular administration twice a day, the radioactivity in the tissues increased gradually and plateaued at the 11th administration. The distribution of radioactivity after repeated administrations was almost the same as that of a single administration. The urinary and fecal excretion patterns were similar in singly and multiply administered rats and about 28% and 66% of the total given radioactivity were excreted in the urine and feces, respectively, within 48 hr after the final administration.