

¹⁴C-AC-1370のラットにおける体内動態

松沢淑雅・関根征吉・村田定三・加藤伸朗

味の素株式会社中央研究所生物科学研究所

要 旨

¹⁴C-AC-1370を Fischer 系ラットの静脈内に単回あるいは9回反復投与し、吸収、分布、代謝、排泄について検討し、次のような結果を得た。

1) 投与後AC-1370の血漿中濃度は2相性に減少した。30mg/kg投与の血中濃度半減期T_{1/2}は22分であった。30~200mg/kgの投与量の間で、初期濃度C₀およびAUCは投与量に比例して上昇し、T_{1/2}およびkelはあまり変化しなかった。

2) 投与後AC-1370は全身に速やかに移行した。AC-1370の臓器内濃度は腎>肺>皮膚、肝、心>脾、胸腺の順であった。脳および脊髄にはほとんど移行せず、胎仔への移行および乳汁移行もわずかであった。

3) 単回投与後72時間までに、尿中に84%、糞中に9%が排泄された。胆汁中には24時間までに4%が排泄された。

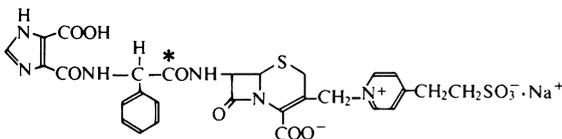
4) 血漿、尿中にはAC-1370のみで、代謝物は検出されなかった。

5) 1日2回、計9回の連続投与により、血漿中濃度は初回投与とあまり変化せず、また尿・糞中排泄率は投与期間中、ほぼ一定の値を示した。組織内濃度は5回目投与までに定常状態に達し、その分布は単回投与の場合とほぼ同じ傾向であった。

緒 言

AC-1370は味の素株式会社と持田製薬株式会社との共同研究により開発された新しいcephalosporin系の抗生物質であり、その構造はFig. 1に示すとおりである。本剤はグラム陽性菌および*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌に対し、幅広い抗菌スペクトルを有する^{1,2)}。AC-1370は多くの細菌に対し、MICから予想される効果よりも感染動物における*in vivo*効果が高いことが報告されている^{2,3)}。本報では¹⁴C-標識AC-1370を用いて、ラットに静脈内投与したさいの吸収・分布・代謝および排泄について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

* : ¹⁴C-labeled position

I. 実験材料および実験方法

1. 薬物

1) 標識化合物

¹⁴C-AC-1370は味の素株式会社中央研究所で¹⁴C-phenyl glycinを用い合成された。Fig. 1に標識位置を示した。高速液体クロマトグラフィー法(HPLC)により測定された放射化学的純度は95%以上であり、その比放射能は13.2μCi/mgであった。

2) 非標識化合物

非標識AC-1370は味の素株式会社で合成されたlot No. 040を用いた。

2. 実験動物

日本チャールスリバー(株)より購入したFischer系雄性ラット(体重200~250g)を使用した。胎仔移行の実験では妊娠18日目のラットを、また乳汁移行の実験では出産後3日目の授乳中乳仔ラットを、乳汁中濃度の測定には出産14日目の哺乳中母ラットを使用した。

3. 投与量および投与方法

投与液は¹⁴C-AC-1370に非標識AC-1370を適量加え、生理食塩水に溶解した後重炭酸ナトリウムの粉末を加え

pHを6.5に調整した。投与液はフリーザー中で保存したが、使用に先立ちHPLCで純度を測定し、分解物が検出された場合は、新たに投与液を調製し直した。投与はすべて尾静脈内投与で行った。ラット一匹当たり1~2 μ Ciの放射能を投与した。投与量は30mg/kgとしたが、血中濃度と投与量の関係を見る実験ではその他に50, 100および200mg/kgの投与も行った。

4. 動物実験

1) 血漿内濃度の測定

1群5匹のラットに¹⁴C-AC-1370を30, 50, 100および200mg/kgで投与した後、10, 30分および1, 2, 3, 4, 6時間に同一個体の頸静脈より0.2mlずつ採血した。3,000rpm10分間遠心して血漿を分離し、その放射能を測定した。

2) 組織分布の測定

1群3匹のラットに¹⁴C-AC-1370を30mg/kgで投与した後、15分, 1, 6および24時間に、エーテル麻酔下ラットを開腹し、下大静脈より採血した後、肝、腎、心、肺、脾、脳、睾丸、精巣上体、副腎、膵臓、甲状腺、気管、胸腺、胃、小腸、盲腸、大腸、膵臓、腸管膜リンパ節、膀胱、精のう腺、脂肪、筋肉および皮膚を採取し、それら試料の放射能濃度を測定した。血液については一部の試料のヘマトクリット値を測定し、全血と血漿中の放射能濃度を測定した。

3) 尿、糞、呼吸および胆汁中排泄率の測定

5匹のラットに¹⁴C-AC-1370を投与した後、ラットをガラス製代謝ケージに移し、尿および糞を分離して採取した。呼吸中の¹⁴CO₂はモノエタノールアミン・メタノール混液(1:2)に吸収した。胆汁排泄の実験では、ラットの総胆管にカニューレを挿入し、¹⁴C-AC-1370を投与した後、24時間まで胆汁を採取した。

4) 胎仔内移行、乳汁移行および乳汁中濃度の測定

妊娠18日目のラットに¹⁴C-AC-1370を投与し、15分および1時間後に母体血液、肝、腎および胎盤、羊水、胎仔肝およびそれ以外の胎仔組織を採取し、その放射能を測定した。

産後3日目の哺乳中母ラット1匹に¹⁴C-AC-1370を投与し、0~1, 1~2, 2~3および3~4時間の各1時間、3匹の乳仔ラットを母ラットにつけ、授乳させた。おのおのの乳仔ラットの胃に摂取された母乳および乳仔屍体中の放射能を測定し、その値から乳汁移行率を求めた。さらに産後14日目の哺乳中母ラットに¹⁴C-AC-1370を投与し、10, 30分, 1, 2, 4, 6時間後にヘマトクリット管を用い胸部、腹部乳頭から約10 μ lの乳汁を採取した。同時に頸静脈より採血し、血漿中濃度および乳汁中濃度を測定した。なお投与前4時間に乳仔を母ラット

から離しておき、その後¹⁴C-AC-1370を投与した。

5) 連続投与実験

ラットに¹⁴C-AC-1370を30mg/kgで1日2回(午前8時と午後8時)、5日間計9回くり返し投与した。第1群は初回投与の血漿放射能濃度変化と、30分および6時間後の主要組織中放射能濃度を測定した。第2群は5回目投与、第3群は最終9回目投与の血漿放射能濃度変化と主要組織内濃度を測定した。第4群は9回目まで投与をくり返し、各回投与後12時までの尿および糞中排泄率を測定した。

6) 全身オートラジオグラフィ

雄性ラットに¹⁴C-AC-1370を投与した後5, 30分および24時間にエーテル麻酔下させ、ただちにアセトン-ドライアイス中で全身を凍結した。常法⁹⁾により、厚さ20 μ の全身切片を作成し、乾燥後X-線フィルム(³H-タイプ; LKB社)と30日間密着し、フィルムを現像・定着して全身オートラジオグラムを作成した。

7) *In vivo* 蛋白結合率の測定

30mg/kgで¹⁴C-AC-1370を投与したラットの10, 30分および2時間の血漿0.3mlをYMT限外ろ過膜(MPS-1装置; Amicon社)を用いて3,000rpm, 20分間遠心限外ろ過した。限外ろ液中の遊離型¹⁴C-AC-1370を測定し、蛋白結合率を求めた。

8) 代謝物の検討

¹⁴C-AC-1370を投与した後、15および30分の血液と4および6時間の尿を採取した。血液は血漿を分離した後、限外ろ過により除蛋白した。除蛋白血漿20 μ lをTLCにかけ、100 μ lをHPLCにかけた。尿はそのまま5 μ lをTLCへ、100 μ lをHPLCにかけた。TLCはシリカゲルプレート(Merck社)を用い、*n*-ブタノール:酢酸:水(2:1:1)で展開した。展開後風乾してX-線フィルムと密着し、7日目に現像した。HPLCではカラムにUnisil Q C₁₈(ガスクロ工業株)を使用し、Altex社製110A型ポンプを用い溶離液[Buffer (Na₂HPO₄·H₂O)17.9g, EDTA40mgを1Lの蒸留水に溶解し、1Mリン酸溶液でpH5.5に調整]:メタノール, 86:14の混合液]を40 $^{\circ}$ C, 1ml/分で流した。溶出液10滴ずつをRedirac型フラクションコレクター(Altex社)で分取し、各画分中の放射能を測定した。

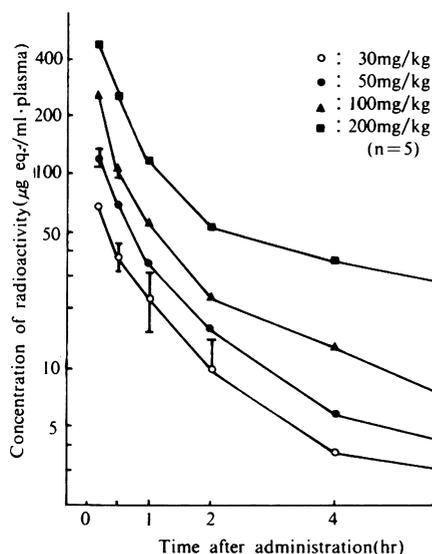
5. 放射能測定

放射能測定にはトルエン1Lにオムニフロアー(NEN社製)4gを溶解し、これに500mlのトリトンX-100を加えたゲルシンチレーターを使用した。血漿、尿、胆汁等はそのままゲルシンチレーターに加え、液体シンチレーションカウンター(Packard社, TriCarb. 300)で測定した。臓器、血液および糞は試料を自動燃焼装置(ア

Table 1 Whole blood and plasma radioactivity of rats 30 min and 6 hr after injection of ^{14}C -AC-1370 at a dose of 30 mg/kg

Rat No.	Time after administration	Blood radioactivity (dpm/ml)		Hematocrit (%)
		Whole blood	Plasma	
1	30 min	3,516	7,160	48
2	30 min	5,554	10,397	47
3	30 min	3,054	5,593	48
4	6 hr	395	752	47
5	6 hr	434	800	46
6	6 hr	440	851	48

Fig. 2 Concentration of radioactivity in plasma after intravenous administration of ^{14}C -AC-1370 to rats at doses of 30, 50, 100 and 200 mg/kg



ロカ株, 113型)で燃焼した後, 液体シンチレーションカウンタで測定した。

II. 結 果

1. 血中濃度

^{14}C -AC-1370を30mg/kgで静脈内投与した時の30分および6時間後の全血放射能および血漿中放射能はTable 1に示すとおりであり, 全血放射能はいずれも血

Table 2 Pharmacokinetic parameters of ^{14}C -AC-1370 after intravenous administration to rats

Parameter unit	Dose (mg/kg)			
	30	50	100	200
Co $\mu\text{g/ml}$	95	178	370	730
$T_{1/2}(\alpha)$ hr	0.36	0.34	0.28	0.27
$T_{1/2}(\beta)$ hr	3.01	2.81	2.78	2.65
kel hr^{-1}	0.99	1.06	1.22	1.12
AUC (6hr) $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$	83.8	141.8	240.8	537.2

Table 3 *In vivo* protein binding in plasma of rats after intravenous administration of ^{14}C -AC-1370 at 30 mg/kg

Time after administration	Plasma concentration of ^{14}C -AC-1370 ($\mu\text{g eq./ml}$)	Binding ratio (%)
10 min	83.8	24.4
30 min	44.6	32.3
2 hr	14.5	41.8

The data represent the mean of two rats.

漿中放射能 $\times(1-\text{ヘマトクリット}/100)$ にはほぼ近い値であった。このことより, AC-1370は血液中で血漿中のみに存在し, 血球にはほとんど取込まれていないことがわかった。

Fig. 2に ^{14}C -AC-1370を30, 50, 100および200mg/kgで静脈内投与した時の血漿中濃度の推移を示した。いずれも2相性の変化を示し, 投与後1~2時間までは速やかに低下し, それ以後緩やかに低下した。これらの血漿中濃度変化をtwo compartment open modelにより解析⁹⁾し, 薬動学的パラメーターを計算した。その一部をTable 2に示した。初期濃度CoおよびAUCはdose量が増すに従い, ほぼ比例するdose responseを示した。 $T_{1/2}(\alpha)$ および $T_{1/2}(\beta)$ はdoseが増すと若干短くなり, kelはいくぶん高くなる傾向を示したが, これらの値はいずれも大きな変化ではなかった。

2. *In vivo* 蛋白結合率

Table 3に ^{14}C -AC-1370を30mg/kgで静脈内投与した時の血漿中放射能濃度(^{14}C -AC-1370の $\mu\text{g/ml}$ 単位に相当する量で示した)と限外ろ過法によって求めた蛋白結

Table 4 Tissue distribution of radioactivity in rats after intravenous administration of ^{14}C -AC-1370 at a dose of 30 mg/kg

Tissue	Time after administration ($\mu\text{g eq.}/\text{g or ml}$)			
	15 min	1 hr	6 hr	24 hr
Blood	39.3 \pm 2.7	20.3 \pm 5.2	3.4 \pm 0.2	0.3 \pm 0.0
Plasma	78.9 \pm 5.3	38.5 \pm 2.6	7.4 \pm 0.3	0.7 \pm 0.0
Trachea	—	—	6.1 \pm 2.3	1.4 \pm 0.2
Thyroid	—	—	3.8 \pm 2.7	1.1 \pm 0.1
Salivary gland	6.4 \pm 1.9	3.4 \pm 0.5	1.3 \pm 0.1	0.6 \pm 0.0
Lung	25.6 \pm 4.0	5.9 \pm 0.5	2.0 \pm 0.6	2.9 \pm 1.3
Heart	15.8 \pm 0.7	3.7 \pm 0.5	1.4 \pm 0.1	0.6 \pm 0.0
Liver	14.7 \pm 0.3	10.7 \pm 2.3	2.2 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1
Kidney	165.1 \pm 48.1	61.1*	46.2 \pm 8.0	28.2 \pm 1.8
Brain	1.5	0.9 \pm 0.3	0.2 \pm 0.0	0
Spleen	9.5 \pm 2.9	3.1 \pm 0.2	1.8 \pm 0.1	1.5 \pm 0.1
Thymus	9.7 \pm 1.2	1.5	1.3 \pm 0.1	0.5 \pm 0.0
Adrenal	11.7 \pm 4.4	7.7 \pm 3.8	1.4 \pm 0.4	1.4 \pm 0.3
Testis	5.9 \pm 2.1	2.3 \pm 0.6	1.2 \pm 0.2	0.8 \pm 0.2
Epididymis	4.7 \pm 1.6	2.0 \pm 0.8	0.4 \pm 0.2	0.4 \pm 0.0
Skin	15.4 \pm 2.4	6.2	1.6 \pm 0.7	0.9 \pm 0.2
Fat	3.2 \pm 0.6	0.8	0.4 \pm 0.2	0.3 \pm 0.2
Pancreas	2.3 \pm 0.4	1.6 \pm 0.8	1.0 \pm 0.3	0.6 \pm 0.1
Muscle	7.2 \pm 1.0	1.5	0.5 \pm 0.0	0.4 \pm 0.0
Seminal vesicle	76.0*	39.1 \pm 20.1	2.7 \pm 1.2	1.0 \pm 0.5
Bladder	288.4*	172.7 \pm 58.3	20.2 \pm 6.2	0.8 \pm 0.2
Mesenteric lymph node	6.2 \pm 3.3	5.2 \pm 2.8	2.8 \pm 0.6	0.5*
Stomach and contents	5.9 \pm 2.8	4.5*	2.2 \pm 0.3	0.6 \pm 0.2
Small intestine and contents	3.3 \pm 0.8	1.2 \pm 0.4	3.9 \pm 0.6	0.9 \pm 0.4
Cecum and contents	1.5 \pm 0.2	2.0 \pm 1.0	20.5*	3.7 \pm 0.2
Large intestine and contents	—	—	7.3*	1.9 \pm 0.7

The data represent the mean \pm S.E. of three rats.

* : Mean of 2 rats.

合率を示した。血漿中濃度が15~84 $\mu\text{g/ml}$ の間で蛋白結合率は42~24%まで変化した。血漿中濃度の増加に伴って蛋白結合率は低下した。

3. 体内分布

^{14}C -AC-1370を30mg/kgで雄性ラットに投与した時の、体内分布の経時変化をTable 4に示した。測定したすべての組織で15分値が最も高く、その後急速に低下した。15分後では、腎臓および膀胱の両組織が血漿中濃度をはるかに上回った。以下、精のう腺>血液>肺>心・肝・皮膚>副腎>脾・胸像>筋肉・がく下腺・腸管膜リンパ節・辜丸・精巣上体・胃>脂肪・小腸・膵臓>盲腸>脳順に分布したが、脳への分布が最も低かった。1時間後の組織中濃度は、15分値の1/2~1/4程度に低下した

が、体内分布のパターンは15分後の場合と比べ、大きな変化はなかった。投与後6時間でも腎臓および膀胱は血漿よりも高い値を示したが、盲腸内容物、大腸内容物および気管にもかなり高い放射能分布が見られた。24時間ではほとんどの組織で1 $\mu\text{g/g}$ 程度かそれ以下の値を示したが、肺および盲腸内容物にいくぶん高い値を、腎臓では28 $\mu\text{g/g}$ とかなり高い値を示した。

Fig. 3には雄性ラットに ^{14}C -AC-1370を投与した時のオートラジオグラムを示したが、上記の体内分布の結果をよく反映していた。投与後5分のオートラジオグラムでは、膀胱および腎臓、特に腎盂の部分にきわめて強い放射能が観察された。また比較的強い放射能が体内の広い部分、すなわち肺、心、肝、皮膚、唾液腺、がく下腺、

Fig. 3 Whole body autoradiograms of male rats 5, 30 min and 24 hr after injection of ^{14}C -AC-1370 at a dose of 30 mg/kg

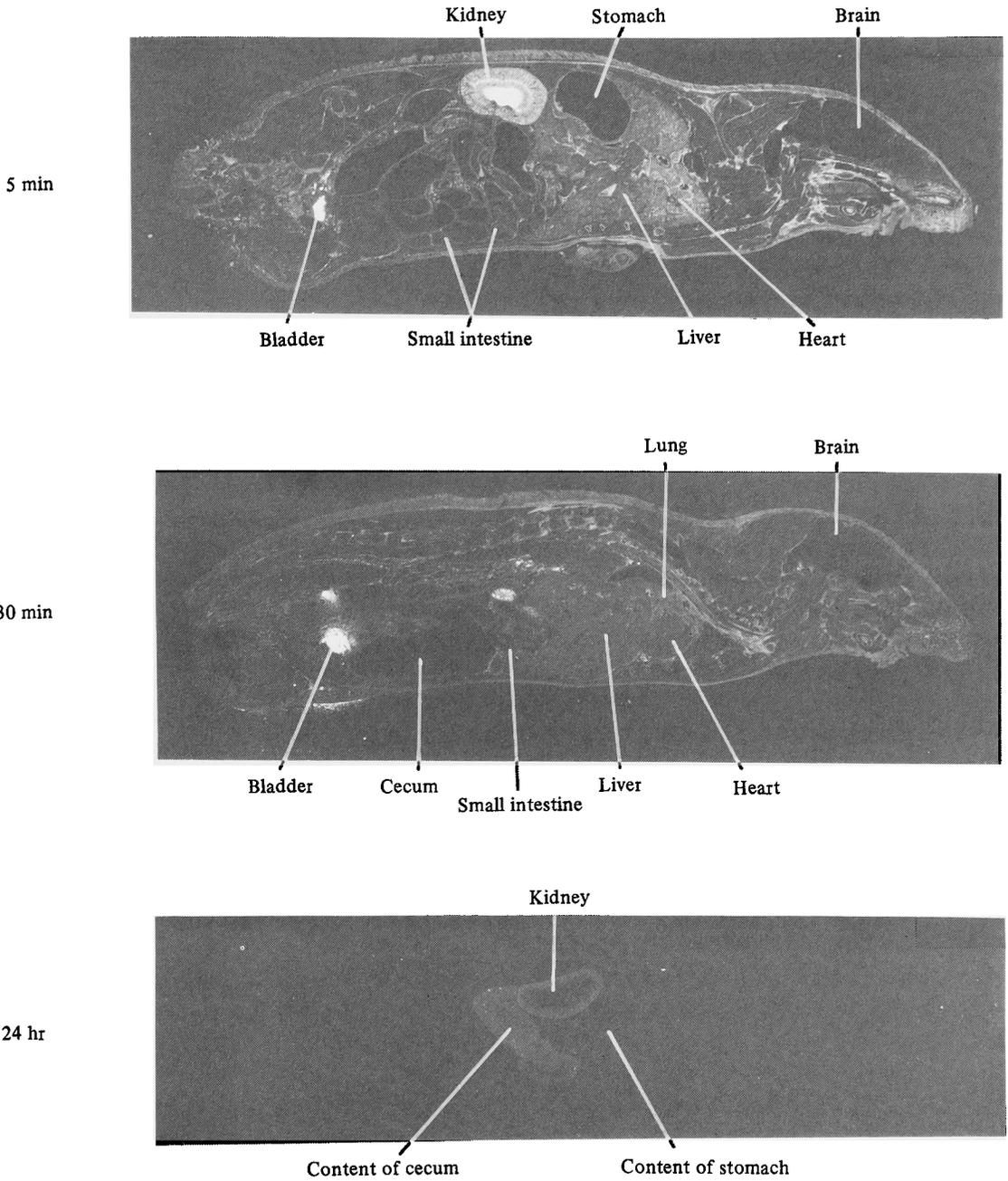


Table 5 Tissue distribution of radioactivity in pregnant rats, day 18 of gestation, after intravenous administration of ^{14}C -AC-1370 at 30 mg/kg

Tissue	Time after administration ($\mu\text{g eq. of AC-1370/g or ml}$)		
	15 min	1 hr	
Maternal	blood	58.1	18.0
	plasma	81.9	25.7
	kidney	166.0	70.9
	liver	12.6	5.5
Placenta		21.0	10.2
Amniotic fluid		2.0	1.7
Fetal	liver	0.8	0.7
	other tissue	1.1	1.0

The data represent the mean of two pregnant rats.

筋肉等の組織に分布した。体内分布の測定では検討されなかったが、毛および口腔粘膜・消化管粘膜にも比較的強い放射能が分布した。一方、脳にはまったく放射能分布が認められなかった。投与後30分のオートラジオグラムも5分後の場合とほぼ同様の体内分布を示したが、小腸上部の内容物中に放射能が移行していること、脊髄中には脳と同様にまったく移行しないことが観察された。投与後24時間にはほとんどの放射能が体外に排泄されており、ごくわずかに腎臓の皮質と盲腸内容物に認められるにすぎなかった。

4. 胎仔内移行および乳汁移行

妊娠18日目のラットに ^{14}C -AC-1370を投与した時の母体および胎仔組織中の濃度を Table 5 に示した。投与後15分では、胎盤の濃度が母体血液の約1/3程度を示したが、胎仔組織は母体血液の約1/50であった。胎仔の肝臓も母体の肝臓の約1/16であった。投与後1時間でも胎仔組織への移行が少なかったが、放射能の減少は母体組織の減少に比べゆるやかであった。

Fig. 4 には妊娠18日目ラットのオートラジオグラムを示したが、いずれの時間にも羊水および胎仔組織への放射能の移行はまったく観察されなかった。羊膜および胎盤には比較的強い放射能が移行した。なお、母体の放射能分布は雄性ラットの場合と同じであり、腎にきわめて強く、また血液、肺、肝、心、皮膚等に比較的強く分布した。

出産14日目のラットに ^{14}C -AC-1370を投与した時の母体の血漿および乳汁中濃度を Table 6 に示した。投与後

10分の乳汁中濃度は血漿中濃度の約1/3であった。その後血漿中濃度とはほぼ同様の速さで減少し、投与後2時間では乳汁中にほとんど検出されなかった。

乳汁移行は出産3日目の母ラットに ^{14}C -AC-1370を投与し、1時間ずつ3匹の乳仔ラットを母ラットにつけ、乳汁を通して乳仔ラットに摂取された放射能を測定することにより求めた。Table 7 に示すように、乳仔への移行は投与後1時間が最も高く、その後漸減したが、全体の移行率はわずかであった。

5. 排泄

^{14}C -AC-1370を30mg/kgで投与した後の尿中および糞中排泄率を Fig. 5 に示した。 ^{14}C -AC-1370は主に尿中に排泄され、しかもその排泄は非常に速やかであった。投与後2時間には投与量の約56%が、8時間には70%が72時間には84%が尿中に排泄された。それに対し糞中への排泄率は少なく、72時間後でも投与量の約10%であった。

総胆管にカニューレを挿入したラットにおける胆汁排泄率は、Fig. 6 に示すように少なく、24時間後で投与量の約4%であった。この値は正常ラットにおける24時間の糞中排泄率9%よりも低い値であった。胆汁への排泄率は少なかったが、胆汁中のAC-1370濃度は抗菌力を示すのに十分な濃度であった¹²⁾。

呼気中への放射能の排出を測定したが、ほとんど放射能は検出されなかった。

6. 代謝物の検索

^{14}C -AC-1370を30mg/kgで投与したラットの15分血漿と4時間尿をHPLCにかけて代謝物を検索したが、Fig. 7 に示すようにAC-1370以外に放射能のピークは認められなかった。同様に、10、30分血漿および2、6時間尿をTLCにかけ代謝物を検討したが、いずれもAC-1370のみに単一のスポットを示すのみであった (Fig. 8)。このようにラットに投与されたAC-1370は、生体内では代謝を受けず、安定であることがわかった。

7. 連続投与

1) 血漿中濃度

^{14}C -AC-1370を30mg/kgで1日2回、12時間毎に計9回連続投与した。初回、5回、9回目投与における血漿中濃度変化を Fig. 9 に示した。図中の破線は初回投与時の血漿中濃度変化を、two compartment open modelで解析して得られた(1)式からシミュレーションして求めた計算値を示している。

$$C = 100e^{-2.475t} + 19.4e^{-0.296t} \dots (1)$$

C ($\mu\text{g/ml}$); 血漿中濃度

t (hr); 投与後の時間

図中の点は、実際の測定値を示している。5回投与、

Fig. 4 Whole body autoradiograms of pregnant rats, day 18 of gestation, 5, 30 min and 2 hr after injection of ^{14}C -AC-1370 at a dose of 30 mg/kg

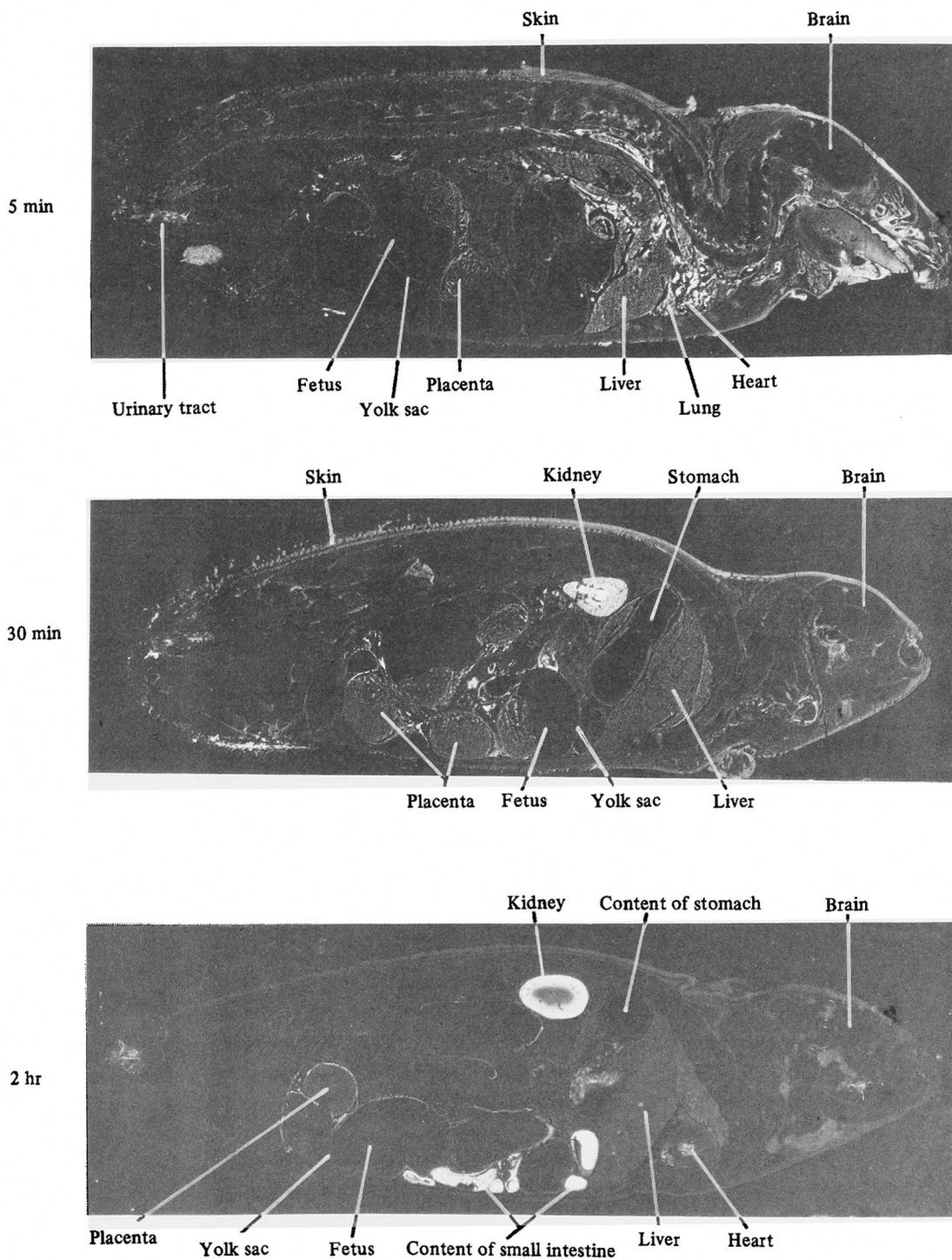


Table 6 Radioactivity in the milk of dams after intravenous administration of ^{14}C -AC-1370 at 30 mg/kg on 14th day of delivery

Time	Concentration of radioactivity ($\mu\text{g eq. of AC-1370}$)	
	Plasma	Milk
10 min	89	35
30	47	8
1 hr	23	2
2	15	ND
4	—	ND
6	9	ND

ND : not detected

The data represent the mean of two rats.

Table 7 Transfer of radioactivity to suckling rats through the maternal milk of nursing rats following intravenous administration of ^{14}C -AC-1370 at 30 mg/kg on 3rd day after delivery

Time after administration	Radioactivity in suckling rats (% of dose)		
	Milk in G,I, tract	Carcass	Total
0 ~ 1 hr	0.04	0.26	0.30
1 ~ 2 hr	0.01	0.14	0.15
2 ~ 3 hr	0.02	0.06	0.08
3 ~ 4 hr	0.01	0.05	0.06

The data represent the total of three suckling rats. The suckling rats were nursed serially to a mother rat for indicated period, and the radioactivities in the ingested milk and carcass of each three suckling rats were measured.

9回目投与共実測値と計算値はほぼ一致した。

2) 組織内濃度

初回, 5回目および9回目投与の30分および6時間後における主要組織中放射能濃度を Table 8 に示した。投与後30分の値は, 腎を除いた他の組織で, 投与回数に関係なくほぼ一定の値を示したが, 腎の9回目投与30分後の値は, 初回投与の約2倍を示した。投与後6時間の値は, 投与回数が進むにつれて増加し, 最終投与では2~6倍の値を示したが, 腎を除く組織では9回目投与後でも7.5 $\mu\text{g/g}$ 以下であり, 腎においても5回目以降は一定する傾向にあった。

Fig. 5 Urinary and fecal excretion of radioactivity in rats after intravenous administration of ^{14}C -AC-1370 at a dose of 30mg/kg

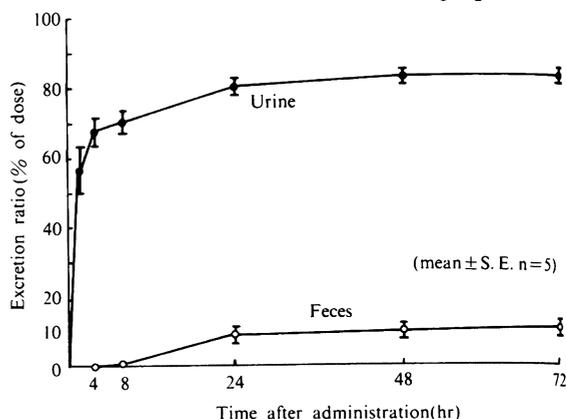
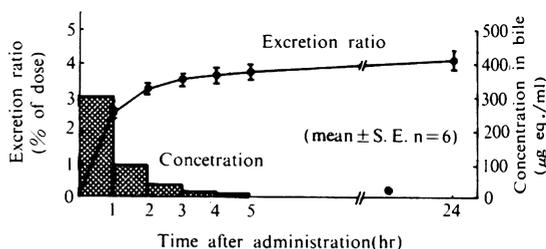


Fig. 6 Biliary excretion of radioactivity in bile-duct cannulated rats after intravenous administration of ^{14}C -AC-1370 at a dose of 30mg/kg



3) 尿および糞中排泄率

^{14}C -AC-1370を投与した後, 次回投与が行われるまでの12時間尿および糞を採取し, その放射能を測定した。Fig. 10に示すように, 尿および糞中排泄率は2回目投与以降一定し, 73~84%が尿中に, 1~8%が糞中に排泄された。奇数投与回数後の糞中排泄率がいずれも低いが, これらは採取の時間が昼間であり, その間のラットの摂食が少なかったためと考えられる。

III. 考 察

ラットの静脈内に投与された AC-1370は, 血液中ではほとんど血球に取込まれることなく血漿部分にのみ存在した。血漿中の AC-1370は *in vivo* では24~42%の率で血漿蛋白と結合していた。村田らは, ラット血清中での *in vitro* 蛋白結合率を測定し, AC-1370は50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で7%の結合率を示すことを報告している⁶⁾。 *In vitro* と

Fig. 7 Radio-HPLC of plasma and urine of rats after intravenous administration of ^{14}C -AC-1370 at a dose of 30mg/kg

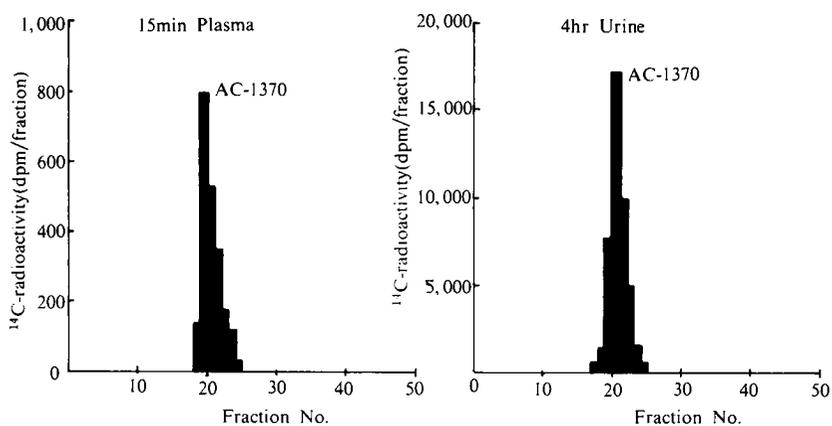


Fig. 8 T.L.C. autoradiograms of urine and plasma of rats after intravenous administration of ^{14}C -AC-1370 at 30 mg/kg

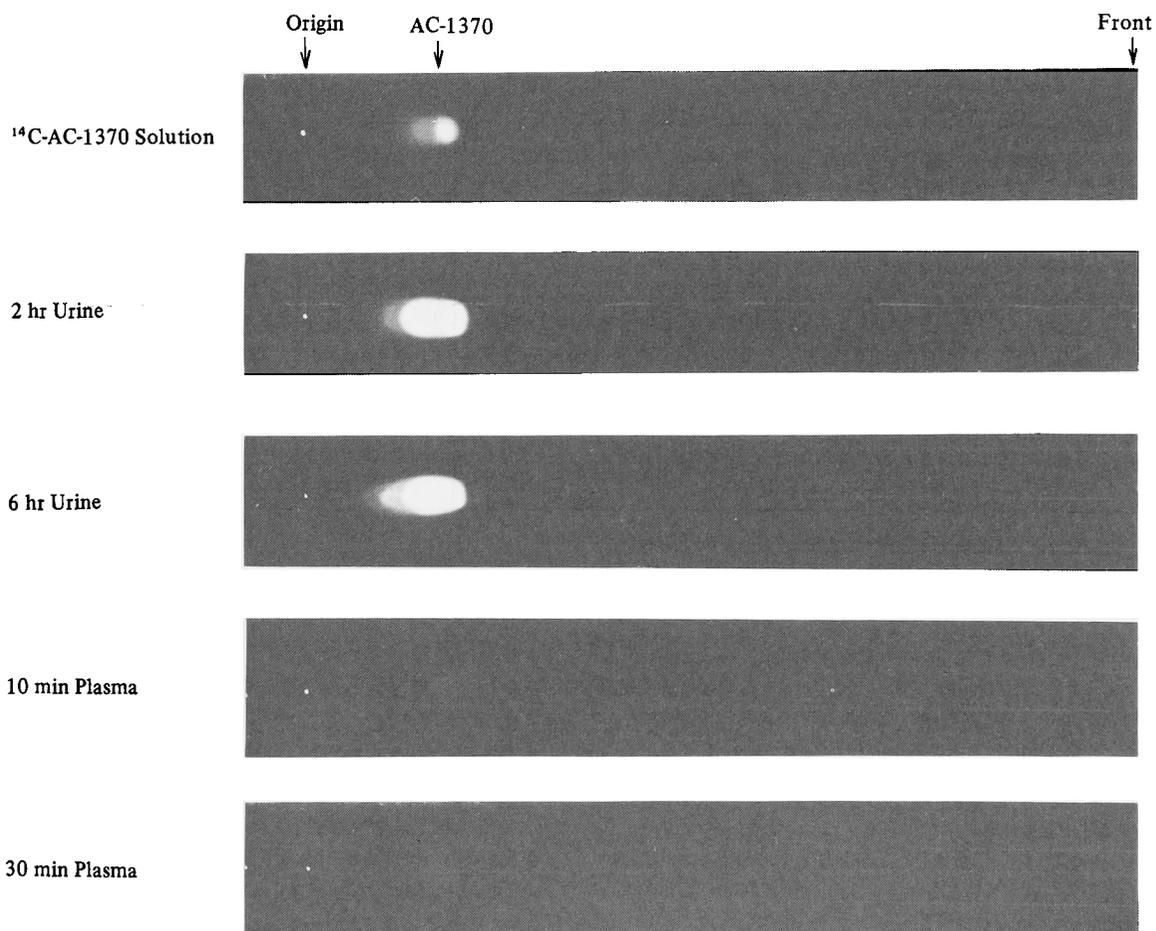


Fig. 9 Concentration of radioactivity in plasma of rats after repeated intravenous administration of ^{14}C -AC-1370 at 30 mg/kg twice a day for 9 times

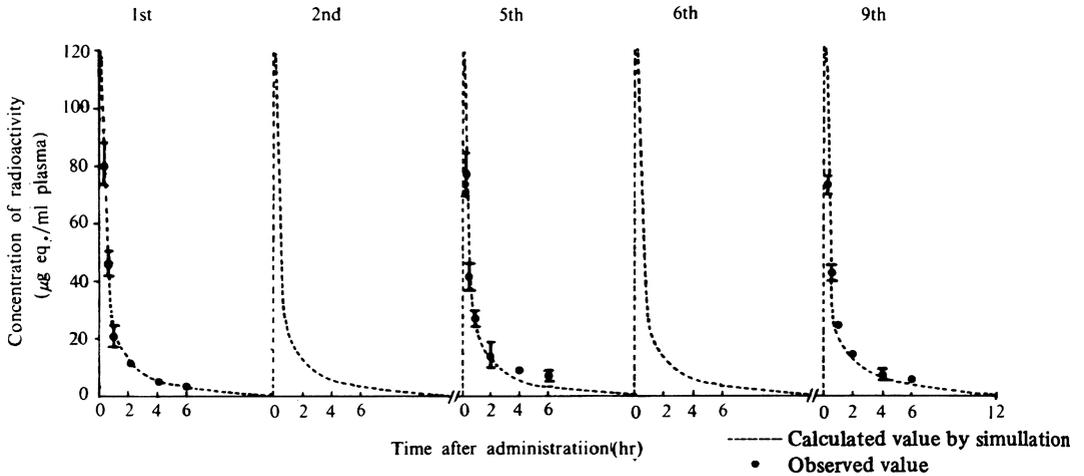


Table 8 Tissue distribution radioactivity in rats after repeated intravenous injection of ^{14}C -AC-1370 at 30 mg/kg twice a day for 9 time

Tissue	1		5		9	
	30 min	6 hr	30 min	6 hr	30 min	6 hr
Blood	24.3 ± 4.6	2.5 ± 0.2	20.0 ± 1.1	4.5 ± 0.5	19.3 ± 1.3	7.3 ± 0.4
Heart	7.6 ± 1.5	0.7 ± 0.1	8.6 ± 0.9	1.5 ± 0.3	8.3 ± 0.6	1.8 ± 0.9
Lung	12.5 ± 3.1	1.2 ± 0.2	13.1 ± 2.0	3.6 ± 0.3	14.7 ± 1.8	7.0 ± 0.7
Liver	10.0 ± 1.6	1.9 ± 0.7	10.1 ± 2.4	4.7 ± 0.1	9.6 ± 0.8	7.5 ± 0.4
Kidney	100.7 ± 6.0	46.4 ± 11.8	141.2 ± 7.9	100.3 ± 6.9	196.5 ± 7.7	113.7 ± 2.8
Brain	1.8 ± 1.0	0.8 ± 0.5	1.6 ± 0.5	0.2 ± 0.1	1.0 ± 0.4	0.4 ± 0.2
Spleen	6.2 ± 1.0	1.7 ± 1.0	6.8 ± 0.4	3.6 ± 0.8	8.3 ± 0.4	5.3 ± 0.4
Testis	5.8 ± 0.6	0.9 ± 0.2	4.3 ± 0.8	1.7 ± 0.0	4.6 ± 0.8	1.8 ± 0.4
Skin	8.6 ± 1.8	0.8 ± 0.2	6.8 ± 1.3	3.3 ± 1.3	12.9 ± 2.8	2.3 ± 0.9

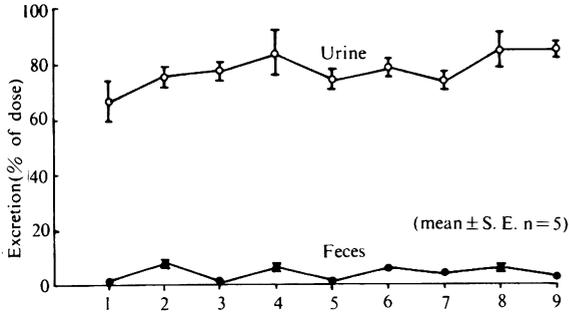
The data represent the mean ± S.E. of three or four rats.

in vivo の蛋白結合率の間に差のあることは cefoxitin⁷⁾ や狭心症治療薬⁸⁾ においても報告されているが、AC-1370 の場合は、それらの薬剤よりもかなり大きな差であった。

投与量を変えて AC-1370 を投与した場合、初期濃度 C_0 および AUC は投与量にほぼ比例して上昇し、 $T_{1/2}$ や kel 等の薬動学的パラメーターは大きく変化せず、ほぼ一定の値を示したことから、AC-1370 の分布、代謝・排泄等の体内動態の様式は、投与量によってそれ程変化しないと考えられる。

静脈内に投与された AC-1370 は、体内に速やかに広く分布した。投与後 5 分ですでに腎臓および膀胱にきわめて高い移行を示し、AC-1370 が速やかに尿中に排泄されることをうかがわせた。これら泌尿器系組織の他に、肺や気管等の呼吸器系統の組織にも比較的良く移行し、それらの組織における薬効を期待させるものであった。脳や脊髄等の中枢神経への放射能移行がほとんど見られないことから、AC-1370 は脳-血液関門を通過しにくいと考えられる。AC-1370 の肝臓への移行は cefotetan⁹⁾ や

Fig. 10 Urinary and fecal excretion of radioactivity in rats during repeated intravenous administration of ^{14}C -AC-1370 at 30mg/kg twice a day for 9 times



cefmetazole¹⁰等で報告されているような高い移行ではなかった。これらの薬剤はいずれも胆汁排泄型の薬剤であり、肝臓での濃縮を経て胆汁中に排泄されると考えられる。AC-1370の場合は ceftizoxime¹¹や cefotaxime¹²と同様に尿排泄型の薬剤であるため、当然腎臓に高濃度に移行し、肝臓への分布がそれ程高くなかったものと思われる。

妊娠ラットに投与された AC-1370は、胎盤および羊膜まで移行するが、羊水と胎仔組織にはほとんど移行しなかった。AC-1370は血液-胎盤関門も通過しにくいと考えられる。乳汁中への移行も少ない薬剤であった。AC-1370の segment II および segment III の生殖試験において、これらの結果から予想されるように、催奇形成の徴候のないことが確認されている¹³。

AC-1370の排泄は尿中排泄型であり、72時間までに84%が尿中に排泄された。胆管にカニューレを挿入したラットにおける胆汁排泄率は24時間で約4%であり、24時間の糞中排泄率9%よりもいくぶん少なかった。多くの薬剤では胆汁排泄されたものが腸管から再吸収される⁷⁾ので、一般に胆汁排泄率の方が糞中排泄率よりも高い。AC-1370に見られるような差が何に由来するものかは不明である。呼気中への放射能排出はまったく認められなかったが、AC-1370の骨格構造は生体内で安定であり、たとえばフェニルグリシンのアミド結合は切断されることがないと考えられる。

^{14}C -AC-1370を投与したラットの血漿および尿を TLC および HPLC で検討したが、いずれも AC-1370以外の代謝物は検出されなかった。AC-1370はラット体内で安定であり、代謝されることなく未変化体として排泄されることがわかった。Cephaloglycin¹⁴や cephalothin¹⁵ではその3位の側鎖が脱アセチル化され、また

cephaloglycinでは phenylglycin のアミド結合の分解¹⁶等の代謝分解が報告されているが、AC-1370は他の多くの cephalosporin 系薬剤^{9,10,17}と同様に代謝を受けなかった。

1日2回、計9回の連続投与により、血漿中濃度はあまり変化せず、また尿・糞中排泄率も投与期間中一定の値を示し、排泄が遅延するような傾向はなかった。組織内濃度は9回投与で初回投与の2~5倍の値を示したが、各組織内濃度の全血濃度に対する比は初回投与時と比べほぼ同様であり、特に蓄積をうかがわせるものではなかった。腎臓では単回投与時と同様に、反復投与においても他の組織に比べ高い濃度を示したが、cefotetan⁹⁾や cefpiramide¹⁷⁾で報告されているよりも低く、さらに AC-1370の亜急性および慢性毒性試験において腎毒性がほとんど認められていない¹³⁾。以上のことから AC-1370を連続投与しても、その生体内動態は影響を受けないと考えられる。

謝 辞

標識化合物を合成していただきました当社中央研究所 岩上寿夫、安田直彦、伊藤富保各氏、小沢洋一博士に感謝いたします。

文 献

- 1) 村田定三, 佐々木幸夫, 井上松久, 三橋 進: AC-1370の抗菌力. *Chemotherapy* 32(S-9): 1~13, 1984
- 2) KATO, N.; Y. SASAKI, Y. YUGARI et al.: In vivo and in vitro antibacterial activity of AC-1370. Program and Abstracts of 22th ICAAC: 1982 p.102
- 3) 佐々木幸夫, 中宮光顕, 広瀬義輝, 小川正俊, 金子康子, 五島瑳智子: AC-1370の *in vitro*, *in vivo* 細菌学的評価. *Chomotherapy* 32(S-9): 74~93, 1984
- 4) ULLBERG, S.: Studies on the distribution and fate of ^{35}S -labelled benzylpenicillin in the body. *Acta Radiol. (Suppl)* 188: 1~110, 1954
- 5) GIBALDI, M. & D. PERRIER: Pharmacokinetics J. SWARBRICK (ed.), *Drugs and Pharmaceutical Sciences*, vol. 1. Marcel Dekker New York, 1975. pp. 45~96
- 6) 村田定三, 松沢淑雅, 岡野利恵子, 平 順子, 加藤伸朗, 弓狩康三, 大西治夫, 小雀浩司, 稲場 均: AC-1370の各種動物における体内動態について. *Chemotherapy* 32(S-9): 137~144, 1984
- 7) 佐々野広, 立沢晴男, 齊藤 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
- 8) 日野原好和, 東平靖雄, 神山 博, 鈴木秀昂, 佐々木真知子, 高梨 茂, 中野英樹, 沢田幹夫: N (2-hydroxyethyl) nicotinamide nitrate (SG-75)の生体内動態 (第1報) ラットにおける ^{14}C -SG-75の吸収・分布・排泄・胎仔移行および乳汁中移行. *応用薬理* 23(1): 153~163, 1982

- 9) 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: ^{14}C -Cefotetan (^{14}C -YM09330) のラットにおける体内動態。Chemotherapy 30 (S-1): 119~130, 1982
- 10) 進藤英世, 河合賢司, 前田敏彦, 五十嵐勇, 田島政三, 菅原眞一: 新セファマイシン系抗生物質CS-1170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
- 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: Ceftizoxime (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) FU, K. P.; P. ASWAPOKEE, I. HO, C. MATTHIJSEN & H. C. NEU: Pharmacokinetics of cefotaxime. Antimicrob. Agents Chemotherapy 16: 592~597, 1979
- 13) 第31回日本化学療法学会総会: 新薬シンポジウム II. AC-1370, 大阪, 1983
- 14) SHIMIZU, K. & H. NISHIMURA: Problems in the bioassay of orally administered cephaloglycin. J. Antibiotics. 23: 216~222, 1970
- 15) HOHEN M. M. et al.: Paper chromatographic techniques for the determination of cephalothin and deacetyl cephalothin in body fluids. Appl. Microbiol. 20: 734~736, 1970
- 16) SULLIVAN H. R. et al.: Metabolism of D-cephaloglycin- ^{14}C and L-cephaloglycin- ^{14}C in the rat. J. Antibiot. 22: 27~33, 1969
- 17) 今崎 一, 円城寺四方弘, 松井秀文, 川井龍太郎, 河村成男, 奥田隆夫: ^{14}C -Cefpiramide (^{14}C -SM-1652) のラットにおける体内挙動。Chemotherapy 31 (S-1): 124~134, 1983

ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM AND EXCRETION OF ^{14}C -AC-1370 IN RATS AFTER INTRAVENOUS ADMINISTRATION

YOSHIMASA MATSUZAWA, SEIKICHI SEKINE, TEIZO MURATA and NOBUO KATO
Life Science Laboratories, Central Research Laboratories, Ajinomoto Co., Inc.

Absorption, distribution, metabolism and excretion of AC-1370 were studied in rats after single or repeated intravenous administration of ^{14}C -AC-1370 to Fischer rats.

1) After intravenous administration of ^{14}C -AC-1370, biphasic decrease of the radioactivity in the plasma was observed. Plasma half life at the dose of 30 mg/kg was 22 min. C_0 and AUC were increased in proportion to the increase of dosage (30~200 mg/kg), while $T_{1/2}$ and kel did not change.

2) After single intravenous injection, the tissue level of radioactivity was highest in the kidney followed by plasma, lung, skin, liver, heart, spleen and thymus. The radioactivity in the brain and the spinal cord was very low. Only a small amount of radioactivity passed through the placenta, and the transfer to the milk was also small.

3) Within 72 hr after single intravenous injection, 84% and 9% of the given radioactivity were excreted in the urine and feces, respectively. About 4% of the doses was excreted in the bile within 24 hr.

4) No metabolites were detected in the plasma at 15 and 30 min after injection and in the 2 and 6 hr pooled urine.

5) Upon repeated intravenous administration twice a day, the radioactivity in the tissue increased gradually and plateaued at the 5th to the 9th administration. The radioactivity in the plasma after multiple injections was similar to that of the 1st administration. Distribution patterns of radioactivity after repeated administration were almost the same as that of a single administration. Excretion rates of radioactivity in the urine and feces were nearly constant during repeated administration.