

L-105 の実験動物における体内動態

井之川芳之・山下憲昭・武井啓司

日本レダリー株式会社薬理研究部

比留間秀雄

日本レダリー株式会社品質管理部

L-105 をマウス、ラット、ウサギ、イス、サルおよび幼若イスに静脈内またはその他の経路により投与したときの血清（血漿）中濃度、組織内分布、尿中・胆汁中排泄ならびに代謝について検討した。

L-105 の単回静脈内投与後の血清（血漿）中濃度は、サルがもっとも高く、次いでウサギ、ラット、イス、マウス、幼若イスの順であり、生物学的半減期は、それぞれ53分、58分、80分、69分、30分、44分であった。これらの値は cefmenoxime に比し、マウス、ラット、イスおよび幼若イスで長く、ウサギではやや短かった。ラットにおいて L-105 は投与後速やかに各組織に分布しその濃度は、腎 \geq 肝 $>$ 血清 $>$ 肺 $>$ 心 $>$ 脾 $>$ 脳の順であった。

L-105 の尿中排泄率はウサギでもっとも高く、投与量の 88%、イス、サル、幼若イスで 43~52%、ラットで 8% であった。胆汁中排泄率はラットでもっとも高く、投与量の 70%、ウサギ、イスおよびサルで 3~30% であった。各種動物の尿、胆汁について TLC-バイオオートグラフィーにより活性代謝物の検討を行ったが、L-105 以外抗菌活性を有する代謝物は認められなかった。遠心限外濾過法により測定したヒト、イス、ウサギ、ラットおよびマウスの血清に対する L-105 の蛋白結合率はそれぞれ 87%、55%、98%、94%、および 75% であった。またヒト血清蛋白に対するビルビン競合結合性はサリチル酸および cefoperazone に比較し弱かった。

L-105 は日本レダリー株式会社において開発された新規セフェム系注射用抗生物質で、グラム陽性ならびに陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、かつ、第三世代セフェム系抗生物質無効のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌にも抗菌作用を示すことが明らかとなっている¹⁾。一方、実験動物における毒性はきわめて低く、とくに腎毒性はほとんど認められず安全性の高い薬剤であることが示されている。

L-105 を静脈内あるいはその他の経路により投与したときの生体内動態を検討するために、マウス、ラット、ウサギ、イス、サルおよび幼若イスの各種実験動物を用いて血中濃度の推移、各種組織への分布、尿中・胆汁中への排泄および代謝について cefazolin (CEZ)、cefmenoxime (CMX)、および cefoperazone (CPZ) と比較検討を行ったので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

L-105 (日本レダリー(株) Batch No. 328), cefazolin (CEZ, 藤沢薬品工業(株)), cefmenoxime (CMX, 武田薬品工業(株)) および cefoperazone (CPZ, 富山化学工業

(株)) を使用した。いずれも用時、薬液調製した。

2. 実験動物

マウス; ICR 系, 雄, 21~30 g, 6~8 週齢

ラット; SD 系, 雌雄, 93~356 g, 6~10 週齢

ウサギ; 日本白色在来種, 雄, 3.0~3.5 kg

イス; ビーグル犬, 雌雄, 8.5~13.5 kg

サル; カニクイザル, 雄, 3.3~7.2 kg

幼若イス; ビーグル犬, 雌雄, 0.9~1.7 kg, 約 3 週齢

各動物は室温 23 \pm 2 $^{\circ}$ C, 湿度 50~70% の飼育室で予備飼育後、実験に使用した。

3. 薬剤の投与方法

投与液はすべて日局生理食塩液で調製した。静脈内あるいはその他の投与経路における投与量は通常 20 mg/kg とし、ラット、イスおよび幼若イスにおいては L-105 20 mg/kg の他に 100 mg/kg を投与量として加えた。マウスの尾静脈内、ラットの尾静脈内、腹腔内、皮下および経口投与では 5 ml/kg の割合で、ウサギの耳介静脈内投与では 2 ml/kg の割合で、イス、幼若イスの前肢正中皮静脈内投与およびサル後肢伏在静脈内投与では 1 ml/kg の割合で、またイス筋肉内投与では 0.2 ml/kg

の割合で、投与した。

4. 血液の採取

マウス、ラットを用いた血清中濃度測定実験において薬剤投与後の各測定時間に、1群4匹(マウスは1群12匹とした)の動物をエーテル麻酔下に開腹し、下大静脈より採血した。ウサギでは各測定時間に投与と反対側の耳介静脈より採取した。イヌおよびサルでは各測定時間に投与と反対側の前肢正中皮静脈および後肢伏在静脈より採取し、また幼若イヌでは各測定時間に外頸静脈より採取した。採取した血液は室温に約20分間放置後、3,000 rpm, 10分間の遠心分離により血清を分離し bioassay に供するまで -40°C にて凍結保存した。

5. 組織摘出および組織内濃度測定用試料の調製

1群4匹のラットを用い各測定時間エーテル麻酔下に開腹し下大静脈より採血し、同時に脳、心、肺、肝、腎および脾を摘出し、冷却した生理食塩液で洗浄し、脱湿後、組織重量1gとり0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.0)を加えて、Polytron (Kinematika 社製)で氷冷下にホモジネートとした。ホモジネートを5,000 rpm, 20分間(5°C)遠心分離し、その上清を bioassay 用検体とし -40°C にて凍結保存した。

6. 尿の採取

ラット、イヌ、サルおよび幼若イヌはそれぞれ1群3~4匹の動物を用い、薬剤投与後個別代謝ケージに入れ0~2, 2~6および6~24時間(ラット、イヌでは24~48時間も採取)に自然排泄した尿を氷冷下採取した。ウサギは1群4羽を用い薬剤投与後0~2, 2~6, 6~24, 24~48時間ごとに膀胱内カテーテル法により強制排尿させ、代謝ケージにて氷冷下に採取した自然排尿と合わせた。採取尿はその尿量を測定し、bioassay に供するまで -40°C にて凍結保存した。

7. 胆汁の採取

ラットは1群4匹を用いエーテル麻酔下に開腹し、ポリエチレンチューブを総胆管に挿入して縫合糸によりこれを固定した。末梢側総胆管を十二指腸流入部付近で結紮したのち開腹部を縫合し固定板に固定した。

ウサギは1群4羽を用いペントバルビタールおよびウレタンにより麻酔後開腹し末梢側総胆管を十二指腸流入部付近で結紮したのち、総胆管にポリエチレンチューブを挿入した。縫合糸によりこれを固定し、開腹部を縫合した。

イヌは1群3頭を用いペントバルビタール麻酔後開腹し末梢側総胆管を十二指腸流入部付近で結紮した。さらに胆嚢頸部も結紮後、総胆管にポリエチレンチューブを挿入し縫合糸により固定し、開腹部を縫合した。

サルは1群2頭を用いペントバルビタール麻酔下に開腹、末梢側総胆管を十二指腸流入部付近で結紮したのち総胆管にポリエチレンチューブを挿入した。縫合糸によりこれを固定し、開腹部を縫合した。

薬剤投与はラットでは覚醒約30分後、ウサギ、イヌおよびサルでは手術約1時間後に行った。胆汁採取はラット、ウサギおよびイヌでは、薬剤投与後0~0.5, 0.5~1, 1~2, 2~4, 4~6時間に行った。またサルでは、薬剤投与後0~0.5, 0.5~1, 1~2, 2~3, 3~4, 4~6時間に行った。採取した胆汁は bioassay に供するまで -40°C にて凍結保存した。

8. 薬剤濃度測定法

1) 微生物学的定量法 (bioassay 法)

各試料中の薬剤濃度の測定は、L-105 では *E. coli* NIHJ を検定菌、ハートインフュージョン寒天を試験用培地とした円筒平板法により行った。CEZ, CMX および CPZ では、それぞれ *B. subtilis* ATCC 6633, *P. mirabilis* ATCC 21100 および *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌として、また培地としてクエン酸ナトリウム培地、感受性ディスク用培地およびマイクロコッカス寒天培地をそれぞれ使用したペーパーディスク法により測定した。血清試料中の薬剤濃度の測定では、同一動物種の血清で作成した検量線を、また尿・胆汁試料中および組織ホモジネート中の薬剤濃度の測定では0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.0)で10倍以上希釈し、その濃度が検量線の濃度範囲内になるようにして行った。

2) 高速液体クロマトグラフィー (HPLC 法)

a) ラット生体試料中の L-105 の測定

各生体試料1容に対し、内部標準(血清の場合、p-aminoacetophenone, 尿・胆汁・組織ホモジネートの場合、4-aminoantipyrine)を含むメタノール2容を加え混和後、3,000 rpm, 10分間の遠心分離を行い得られた上清を $0.45\ \mu\text{m}$ のエキクロディスク (Gelman Sciences Japan) で濾過し、その濾液 $20\ \mu\text{l}$ を HPLC に注入した。HPLC の条件は以下に示すとおりである。

装置: Waters 6000A型ポンプ, 730型データモジュール

カラム: Nucleosil $_5\text{C}_{18}$ ($4.6 \times 150\ \text{mm}$, プレカラム, $4 \times 10\ \text{mm}$)

移動相: 0.14M 酢酸緩衝液 (pH 5.0): アセトニトリル (L-105 の場合 85:15 の比率に調製, また血清試料では0.014M酢酸緩衝液使用)
カラム温度: 40°C

検出波長: 254 nm または 300 nm (0.01 AUFS)

流速: 1.0 ml/min

b) 各薬剤の蛋白結合率測定

L-105, CEZ, CMX および CPZ の蛋白結合率測定のための HPLC 条件は以下に示すとおりである。

装置: Waters 6000 A ポンプ, 710 B 型サンプルプロセッサ, 730 型データモジュール

カラム: μ Bondapak $_5C_{18}$ (3.9×300 mm)

移動相: 0.01M リン酸緩衝液 (pH 7.0): メタノール (L-105, CPZ の場合, 3:1, CEZ, CMX の場合, 4:1 の比率に調製)

カラム温度: 40°C

検出波長: 254 nm (0.02 AUFS)

流速: 1.0 ml/min

注入量: 20 μ l

9. バイオオートグラフィーによる尿中および胆汁中代謝物の検索

L-105 を投与したラット, ウサギおよびイヌの 0~6 時間の尿・胆汁試料の 0.5~2 μ l を蛍光剤入りのシリカゲル薄層プレート (TLC; Silicagel 60 F₂₅₄, Merck) 上にスポットした。プレートを酢酸エチル:アセトン:酢酸:水=40:30:5:15 (V/V) で展開し, 風乾したのちプレートを *E. coli* NIHJ を含むハートインフュージョン寒天培地上に約15分間密着させ, プレートを除去したのち寒天培地を 37°C で一夜培養した。上記展開溶媒系を用いた場合 L-105 標準品の阻止円の Rf 値は約 0.55 であった。

10. 血清蛋白結合

1) 各種動物の血清蛋白結合率

マウス, ラット, ウサギ, イヌおよび健康人の新鮮な pool 血清に各薬剤を最終濃度 20 または 100 μ g/ml (90%血清) になるように添加し 37°C, 1 時間インキュベートした。その後 Centriflo CF-25 (Amicon) を用いて 1,000×g, 20 分間遠心限外濾過を行い濾液の濃度(X)を HPLC により測定した。蛋白結合率は溶媒として用いた 1/15M リン酸緩衝食塩液 (PBS) pH 7.0 について同様な操作を行い得られた濾液濃度(Y)を測定し, 次式に従って結合率を算出した。

$$\text{蛋白結合率(\%)} = \frac{Y-X}{Y} \times 100$$

2) ヒト血清アルブミン濃度および薬剤濃度の影響

遠心限外濾過法を用いて各種動物の血清蛋白結合率測定の場合と同様な操作により行った。ヒト血清アルブミン (HSA, Fraction v: Sigma) 濃度は最終濃度 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 および 5.0% とし, この時の薬剤濃度は 20 μ g/ml とした。

また薬剤濃度は最終濃度 200, 1,000, 2,000, 10,000

および 20,000 μ g/ml とし, この時の HSA 濃度は 4% とした。

3) 蛋白結合定数と最大結合量の測定

HSA 結合に及ぼす薬剤濃度の影響の検討により得られた結果を Klotz plot で図示し, 図および次式から各薬剤の結合定数 K, 最大結合量 n を求めた。

$$r/c = nK - rK$$

c: 遊離の薬剤濃度

r: 結合した薬剤と蛋白の結合体濃度

K: 結合定数

n: 最大結合量

4) ビリルビンとの競合結合性

BRODERSEN の酵素酸化法²⁾に従い, HSA 溶液中の遊離ビリルビン (Sigma) を H₂O₂ (半井化学薬品株式会社) と peroxidase (HRP, Type I: Sigma) により酸化し, 定量する方法を用いた。すなわち 8% の HSA および 4 mg/dl のビリルビンを含む HSA-ビリルビン溶液 1 ml と薬剤溶液 1 ml を混和し, 35 mM H₂O₂ 溶液 5 μ l を加え 37°C にて 3 分間インキュベートし, さらに 252 nM peroxidase 溶液 100 μ l を加え, 37°C にてインキュベートを開始した。直ちに 455 nm における吸光度変化を経時的に測定, 記録し, 遊離ビリルビン量を算出した。なお陽性対照としてサリチル酸 (Sigma) を使用した。

11. 薬動学的解析 (薬物速度論的解析)

薬剤を静脈内またはその他の経路により投与したときの血清中濃度-時間曲線は, 主として two compartment open model に従って解析した。なおマウスおよびラットにおける CPZ, イヌ筋注後の L-105 などは one compartment open model に従って解析した。Simulation curve は, 山岡ら³⁾の MULTI (非線形最小二乗法) を用いて求め, 解析には PC-9801 (日本電気株式会社) を使用した。薬動学的パラメータとしては, 生物学的半減期 ($t_{1/2\beta}$), 血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC) などを算出した。

II. 結 果

1. 血清中濃度

1) マウス静脈内投与

L-105 の 20 mg/kg をマウス静脈内に投与したときの血清中濃度を CEZ, CMX および CPZ と比較し Fig. 1 に示す。

投与 5 分後の各薬剤の血清中濃度は, L-105 が 44.8 μ g/ml, CMX が 76.9 μ g/ml, CPZ が 20.0 μ g/ml, CEZ が 76.5 μ g/ml となり以後 L-105, CMX および CEZ ではほぼ同様な血清中濃度推移が認められた。一

Fig. 1 Serum concentrations of L-105, CEZ, CMX and CPZ after intravenous administration of 20 mg/kg to mice

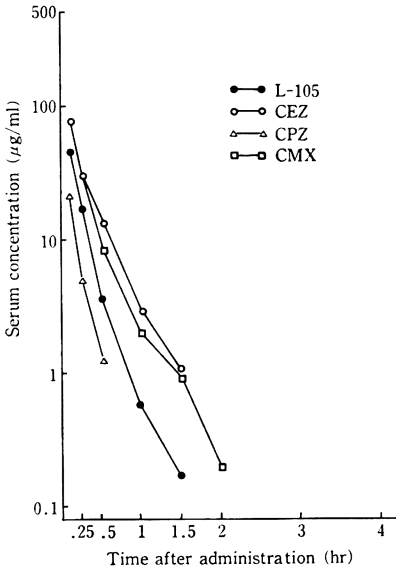
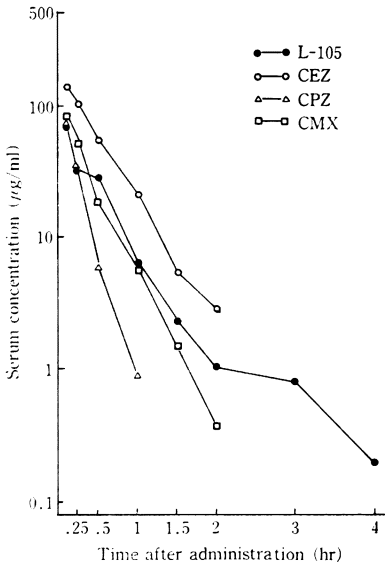
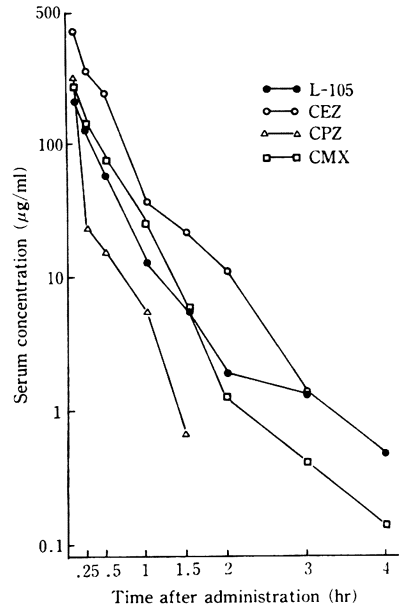


Fig. 2 Serum concentrations of L-105, CEZ, CMX and CPZ after intravenous administration of 20 mg/kg to rats



方 CPZ では速やかな消失がみられ、投与1時間後に検出限界 (0.625 µg/ml) 以下となった。各薬剤の生物学的半減期 ($t_{1/2\beta}$) は、L-105 が30分、CMX が25分、CPZが5分および CEZ が15分であり、L-105 \geq CMX

Fig. 3 Serum concentrations of L-105, CEZ, CMX and CPZ after intravenous administration of 100 mg/kg to rats



>CEZ>CPZ の順であった。L-105 は CMX と類似していた。

2) ラット静脈内投与

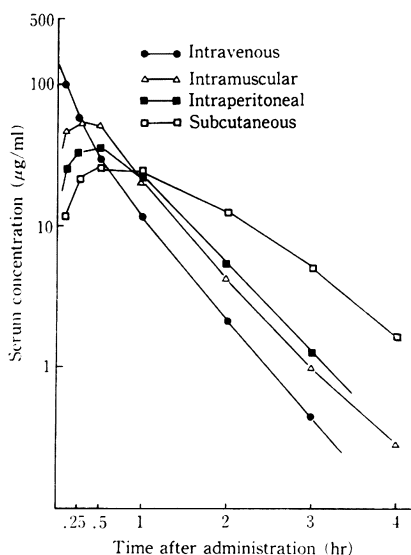
L-105 の 20 および 100 mg/kg を雄ラットの静脈内に投与したときの血清中濃度を CEZ, CMX および CPZ と比較し Fig. 2 および Fig. 3 に示す。

各薬剤の 20 mg/kg 投与時の血清中濃度を比較すると、投与5分後では L-105 が 64.3 µg/ml, CMX が 83.1 µg/ml, CPZ が 66.3 µg/ml, CEZ が 134.5 µg/ml を示し、L-105, CMX および CEZ では以後時間の経過とともにゆるやかに減少し、投与2時間後でそれぞれ 1.0 µg/ml, 0.4 µg/ml および 2.8 µg/ml の濃度を維持した。しかし CPZ では速やかに減少し、投与1.5時間後で検出限界以下になった。 $t_{1/2\beta}$ は L-105 が80分、CMX が15分、CEZ が19分、CPZ が8分となり L-105 がもっとも良好な持続性を示した。

100 mg/kg 投与時の各薬剤の血清中濃度では、投与量に依存した上昇がみられ、投与5分後で血清中濃度は L-105 が 218.8 µg/ml, CMX が 280.0 µg/ml, CPZ が 322.5 µg/ml, CEZ が 715.0 µg/ml であった。 $t_{1/2\beta}$ は 20 mg/kg 投与の場合と同様 L-105 が65分と もっとも長く、以下 CMX(44分)>CEZ (30分)>CPZ (18分) の順であった。

また雌ラットの静脈内に L-105 を 20 および 100 mg/

Fig. 4 Serum concentrations of L-105 after intravenous, intramuscular, intraperitoneal and subcutaneous administration of 20 mg/kg to rats



kg 投与し血清中濃度推移について雄ラットのそれと比較した。投与5分後の L-105 の濃度は20および100 mg/kg 投与とも雌雄ラットではほぼ同等であった。しかし20 mg/kg 投与では投与3時間後で、また100 mg/kg 投与では投与6時間後でそれぞれ検出限界以下(0.025 µg/ml)となり、雄ラットと比較し、やや速い消失傾向が認められた。

3) ラット各種投与経路(筋肉内、腹腔内、皮下および経口投与)

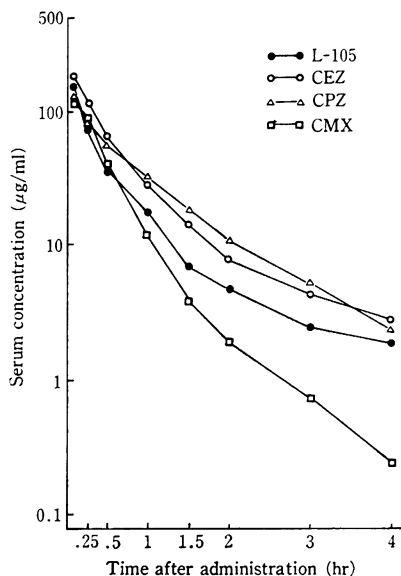
L-105 の20 mg/kg を筋肉内、腹腔内、皮下および経口投与し、血清中濃度の推移を検討し Fig. 4 に示す。なお比較のため静脈内投与後の血清中濃度推移についても検討した。

各投与経路による最高血清中濃度は筋肉内投与で15分後、腹腔内投与で30分後および皮下投与で30分後に得られ、それぞれ56.8, 36.2および26.5 µg/ml であった。また静脈内投与5分後の血清中濃度は104 µg/ml であった。経口投与以外 L-105 はいずれの投与経路によっても速やかに高い血清中濃度が得られ、その吸収は良好であった。 $t_{1/2\beta}$ は筋肉内投与で27分、腹腔内投与で32分、皮下投与で49分であり、また静脈内投与では25分であった。一方、経口投与では L-105 は血清中に認められず、吸収はみられなかった。

4) ウサギ静脈内投与

L-105 の20 mg/kg をウサギ静脈内に投与したときの

Fig. 5 Serum concentrations of L-105, CEZ, CMX and CPZ after intravenous administration of 20 mg/kg to rabbits



血清中濃度を CEZ, CMX および CPZ と比較し Fig. 5 に示す。

投与5分後の各薬剤の血清中濃度は L-105 が147.3 µg/ml, CMX が111.3 µg/ml, CPZ が136.3 µg/ml, CEZ が180.8 µg/ml であり、以後 L-105, CPZ および CEZ では、ほぼ同様な血清中濃度推移がみられ、その消失はゆるやかであった。

$t_{1/2\beta}$ は、CMX が64分と最も長く、次いで L-105 の58分であり、両薬剤の持続性は良好で、また CPZ, CEZ の $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ45分および47分であった。

5) イヌ静脈内投与

L-105 の20および100 mg/kg をイヌ静脈内に投与したときの血清中濃度を CEZ, CMX および CPZ と比較し Fig. 6 および Fig. 7 に示す。各薬剤とも投与量に依存した血清中濃度の上昇がみられ、100 mg/kg 投与では6時間後でも抗菌活性を示すのに十分な濃度の薬剤が検出された。20および100 mg/kg 投与後の各薬剤の血清中消失パターンは2相性であった。20 mg/kg 投与後の $t_{1/2\beta}$ は、CPZ, L-105 がそれぞれ72分、69分と長く、ついで CEZ 49分、CMX 45分の順であった。100 mg/kg 投与でも CPZ が最長で、次いで CEZ, L-105, CMX の順であった。

6) イヌ筋肉内投与

L-105 の20 mg/kg をイヌ筋肉内に投与したときの血

Fig. 6 Serum concentrations of L-105, CEZ, CMX and CPZ after intravenous administration of 20 mg/kg to dogs

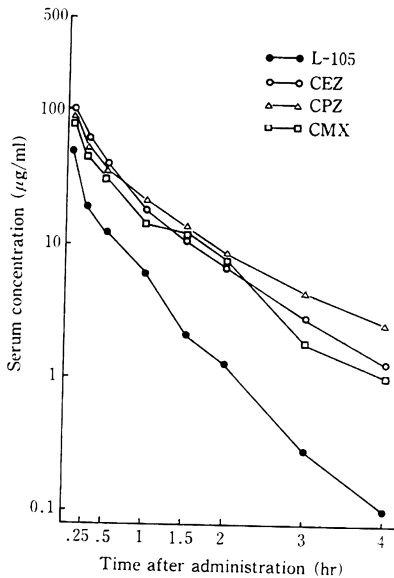


Fig. 7 Serum concentrations of L-105, CEZ, CMX and CPZ after intravenous administration of 100 mg/kg to dogs

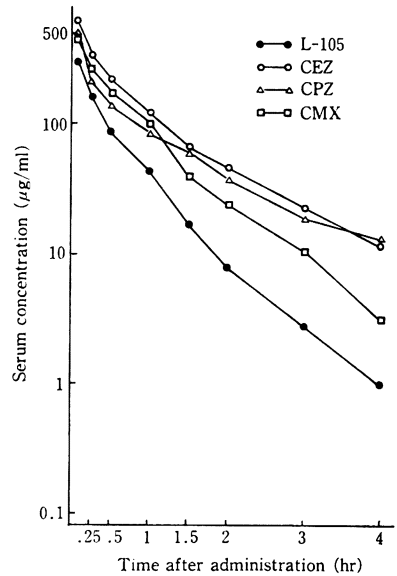


Table 1 Serum concentrations of L-105 after single administration to dogs and monkeys

Species	Route	Serum concentrations (µg/ml)								
		Time after administration								
		5 min	15 min	30 min	45 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr
Dog	i.m.	8.91	11.44	11.35	10.91	9.59	3.80	1.46	0.50	0.097
	±SE	6.41	3.45	0.85	1.62	1.01	0.39	0.38	0.22	0.039
Monkey	i.v.	181	96.8	39.0	n.t.	11.2	4.4	n.t.	0.68	n.t.
	±SE	11.4	11.8	2.38		2.08	0.79		0.11	

n.t.: not tested

i.m.: intramuscular administration

i.v.: intravenous administration

Each value represents mean ± SE

血清中濃度を Table 1 に示す。L-105 投与後血清中濃度は速やかに上昇し、投与15分後に最高血清中濃度 11.4 µg/ml が得られ、以後ゆるやかに消失し、4 時間後でも 0.5 µg/ml の濃度を維持した。 $t_{1/2\beta}$ は、約50分であった。

7) イヌ点滴静脈内投与

L-105 の 20 mg/kg をイヌ静脈内に点滴投与したときの血清中濃度推移について検討した。1 時間点滴投与した直後の血清中濃度は 22.5 µg/ml と比較的高く、以後時間の経過に伴い比較的ゆるやかな低下がみられ、投与開始 2 時間後でも約 3 µg/ml の濃度が維持された。

$t_{1/2\beta}$ は、約30分であった。

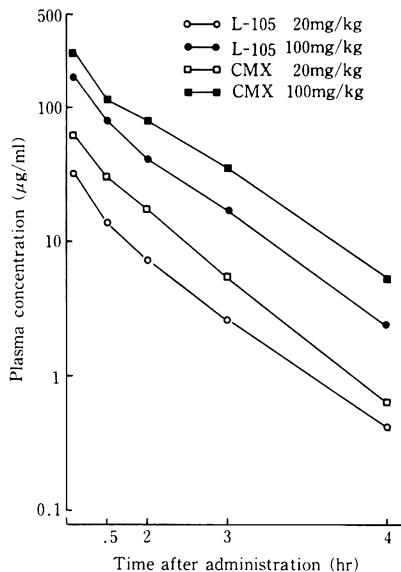
8) サル静脈内投与

L-105 の 20 mg/kg をサル静脈内に投与したときの血清中濃度推移を Table 1 に示す。最高血清中濃度は投与 5 分後に得られ、181 µg/ml であった。投与 1 時間後までは速やかな消失が認められ、以後ゆるやかに消失し、投与 4 時間後における血清中濃度は 0.7 µg/ml であった。 $t_{1/2\beta}$ は53分であった。

9) 幼若イヌ静脈内投与

L-105 の 20 および 100 mg/kg を生後 3 週齢の幼若イ

Fig. 8 Plasma concentrations of L-105 and CMX after intravenous administration of 20 and 100 mg/kg to infant dogs



ヌに投与したときの血漿中濃度を CMX と比較し Fig. 8 に示す。

両薬剤とも投与量に依存した血漿中濃度の上昇が認められ、100 mg/kg 投与5分後の最高血漿濃度は L-105 が 165 µg/ml, CMX が 255 µg/ml であった。L-105 は 20 および 100 mg/kg 投与とも 2 相性の消失パターンを示したが、CMX は 20 mg/kg 投与において 2 相性の消失パターンを示し、100 mg/kg 投与では 1 相性の消失パターンとなった。

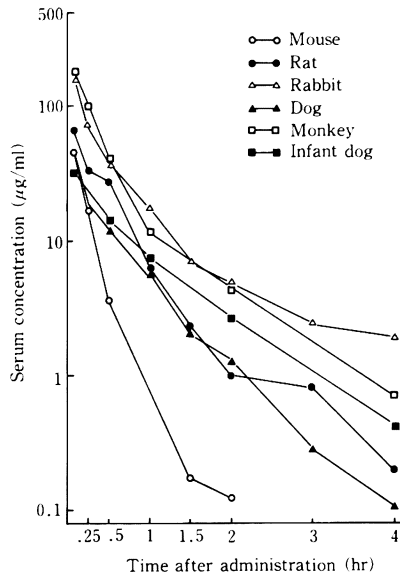
両薬剤の $t_{1/2\beta}$ は 20 mg/kg 投与では L-105 が 44 分、CMX が 37 分、また 100 mg/kg 投与では L-105 が 46 分、CMX が 41 分となり、いずれの投与量においても L-105 の持続性は、CMX に比較し良好であった。

L-105 の 20 mg/kg をマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよび幼若イヌに静脈内投与したときの血清(血漿)中濃度-時間曲線を Fig. 9 に示す。L-105 の血清(血漿)中濃度のピークは、動物の体の大きいものほど高い傾向にあり、ウサギとサルはほぼ同様な推移を示したが、イヌでは体の大きい動物であるにもかかわらず、ラットと同等であった。

マウスをはじめとして L-105 の血清(血漿)中濃度推移は、すべて分布相および消失相からなる 2 相性を示し、持続性は、ラット、ウサギ、イヌおよびサルで良好であった。

Two-compartment open model に従って解析した薬

Fig. 9 Serum concentrations of L-105 after intravenous administration of 20 mg/kg to mice, rats, rabbits, dogs, monkeys and infant dogs



動学的パラメータを Table 2 に示す。L-105 投与直後(0時間)の血清(血漿)中濃度の予測計算値(C_0^i)は、マウス、ラットではそれぞれ 75.4 および 74.4 µg/ml, ウサギでは 199.7 µg/ml, サルでは 255.1 µg/ml, またイヌ、幼若イヌではそれぞれ 153.8 および 39.7 µg/ml であった。血清(血漿)中濃度の $t_{1/2\beta}$ においても種差がみられ、マウスでは 30 分、ラットでは 78.0 分、ウサギでは 58 分、イヌでは 68.8 分、サルでは 52.5 分、幼若イヌでは 43.8 分であった。幼若イヌを除くと $t_{1/2\beta}$ は消失速度定数と反比例する傾向が認められた。

2. ラット組織内濃度

L-105 の 20 および 100 mg/kg をラットに静脈内投与したときの組織内濃度は、20 mg/kg 投与では腎および肝で高く、次いで血清、肺、心、脾、脳の順であった。また 100 mg/kg 投与では腎でもっとも高く、次いで肝、血清、肺、心、脾、脳の順であった。両投与群とも、投与後 30 分以降の各組織内濃度推移は、血清とはほぼ同様であった (Table 3)。

3. 尿中排泄

1) 静脈内投与

ラット、ウサギ、イヌ、サル、幼若イヌに L-105 の 20 および 100 mg/kg を静脈内投与したときの 24 時間までの尿中排泄率を CEZ および CMX と比較し Table 4 に示す。

L-105 のラットにおける尿中排泄率は 20 mg/kg 投与

Table 2 Pharmacokinetic parameters of L-105 intravenously administered to experimental animals in a dose of 20 mg/kg

Parameter		Mouse (12)	Rat (4)	Rabbit (4)	Dog (4)	Monkey (4)	Infant dog (4)
C_f	$\mu\text{g/ml}$	75.4	74.4	199.7	153.8	255.1	39.7
α	hr^{-1}	6.31	2.61	4.49	1.92	4.35	4.07
β	hr^{-1}	1.38	0.52	0.72	0.60	0.79	0.95
k_{12}	hr^{-1}	0.32	0.20	1.26	0.08	0.82	1.03
k_{21}	hr^{-1}	1.48	0.58	1.15	0.64	1.06	2.33
k_{el}	hr^{-1}	5.89	2.35	2.80	1.80	3.27	1.65
$t_{1/2}(\alpha)$	min	6.6	16.0	9.2	21.7	9.5	10.2
$t_{1/2}(\beta)$	min	30.0	78.0	58.0	68.8	52.5	43.8
v_1	ml/kg	1240.0	269.0	100.0	580.0	78.0	504.0
v_2	ml/kg	270.0	92.8	92.0	71.0	101.0	1141.0
v_d	ml/kg	1500.0	362.0	192.0	651.0	179.0	1645.0
AUC	$\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$	12.8	31.6	71.3	21.3	78.1	24.0
Cl(body)	ml/hr/kg	26.1	10.5	4.7	17.5	4.3	13.9

The figures in parentheses indicate the number of animals

Table 3 Tissue concentrations of L-105 after intravenous administration of 20 and 100 mg/kg in rats

Dose (mg/kg)	Tissue	Concentrations ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)		
		Time after administration		
		5 min	30 min	2 hr
20	Serum	64.5 \pm 1.2	15.3 \pm 3.2	1.0 \pm 0.1
	Liver	117 \pm 11.6	20.7 \pm 1.3	1.3 \pm 0.3
	Kidney	112 \pm 6.0	11.5 \pm 2.1	0.7 \pm 0.2
	Lung	19.2 \pm 1.2	5.4 \pm 1.6	0.3 \pm 0.0
	Heart	10.6 \pm 1.2	2.0 \pm 0.3	0.2 \pm 0.0
	Spleen	6.8 \pm 0.5	1.6 \pm 0.4	0.2 \pm 0.0
	Brain	0.9 \pm 0.1	0.2 \pm 0.0	<0.1
100	Serum	251 \pm 19.6	83.3 \pm 6.2	3.3 \pm 0.8
	Liver	316 \pm 7.2	70.3 \pm 4.2	5.5 \pm 1.2
	Kidney	848 \pm 77.6	82.5 \pm 9.9	3.7 \pm 0.6
	Lung	74.0 \pm 2.2	18.8 \pm 0.6	1.0 \pm 0.2
	Heart	44.3 \pm 5.3	11.4 \pm 0.8	0.6 \pm 0.1
	Spleen	31.0 \pm 5.1	4.8 \pm 0.4	0.3 \pm 0.0
	Brain	3.8 \pm 0.3	0.7 \pm 0.1	0.1 \pm 0.0

Each value represents mean of 4 rats \pm SE

Table 4 Urinary excretion of L-105 intravenously administered to rats, rabbits, dogs, monkeys and infant dogs

Species	Drug	Dose (mg/kg)	n	Cumulative % of the dose excreted into urine		
				0~2 hr	0~6 hr	0~24 hr
Rat	L-105	20	4	7.0±1.33	7.5±1.33	7.7±1.38
		100	4	15.4±1.61	18.0±2.01	19.0±2.41
	CEZ	20	4	48.4±6.37	59.0±4.67	61.2±4.87
		100	4	43.9±5.92	52.2±5.41	54.1±5.95
Rabbit	L-105	20	4	48.7±19.0	87.3±3.26	87.7±3.29
	CEZ	20	4	66.5±3.83	68.2±3.77	68.2±3.77
Dog	L-105	20	4	39.1±2.96	47.0±3.21	48.1±3.38
		100	4	37.1±7.19	45.1±7.46	46.1±7.35
		20 ^{a)}	3	34.1±1.85	46.2±6.22	47.5±6.95
		20 ^{b)}	3	n.t.	37.1±1.79	39.0±2.72
	CEZ	20	3	55.2±3.48	75.6±9.40	78.2±9.03
		100	3	50.0±3.85	66.0±1.00	68.5±0.41
Monkey	L-105	20	4	24.3±1.05	51.8±1.28	52.2±1.35
Infant dog	L-105	20	4	34.9±1.16	42.0±1.80	42.9±2.23
		100	4	8.0±3.25	30.6±7.03	31.6±7.15
	CMX	20	4	n.s.	42.4±18.0	43.0±17.7
		100	4	16.9±4.65	40.0±11.8	44.5±11.6

n.s.: no sample was obtained

n.t.: not tested

^{a)}Intramuscular administration^{b)}Drip infusion

Each value represents mean±SE

で7.7%, 100 mg/kg 投与群で19.0%であり, CEZ の20, 100 mg/kg 投与時の61.2および54.1%に比較し低かった。また100 mg/kg 投与群の排泄率は20 mg/kg 投与群のそれよりも約2倍高かった。一方ウサギでは20 mg/kg 投与でL-105が87.7%であり, CEZの68.2%よりも高く, 投与した量のほとんどが尿中に回収された。イヌでは20および100 mg/kg 投与群とも約50%の排泄率を示し, 投与量間で差は認められなかった。

またCEZのイヌにおける尿中排泄率は20および100 mg/kg 投与でそれぞれ78.2%, 68.5%となり, L-105の排泄率よりやや高かった。

サルにおいてL-105は投与量の約50%が尿中に回収され, イヌとはほぼ同等であった。幼若イヌでは20および100 mg/kg 投与でそれぞれL-105の約45%および約30%が尿中に回収され, CMXの尿中排泄率約45%とはほぼ同等であった。また成犬におけるL-105の尿中排泄率

と大きな差は認められなかった。L-105の尿中排泄には種差がみられ, その排泄率はウサギ>サル≒イヌ≧幼若イヌ>ラットの順に高かったが, これらすべての動物種におけるL-105の尿中への排泄は, そのほとんどが投与6時間後までに認められ, 速やかであった。なおCEZについてもその排泄の大部分が投与6時間後までに認められた。

2) 点滴静脈内および筋肉内投与

イヌにL-105の20 mg/kgを点滴静脈内または筋肉内投与したときの24時間までの尿中排泄率をTable 4に示す。

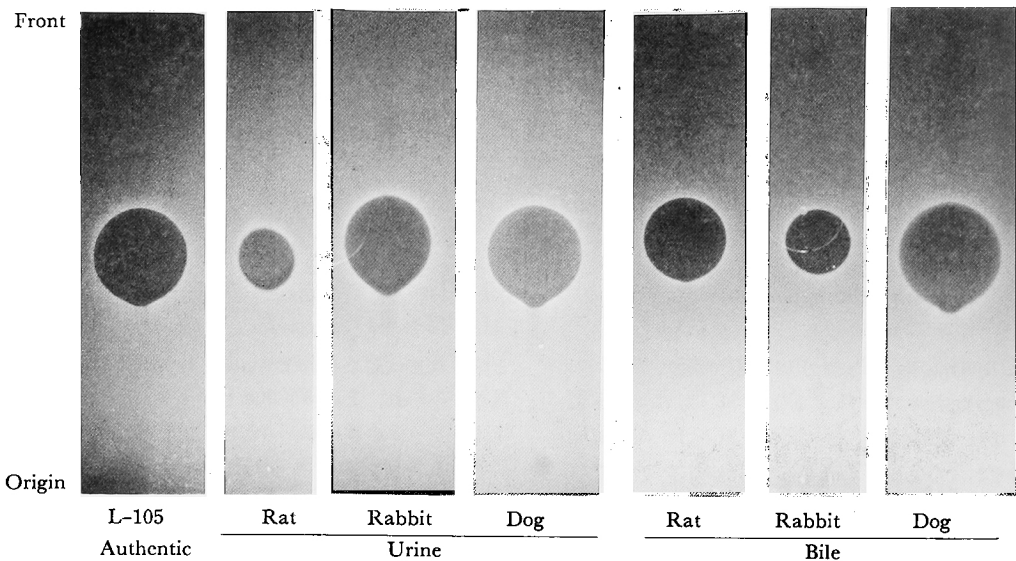
点滴投与では投与6時間後までに37.1%が排泄され, 24時間後では39.0%が尿中に認められた。筋肉内投与では, 投与6時間後までに46.2%が排泄され, 24時間後では47.5%が尿中に認められた。いずれの投与経路によっても, その尿中への排泄の大部分が投与6時間後までに

Table 5 Biliary excretion of L-105 intravenously administered to rats, rabbits, dogs and monkeys

Species	Drug	Dose (mg/kg)	n	Cumulative % of the dose excreted into bile		
				0~1 hr	0~2 hr	0~6 hr
Rat	L-105	20	4	60.6±3.24	67.7±2.29	70.7±1.57
		100		48.2±5.45	57.3±4.87	61.2±4.51
	CEZ	20	4	7.8±0.98	8.8±0.98	9.0±1.04
		100		22.2±0.80	24.4±1.21	24.8±1.31
Rabbit	L-105	20	4	2.7±0.59	2.9±0.61	3.0±0.61
	CEZ	20	4	0.9±0.30	1.1±0.33	1.1±0.34
Dog	L-105	20	4	7.4±2.28	15.6±1.16	21.2±1.03
		100		6.3±1.05	14.5±1.89	25.2±1.04
Monkey	L-105	20	2	20.8±7.92	27.7±8.49	30.3±9.50

Each value represents mean±SE

Fig. 10 TLC-bioautogram of the 0~6 hr urine and bile specimens obtained from rats, rabbits and dogs after intravenous administration of L-105 in a dose of 20 mg/kg



認められ、排泄は速やかであった。

4. 胆汁中排泄

ラット、ウサギ、イス、サルに L-105 を 20 および 100 mg/kg 静脈内投与したときの投与 6 時間後までの胆汁中排泄率を CEZ と比較し Table 5 に示す。

L-105 のラットにおける胆汁中排泄率は、20 mg/kg 投与で 70.7%、100 mg/kg 投与で 61.2% であったが、CEZ ではそれぞれ 9.0%、24.8% と L-105 に比較しき

わめて低かった。

L-105 については投与量間で大きな差は認められず、100 mg/kg 投与においてわずかに排泄率が低下していた。一方 CEZ では 100 mg/kg 投与は、20 mg/kg 投与に比べ約 15% の排泄率の増加がみられ、投与 6 時間後までに 20 mg/kg 投与時の約 2.5 倍に相当する量が胆汁中に回収された。

ウサギでは L-105 および CEZ とともに、ほとんど胆汁

Table 6 Protein binding rates of L-105, CEZ, CMX and CPZ with human and animal sera

Drug	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Binding rate (%)				
		Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Human
L-105	20	74.5	93.8	98.2	55.1	87.0
	100	62.7	89.3	96.6	53.1	85.7
CEZ	20	69.6	95.2	96.9	16.6	82.8
	100	66.1	93.4	95.4	26.3	87.8
CMX	20	70.3	91.7	95.9	27.4	79.8
	100	53.5	83.0	93.2	28.0	76.2
CPZ	20	70.2	80.4	93.6	64.9	93.3
	100	53.2	79.4	89.9	60.5	94.1

中へは排泄されず、それぞれ3.0%および1.1%であった。

L-105 のイヌにおける排泄率は20および100 mg/kg投与でそれぞれ21.2%および25.2%であり、ほぼ同等であった。

またサルでは約30%が胆汁中に回収された。L-105の胆汁中排泄には種差がみられ、その排泄率は、ラット>サル \geq イヌ \geq ウサギの順に高く、これらのすべての動物種における L-105 の胆汁中への排泄はそのほとんどが投与2時間後までに認められ、速やかであった。

5. L-105 の活性代謝物の検索

L-105 を投与したラット、ウサギおよびイヌの尿、胆汁試料についての TLC-バイオオートグラムを Fig. 10 に示す。

尿および胆汁の各試料により形成された阻止円は、L-105 標準品によって形成された Rf 値 0.55 の阻止円と同じ位置に1個認められただけであり、それ以外の阻止円は認められなかった。すなわち、尿および胆汁中に排泄された抗菌活性物質は、投与された L-105 の未変化体であることが確認され、それ以外の活性代謝物は検出されなかった。

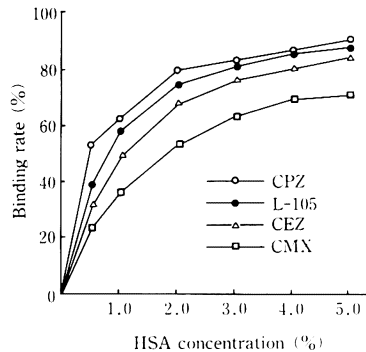
6. 血清蛋白結合

1) 各種動物の血清蛋白結合率

マウス、ラット、ウサギ、イヌおよびヒト(健康人)血清蛋白に対する L-105 の結合率を CEZ, CPZ, CMZ と比較し Table 6 に示す。

L-105 はウサギ、ラットでそれぞれ98.2および93.8%と高く、ついでヒトの87.0%、マウスの74.5%であり、イヌでは低く55.1%であった。この傾向は、CEZ および CMX においても認められ、もっとも結合率が高いウサギでそれぞれ96.9%、95.9%と L-105 の場合と同等であった。また CEZ および CMX のヒト血清

Fig. 11 Effect of albumin concentration on protein binding of L-105, CEZ, CMX and CPZ



蛋白に対する結合率は、それぞれ82.8%、79.8%であり、L-105 の場合とほぼ同等であった。

一方 CPZ の結合率は、ウサギおよびヒトでもっとも高く、次いでラット、マウス、イヌの順となり、もっとも低いイヌで64.9%であり、L-105 のイヌ血清蛋白結合率よりもやや高かった。

2) ヒト血清アルブミン濃度および薬剤濃度の影響

L-105 20 $\mu\text{g/ml}$ における蛋白結合率に及ぼすヒト血清アルブミン濃度の影響を CEZ, CMX および CPZ と比較し Fig. 11 に示す。L-105 および他の薬剤の結合率は、HSA 濃度の増加に伴い上昇し、アルブミン濃度4~5%ではほぼ平衡に達した。結合率はいずれのアルブミン濃度においても CPZ>L-105>CEZ>CMX の順であった。

4% HSA 溶液における各薬剤の結合率は、薬剤濃度の増加に伴い低下し、その低下傾向は各薬剤とも同様であった。結合率は、20~200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲で CPZ > L-105 > CEZ > CMX の順であった。

Table 7 Binding constant and maximum binding number for L-105, CEZ, CMX and CPZ

Drug	Binding constant (K)	Maximum binding number (n)
L-105	1.30×10^4	0.74
CEZ	1.72×10^4	0.56
CMX	0.97×10^4	0.51
CPZ	2.25×10^4	0.57

HSA concentration: 4 %

Method: Centrifugal ultrafiltration

3) 蛋白結合定数と最大結合量の測定

L-105 の蛋白結合定数は 1.30×10^4 であり、その親和性は CEZ よりも低く、CMX よりも高かった。また CPZ は検討した薬剤のうち、もっとも大きく 2.25×10^4 であった。最大結合量については L-105 が 0.74 と大きく、次いで CPZ および CEZ が同等でそれぞれ 0.57 および 0.56、また CMX が 0.51 であった (Table 7)。

4) ビルビンとの競合結合性

L-105 のビルビンとの競合結合性を酵素酸化法によりサリチル酸を陽性対照薬として CEZ, CMX および CPZ と比較検討し、Fig. 12 に示す。

サリチル酸および CPZ では、HSA からビルビンを遊離させる作用が明らかに認められたが、一方 L-105, CEZ および CMX ではビルビン遊離の傾向は若干認められるものの、その作用はサリチル酸、CPZ に比較し弱く、また本試験系において L-105 は CEZ とほぼ同様な傾向を示した。

7. HPLC 法によるラット生体試料中 L-105 の測定

Bioassay 法により測定したラット静脈内投与後の血清、臓器、尿および胆汁試料について HPLC 法により L-105 を測定し、両測定法の相関性を検討した。

その結果、各生体試料における相関係数および回帰直線式は以下のようになり、両測定法間に良好な相関性が認められた。

血清: $r=0.998$, $y=0.045x+2.42$

臓器: $r=0.987$, $y=0.907x+1.18$

尿: $r=0.967$, $y=1.080x+0.35$

胆汁: $r=0.976$, $y=1.132x-0.28$

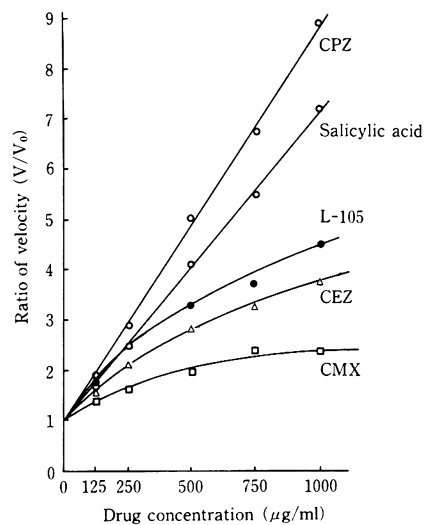
(r : 相関係数, y : HPLC assay 値,

x : Bioassay 値)

III. 考 察

L-105 の体内動態についての特徴を明らかにする目的で、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよび幼若イヌなどの各種実験動物を用い、CEZ, CMX, CPZ を対

Fig. 12 Competitive binding of bilirubin and antibiotics (L-105, CEZ, CMX, CPZ) to human serum albumin



照薬として比較検討した。

L-105 の血清 (血漿) 中濃度推移は、サルおよびウサギでもっとも高く、次いでラット、幼若イヌ、イヌ、マウスの順で低くなり、生物学的半減期 ($t_{1/2\beta}$) は、ラットがもっとも長く 80 分、次いでイヌ、ウサギ、サル、幼若イヌの順となり、もっとも短いマウスで 30 分であった。各動物種における L-105 の血清 (血漿) 中濃度より算出した血清 (血漿) 中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と動物の体表面積との相関を検討したところ、マウス、ラット、ウサギ、サルと体表面積が増加するに従って、AUC も増大したが、体表面積がもっとも大きいイヌの AUC は小さく、ラットおよびマウスの中間に位置するものと考えられた。

L-105 の $t_{1/2\beta}$ は、比較検討した他の薬剤に比し、マウス、ラットではもっとも長く、またウサギ、イヌではそれぞれ CMX および CPZ に次いで長かったことから、L-105 は作用の持続性に優れているものと推察される。

投与経路による血清中濃度の比較では、ラットにおいては経口投与した場合は、腸管から吸収されなかったが、筋肉内、腹腔内、皮下投与した場合、投与後速やかに高い血清中濃度が得られ、各投与部位からの吸収は、きわめて良好であることが判明した。またイヌの筋肉内投与においても、ラットと同様、吸収が速やかであることが認められた。

L-105 の主要組織への移行をラットを用いて検討したところ腎および肝で高く、次いで血清、肺、心、脾、脳

の順で分布していた。各組織および血清中濃度は、投与量の増加に伴った上昇が認められ、用量依存性が明らかとなった。また各組織の薬剤濃度は、血清中濃度と同様な推移を示し、さらにコンピューター解析により算出した分布容積が、他の対照薬に比較し大きいことから、組織移行は良好であると考えられた。

L-105 のラット肝における薬剤濃度は、他のセフェム系抗生物質、cefotetan (CTT)⁴⁾、CPZ⁵⁾ および ceftizoxime (CZX)⁶⁾ に比較し高濃度で推移し、また肝/腎濃度比率も他の抗生物質よりも高いことから、L-105 がラットにおいて肝排泄型であることが容易に推察された。すなわち L-105 のラット胆汁中排泄率が約 70% と高いことと一致している。

L-105 の尿中排泄率は、ラットで投与量の 10~20%、イヌ、サル、幼若イヌで 40~50%、ウサギで約 90% であり、実験動物のなかではウサギの排泄率ももっとも高く、種差が認められた。CEZ は、ラット、ウサギ、イヌで 60~80% の比較的高い尿中排泄率を示し、これまでの報告^{4,5)} とほぼ一致していた。L-105 の胆汁中排泄率はラットで投与量の 60~70%、イヌ、サルで 20~30%、ウサギで 3% であり、ウサギの排泄率ももっとも低く、種差が認められた。L-105 のヒトにおける尿・胆汁中への排泄率はそれぞれ約 60 および 40% とされており⁷⁾、イヌ、サルの尿・胆汁中への排泄パターンがヒトの排泄パターンと類似するものと考えられた。

尿と胆汁を合わせた L-105 の総回収率は、ウサギで 91%、またラット、イヌ、サルでは 90% にわずかに満たないものの、ラットにおける ¹⁴C-L-105 投与後の尿・胆汁中総回収率が約 95% であり⁸⁾、さらにイヌ、サルにおいても市販のセフェム系抗生物質、CTT⁴⁾、CPZ⁵⁾ と同等かそれ以上の回収率が得られており、他の抗生物質に比し低い回収率とは考えられなかった。

L-105 を投与した実験動物の尿・胆汁試料について TLC-バイオオートグラフィーにより抗菌活性代謝物の検索を行った。cephalothin (CET)⁹⁾、cefotaxime (CTX)¹⁰⁾ などでは、尿中あるいは胆汁中に抗菌活性を有した代謝物が検出されているが、L-105 を投与した実験動物の尿および胆汁中には L-105 以外、抗菌活性を有する物質は TLC-バイオオートグラム上認められなかった。

L-105 のヒトおよび各種動物の血清蛋白への結合率はマウス、ラット、ウサギ、イヌおよびヒトでそれぞれ 74.5, 93.8, 98.2, 55.1 および 87.0% となり、L-105 の蛋白結合率はウサギでもっとも高く、イヌで低く、CMX と類似したパターンを示した。また CEZ もウサギおよ

びラットで高く、イヌでは低かった。

L-105 のビリルビンとヒト血清アルブミンの結合に対する競合性は、陽性対照薬サリチル酸²⁾ およびセフェム系抗生物質 CPZ に比較し弱く、CEZ とほぼ同等と考えられ、さらに CEZ については臨床投与量でとくに問題とならないとされている¹¹⁾ ことから、L-105 についても臨床使用上蛋白結合型ビリルビンを遊離させる可能性は少ないものと推測される。

HPLC 法によりラットの生体試料中 L-105 濃度を測定し、bioassay 法との相関性を検討した結果、いずれの試料においても良好な相関性が認められ、L-105 の測定は HPLC 法、bioassay 法のいずれの方法でも正確に実施できることが確認された。

文 献

- 1) HIKIDA, M.; M. INOUE & S. MITSUHASHI: In vitro antibacterial activity of L-105, a new cephalosporin. 24th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, D.C., Abst 733, 1984
- 2) BRODERSEN, R.: Competitive binding of bilirubin and drugs to human serum albumin studied by enzymatic oxidation. *J. Clin. Invest.* 54: 1353~1364, 1974
- 3) 山岡 清, 谷川原裕介共著: マイコンによる薬物速度論入門. 南江堂, 1983
- 4) 小宮正行, 菊地康博, 矢野邦一郎, 立花章男: Cefotetan (YM 09330) の実験動物における吸収・分布・代謝・排泄. *Chemotherapy* 30(S-1): 106~118, 1982
- 5) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 滝 秀雄, 松原信之, 林 敏男, 松永清美, 高田理恵子: Cefoperazone (T-1551) の吸収・分布および排泄について. *Chemotherapy* 28(S-6): 163~172, 1980
- 6) 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): 111~118, 1980
- 7) NAKASHIMA, M.; M. MIZUMURA, H. HIRUMA & M. KITAMURA: Pharmacokinetics and safety of L-105 in healthy volunteers and experimental animals. 24th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, D.C., 1984
- 8) 山下憲昭, 水村光男, 井之川芳之, 武井啓司: ¹⁴C 標識 L-105 のラットにおける体内動態. *Chemotherapy*, 1985; in press.
- 9) LEE, C.C.; E.B. HERR & R.C. ANDERSON: Pharmacological and toxicological studies on cephalothin. *Clin. Med.* 70: 1123~1138, 1963
- 10) CHAMBERLAIN, J.; J.D. COOMBS, D. DELL, J.M. FROMSON, R.J. INGS, C.M. MACDONALD & J.

McEWEN: Metabolism of cefotaxime in animals and man. *J. Antimicrob. Chemotherapy* 6 (S-A): 69~78, 1980
11) 地蔵本博章, 岩田辰夫, 栗山 馨, 紺野昌俊, 藤井

良知, 生方公子, 齊藤洪太: 各種抗生物質の蛋白結合と新生児高ビリルビン血症との関係 第1報 円2色性測定による基礎的研究。 *Chemotherapy* 25(4): 639, 1977

PHARMACOKINETICS OF L-105 IN EXPERIMENTAL ANIMALS

YOSHIYUKI INOKAWA, NORIAKI YAMASHITA and HIROSHI TAKEI

Toxicology Laboratory, Lederle (Japan), Ltd.

HIDEO HIRUMA

Quality Control Laboratory, Lederle (Japan), Ltd.

The pharmacokinetic profile of L-105 was studied and compared with that of cefazolin (CEZ), cefmenoxime (CMX) and cefoperazone (CPZ) in mice, rats, rabbits, dogs, monkeys and infant dogs after single parenteral administration.

L-105 achieved high concentrations in serum and tissues after intravenous (i.v.) administration, and the concentrations in serum were proportional to doses.

The biological half-life values of L-105 after i.v. administration were found to be 30, 80, 58, 69, 52 and 44 min. in mice, rats, rabbits, dogs, monkeys and infant dogs, respectively.

The serum concentrations of L-105 after intramuscular, intraperitoneal and subcutaneous administration reached the peak at 5 to 30 min. and decreased at the rats similar to i.v. administration.

L-105 was rapidly distributed into various tissues and organs and the higher concentrations than the serum levels were observed in the liver and kidney of rats.

A species difference was found in the biliary and urinary excretion of L-105.

L-105 was excreted mainly into bile in rats, while it was excreted mainly into urine in rabbits, dogs and monkeys.

Active substance found in bile and urine was L-105 itself and none of other active substance was observed.

Serum protein binding of L-105 varied among species, ranged from 55 to 98%, which consistently similar to those of CEZ and CMX. The competitive binding of bilirubin and L-105 to human serum albumin (HSA) was assessed by the enzymatic oxidation method and L-105 had very weak activity to displace bilirubin bound to HSA compared to the activities of salicylate and CPZ.