

^{14}C -L-105 のラットにおける体内動態

山下憲昭・水村光男・井之川芳之・武井啓司

日本レダグリー株式会社薬理研究部

前田正敏

富山医科薬科大学放射性同位元素実験施設

ラットに L-105 の ^{14}C 標識体 (^{14}C -L-105) を単回あるいは10回反復静脈内投与し、体内動態について検討した。

1) 単回静脈内投与による最高血液中、血漿中濃度は 20 mg/kg および 100 mg/kg 投与とも投与5分後に得られ、以後漸減した。組織内濃度は雌雄共通組織において性別、投与量で分布パターンに大きな差は認められなかった。

2) 反復投与時の血液中濃度は初回投与30分後と最終投与30分後で同じであった。10回投与後の血液中濃度推移は単回投与と同様であった。

組織内濃度は5回および10回投与30分後で大きな差がなく、10回投与後の組織内濃度推移は腎でやや遅れる傾向にあったものの、単回投与時と同様速やかな低下を示した。

3) 単回投与後の放射能は尿中へ15~30%が排泄され、残りは胆汁を介して糞中へ排泄された。呼気中への排泄は認められず、尿、糞中排泄の合計は投与96時間後までに約97%に達した。反復投与時の尿、糞中排泄率は6回投与以降平衡に達し、排泄の遅延は認められなかった。

4) ^{14}C -L-105 の血球移行性はほとんど認められず、単回投与時の血漿蛋白結合率は88~96%であった。

5) 放射能の乳汁中への移行は少なく、乳汁中放射能濃度は最高でも 1.8 μg cq/ml と低かった。

L-105 は好気性、嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、かつ優れた抗菌力をもつ新規半合成セフェム系抗生物質であり、とくにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対しても強い抗菌作用を示すことが報告されている¹⁾。

今回、われわれは ^{14}C 標識 L-105 をラットに単回あるいは反復静脈内投与し、その体内動態に検討を加えたので報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 標識化合物および標準物質

L-105 の ^{14}C 標識体は第一化学薬品株式会社において合成された。構造を Fig. 1 に示す。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した放射化学的純度は 97.1% であり、その比放射能は 7.64 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ であった。非標識体は当社製薬製剤研究部において合成された Batch No. 333 のものを用いた。

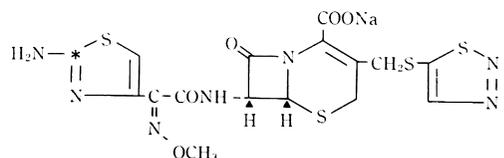
2. 投与量および投与方法

^{14}C -L-105 と非標識体をそれぞれ精秤して日局生理食

塩液に溶解し、フィルター (Millipore® 0.45 μm , Type HA) で濾過して投与液とした。投与量は 20 mg(力価)/kg あるいは 100 mg(力価)/kg とし、ラット尾静脈内に投与した。放射能投与量は単回投与実験では 30 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ 、反復投与実験では 10 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ 、全身オートラジオグラフィーでは 100 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ 、腸肝循環実験では 60 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ とした。

3. 実験動物

単回、反復投与実験には日本チャールス・リバー株式会社から購入した Crj: CD (SD) ラットを、全身オー

Fig. 1 Chemical structure of ^{14}C -L-105

* Labelled position

トラジオグラフィーには日本クレア株式会社から購入した Jcl:SD ラットを 8~9 週齢で用いた。全身オートラジオグラフィーにおける妊娠ラットは妊娠 17 日のものを用い、乳汁中移行実験では分娩後 2 週目のラットを用いた。

4. 単回投与実験

1) 血液、血漿中濃度

薬物を雄ラットに 20 および 100 mg/kg、雌ラットに 20 mg/kg の割合で単回静脈内投与し、投与 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 6, 24, 72 時間後に血液、血漿を採取した (1 群 4 匹)。血液は大腿動・静脈を切断してヘパリンナトリウム入りベノジェット試験管 (テルモ株式会社, VT-100 H) に採取し、一部は 3,000 rpm, 10 分間の遠心分離を行い血漿を得た。血液、血漿はそれぞれ 0.5 ml を放射能測定に用いた。

2) 組織内分布

血液、血漿中濃度測定において薬物投与 5, 30 分, 2, 6, 24, 72 時間後に採血し、放血死させたラットより脳、下垂体、眼、顎下腺、顎下リンパ節、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、腎、副腎、脾、睪丸、精囊、前立腺、卵巣、子宮、胃、十二指腸、小腸、大腸、筋、脂肪、皮膚、脊髄、膀胱を摘出した。摘出した組織は生理食塩液で洗浄後濾紙で水分をふき取り、一部ないしは全部を精秤し、風乾後燃焼法により放射能を測定した。

3) 呼気中排泄

薬物を雄ラット (1 群 4 匹) に 20 mg/kg の割合で単回静脈内投与後、呼気 ^{14}C 測定装置 (メタボリカ: 株式会社杉山元医理器) に収め、呼気中の CO_2 をモノエタノールアミンに吸収させた。装置内の空気流量は

300 ml/min とし、 CO_2 吸収剤としてモノエタノールアミンとメタノールを 3:2 (V/V) に混合したものを 200 ml に呼気中 CO_2 を 24 時間吸収させた。測定時間は、薬物投与後 0~24, 24~48, 48~72 時間までとし、 CO_2 吸収剤の放射能を測定した。

4) 尿、糞中排泄

薬物を雄ラット (1 群 4 匹) に 20 および 100 mg/kg の割合で単回静脈内投与後代謝ケージに収め、自然排泄された尿および糞を採取した。採取時間は尿では投与後 0~6, 6~24 時間、以後 24 時間ごとに 96 時間まで、糞では 24 時間ごとに 96 時間までとした。尿は水を加えて希釈し、糞は水を加えて均質化した後凍結乾燥し、乾燥後の全重量を測定後、その一部を秤取して放射能を測定した。投与 96 時間後にラットをエーテル麻酔死させてから屍体を凍結し、鋸で適切な大きさに切断後、1N 水酸化ナトリウム 400 ml およびトルエン 200 ml を加えて 72 時間還流して溶解し、屍体中の放射能を測定した。

5) 胆汁中排泄

総胆管にポリエチレンチューブを挿入した雄ラット (1 群 4 匹) に 20 および 100 mg/kg の割合で単回静脈内投与してボールマンケージに収め、投与後 0~0.5, 0.5~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~24 時間の胆汁、0~6, 6~24 時間の尿、糞を採取した。胆汁は水を加えて希釈し尿、糞とともに放射能を測定した。

6) 腸肝循環

4. 5) の方法に従って採取した投与後 3 時間までのラット胆汁を総胆管にポリエチレンチューブを挿入した雄ラット (1 群 4 匹) の十二指腸内に投与後、0~1, 1

Fig. 2 Blood concentration of ^{14}C -L-105 after single intravenous administration

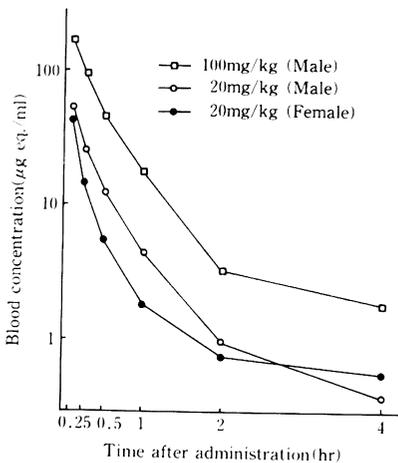
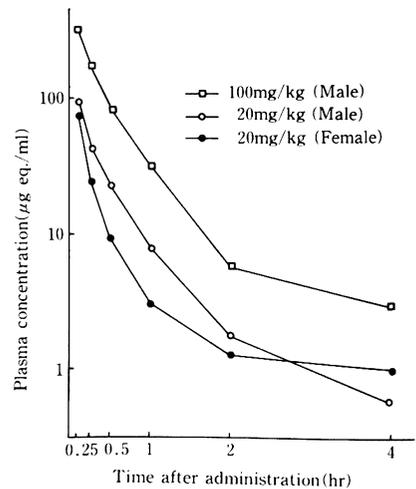


Fig. 3 Plasma concentration of ^{14}C -L-105 after single intravenous administration



~2, 2~4, 4~6, 6~24, 24~48 時間までの胆汁, 0~6, 6~24, 24~48時間までの尿, 0~6, 6~24, 24~48, 48~72時間までの糞を採取し, 放射能を測定した。

7) 乳汁中移行

薬物を分娩後2週目の雌ラット(1群4匹)に 100 mg/kg の割合で単回静脈内投与し, 1, 2, 4, 7, 24 時間後に乳汁と血液を採取して放射能を測定した。雌ラットは薬物投与5時間前にあらかじめ乳仔と離し, 乳汁採取1時間前に日局オキシトシン注射液(帝國臓器製薬株式会社)を 0.5 unit/kg の割合で腹腔内に投与した。採取は指先で乳腺を圧迫して行い, 50~100 μ l の乳汁を採取するとともに頸静脈採血により 100 μ l の血液を得た。

5. 反復投与実験

1) 血液中濃度

薬物を雄ラットに 20 mg/kg の割合で1日1回, 10日間におわって反復静脈内投与した。血液の採取はラットを2群(1群5匹)に分けて行い, 群1は毎回投与30分後, 群2は10回投与5, 15, 30分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 24, 48, 72時間後に 100 μ l を頸静脈より採取し放射能を測定した。

2) 組織内分布

薬物を雄ラットに 20 mg/kg の割合で1日1回投与し, 5回投与30分後, 10回投与30分, 2, 24, 72時間, 1, 2週間後に各組織を採取した(1群4匹)。採取および

Table 1 Distribution of radioactivity in tissues of male rats after a single intravenous administration of 20 mg/kg of 14 C-L-105

Tissue	Concentration (μ g equivalent of L-105/g or ml)					
	Time after administration					
	5 min	30 min	2 hr	6 hr	24 hr	72 hr
Plasma	94.56 \pm 1.79	22.73 \pm 1.43	1.70 \pm 0.36	0.44 \pm 0.01	0.20 \pm 0.00	0.07 \pm 0.01
Whole blood	52.91 \pm 1.91	12.58 \pm 0.74	0.98 \pm 0.21	0.28 \pm 0.00	0.14 \pm 0.00	0.06 \pm 0.00
Brain	0.95 \pm 0.01	0.24 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Hypophysis	15.85 \pm 0.83	3.79 \pm 0.34	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Eye ball	4.49 \pm 0.06	1.67 \pm 0.13	0.18 \pm 0.04	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Submaxillary gland	12.24 \pm 0.68	3.22 \pm 0.33	0.23 \pm 0.05	0.08 \pm 0.00	0.06 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Submaxillary lymph nodes	14.66 \pm 0.80	4.81 \pm 0.51	0.25 \pm 0.10	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Thyroid	13.65 \pm 0.94	2.76 \pm 0.93	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Thymus	6.59 \pm 0.27	1.66 \pm 0.19	0.17 \pm 0.02	0.08 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01
Heart	14.15 \pm 0.59	3.39 \pm 0.21	0.28 \pm 0.05	0.08 \pm 0.00	0.05 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Lung	17.85 \pm 1.43	4.81 \pm 0.54	0.55 \pm 0.09	0.24 \pm 0.04	0.13 \pm 0.01	0.09 \pm 0.02
Liver	92.21 \pm 6.36	19.67 \pm 0.35	1.46 \pm 0.29	0.29 \pm 0.01	0.16 \pm 0.01	0.08 \pm 0.01
Kidney	111.22 \pm 7.16	14.22 \pm 0.58	2.25 \pm 0.24	1.43 \pm 0.05	1.08 \pm 0.06	0.66 \pm 0.02
Adrenal	9.17 \pm 0.81	2.67 \pm 0.26	0.17 \pm 0.10	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Spleen	7.10 \pm 0.33	1.88 \pm 0.18	0.18 \pm 0.02	0.07 \pm 0.00	0.03 \pm 0.01	0.00 \pm 0.00
Pancreas	9.13 \pm 0.26	2.90 \pm 0.28	0.26 \pm 0.04	0.08 \pm 0.00	0.02 \pm 0.01	0.00 \pm 0.00
Testis	3.43 \pm 0.29	2.79 \pm 0.09	0.72 \pm 0.12	0.08 \pm 0.00	0.04 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Seminal vesicle	5.73 \pm 0.19	1.77 \pm 0.21	1.16 \pm 0.03	0.06 \pm 0.00	0.01 \pm 0.01	0.00 \pm 0.00
Prostate	11.60 \pm 1.58	2.60 \pm 0.25	0.25 \pm 0.08	0.17 \pm 0.06	0.05 \pm 0.01	0.00 \pm 0.00
Stomach	9.56 \pm 0.13	2.08 \pm 0.15	1.11 \pm 0.43	0.12 \pm 0.02	0.17 \pm 0.06	0.00 \pm 0.00
Duodenum	130.94 \pm 9.29	42.09 \pm 8.07	1.81 \pm 0.64	0.23 \pm 0.03	0.15 \pm 0.07	0.00 \pm 0.00
Small intestine	5.07 \pm 0.78	0.75 \pm 0.16	25.50 \pm 8.48	4.28 \pm 2.81	0.49 \pm 0.16	0.00 \pm 0.00
Large intestine	7.76 \pm 0.65	1.48 \pm 0.20	0.78 \pm 0.33	17.15 \pm 9.55	0.66 \pm 0.21	0.02 \pm 0.01
Muscle	6.81 \pm 0.62	1.45 \pm 0.20	0.14 \pm 0.04	0.05 \pm 0.00	0.01 \pm 0.01	0.00 \pm 0.00
Fat	3.51 \pm 0.19	1.35 \pm 0.33	0.09 \pm 0.05	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Skin	15.80 \pm 0.57	4.79 \pm 0.67	0.43 \pm 0.09	0.18 \pm 0.01	0.12 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01
Spinal cord	1.17 \pm 0.09	0.33 \pm 0.02	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Bladder	28.25 \pm 6.93	5.49 \pm 0.65	0.52 \pm 0.13	0.04 \pm 0.04	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00

Data are expressed as the mean values \pm S.E. for four animals.

び放射能測定は4. - 1), 2) に準じて行い, 血液, 血漿, 脳, 下垂体, 眼, 顎下腺, 顎下リンパ節, 甲状腺, 胸腺, 心, 肺, 肝, 腎, 副腎, 脾, 膵, 睪丸, 精囊, 前立腺, 胃, 十二指腸, 小腸, 大腸, 筋, 脂肪, 皮膚, 脊髄, 膀胱を採取し, 放射能を測定した。

3) 尿, 糞中排泄

雄ラット (1群4匹) を代謝ケージに収め, 尿の採取は9回投与までは毎回投与後24時間ごとに行い, 10回投与終了後0~6, 6~24時間, 以後24時間ごと, 144時間後まで, 糞の採取は9回投与までは毎回投与後24時間ごとに行い, 10回投与終了24時間後, 以後24時間ごとに行い, 10回投与終了144時間後の屍体は

4. - 4) に準じて溶解し, 尿, 糞とともに放射能を測定した。

6. 全身オートラジオグラフィ

単回投与5, 30分, 2, 6, 24時間後の雄ラットおよび30分, 6, 24時間後の妊娠ラットをドライアイス・ヘキサン混合液中に凍結し, 常法により切片を作成し, X線フィルム (コダック SB-5) を用いてオートラジオグラムを作成した。

7. 放射能測定法

放射能測定は液体シンチレーションカウンター (Packard, Tri-Carb Model 3390) で5分間行い, 外部標準線源法によりクエンチング補正を行った。血漿,

Table 2 Distribution of radioactivity in tissues of male rats after a single administration of 100 mg/kg of ¹⁴C-L-105

Tissue	Concentration (μ g equivalent of L-105/g or ml)					
	Time after administration					
	5 min	30 min	2 hr	6 hr	24 hr	72 hr
Plasma	332.27 \pm 6.84	85.85 \pm 7.35	5.65 \pm 0.58	2.25 \pm 0.04	0.89 \pm 0.04	0.30 \pm 0.01
Whole blood	171.38 \pm 5.54	45.86 \pm 3.46	3.31 \pm 0.31	1.37 \pm 0.03	0.63 \pm 0.03	0.30 \pm 0.01
Brain	3.56 \pm 0.20	1.03 \pm 0.08	0.12 \pm 0.04	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Hypophysis	56.25 \pm 3.07	14.58 \pm 2.08	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Eye ball	25.34 \pm 2.04	5.96 \pm 0.75	0.66 \pm 0.08	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Submaxillary gland	51.38 \pm 1.16	11.40 \pm 1.41	0.91 \pm 0.09	0.40 \pm 0.02	0.21 \pm 0.02	0.00 \pm 0.00
Submaxillary lymph nodes	59.89 \pm 4.23	13.84 \pm 1.40	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Thyroid	66.71 \pm 5.01	13.57 \pm 1.78	2.12 \pm 2.12	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Thymus	27.68 \pm 2.18	5.52 \pm 0.56	1.05 \pm 0.22	0.40 \pm 0.02	0.09 \pm 0.05	0.07 \pm 0.04
Heart	51.80 \pm 1.27	12.13 \pm 1.44	1.40 \pm 0.33	0.45 \pm 0.02	0.31 \pm 0.03	0.32 \pm 0.04
Lung	83.70 \pm 0.94	18.62 \pm 1.11	2.52 \pm 0.28	1.17 \pm 0.09	0.51 \pm 0.04	0.57 \pm 0.19
Liver	515.94 \pm 172.47	79.56 \pm 2.38	5.96 \pm 1.11	1.37 \pm 0.06	0.69 \pm 0.03	0.43 \pm 0.05
Kidney	665.83 \pm 163.86	59.42 \pm 11.05	8.97 \pm 1.25	6.89 \pm 0.35	4.49 \pm 0.10	3.09 \pm 0.22
Adrenal	46.56 \pm 1.60	9.72 \pm 0.89	0.42 \pm 0.42	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Spleen	34.28 \pm 1.05	7.07 \pm 0.50	0.76 \pm 0.06	0.39 \pm 0.02	0.23 \pm 0.01	0.11 \pm 0.04
Pancreas	61.90 \pm 4.54	10.45 \pm 0.64	1.13 \pm 0.14	0.37 \pm 0.01	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Testis	24.18 \pm 1.42	13.84 \pm 1.61	2.06 \pm 0.18	0.38 \pm 0.03	0.12 \pm 0.04	0.00 \pm 0.00
Seminal vesicle	26.54 \pm 1.56	6.08 \pm 0.70	0.70 \pm 0.11	0.23 \pm 0.02	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Prostate	49.55 \pm 3.86	10.83 \pm 0.26	1.55 \pm 0.54	0.45 \pm 0.10	0.31 \pm 0.12	0.00 \pm 0.00
Stomach	61.29 \pm 0.93	8.86 \pm 2.59	8.50 \pm 4.24	0.99 \pm 0.10	0.61 \pm 0.06	0.49 \pm 0.06
Duodenum	527.72 \pm 58.30	212.10 \pm 53.77	12.77 \pm 3.50	1.63 \pm 0.64	0.23 \pm 0.09	0.00 \pm 0.00
Small intestine	41.90 \pm 1.12	9.42 \pm 0.91	53.05 \pm 44.26	20.68 \pm 5.74	1.66 \pm 1.16	0.00 \pm 0.00
Large intestine	27.42 \pm 0.85	7.56 \pm 1.00	124.31 \pm 82.93	29.21 \pm 13.86	1.07 \pm 0.11	0.14 \pm 0.05
Muscle	30.34 \pm 3.62	5.46 \pm 0.32	0.54 \pm 0.04	0.15 \pm 0.05	0.04 \pm 0.04	0.00 \pm 0.00
Fat	19.50 \pm 2.68	4.19 \pm 0.55	0.00 \pm 0.00	0.33 \pm 0.33	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Skin	93.60 \pm 4.00	18.54 \pm 1.23	1.55 \pm 0.22	1.38 \pm 0.28	0.48 \pm 0.02	0.42 \pm 0.02
Spinal cord	4.88 \pm 0.48	1.36 \pm 0.30	0.50 \pm 0.34	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Bladder	334.15 \pm 58.63	27.04 \pm 2.20	6.95 \pm 5.12	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00

Data are expressed as the mean values \pm S.E. for four animals.

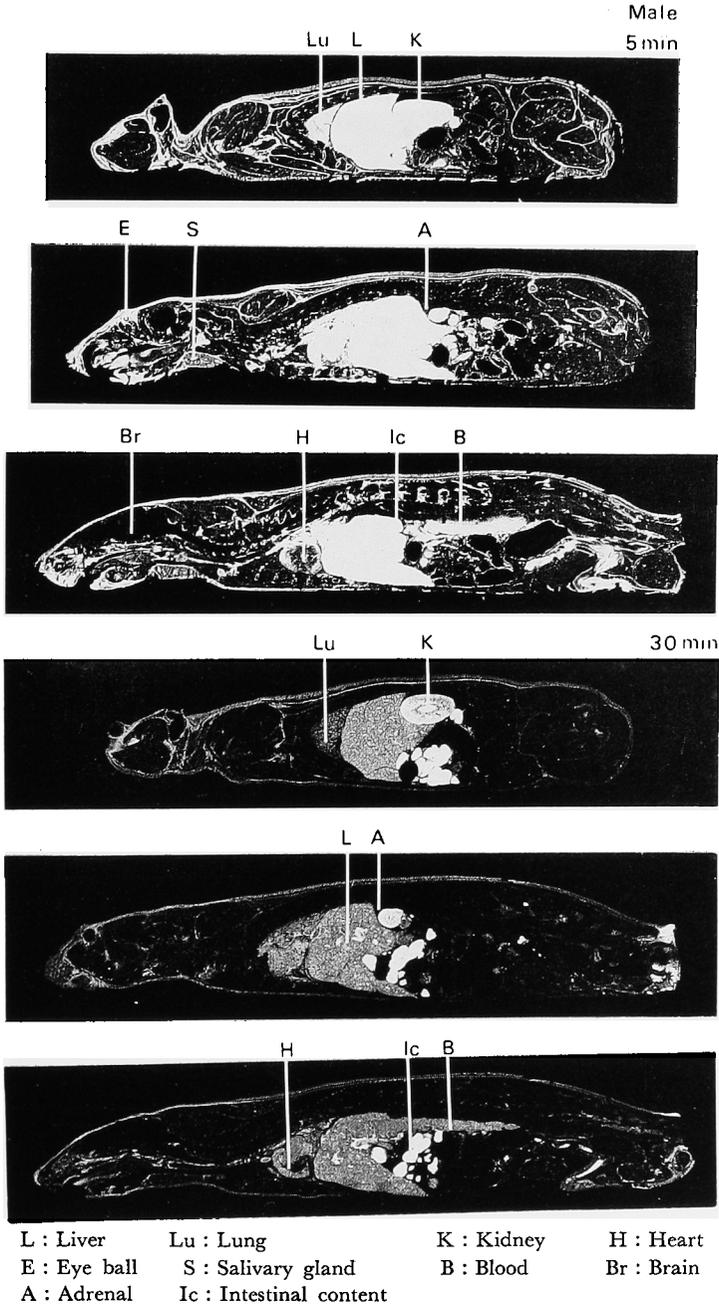
尿, 胆汁および他の水溶液には tT-21 シンチレーター, 呼気の測定には Dimilum® (Packard) を用いた。濾紙に吸収させた血液, 乳汁および組織, 糞は自動試料燃焼装置 (Packard Model 306) で燃焼処理し, CO₂ 吸収剤として Carbo-Sorb® (Packard), シンチレーターとし

て Permafluor® (Packard) を用いた。なお, 放射能濃度は L-105 濃度に換算した。

8. 血漿蛋白結合率

4. -1) において投与15分後および1時間後に得られた血漿 2 ml を血漿分離後直ちにセントリフロー® CF 25

Fig. 4 Autoradiogram showing the distribution of radioactivity in male rat at 5 minutes and 30 minutes after intravenous administration of ¹⁴C-L-105 (100 mg/kg)



(アミコン)に入れ、室温にて 3,000 rpm 20分間遠心して濾液を得た。血漿および濾液の放射能を測定し、次式より結合率を求めた。

$$\text{血漿蛋白結合率} = \left(1 - \frac{\text{濾液中放射能濃度}}{\text{血漿中放射能濃度}}\right) \times 100(\%)$$

Ⅱ. 結 果

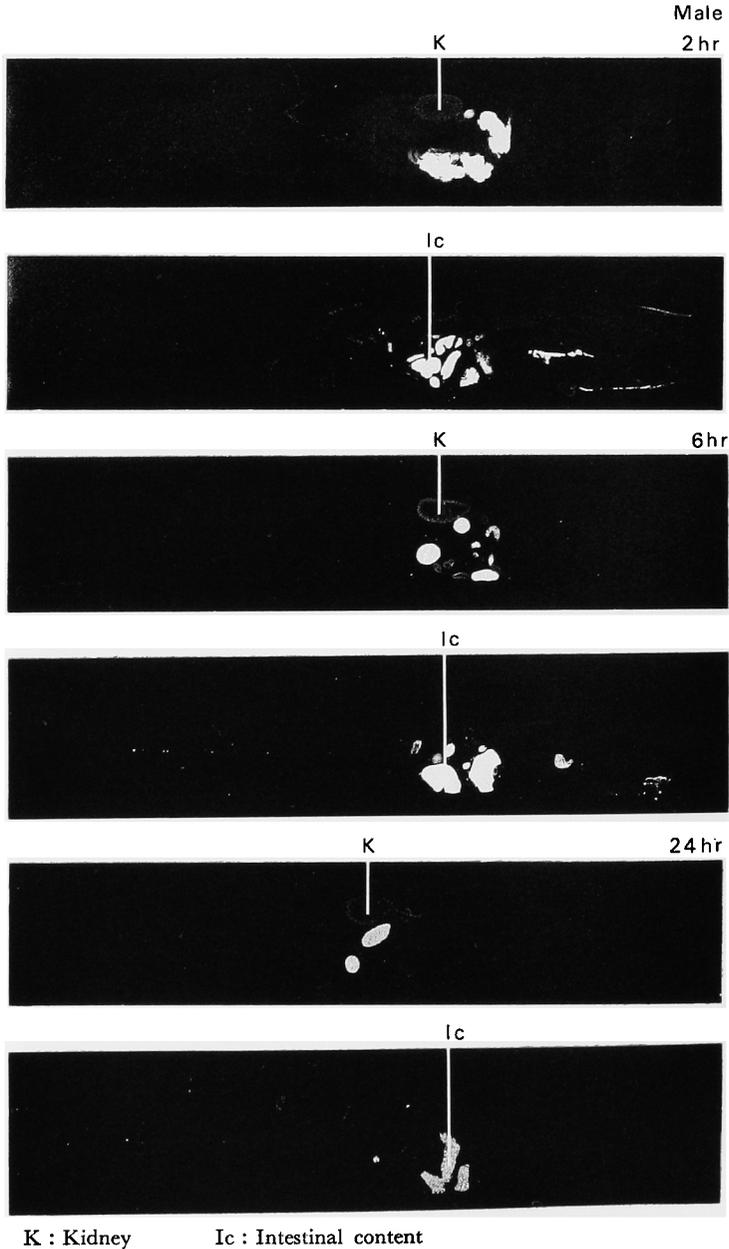
1. 単回投与実験

1) 血液、血漿中濃度

血液中の L-105 濃度推移を Fig.2 に、血漿中の濃度推移を Fig.3 に示す。

雄ラット 20 mg/kg 投与では投与 5 分後で血液中濃度

Fig. 5 Autoradiogram showing the distribution of radioactivity in male rat at 2, 6, and 24 hours after intravenous administration of ^{14}C -L-105 (100 mg/kg)



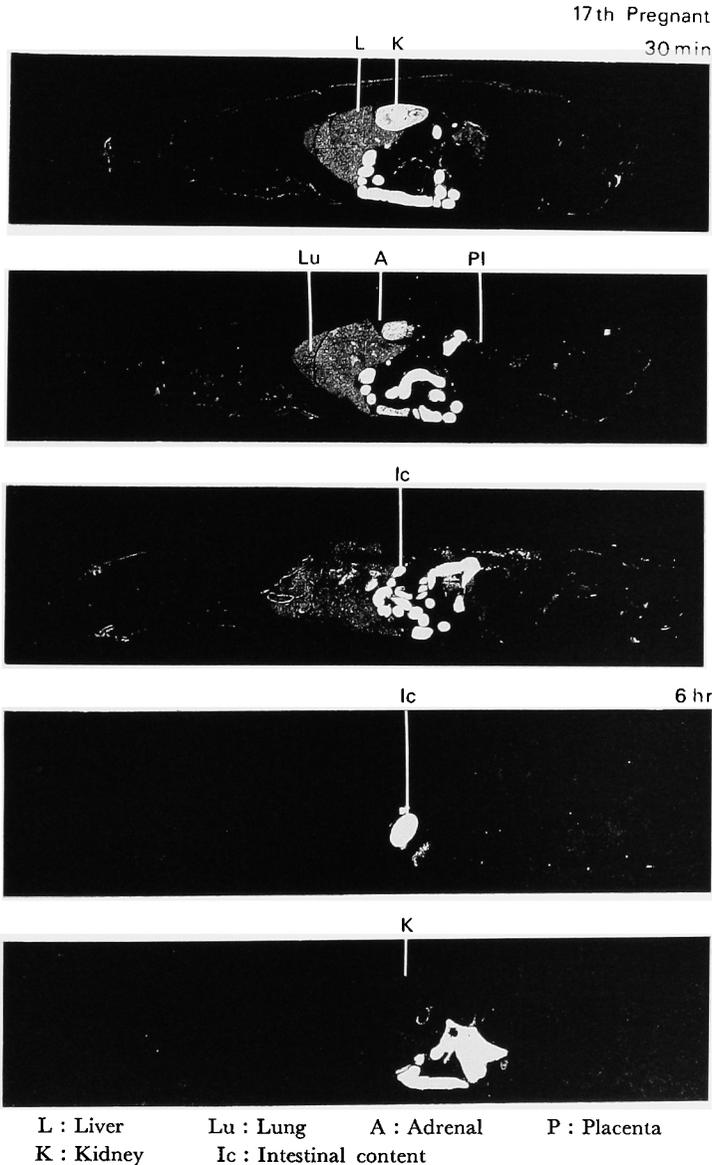
52.9 $\mu\text{g/ml}$, 血漿中濃度 94.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し, その後は時間の経過とともに漸減した。雌ラット 20 mg/kg 投与では投与 5 分後で血液中濃度 42.9 $\mu\text{g/ml}$, 血漿中濃度 76.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 血液, 血漿中濃度ともに雄ラットよりやや低かった。雄ラット 100 mg/kg 投与では 5 分後で血液中濃度 171 $\mu\text{g/ml}$, 血漿中濃度 332 $\mu\text{g/ml}$ を示し, その後は時間の経過とともに漸減した。

いずれの場合も投与 5 分後における血液中濃度と血漿中濃度の比はほぼ 1 対 2 であった。

2) 組織内分布, 全身オートラジオグラフィ

雄ラットへの 20 mg/kg 投与では投与 5 分後で十二指腸の濃度 (130.94 $\mu\text{g/g}$) がもっとも高く, 次いで腎, 血漿, 肝がほぼ同様な濃度 (100 $\mu\text{g/g}$ or ml 前後) を示した。以下, 血液 (52.91 $\mu\text{g/ml}$), 膀胱 (28.25 $\mu\text{g/g}$) に続き, 肺, 下垂体, 皮膚, 顎下リンパ節, 心, 甲状腺, 顎下腺, 前立腺の順に高く, 他はいずれも 10 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。十二指腸, 小腸, 大腸を除く他の組織の濃度は投与 30 分後で速やかに低下し, 以後, 血液, 血漿

Fig. 6 Autoradiogram showing the distribution of radioactivity in pregnant rat at 30 minutes and 6 hours after intravenous administration of ^{14}C -L-105 (100 mg/kg)



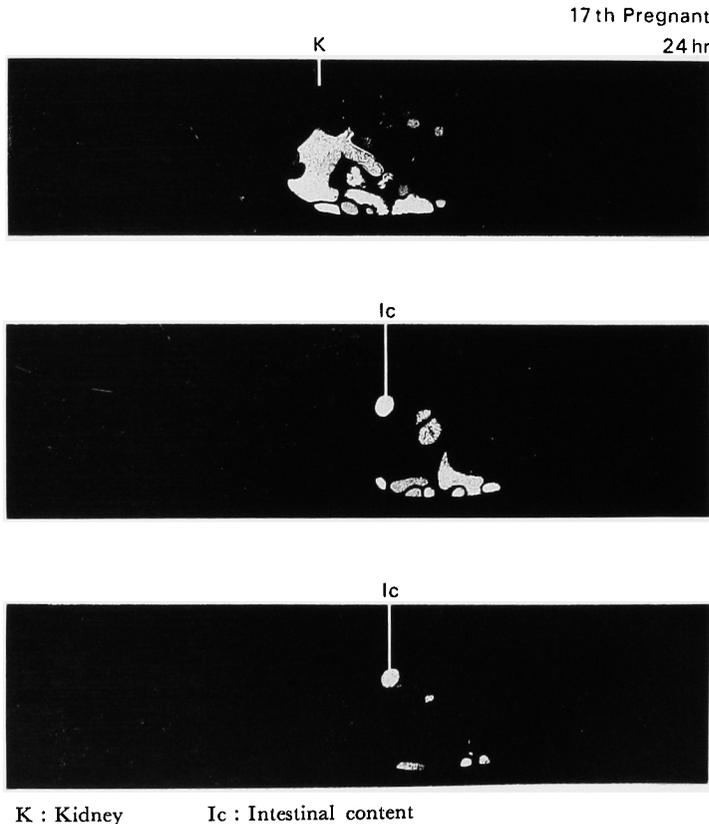
と同様の濃度推移を示した。十二指腸, 小腸, 大腸ではそれぞれ投与5分, 2時間, 6時間後に最高濃度を示した (Table 1)。

雄ラットへの 100 mg/kg 投与では投与5分後で腎の濃度 (665.83 $\mu\text{g/g}$) がもっとも高く, 次いで十二指腸 (527.72 $\mu\text{g/g}$), 肝 (515.94 $\mu\text{g/g}$), 膀胱 (334.15 $\mu\text{g/g}$), 血漿 (332.27 $\mu\text{g/ml}$), 血液 (171.38 $\mu\text{g/ml}$) の順に高く, 他はいずれも 100 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。各組織の濃度推移も 20 mg/kg 投与と同じく, 十二指腸, 小腸, 大腸を除き, 血液, 血漿と同様の濃度推移を示した (Table 2)。全身オートラジオグラムもこの結果をよく反映しており, 投与5分後では放射能はほぼ全身に分布し, すでに腸内容物の一部に顕著な放射能が認められた。腎については皮質よりも髄質に比較的高い放射能分布がみられた。投与30分後における放射能分布は全体的に減少し, 腸内容物を除けば24時間後までに放射能はほとんど消失して腎皮質に痕跡程度認められるだけであった (Fig. 4, 5)。

雌ラットへの 20 mg/kg 投与では投与5分後における卵巣および子宮の濃度がそれぞれ 17.24 $\mu\text{g/g}$ および 21.93 $\mu\text{g/g}$ であった。また腎の濃度がもっとも高く, 雄の2倍の濃度を示し, 膀胱も雄の2倍であったが, 血液, 血漿は雄よりも約10%ほど低い濃度を示した。他の組織内濃度は雄の場合と同様であり, 濃度推移も同様であった (Table 3)。

妊娠17日目のラットに 100 mg/kg の割合で投与したさいの全身オートラジオグラムもほぼ同様の傾向を示し, 投与30分後では腸内容物に高い放射能分布がみられ, 次いで腎, 肝に放射能が認められた。胎盤では血液中濃度よりやや低い程度の放射能分布を示したが, 胎仔への放射能の取り込みは認められなかった。6時間後では腸内容物に高い放射能分布がみられ, 腎皮質, 胎盤, 肝の順で低い放射能が, また, 羊膜あるいは尿膜にごくわずかの放射能が認められた。24時間後においては腸内容物に強い放射能が認められたが, その他では腎にわずかに残存するのみで, 卵巣, 胎仔, 母体血液については

Fig. 7 Autoradiogram showing the distribution of radioactivity in pregnant rat at 24 hours after intravenous administration of ^{14}C -L-105 (100 mg/kg)



放射能分布は認められなかった (Fig. 6, 7)。

3) 呼気, 尿, 糞, 胆汁中排泄および腸肝循環

呼気 CO₂ 測定装置を用い, 投与72時間後までの呼気中排泄率を測定した結果, 呼気中に全く放射能は検出されなかった。

¹⁴C-L-105 を雄ラットに単回静脈内投与した場合の尿, 糞, 胆汁中排泄率を Fig. 8, 9 に示す。

投与96時間後までの尿中排泄率は 20 mg/kg 投与では 15.4%, 100 mg/kg 投与では 28.1%, 糞中排泄率は 20 mg/kg 投与では 81.4%, 100 mg/kg 投与では 69.5% であった。20 および 100 mg/kg 投与ともに, 放射能の大半が投与24時間後までに尿, 糞中に排泄された。投与96時間後までの尿, 糞中総排泄率は 20 mg/kg 投与で投与

量の96.8%, 100 mg/kg 投与で投与量の97.6%であり, 屍体中残存率は 20 mg/kg 投与で投与量の0.2%, 100 mg/kg 投与で投与量の0.1%であった。

投与24時間後までの胆汁中排泄率は 20 mg/kg 投与では 80.5%, 100 mg/kg 投与では 73.8% であり, 20 および 100 mg/kg 投与ともに投与30分後までに投与量の約50%が胆汁中に排泄された。胆管カニューレションラットにおける糞中への排泄はほとんどなく, 投与24時間後までに尿中への排泄が 20 mg/kg 投与で 14.0%, 100 mg/kg 投与で 21.8% の割合であった。投与24時間後までの胆汁, 尿および糞中総排泄率は 20 mg/kg 投与で投与量の94.6%, 100 mg/kg 投与で投与量の95.8%であった。

腸肝循環を検討した結果の胆汁, 尿, 糞中濃度を

Table 3 Distribution of radioactivity in tissues of female rats after a single intravenous administration of 20 mg/kg of ¹⁴C-L-105

Tissue	Concentration (μ g equivalent of L-105/g or ml)					
	Time after administration					
	5 min	30 min	2 hr	6 hr	24 hr	72 hr
Plasma	76.74 \pm 2.95	9.66 \pm 0.49	1.25 \pm 0.05	0.74 \pm 0.01	0.33 \pm 0.02	0.16 \pm 0.01
Whole blood	42.90 \pm 2.34	5.65 \pm 0.39	0.74 \pm 0.02	0.48 \pm 0.01	0.21 \pm 0.01	0.12 \pm 0.00
Brain	0.99 \pm 0.09	0.14 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Hypophysis	12.25 \pm 0.83	1.75 \pm 0.11	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Eye ball	3.26 \pm 0.16	0.81 \pm 0.05	0.10 \pm 0.01	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Submaxillary gland	9.80 \pm 0.36	1.41 \pm 0.05	0.20 \pm 0.01	0.13 \pm 0.01	0.08 \pm 0.00	0.05 \pm 0.00
Submaxillary lymph nodes	11.73 \pm 0.60	1.79 \pm 0.15	0.16 \pm 0.10	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Thyroid	11.41 \pm 0.13	0.80 \pm 0.48	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Thymus	4.93 \pm 0.25	0.75 \pm 0.06	0.22 \pm 0.01	0.16 \pm 0.00	0.11 \pm 0.01	0.06 \pm 0.00
Heart	10.70 \pm 0.74	1.31 \pm 1.10	0.24 \pm 0.01	0.14 \pm 0.01	0.09 \pm 0.01	0.07 \pm 0.00
Lung	16.07 \pm 0.14	2.49 \pm 0.25	0.57 \pm 0.02	0.33 \pm 0.01	0.23 \pm 0.02	0.19 \pm 0.03
Liver	91.17 \pm 5.24	9.61 \pm 0.37	0.74 \pm 0.03	0.32 \pm 0.01	0.22 \pm 0.01	0.19 \pm 0.03
Kidney	233.18 \pm 25.39	15.17 \pm 1.13	3.19 \pm 0.29	1.86 \pm 0.05	1.65 \pm 1.10	1.18 \pm 0.03
Adrenal	8.46 \pm 0.65	1.24 \pm 0.13	0.08 \pm 0.08	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Spleen	6.16 \pm 0.19	0.89 \pm 0.10	0.18 \pm 0.01	0.10 \pm 0.00	0.08 \pm 0.00	0.06 \pm 0.00
Pancreas	6.00 \pm 0.40	1.21 \pm 0.11	0.21 \pm 0.02	0.10 \pm 0.01	0.06 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01
Ovarium	17.24 \pm 0.91	2.97 \pm 0.24	0.41 \pm 0.02	0.23 \pm 0.01	0.10 \pm 0.03	0.00 \pm 0.00
Uterus	21.93 \pm 2.11	3.49 \pm 0.45	0.36 \pm 0.05	0.17 \pm 0.01	0.13 \pm 0.01	0.10 \pm 0.01
Stomach	7.76 \pm 0.71	1.33 \pm 0.21	1.02 \pm 0.41	0.13 \pm 0.01	0.09 \pm 0.01	0.00 \pm 0.00
Duodenum	153.31 \pm 12.72	36.72 \pm 0.96	2.90 \pm 1.35	0.23 \pm 0.04	0.13 \pm 0.07	0.01 \pm 0.01
Small intestine	3.72 \pm 0.67	0.97 \pm 0.22	132.59 \pm 86.26	1.10 \pm 0.48	0.30 \pm 0.08	0.02 \pm 0.01
Large intestine	9.02 \pm 0.56	3.39 \pm 1.03	0.76 \pm 0.47	2.46 \pm 1.72	0.39 \pm 0.08	0.07 \pm 0.00
Muscle	4.87 \pm 0.37	0.75 \pm 0.11	0.15 \pm 0.04	0.06 \pm 0.00	0.05 \pm 0.00	0.03 \pm 0.00
Fat	4.04 \pm 0.49	0.77 \pm 0.15	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Skin	12.77 \pm 0.43	2.53 \pm 0.19	0.61 \pm 0.28	0.25 \pm 0.03	0.15 \pm 0.01	0.10 \pm 0.00
Spinal cord	1.09 \pm 0.09	0.16 \pm 0.01	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Bladder	66.67 \pm 36.86	7.11 \pm 1.29	0.85 \pm 0.15	0.10 \pm 0.06	0.04 \pm 0.04	0.00 \pm 0.00

Data are expressed as the mean values \pm S.E. for four animals.

Fig. 8 Urinary and fecal excretion of ¹⁴C-L-105 after single intravenous administration

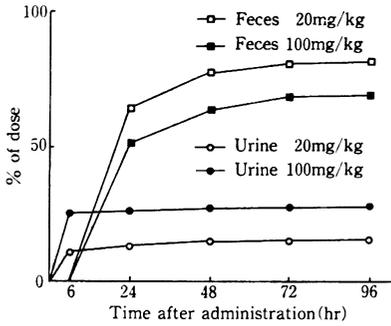


Fig. 9 Biliary excretion of ¹⁴C-L-105 after single intravenous administration

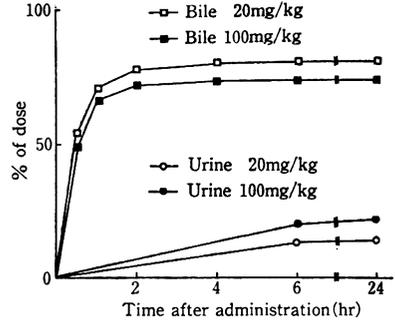


Table 4 Excretion of radioactivity in male rat bile, urine, feces after intraduodenal injection of biliary excretes obtained from other male rats to which ¹⁴C-L-105 was intravenously administered

Collection period (hr)	Bile (% of dose)	Collection period (hr)	Urine (% of dose)	Feces (% of dose)
0 ~ 1	0.50 ± 0.149	0 ~ 6	0.63 ± 0.206	13.1 ± 13.0
1 ~ 2	1.05 ± 0.247	6 ~ 24	2.71 ± 0.519	41.8 ± 10.1
2 ~ 4	1.82 ± 0.346	24 ~ 48	3.42 ± 1.29	19.5 ± 8.36
4 ~ 6	0.78 ± 0.086	48 ~ 72	N.M.	3.69 ± 3.11
6 ~ 24	0.88 ± 0.264			
24 ~ 48	0.55 ± 0.307			
Total	5.57 ± 0.610	Total	6.77 ± 1.89	78.1 ± 4.37

Data are expressed as the mean values ± S.E. for four animals.
N.M.: not measured

Table 5 Concentration of radioactivity in milk and maternal blood after intravenous administration of ¹⁴C-L-105 to mother rats at 2 weeks after delivery (dose: 100 mg/kg)

Sample	Concentration of radioactivity (μg eq./ml)				
	Time after administration (hr)				
	1	2	4	7	24
Milk	1.25 ± 0.13	1.74 ± 0.15	1.38 ± 0.15	1.80 ± 0.11	1.31 ± 0.16
Blood	4.56 ± 0.23	1.87 ± 0.13	1.43 ± 0.10	1.35 ± 0.01	0.64 ± 0.02

Data are expressed as the mean values ± S.E. for four animals.

Table 4 に示す。投与48時間後までの腸肝循環における L-105 の再吸収率は投与量の約12.4%であり、5.6%が胆汁中に、6.8%が尿中に排泄された。

4) 乳汁中移行

乳汁中濃度は投与7時間後に最高濃度を示したが、1.80 μg eq./ml と低く、また濃度推移もゆるやかで、投与2時間後以降は血液中濃度推移と類似していた (Table 5)。

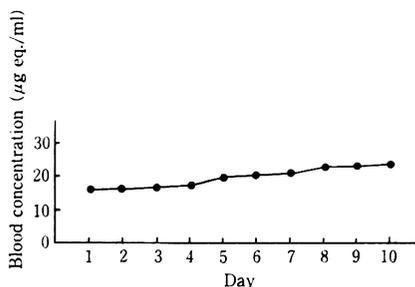
5) 血漿蛋白結合率

¹⁴C-L-105 のラット血漿蛋白結合率を Table 6 に示す。20 mg/kg 投与の場合、投与15分後の蛋白結合率は95.7% (血漿中濃度 43.3 μg/ml)、投与1時間後では96.5% (血漿中濃度 7.9 μg/ml) であった。100 mg/kg 投与の場合、投与15分後で87.9% (血漿中濃度 178 μg/ml)、投与1時間後で95.9% (血漿中濃度 32.6 μg/ml)

Table 6 Protein binding rate of ^{14}C -L-105 to rat plasma

Dose (mg/kg)	Binding rate (%)	
	Time after dose	
	15 min	1 hr
20	95.7 ± 0.07	96.5 ± 0.09
100	87.9 ± 0.27	95.9 ± 0.05

Data are expressed as the mean values ± S.E. for four animals.

Fig. 10 Blood concentration of ^{14}C -L-105 at 30 min. after every dosing (20 mg/kg/day, i.v.) for 10 days in male ratsTable 7 Distribution of radioactivity in tissues of male rats after multiple intravenous administration of 20 mg/kg of ^{14}C -L-105

Tissue	Concentration (µg equivalent of L-105/g or ml)						
	Time after 5th administration	Time after 10th administration					
	30 min	30 min	2 hr	24 hr	72 hr	1 week	2 weeks
Plasma	29.45 ± 2.84	27.20 ± 2.45	3.88 ± 0.43	0.86 ± 0.04	0.37 ± 0.02	0.10 ± 0.03	0.00 ± 0.00
Whole blood	16.35 ± 2.14	14.70 ± 1.42	0.35 ± 0.23	0.73 ± 0.04	0.50 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.16 ± 0.01
Brain	0.32 ± 0.02	0.33 ± 0.03	0.06 ± 0.02	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Hypophysis	2.53 ± 1.47	1.51 ± 1.51	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Eye ball	1.71 ± 0.10	1.76 ± 0.08	0.43 ± 0.02	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Submaxillary gland	4.15 ± 0.20	3.77 ± 0.38	0.73 ± 0.04	0.34 ± 0.01	0.23 ± 0.00	0.14 ± 0.01	0.09 ± 0.01
Submaxillary lymph nodes	6.04 ± 0.41	4.96 ± 0.60	0.19 ± 0.19	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Thyroid	4.69 ± 0.20	5.26 ± 0.41	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Thymus	2.90 ± 0.24	2.57 ± 0.21	0.80 ± 0.06	0.32 ± 0.03	0.18 ± 0.01	0.06 ± 0.03	0.00 ± 0.00
Heart	3.94 ± 0.27	3.97 ± 0.37	0.78 ± 0.08	0.29 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.03 ± 0.03
Lung	8.03 ± 0.87	6.63 ± 0.55	1.84 ± 0.10	0.88 ± 0.01	0.55 ± 0.02	0.38 ± 0.01	0.24 ± 0.01
Liver	31.78 ± 2.90	30.19 ± 1.70	5.07 ± 1.00	0.76 ± 0.04	0.48 ± 0.01	0.27 ± 0.00	0.12 ± 0.00
Kidney	28.70 ± 0.94	29.87 ± 1.96	13.67 ± 1.05	8.64 ± 0.59	5.79 ± 0.12	4.49 ± 0.33	2.19 ± 0.08
Adrenal	4.38 ± 0.42	3.64 ± 0.26	1.23 ± 0.18	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Spleen	2.77 ± 0.20	2.69 ± 0.23	1.13 ± 0.19	0.36 ± 0.03	0.28 ± 0.01	0.20 ± 0.02	0.15 ± 0.01
Pancreas	4.96 ± 0.55	7.81 ± 4.16	4.26 ± 1.94	0.29 ± 0.01	0.19 ± 0.00	0.10 ± 0.03	0.00 ± 0.00
Testis	3.52 ± 0.29	3.57 ± 0.10	1.16 ± 0.07	0.28 ± 0.04	0.16 ± 0.01	0.04 ± 0.03	0.00 ± 0.00
Seminal vesicle	2.31 ± 0.10	1.65 ± 0.15	9.47 ± 5.91	0.17 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.00 ± 0.00
Prostate	3.11 ± 0.46	3.29 ± 0.69	1.06 ± 0.16	0.21 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.00 ± 0.00
Stomach	2.99 ± 0.36	4.44 ± 0.64	2.55 ± 0.79	0.31 ± 0.08	0.11 ± 0.04	0.00 ± 0.00	0.16 ± 0.10
Duodenum	77.17 ± 6.46	112.53 ± 25.67	31.52 ± 16.92	0.29 ± 0.05	0.23 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Small intestine	2.31 ± 0.32	3.80 ± 0.37	20.90 ± 2.21	0.40 ± 0.15	0.05 ± 0.05	0.09 ± 0.09	0.00 ± 0.00
Large intestine	3.51 ± 0.45	6.66 ± 1.30	14.45 ± 8.16	0.71 ± 0.11	0.28 ± 0.03	0.14 ± 0.01	0.00 ± 0.00
Muscle	2.08 ± 0.16	2.01 ± 0.18	0.36 ± 0.04	0.14 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Fat	4.61 ± 1.25	1.91 ± 0.63	8.74 ± 4.49	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Skin	7.42 ± 0.41	6.54 ± 0.08	1.44 ± 0.16	0.58 ± 0.02	0.43 ± 0.01	0.31 ± 0.01	0.13 ± 0.04
Spinal cord	0.70 ± 0.26	0.41 ± 0.05	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Bladder	14.97 ± 5.43	7.93 ± 0.98	5.19 ± 2.25	0.34 ± 0.12	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

Data are expressed as the mean values ± S.E. for four animals.

であった。

2. 反復投与実験

1) 血液中濃度

毎回投与30分後の血液中濃度は初回投与時で16.1 µg/mlであり、4回投与時まではほぼ一定の値を示した。5回投与以降わずかに上昇を示し、10回投与時には23.8 µg/mlとなった (Fig. 10)。

10回投与後の血液中濃度推移は投与5分後で49.9 µg/mlを示し、その後は時間の経過とともに漸減した。10回投与30分後の血液中濃度は16.2 µg/mlを示し、毎回投与30分後に採血を行った群の初回投与時と同様な濃度であった (Fig. 11)。

2) 組織内分布

5回および10回投与後の組織内分布を Table 7 に示す。

5回投与30分後と10回投与30分後の組織内濃度は十二指腸を除いてほぼ同様な傾向を示した。5回、10回投与30分後では十二指腸がもっとも高い値を示し (5回投与、77.17 µg/g, 10回投与 112.53 µg/g), 次いで肝、

腎、血漿は30 µg/g 前後の濃度を示したが、小腸、大腸、精囊、脂肪を除き各組織とも濃度の低下は速やかであり、10回投与24時間後では腎を除きすべて1 µg/g 以下になった。腎は10回投与24時間後で5.79 µg/g, 2週間後で2.19 µg/g を示した。

3) 尿・糞排泄

反復投与時の尿、糞中排泄率を Fig. 12, Table 8 に示す。

毎回投与24時間までの尿中排泄率は投与量の10%前後 (5.8~13.6%) であり、10回投与期間中に大きな変化はなかった。毎回投与後24時間までの糞中排泄率は初回投与時には62%を示したが、毎日徐々に増加し7回投与時には77.8%になった。7回投与以降は大きな変化はなく77.8~80.5%の糞中排泄率を示した。最終投与24時間までに放射能の大半が尿、糞中に排泄され、最終投与120~144時間後における尿、糞中排泄率はそれぞれ0.1%にすぎなかった。10回投与144時間後における屍体中残存率は10回目投与量の0.51%であった。

III. 考 察

血液、血漿中濃度は投与5分後で最高濃度を示し、その後は時間の経過とともに漸減して消失は速やかであった。血液中濃度と血漿中濃度の比はほぼ1:2であり、

Fig. 11 Blood concentration of ¹⁴C-L-105 after 10th dose (20 mg/kg, i.v.) in male rats

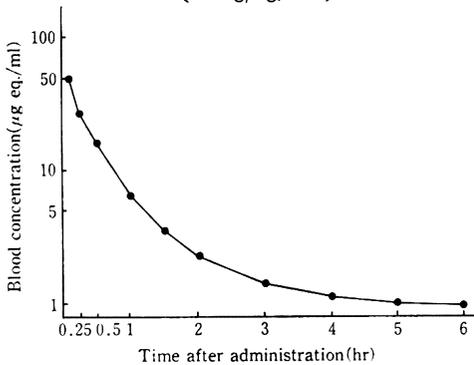


Fig. 12 Urinary and fecal excretion of ¹⁴C-L-105 for 24 hours after every dosing (20 mg/kg/day, i.v.) for 10 days in male rats

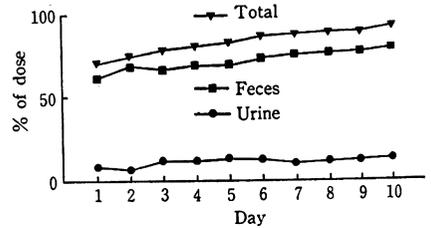


Table 8 Urinary and fecal excretion of ¹⁴C-L-105 after multiple intravenous administration

Collection period (hr)	Urinary excretion (% of dose)	Collection period (hr)	Fecal excretion (% of dose)
0 ~ 6	10.2 ± 1.08	0 ~ 24	80.5 ± 2.64
6 ~ 24	3.4 ± 0.44	24 ~ 48	11.3 ± 3.67
24 ~ 48	0.9 ± 0.11	48 ~ 72	1.3 ± 0.72
48 ~ 72	0.3 ± 0.03	72 ~ 96	0.3 ± 0.12
72 ~ 96	0.2 ± 0	96 ~ 120	0.2 ± 0.05
96 ~ 120	0.1 ± 0.03	120 ~ 144	0.1 ± 0.03
120 ~ 144	0.1 ± 0		

Data are expressed as the mean values ± S.E. for four animals.

L-105の血球移行はほとんどないものと考えられる。

^{14}C -L-105の組織内分布は腎、肝で高かったが、腸を除く他の組織と同じく、血液、血漿と同様の濃度推移を示し、速やかに低下した。投与24時間後までに20 mg/kg 投与で腎以外は1 $\mu\text{g/g}$ 以下、100 mg/kg 投与でも腎と小腸、大腸以外は1 $\mu\text{g/g}$ 以下となり、腎濃度もcefotetan²⁾、cefpiramide³⁾より低い値を示した。全身オートラジオグラフィーおよび胆汁中排泄率の結果からも、小腸、大腸の放射能濃度推移は、胆汁に排泄された放射能が腸内容物として腸管内を移動し、最終的には糞として排泄されることを示唆しているものと推察される。雌ラットでは投与5分後における腎濃度が雄ラットに比べて高かったが、濃度低下は速やかであり雄同様残留は認められなかった。

妊娠ラットの全身オートラジオグラムは雄と同様の放射能分布を示し、両性共通の臓器、組織への移行性に著しい性差は認められなかった。また、羊膜あるいは尿膜、胎盤にわずかの放射能分布がみられたが、胎仔への移行はまったく認められなかった。 ^{14}C -L-105の乳汁中への移行は、最高でも1.8 $\mu\text{g eq./ml}$ と低濃度であり、移行量は少ないものと考えられる。

尿、糞中排泄では尿中排泄率が20 mg/kg 投与の15.4%から100 mg/kg 投与で28.1%と増加し、投与量の増加に従って尿中排泄率が高くなる傾向を示した。投与24時間後で大半の放射能が尿、糞中に排泄され、96時間後までに投与量の約97%が回収されており、96時間後における屍体中残存率が0.2%以下と小さいことからL-105の排泄は速やかで蓄積性はないものと考えられる。呼気中の放射能はまったく検出されなかったが、尿、糞中の回収率が約97%であることから呼気中へのL-105の排泄はないものと考えられる。胆汁中への排泄はきわめて速やかであり、20 mg/kg 投与で投与量の80.5%、100 mg/kg 投与で73.8%が排泄されたが、この排泄率は糞中排泄率とほぼ一致した。このことは、組織内濃度測定と全身オートラジオグラフィーにおける腸の放射能濃度推移の結果とともに、L-105の糞中への排泄は主に胆汁中排泄によることを示唆している。 ^{14}C -L-105投与3時間後までに排泄された胆汁の一部をラットの十二指腸内に投与したところ、胆汁中に5.6%、尿中に6.8%排泄されたことから、投与放射能の12.4%が再吸収されたと推察される。

*In vivo*における血漿蛋白結合率は7.9~179 $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲において87.9~96.5%を示し、*in vitro*におけるラット血清蛋白結合率20 $\mu\text{g/ml}$: 93.8%、および100 $\mu\text{g/ml}$: 89.3%によく一致した。

反復投与時、毎回投与30分後の血液中濃度は初回投与から4回投与まではほぼ一定の値であったが、5回投与以降わずかに上昇を示した。毎回投与30分後に採血を行った群と10回投与後に採血を行った群の体重を比較したところ、後者の体重が増加傾向にあったのに対し、前者は投与回数が増えるにつれて体重が減少する傾向にあったことから、毎回投与30分後の血液濃度が上昇傾向を示したのは連続的な頸静脈採血によるダメージの蓄積により、排泄機能が低下したためと考えられる。10回投与後の血液中濃度の推移は単回投与時と同じく投与5分後で最高濃度に達し、以後時間とともに漸減した。10回投与後30分値は初回投与後30分値とよく一致しており、反復投与による蓄積傾向はみられなかった。

組織内分布では5回投与30分後と10回投与30分後で組織内濃度に大きな変化はなく、少なくとも5回投与時までは定常状態に達しているものと考えられる。10回投与後、腎、小腸、大腸、精囊、脂肪以外の組織は速やかな濃度の低下を示し、24時間後においても単回投与と同様1 $\mu\text{g/g}$ 以下になった。小腸、大腸の濃度推移は単回投与と同様であったが、腎濃度の減少は単回投与に比べて遅れる傾向にあり、10回投与24時間後で8.64 $\mu\text{g/ml}$ を示した。反復投与時、他の組織に比べ腎に高濃度に分布する傾向はcefotetan²⁾、cefpiramide³⁾、cefroxitin⁴⁾、cefuroxime⁵⁾などにも認められている。

毎回投与24時間後までの尿、糞中排泄率は初回投与時から徐々に上昇したが7日目以降は大きな変化がなく、10回投与24時間後までの尿、糞中排泄率が10回目投与量の94.1%と単回投与時の全回収率96.8%とよく一致したことから、 ^{14}C -L-105の蓄積はほとんどないことが示唆された。また、10回投与144時間後における屍体中残存率は0.51%にすぎず、この結果からもラット体内への蓄積はほとんどないものと考えられる。

謝 辞

本試験の遂行にあたり、終始ご指導を賜わり、ご校閲を頂いた富山医科薬科大学放射性同位元素実験施設教授 本田昂先生に深く感謝の意を表します。

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) 渡辺 隆, 円城寺四方広, 小宮正行, 菊地康博, 川井龍太郎, 河村成男: ^{14}C -Cefotetan (^{14}C -YM 09330)のラットにおける体内動態. *Chemotherapy* 30(S-1): 119~136, 1982
- 3) 今崎 一, 円城寺四方広, 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
- 4) 佐々野広, 立沢晴男, 齋藤 薫, 佐野光司: Cefoxitin のラットにおける生体内動態。Chemotherapy 26(S-1): 120~134, 1978
- 5) 南保俊雄, 高市松夫, 三次孝一, 江南凱夫, 奥村和夫, 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

DISTRIBUTION AND EXCRETION OF ^{14}C -L-105 IN RATS

NORIAKI YAMASHITA, MITSUO MIZUMURA
YOSHIYUKI INOKAWA and HIROSHI TAKEI
Toxicology Laboratory, Lederle (Japan), Ltd.

MASATOSHI MAEDA
Radioisotope Laboratory, Toyama Medical
and Pharmaceutical University

The metabolic fate of L-105 was studied after single or repeated intravenous administration of ^{14}C -L-105 at doses of 20 or 100 mg/kg in rats.

1. The radioactivity in the blood and plasma reached the peak at 5 minutes after single administration of ^{14}C -L-105, and thereafter decreased rapidly. No essential difference in tissue distribution was observed between sexes or doses. The tissue levels of radioactivity were high in the kidney, liver, plasma, blood and lung at 5 minutes after administration, but the radioactivity in these tissues disappeared rapidly as well as the other tissues.

2. Upon repetitive administration of ^{14}C -L-105, blood levels of radioactivity at 30 minutes after the last administration were similar to those at 30 minutes after the first administration. Blood levels of radioactivity after the 10th administration were the same as those after the single administration, and the radioactivity in the blood was the highest at 5 minutes after administration and thereafter decreased rapidly. There were no significant differences in the tissue levels of ^{14}C -L-105 at 30 minutes after administration between the 5th and 10th administration. Radioactivities in the tissues after the last administration disappeared rapidly and were similar to those after the single administration, but elimination of radioactivity from the kidney was somewhat slower when compared with the other tissues.

3. 15~30% of dosed radioactivity was excreted in urine and the rest of dosed radioactivity was excreted in feces via bile. In the expired gas, no radioactivity was detected and total recovery of radioactivity in urine and feces within 96 hours was 96.8~97.6% of the dose. Upon repeated administration, the radioactivity in urine and feces reached a plateau after the 6th administration and the retardation of excretion was not observed.

4. The ratio of radioactive concentration between blood and plasma was about 1:2 and transfer of radioactivity to erythrocyte was not observed.

5. There was a little distribution of radioactivity to the milk, and the maximum level of radioactivity detected in the milk was only 1.8 μg eq./ml.