

6315-S (Flomoxef)のラットにおける体内動態 (第2報)

 ^{14}C -6315-Sの静脈内投与後の組織分布,

胎仔移行性および乳汁中濃度

溝尻頭爾・乗鞍 良・吉森丈夫
田中日出男・岡部 博・菅野浩一
塩野義製薬株式会社研究所

^{14}C -6315-Sの雄性ラットにおける単回ならびに反復静脈内投与後の組織分布, 妊娠ラットにおける組織分布および胎仔移行性, 乳汁中濃度について検討した。

^{14}C -6315-S, 20 mg/kg 単回静脈内投与後, 放射能は速やかに全身に分布し, 投与後5分の濃度は腎臓が最も高く (289 μg equiv. of 6315-S/g), 以下, 血漿 (67), 肝臓 (60), 肺 (36), 心臓 (12) 等の順であった。これらの放射能は以後急速に減少し, 24時間後にはすべての組織で1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以下に低下し, 残留性を示すような組織は認められなかった。

反復投与 (20 mg/kg, 1日1回, 7日間)での組織中濃度は, 最終回投与後早い時間は単回投与の値とほぼ一致していたが, 24時間後の値は単回投与よりも2~5倍高かった。しかし, これらも168時間後にはすべて1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以下に低下したので, 蓄積性は低いと判断された。

反復投与期間中の日内排泄率は, 尿に65%, 糞に35%でいずれも一定した値であり, 反復投与による排泄の変動はみられなかった。

^{14}C -6315-S, 20 mg/kgを妊娠ラットに投与したとき, 5分後の胎仔組織中放射能濃度は母獣血漿濃度の1/20以下であった。

^{14}C -6315-S, 20 mg/kgを哺育中雌性ラットに投与したとき, 乳汁中濃度は血漿濃度と同じかやや低い値であった。

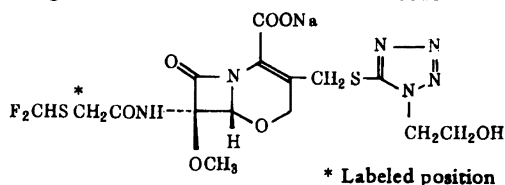
前報¹⁾では, 2種類の ^{14}C 標識体(7位および3位 ^{14}C 標識6315-S)をラットに静脈内投与(20 mg/kg)したときの6315-S (Flomoxef: FMOX) およびそれより分解生成される1-(2-hydroxyethyl)-1H-tetrazole-5-thiol (HTT)の血漿中濃度および尿, 糞, 胆汁中排泄について報告した。本報では, 7位側鎖の ^{14}C 標識体をラットに単回あるいは反復投与した場合の組織中放射能濃度, 妊娠ラットにおける組織中放射能濃度ならびに胎仔移行性, 乳汁中濃度について検討した結果を報告する。また, 反復投与ならびに妊娠ラットの組織分布について, 全身オートラジオグラフィによる検討も行ったので併せて報告する。

I. 実験方法

1. 使用薬剤

^{14}C 標識6315-Sは, 前報¹⁾で報告した7位標識体(本報では以下 ^{14}C -6315-Sと略, Fig. 1)を使用した。

非標識6315-S (分子式 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N}_6\text{S}_2\text{F}_2\text{Na}$,

Fig.1 Chemical structure of ^{14}C -6315-S

分子量 518.47) は, 塩野義製薬研究所で合成された凍結乾燥製剤 Lot No. 3 X01 を使用した。

2. 使用動物

日本クレア(株)より6週齢で購入したSD系雄性ラットを1~2週間予備飼育し, 単回投与実験では8週齢(体重290~330 g), 反復投与実験では初回投与時7週齢(体重210~240 g)で使用した。妊娠ラットは, 同系雌性ラットを8週齢で購入し, 2週間予備飼育の後10週齢で同系雄性ラット(11~14週齢)と交配させ, 膣スミア法によって精子を確認した日を妊娠0日として, 妊娠19日目(体重350~450 g)に実験に供した。乳汁中

濃度の測定実験では、同条件で交配させた雌性ラットを分娩後13日目(体重300~365g)に使用した。

3. 投与量および投与方法

投与検液は、 ^{14}C -6315-Sに非標識6315-Sを加えて0.9%生理食塩液に溶解し、乳汁中濃度実験および妊娠ラットの全身オートラジオグラフィ実験では10 mg/50 $\mu\text{Ci/ml}$ 、その他の実験では10 mg/25 $\mu\text{Ci/ml}$ に調製した。すべての実験で、投与量は20 mg/kgとし尾静脈内投与を行った。

4. 試料の採取

1) 単回投与

^{14}C -6315-Sを投与後5, 30分, 1, 4, 24時間に、各時点3匹ずつのラットをエーテル麻酔下にて、腹部下行大動脈からの採血により致死させた。ラット屍体は解剖に付し、顎下腺、リンパ節(顎下部)、甲状腺、胸腺、心臓、肺臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、脂肪(腎周囲)、精巣、筋肉(大腿筋)、皮膚、骨髄(大腿骨)、脳、下垂体の各組織を摘出した。血液の一部は遠心し血漿を分離した。

2) 反復投与

^{14}C -6315-Sを1日1回(午前定刻)、7日間反復投与した。7回目投与後0, 5, 30分, 1, 4, 24, 72, 168時間に各時点3匹ずつのラットを単回投与の場合と同じ方法で屠殺し、各組織を摘出した。0時間は6回目投与後24時間の時点とし、これらのラットには7回目投与は行わなかった。

反復投与時の尿、糞中排泄率をみる目的で、別の5匹のラットに同様の投与を行ない、個別代謝ケージ(シナノ製作所)で飼育した。尿、糞は、投与期間中および7回目投与後168時間まで24時間毎に採取した。ラットは168時間の尿糞採取後屠殺し、屍体を適当な大きさに切断して三口コルベン(1L)に移し、6N塩酸300 mlを加えてマントルヒーターで加熱溶解し、屍体内放射能残存率の測定に供した。

3) 妊娠ラット

妊娠19日齢のラットに ^{14}C -6315-Sを投与後5, 30分, 1, 4, 24時間に各時点3匹ずつを前述の方法で屠殺した。屍体はただちに解剖し、雄性ラットの場合の精巣以外の各組織に加えて、乳腺、子宮、卵巣、胎盤、羊水を摘出した。さらに母獣1匹より2匹の胎仔をとり出し、1匹は全身放射能濃度測定に供し、他の1匹は解剖して胎仔組織(心臓、肺臓、肝臓、腎臓、脳)を摘出した。胎仔の全血は、胎仔2~3匹から右頸部滴血によって採取した。

4) 乳汁

分娩後13日目の哺育中雌性ラットに ^{14}C -6315-Sを投与後30分, 2, 4, 24時間にエーテル麻酔下にて、胸部および鼠蹊部の乳頭より搾乳した。乳汁は、マイクロピペットで10~20 μl を採取した。乳汁採取直前に尾静脈より採血を行ない、血漿を遠心分離した。乳仔は、乳汁採取1時間前に母獣から離し、乳汁採取後再び同居させ、自由に母乳を摂取させた。

5. 試料中放射能の測定

血漿、乳汁、尿および屍体溶解液は10~100 μl をバイアル瓶にとり、エマルジョン系シンチレーションカクテル(シンチゾールEX-H, 和光)10 mlを加えて液体シンチレーションカウンター(Rackbeta 1215, LKB Wallac)で放射能を測定した。全血および組織試料は、その全量あるいは一部をコーンカップ(Packard)にとり、自動試料燃焼装置(Sample oxidizer 306, Packard)で測定試料を調製し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。胎仔全身は4分割し、他の組織試料と同様に燃焼した。糞は蒸留水を加えてポリトロン(PT-10, Kinematica)でホモジェナイズし、その一部をコーンカップにとり燃焼した。

すべての試料は、その重量を精秤し、重量法によって放射能濃度あるいは排泄率を求めた。

6. 全身オートラジオグラフィ

1) 反復投与

^{14}C -6315-Sを1日1回、7日間反復投与し、7回目投与後5, 30分, 1, 24時間にラットをエーテル麻酔し、呼吸停止後ドライアイス-n-ヘキサン中に15分間浸漬して凍結した。クライオマイクロトーム(450MP, PMV)で厚さ40 μm に薄切し、切片は凍結乾燥後ミラー膜(4 μm , 東レ)で被覆密封して工業用X線フィルム(IX-150, 富士)と密着し、4°Cで8週間露出させた。露出終了後、自動現像機(IX-17, 小西六)でスーパードールI(富士)による現像を行った。

2) 妊娠ラット

^{14}C -6315-S投与後5, 30分, 1, 24時間に前述と同様の方法でラットを凍結し、全身オートラジオグラムを作製した。露出時間は、投与放射能量(100 $\mu\text{Ci/kg}$)が反復投与の2倍であるので4週間とした。

II. 実験結果

1. 単回投与後の組織中放射能濃度

単回投与後の各組織中放射能濃度の経時変化をTable 1に示した。また後に述べる反復投与の結果と併せてFig. 2に示した。

^{14}C -6315-Sは、静注後すみやかに各組織に移行し、

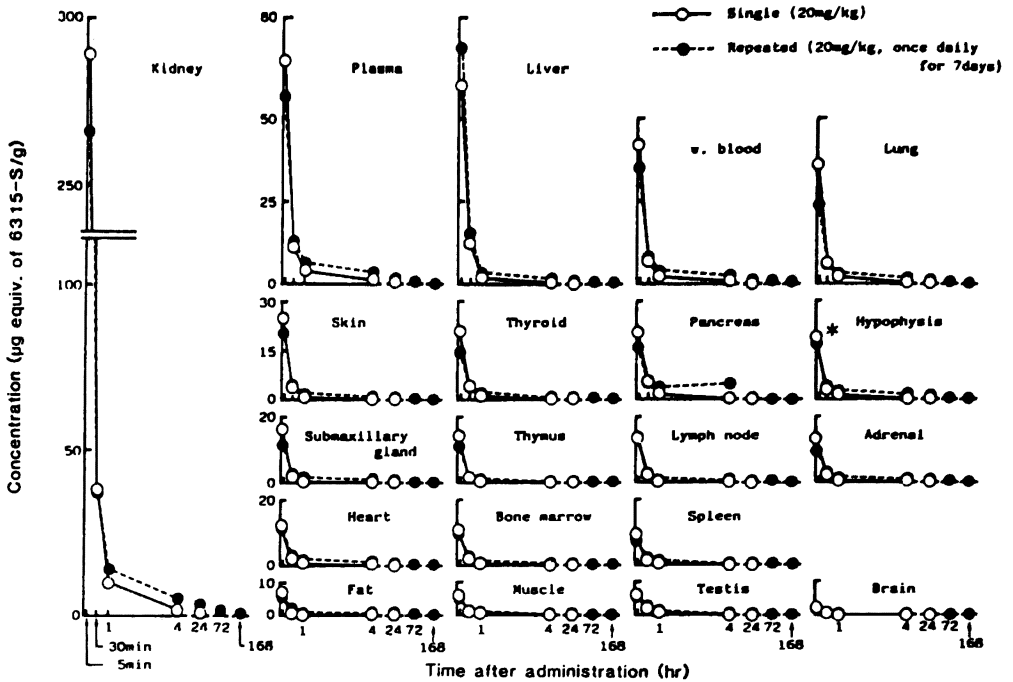
Table 1 Tissue levels of radioactivity after single intravenous administration of ^{14}C -6315-S to male rats (Dose : 20 mg/kg)

Tissue	Concentration ($\mu\text{g equiv. of 6315-S/g}$)					
	5min	30min	1hr	4hr	24hr	
Plasma	67.22 \pm 3.48	11.49 \pm 1.01	3.96 \pm 0.25	1.63 \pm 0.01	0.87 \pm 0.05	
W. blood	41.97 \pm 1.12	7.04 \pm 0.62	2.45 \pm 0.08	1.02 \pm 0.00	0.55 \pm 0.03	
Submaxillary gland	16.01 \pm 0.60	2.77 \pm 0.36	0.80 \pm 0.00	0.32 \pm 0.01	0.21 \pm 0.02	
Lymph node	13.57 \pm 0.46	2.40 \pm 0.30	0.80 \pm 0.04	0.30 \pm 0.01	0.22 \pm 0.02	
Thyroid	21.00 \pm 2.12	3.78 \pm 0.34	1.27 \pm 0.17	0.36 \pm 0.05	0.30 \pm 0.03	
Thymus	14.28 \pm 1.55	1.93 \pm 0.25	0.64 \pm 0.04	0.20 \pm 0.01	0.16 \pm 0.04	
Heart	12.47 \pm 0.79	2.50 \pm 0.17	0.89 \pm 0.05	0.42 \pm 0.02	0.25 \pm 0.04	
Lung	36.06 \pm 1.94	5.91 \pm 0.16	1.94 \pm 0.14	0.67 \pm 0.02	0.37 \pm 0.06	
Liver	59.70 \pm 4.95	12.44 \pm 1.53	2.12 \pm 0.15	0.56 \pm 0.05	0.41 \pm 0.10	
Spleen	9.42 \pm 1.47	1.66 \pm 0.13	0.92 \pm 0.19	0.27 \pm 0.01	0.18 \pm 0.03	
Pancreas	20.22 \pm 1.70	5.54 \pm 1.55	1.78 \pm 0.51	0.50 \pm 0.03	0.23 \pm 0.05	
Kidney	288.93 \pm 17.06	38.53 \pm 3.46	10.21 \pm 0.77	2.07 \pm 0.05	1.01 \pm 0.07	
Adrenal	13.34 \pm 0.62	2.25 \pm 0.20	0.84 \pm 0.03	0.28 \pm 0.03	0.26 \pm 0.02	
Fat	7.35 \pm 1.38	0.84 \pm 0.18	0.56 \pm 0.05	0.08 \pm 0.02	0.06 \pm 0.01	
Testis	6.05 \pm 0.40	2.20 \pm 0.10	1.31 \pm 0.37	0.30 \pm 0.01	0.18 \pm 0.02	
Muscle	6.77 \pm 0.20	1.15 \pm 0.16	0.45 \pm 0.01	0.17 \pm 0.01	0.10 \pm 0.02	
Skin	24.63 \pm 1.89	4.30 \pm 0.44	1.42 \pm 0.09	0.33 \pm 0.01	0.27 \pm 0.02	
Brain	1.84 \pm 0.19	0.40 \pm 0.01	0.19 \pm 0.01	0.11 \pm 0.01	0.07 \pm 0.03	
Hypophysis	18.68*	3.28 \pm 0.18	1.47 \pm 0.27	0.52 \pm 0.07	0.33 \pm 0.01	
Bone marrow	11.18 \pm 1.67	1.81 \pm 0.17	0.80 \pm 0.06	0.32 \pm 0.04	0.13 \pm 0.04	

Each value represents the mean \pm S.E. of three rats.

* The mean of two rats.

Fig. 2 Tissue levels of radioactivity after single and repeated intravenous administration of ¹⁴C-6315-S to male rats
Each point represents the mean of three rats except for * (n=2).



すべての組織について測定時間の中では、投与後5分の濃度が最も高かった。投与後5分の組織中濃度(μg equiv. of 6315-S/g)を高い順に並べると、腎臓(289) ≫ 血漿(67) ≧ 肝臓(60) > 全血(42) > 肺臓(36) > 皮膚(25) > 甲状腺、膵臓、下垂体、顎下腺、胸腺、リンパ節、副腎、心臓、骨髄、脾臓、脂肪、筋肉、精巣(6~21) ≫ 脳(2)となり、血漿より高濃度を示した組織は腎臓だけであった。このような分布傾向は、いずれの測定時間においてもほぼ同じであった。全血/血漿の濃度比は、いずれの時間でも0.6程度で一定しており、放射能の大部分が血漿中に存在することが示唆された。投与後5分以降の組織中濃度は、血漿と同様に急速に減少し、24時間後ではすべての組織が1μg/g以下の濃度となり、特異な残留性を示す組織は認められなかった。

2. 反復投与後の組織中放射能濃度

反復投与後の各組織中放射能濃度の経時変化をTable 2およびFig. 2に示した。

最終回投与後5分における組織中濃度(μg equiv. of 6315-S/g)を高い順に並べると、腎臓(266) ≫ 肝臓

(71) > 血漿(56) > 全血(35) > 肺臓(24) > 皮膚(20) > 下垂体、膵臓、甲状腺、リンパ節、顎下腺、心臓、胸腺、骨髄、副腎、脾臓、筋肉、精巣、脂肪(5~16) ≫ 脳(1)となり、単回投与と比較すると、いずれの組織もほぼ同濃度であった。この傾向は、投与後1時間の値でも同様であるので、反復投与による組織濃度の変動はないと考えられた。ただし、投与後の時間が経過した時点、特に24時間での反復投与後の組織中濃度は、単回投与の2~5倍高い値を示した。しかし、そのときの濃度は腎臓の3.2μg/gが最高で、他の組織はさらに低濃度であり、168時間後にはいずれの組織も1μg/g以下となるので、6315-Sあるいはその由来物質の組織への蓄積性は低いと思われる。

3. 反復投与時の尿、糞中放射能排泄率

反復投与時の尿、糞中放射能排泄率を次に示す2種類の計算式で、それぞれFig. 3, Fig. 4に示した。

排泄率(I)

$$\frac{n \text{ 回目投与後24時間の排泄量}}{n \text{ 回目の投与量}} \times 100$$

Table 2 Tissue levels of radioactivity after repeated intravenous administration of ^{14}C -6315-S to male rats (Dose : 20 mg/kg, once daily for 7 days)

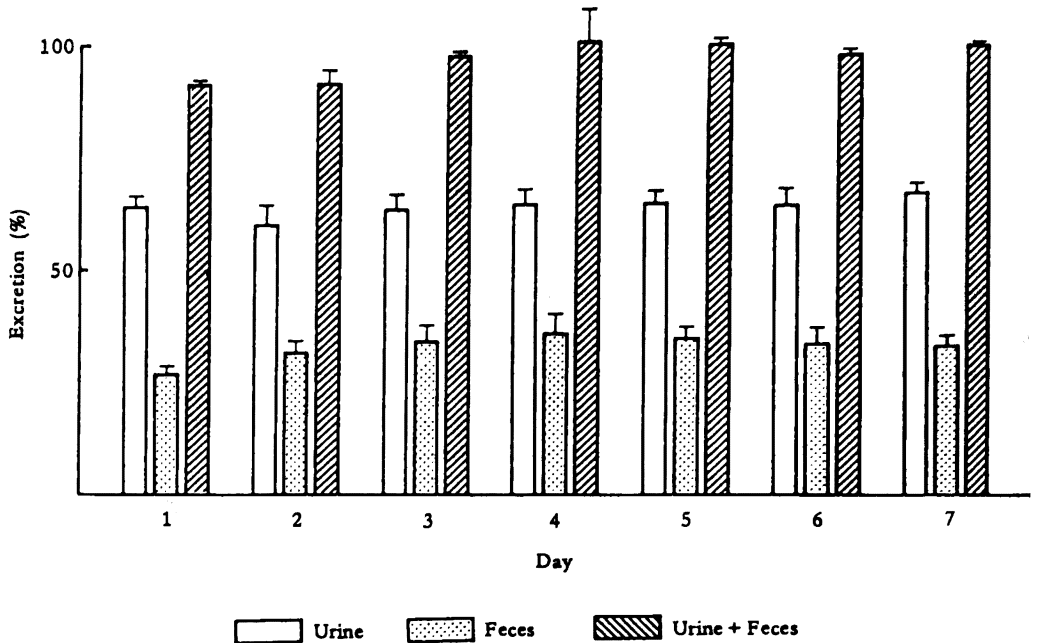
Tissue	Concentration ($\mu\text{g equiv. of 6315-S/g}$)									
	0hr	5min	30min	1hr	4hr	24hr	72hr	168hr		
Plasma	2.12 \pm 0.10	56.34 \pm 1.89	12.69 \pm 0.56	6.70 \pm 0.41	4.06 \pm 0.10	2.21 \pm 0.06	0.97 \pm 0.02	0.28 \pm 0.03		
W. blood	1.47 \pm 0.08	34.98 \pm 1.52	7.90 \pm 0.32	4.26 \pm 0.21	2.70 \pm 0.12	1.55 \pm 0.05	0.83 \pm 0.01	0.39 \pm 0.03		
Submaxillary gl.	0.58 \pm 0.04	10.95 \pm 0.32	2.76 \pm 0.17	1.49 \pm 0.08	1.10 \pm 0.03	0.70 \pm 0.02	0.38 \pm 0.01	0.18 \pm 0.01		
Lymph node	0.61 \pm 0.00	14.07 \pm 0.37	2.59 \pm 0.18	1.34 \pm 0.08	1.05 \pm 0.12	0.69 \pm 0.03	0.39 \pm 0.05	0.15 \pm 0.01		
Thyroid	1.11 \pm 0.05	14.34 \pm 0.92	3.71 \pm 0.34	2.23 \pm 0.15	1.25 \pm 0.33	1.51 \pm 0.09	0.86 \pm 0.03	0.63 \pm 0.01		
Thymus	0.38 \pm 0.02	10.18 \pm 0.30	1.92 \pm 0.15	1.09 \pm 0.07	0.65 \pm 0.05	0.38 \pm 0.00	0.22 \pm 0.01	0.09 \pm 0.01		
Heart	0.63 \pm 0.05	10.54 \pm 0.40	2.79 \pm 0.19	1.73 \pm 0.12	1.19 \pm 0.07	0.69 \pm 0.02	0.43 \pm 0.01	0.23 \pm 0.01		
Lung	1.14 \pm 0.08	24.15 \pm 1.66	5.54 \pm 0.41	3.28 \pm 0.16	1.81 \pm 0.05	1.17 \pm 0.06	0.69 \pm 0.03	0.32 \pm 0.02		
Liver	0.87 \pm 0.06	70.80 \pm 5.92	15.49 \pm 1.32	3.29 \pm 0.18	1.76 \pm 0.20	0.94 \pm 0.03	0.47 \pm 0.02	0.21 \pm 0.01		
Spleen	0.53 \pm 0.05	7.12 \pm 0.22	1.99 \pm 0.08	1.27 \pm 0.05	0.93 \pm 0.13	0.53 \pm 0.01	0.32 \pm 0.01	0.15 \pm 0.01		
Pancreas	0.62 \pm 0.04	15.46 \pm 0.84	5.01 \pm 0.67	4.23 \pm 2.17	5.68 \pm 4.49	0.67 \pm 0.03	0.35 \pm 0.01	0.16 \pm 0.01		
Kidney	2.79 \pm 0.22	266.37 \pm 25.42	37.04 \pm 1.27	14.13 \pm 1.04	5.37 \pm 0.09	3.21 \pm 0.15	1.87 \pm 0.10	0.74 \pm 0.04		
Adrenal	0.67 \pm 0.04	9.19 \pm 0.97	2.74 \pm 0.06	1.67 \pm 0.09	1.08 \pm 0.12	0.76 \pm 0.03	0.53 \pm 0.01	0.26 \pm 0.02		
Fat	0.47 \pm 0.05	5.04 \pm 1.05	2.31 \pm 0.60	0.94 \pm 0.13	0.85 \pm 0.06	0.78 \pm 0.09	0.46 \pm 0.05	0.40 \pm 0.06		
Testis	0.44 \pm 0.04	5.24 \pm 0.30	2.57 \pm 0.18	1.28 \pm 0.09	0.74 \pm 0.04	0.48 \pm 0.02	0.26 \pm 0.01	0.11 \pm 0.01		
Muscle	0.28 \pm 0.02	5.50 \pm 0.29	1.27 \pm 0.05	0.77 \pm 0.02	0.53 \pm 0.01	0.30 \pm 0.01	0.21 \pm 0.01	0.11 \pm 0.01		
Skin	0.85 \pm 0.07	20.00 \pm 0.65	4.65 \pm 0.34	2.01 \pm 0.08	1.32 \pm 0.06	0.95 \pm 0.01	0.67 \pm 0.01	0.38 \pm 0.01		
Brain	0.11 \pm 0.01	1.23 \pm 0.11	0.49 \pm 0.02	0.38 \pm 0.01	0.26 \pm 0.04	0.12 \pm 0.01	0.09 \pm 0.01	0.06 \pm 0.00		
Hypophysis	0.93 \pm 0.18	16.43 \pm 2.51	3.82 \pm 0.17	2.68 \pm 0.16	1.71 \pm 0.08	1.24 \pm 0.13	0.80 \pm 0.16	0.48 \pm 0.08		
Bone marrow	0.62 \pm 0.03	9.46 \pm 0.72	2.27 \pm 0.11	1.59 \pm 0.13	0.97 \pm 0.05	0.67 \pm 0.07	0.38 \pm 0.04	0.17 \pm 0.01		

Each value represents the mean \pm S.E. of three rats.

Fig. 3 Daily excretion of radioactivity in urine and feces during repeated intravenous administration of ^{14}C -6315-S to male rats (Dose : 20 mg/kg, once daily for 7 days)

$$\text{Daily excretion (\%)} = \frac{\text{Excretion in 24hr after } N\text{-th dosing}}{N\text{-th dose}} \times 100$$

Each value represents the mean + S.E. of five rats.



排泄率 (II)

$$\frac{\text{1回目投与後から}n\text{回目投与後24時間までの累積排泄量}}{\text{1回目から}n\text{回目までの累積投与量}} \times 100$$

排泄率 (I) は、投与期間中の尿、糞中排泄率の日内変化を的確に反映するのに対し、排泄率 (II) は、全体的な蓄積傾向を反映することになる。

1) 排泄率 (I)

投与期間中の尿中排泄率は、3日目以降は65%前後でほぼ一定しており、糞中排泄率も1, 2日目はやや低いながら3日目以降は35%前後で一定であった。したがって、尿、糞合計排泄率も100%前後でほぼ一定しており、反復投与期間中、尿、糞中排泄率の日内変動は認められなかった。

2) 排泄率 (II)

投与期間中の累積投与量に対する累積尿中排泄率は、62~65%で一定であった。累積糞中排泄率は、7日目ま

でわずかながら増加傾向を示したが、その増加率は日を追うにしたがって小さくなっていることから、前日あるいはそれ以前の投与に由来する重複分と考えられる。7日目における尿、糞合計排泄率が97.5%であることおよび7日目から13日目までの排泄率が尿でわずかに0.5%、糞で1.3%程度であることから、投与期間中の尿、糞中への排泄はすみやかであり、反復投与による排泄の遅延および体内への蓄積傾向は認められなかった。7回目投与後168時間(13日目)における総排泄率は、尿で64.9%、糞で34.5%、合計99.4%であった。また図中には示していないが、13日目における屍体中残存率は、総投与量に対してわずかに0.2%であった。

4. 妊娠ラットにおける組織中放射能濃度および胎仔移行性

妊娠ラットに単回投与したときの母体組織および胎仔組織中放射能濃度の経時変化を Table 3 および Fig. 5 に示した。

Table 3 Tissue levels of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -6315-S to pregnant rats at 19th day of gestation (Dose : 20 mg/kg)

Tissue	Concentration ($\mu\text{g equiv. of 6315-S/g}$)				
	5min	30min	1hr	4hr	24hr
Plasma	78.32 \pm 5.28	16.73 \pm 2.82	5.65 \pm 0.69	2.37 \pm 0.13	0.69 \pm 0.06
W. blood	49.78 \pm 4.07	11.25 \pm 1.63	3.97 \pm 0.41	1.70 \pm 0.04	0.53 \pm 0.05
Submaxillary gland	15.72 \pm 1.05	3.25 \pm 0.54	1.26 \pm 0.10	0.60 \pm 0.01	0.28 \pm 0.01
Lymph node	16.76 \pm 1.05	3.58 \pm 0.58	1.51 \pm 0.15	0.63 \pm 0.03	0.27 \pm 0.03
Thyroid	19.11 \pm 1.01	5.41 \pm 1.11	1.46 \pm 0.19	0.62 \pm 0.02	0.42 \pm 0.06
Thymus	17.51 \pm 0.54	4.06 \pm 0.65	1.17 \pm 0.13	0.49 \pm 0.01	0.22 \pm 0.01
Heart	14.66 \pm 1.06	3.55 \pm 0.52	1.47 \pm 0.14	0.71 \pm 0.02	0.26 \pm 0.01
Lung	35.27 \pm 4.54	8.33 \pm 1.14	2.86 \pm 0.39	1.13 \pm 0.08	0.42 \pm 0.03
Liver	78.05 \pm 9.12	21.22 \pm 5.32	4.26 \pm 0.50	1.25 \pm 0.07	0.50 \pm 0.04
Spleen	8.96 \pm 0.74	3.48 \pm 1.23	1.16 \pm 0.08	0.53 \pm 0.01	0.24 \pm 0.02
Pancreas	19.68 \pm 1.67	12.46 \pm 7.56	3.40 \pm 1.21	0.88 \pm 0.06	0.31 \pm 0.05
Kidney	384.71 \pm 45.73	74.79 \pm 4.92	15.59 \pm 1.54	3.47 \pm 0.19	1.79 \pm 0.20
Adrenal	11.75 \pm 0.50	3.26 \pm 0.55	1.28 \pm 0.06	0.67 \pm 0.02	0.31 \pm 0.03
Fat	3.37 \pm 0.43	1.30 \pm 0.13	0.51 \pm 0.11	0.13 \pm 0.04	0.04 \pm 0.00
Muscle	5.89 \pm 0.69	1.38 \pm 0.23	0.54 \pm 0.04	0.29 \pm 0.02	0.11 \pm 0.01
Skin	21.86 \pm 1.63	6.21 \pm 1.01	1.45 \pm 0.18	0.52 \pm 0.03	0.29 \pm 0.01
Brain	1.30 \pm 0.08	0.64 \pm 0.05	0.35 \pm 0.01	0.24 \pm 0.00	0.08 \pm 0.01
Hypophysis	14.23 \pm 0.97	4.09 \pm 0.58	1.20 \pm 0.10	0.53 \pm 0.05	0.25 \pm 0.13
Bone marrow	10.69 \pm 0.77	3.83 \pm 0.61	1.26 \pm 0.22	0.49 \pm 0.15	0.08 \pm 0.02
Uterus	33.62*	17.42 \pm 4.36	18.99 \pm 2.25	6.87 \pm 0.47	1.57 \pm 0.30
Ovary	16.21 \pm 0.97	6.41 \pm 1.71	3.26 \pm 0.67	0.96 \pm 0.07	0.40 \pm 0.01
Mammary gland	12.27 \pm 1.04	2.99 \pm 0.61	1.08 \pm 0.13	0.42 \pm 0.03	0.23 \pm 0.01
Amniotic fluid	0.08 \pm 0.02	0.17 \pm 0.03	0.18 \pm 0.01	0.59 \pm 0.10	0.66 \pm 0.10
Placenta	13.97 \pm 0.89	5.24 \pm 0.86	3.28 \pm 0.20	1.83 \pm 0.03	0.57 \pm 0.06
Fetus	0.77 \pm 0.03	0.78 \pm 0.03	0.76 \pm 0.03	0.67 \pm 0.03	0.24 \pm 0.02
Fetal heart	2.16 \pm 0.73	1.78 \pm 0.24	0.99 \pm 0.01	0.55 \pm 0.11	0.15 \pm 0.07
Fetal kidney	3.42 \pm 1.34	2.23 \pm 0.73	1.27 \pm 0.26	1.44 \pm 0.37	0.40 \pm 0.06
Fetal lung	1.41 \pm 0.33	0.84 \pm 0.09	0.62 \pm 0.02	0.55 \pm 0.03	0.24 \pm 0.03
Fetal brain	0.55 \pm 0.12	0.68 \pm 0.23	0.42 \pm 0.02	0.36 \pm 0.02	0.13 \pm 0.02
Fetal liver	0.80 \pm 0.09	0.66 \pm 0.03	0.64 \pm 0.03	0.50 \pm 0.01	0.25 \pm 0.03
Fetal blood	0.99 \pm 0.22	1.09 \pm 0.14	0.94 \pm 0.01	0.75 \pm 0.02	0.24 \pm 0.01

Each value represents the mean \pm S.E. of three rats.

* The mean of two rats.

母獣組織への分布は、雄性ラットの場合とほぼ同じ傾向であり、投与後5分における組織中濃度 ($\mu\text{g equiv. of 6315-S/g}$) は、腎臓 (385) \gg 血漿 = 肝臓 (78) $>$ 全血 (50) $>$ 肺臓、子宮 (33~35) $>$ 皮膚、脾臓、甲状腺、胸腺、リンパ節、卵巣、顎下腺、心臓、下垂体、胎盤、乳腺、副腎、骨髄、脾臓 (9~22) $>$ 筋肉 (6) $>$ 脂肪 (3) $>$ 脳 (1) \gg 羊水 (0.1) の順であった。ほとんどの組織において、投与後5分以降の濃度は血漿と同様に急速に減少し、24時間後では5分値の1/50以下に低下した。脳および子宮中濃度の消失は、他の組織に比べるとやや遅く、子宮では1時間以降は腎臓とほぼ同濃度であった。羊水中濃度は、時間経過とともに徐々に上昇したが、濃度は低く最高値を示した24時間後でも0.7 $\mu\text{g/g}$ 程度であった。全血/血漿の濃度比は、時間経過

とともに若干大きくなる傾向が認められ、24時間後では0.8であった。投与後24時間での濃度は、ほとんどの組織が1 $\mu\text{g/g}$ 以下であり、比較的高い腎臓および子宮でも2 $\mu\text{g/g}$ 以下に低下していることから、雄性ラットと同様、残留性を示す組織は認められなかった。

投与後5分での胎子の組織中濃度 ($\mu\text{g equiv. 6315-S/g}$) は、腎臓 (3.4) $>$ 心臓 (2.2) $>$ 肺臓 (1.4) $>$ 全血、肝臓、胎子全身 (0.8~1) $>$ 脳 (0.6) の順であった。最も高濃度を示した腎臓でも、母獣血漿の1/20程度の濃度であり、6315-Sの胎子移行性は低いと考えられる。投与後5分あるいは30分以降の胎子の組織中濃度は、母獣組織に比べると徐々にではあるが減少し、24時間後では0.5 $\mu\text{g/g}$ 以下に低下した。

5. 乳汁中濃度

Fig. 4 Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces during repeated intravenous administration of ^{14}C -6315-S to male rats (Dose: 20 mg/kg, once daily for 7 days)

$$\text{Cumulative excretion (\%)} = \frac{\text{Cumulative excretion to 24hr after N-th dosing}}{\text{Cumulative dose to N-th dosing}} \times 100$$

Each value represents the mean + S.E. of five rats.

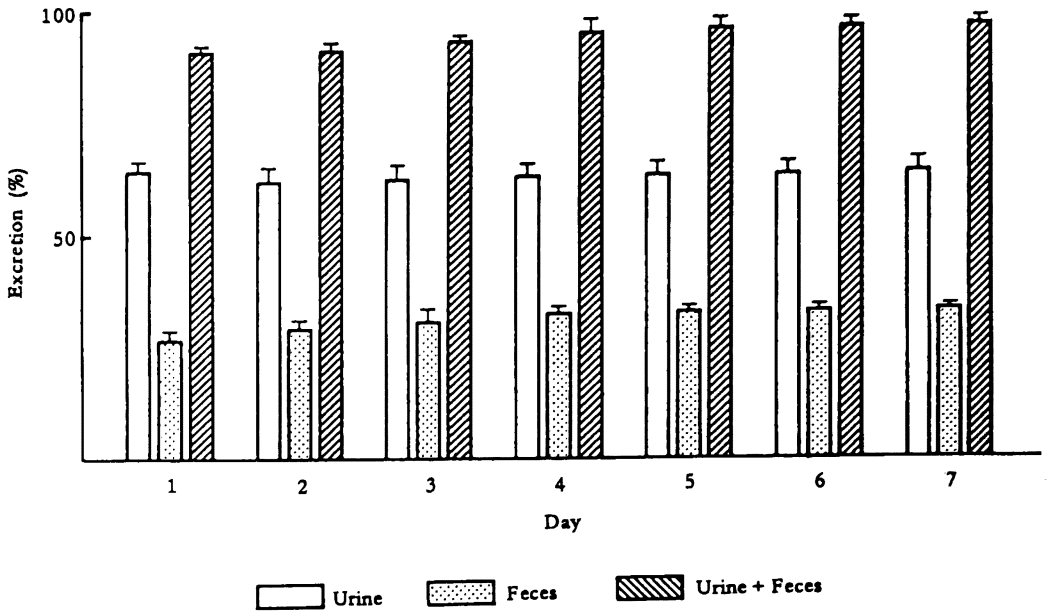


Table 4 Plasma and milk concentrations of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -6315-S to lactating rats (Dose: 20 mg/kg)

	Concentration (μg equiv. of 6315-S/g)			
	30min	2hr	4hr	24hr
Plasma	8.82 \pm 1.87	2.84 \pm 0.13	2.20 \pm 0.07	0.81 \pm 0.05
Milk	6.66 \pm 1.56	2.56 \pm 0.55	1.46 \pm 0.22	1.37 \pm 0.61

Each value represents the mean \pm S.E. of three rats.

哺育中雌性ラットに単回投与したときの、乳汁および血漿中放射能濃度の経時変化を Table 4 および Fig. 6 に示した。

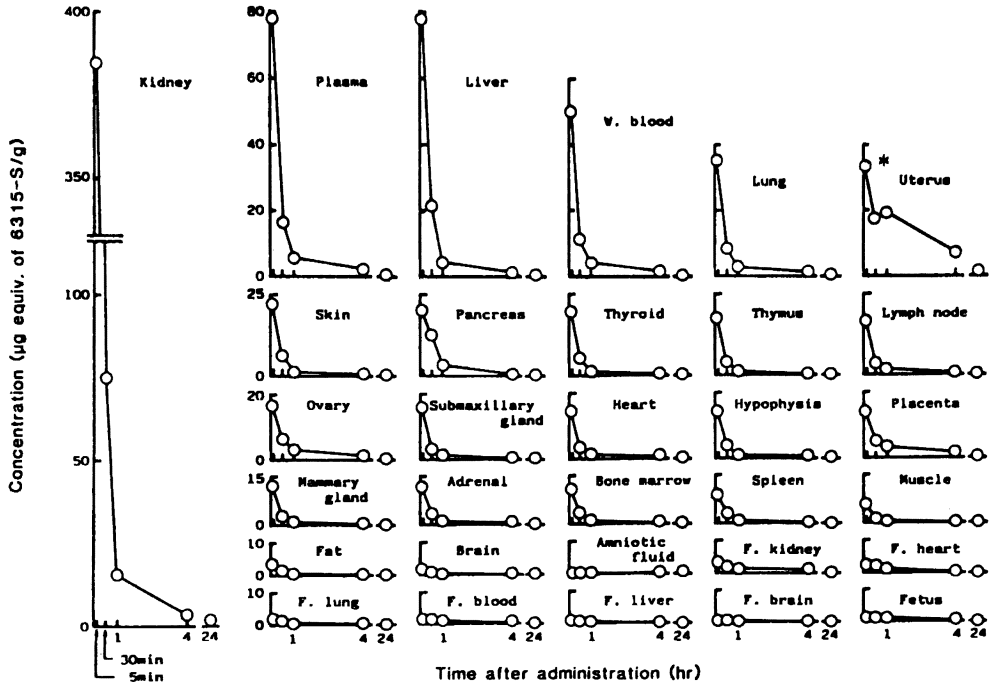
投与後 30 分での乳汁中濃度は、血漿中濃度 (8.8 $\mu\text{g}/\text{g}$) よりもやや低く 6.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ であったが、測定時間の中

では最も高かった。30 分以降の乳汁中濃度は、血漿と同じかやや低い濃度で減少し、24 時間後では 1.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ に低下した。

6. 全身オートラジオグラフィー

1) 反復投与

Fig. 5 Tissue levels of radioactivity after intravenous administration of ¹⁴C-6315-S to pregnant rats at 19th-day of gestation (Dose : 20 mg/kg) Each point represents the mean of three rats except for * (n=2).



反復投与後の全身オートラジオグラムを Fig. 7 に示した。

投与後5分では腎の黒化が最も強く、以下、肝臓、血液、リンパ液、筋膜≧肺臓、皮膚≧脾臓、副腎>甲状腺、下垂体、顎下腺、胸腺、骨髄、脾臓、筋肉、精巣などの順であった。1時間以後にみられる腎の不均一な分布は、この時間の黒化が著しく強いため、認めることが出来なかった。眼球（眼房）にも弱い黒化が認められ、脳、脊髄は痕跡程度であった。胆汁、脾液、消化管内容物および尿の黒化は非常に強かった。時間とともに黒化は急速に減弱し、投与後1時間では腎臓の皮髄境界部と腎乳頭が中程度を示し、肝臓、血液、リンパ液、肺臓、筋膜、皮膚は弱かった。他の組織の黒化は非常に弱かった。24時間後には腎臓の皮髄境界部が中程度、血液、肝臓、肺臓、心筋、筋膜、皮膚および甲状腺が非常に弱い黒化を示し、副腎、精巣、筋肉、顎下腺および脾臓が痕跡程度であり、他の組織は識別できなかった。

2) 妊娠ラット

Fig. 6 Milk and plasma concentrations of radioactivity after intravenous administration of ¹⁴C-6315-S to lactating rats (Dose : 20 mg/kg) Each point represents the mean ± S.E. of three rats.

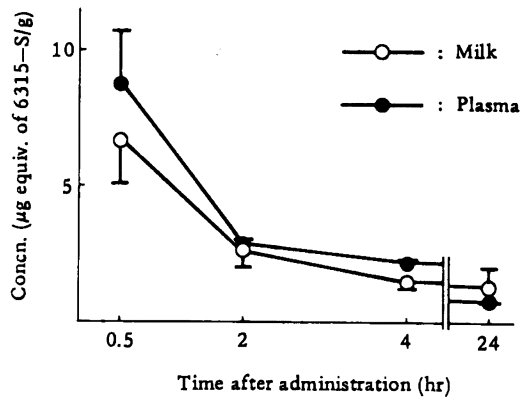


Fig. 7 Autoradiograms of male rats after repeated intravenous administration of ^{14}C -6315-S (Dose : 20 mg/kg, once daily for 7 days)

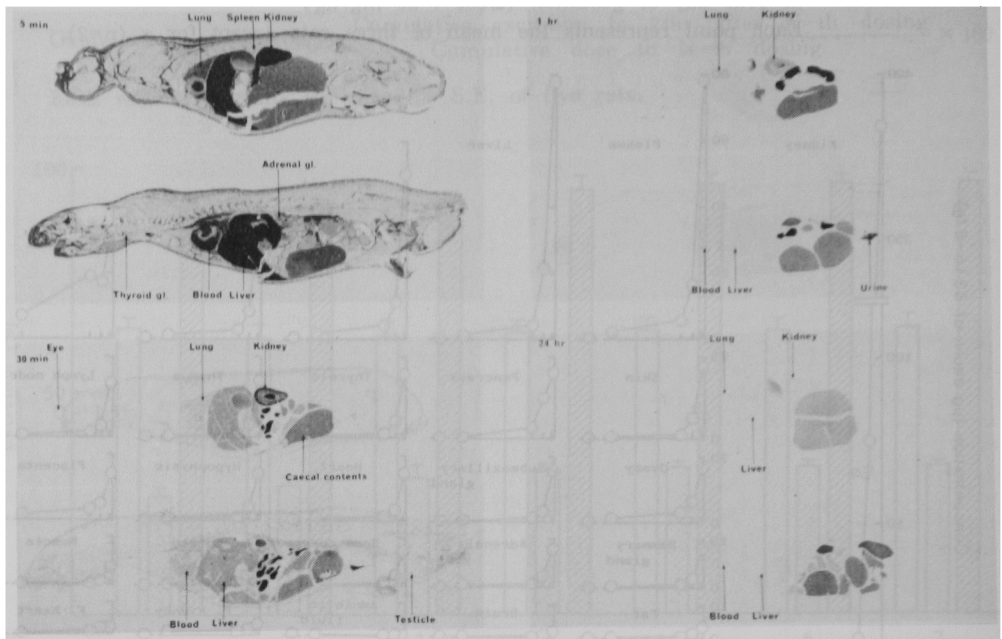
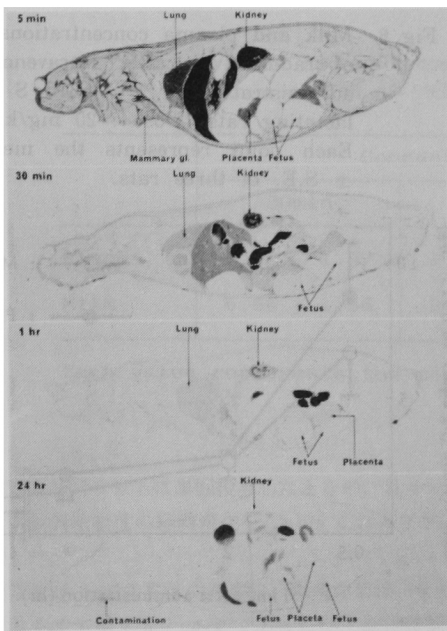


Fig. 8 Autoradiograms of pregnant rats (on the 19th-day of gestation) after intravenous administration of ^{14}C -6315-S (Dose : 20 mg/kg)



妊娠ラットの全身オートラジオグラムを Fig. 8 に示した。

投与後 5 分における母獣の主要組織の黒化は、雄性ラットと同様に腎臓が最も強く、ついで肝臓 > 血液、筋臓、肺臓 ≧ 胎盤、子宮、卵巣、皮膚、副腎 > 脾臓、甲状腺、下垂体、乳腺などの順であった。時間とともに黒化は急速に減弱し、投与後 1 時間では胎盤の周辺部と胎膜の黒化が著明となり、24 時間後では胎膜は弱いながらも母獣組織中では最も強く、ついで腎臓の皮髄境界部 > 腎皮質 > 肝臓、肺臓、血液、ハーダー氏腺、胎仔（痕跡程度）の順であった。

胎仔の黒化は各組織ともほぼ均一で非常に弱く痕跡程度であったが、5 分後よりも 30 分、1 時間後の胎仔がやや強かった。投与後 30 分から 24 時間までの胎仔の腎臓の一部と、膀胱と思われる部位に弱いながらも明瞭な黒化が認められたが、これは胎仔自身の尿と思われる。いずれの胎仔組織も対応する母獣組織に比べれば非常に弱い黒化であり、6315-S の胎仔移行性は低いと考えられる。

Ⅲ. 考 察

^{14}C -6315-S を雄性ラットに単回静脈内投与した場

合の組織中濃度は腎臓が最も高く、投与後5分では血漿の約4倍の濃度を示した。これは6315-Sの主排泄経路が腎経由の尿への排泄であることを反映するものであり、その排泄速度も速いことが示唆される。腎臓以外の組織では肝臓が血漿と同じかやや低い濃度を示したが、その他の組織中濃度は血漿よりもかなり低かった。この結果は、ラットにおける6315-Sの分布容積が300 ml/kg^{1,2)}程度と比較的小さいこととよく一致する。全血/血漿の濃度比は0.6程度であることから、6315-Sの血球への移行性は低く、大部分が血漿中に存在するものと考えられる。投与後5分以降の組織中濃度の消失は、血漿と同様に急速に減少し、24時間後において特異な残留性を示す組織は認められなかった。これらの結果は、前報¹⁾で報告した全身オートラジオグラフィの結果ともよく一致する。

反復投与後の組織分布は単回投与の場合と同じ傾向であり、大きな変化を示す組織は認められなかった。最終回投与後24時間における組織中濃度は単回投与よりも2~5倍高かったが、24時間以降漸次減少し、168時間後ではすべての組織が1 µg/g以下に低下した。投与後24時間の全身オートラジオグラム所見でも、腎臓以外の組織の黒化は非常に弱いあるいは識別できないほどであり、反復投与による組織への蓄積性はないと判断された。最も高濃度を示した腎臓も、最終回投与後24時間の濃度は3 µg/g程度であり、これは他セフェム系抗生物質のMT-141³⁾、Cefotetan⁴⁾、Cefpiramide⁵⁾、Latamoxef⁶⁾の反復投与後の濃度よりも低く、Cefoprazone⁷⁾と同程度と思われる。

反復投与期間中の尿、糞中排泄率は、尿に65%、糞に35%で一定しており、反復投与による排泄の遅延および体内への蓄積傾向は認められなかった。これらの値は単回投与の場合の尿、糞中排泄率¹⁾とも一致しており、排泄パターンも変化しないことが明らかとなった。

妊娠ラットに投与後、母獣組織への分布傾向は雄性ラットの場合と大差なく、投与後5分での胎盤を含めた生殖器官組織の濃度も血漿より低かった。比較的消失の遅い子宮中濃度も、24時間後では2 µg/g以下であり、充分低濃度に減少していると考えられる。胎子の各組織中濃度は、投与後5分で母獣血漿の1/20以下であり、全身オートラジオグラム所見でも胎子組織の黒化は母獣組織に比べて非常に弱いことから、6315-Sの胎子への移行性は低いと考えられる。胎子の組織中濃度の消失は母獣組織に比べるとやや遅かったが、これは胎子自身の排泄機能が十分に発達していないためであろう。

哺育中雌性ラットに投与したとき、乳汁中濃度は血漿

と同じかやや低い濃度で推移し、6315-Sの乳汁への分泌が認められた。しかし今回の実験条件では、乳仔を乳汁採取1時間前に母獣から離しているため、実際の測定時間における分泌濃度は血漿よりもかなり低いと考えられる。

(実験期間: 1985年8月~1986年1月)

謝 辞

稿を終るに際し、標識化合物を合成していただきました塩野義製薬研究所の吉岡美鶴博士ならびに長崎 亨、勝山禎彦両氏に深謝いたします。

文 献

- 1) 溝尻顕爾, 岡部 博, 田中日出男, 菅野浩一: 6315-S (Flomoxef) のラットにおける体内動態 (第1報) ¹⁴C-6315-Sの静脈内投与後の血中濃度, 尿, 糞, 胆汁中排泄および全身オートラジオグラフィ. *Chemotherapy* 35 (S-1): 176~186, 1987
- 2) 木村靖雄, 中清水 弘, 中野雅夫, 大坪 龍, 松原尚志, 吉田 正: Oxacephem系抗生物質6315-S (Flomoxef) の各種動物における体内動態. *Chemotherapy* 35 (S-1): 161~175, 1987
- 3) 小宮 泉, 石塚恒雄, 西尾元宏, 村田信二郎, 江角凱夫, 鷲野 亨, 松永京子, 高市松夫, 横島 徹薫: ラットにおける¹⁴C-MT-141の生体内動態 (第2報); 反復投与後および雌性ラットにおける単回投与後の分布および排泄. *Jpn. J. Antibiot.* 37: 938~949, 1984
- 4) 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: ¹⁴C-Cefotetan (¹⁴C-YM09330)のラットにおける体内動態. *Chemotherapy* 30 (S-1): 119~136, 1982
- 5) 今崎 一, 円城寺四方弘, 松井秀文, 川井龍太郎, 河村成男: ¹⁴C-Cefpiramide (¹⁴C-SM-1652)のラットにおける体内挙動. *Chemotherapy* 31 (S-1): 124~134, 1983
- 6) 菅野浩一, 岡部 博, 乗鞍 良, 二口真也, 中島善次, 小池正博, 中西真智子: ラットでの¹⁴C標識6059-S連続投与実験における組織内不活性物質の残留性の検討. 塩野義製薬社内資料。
- 7) 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: ¹⁴C標識 Sodium 7-[D(-)-α-(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-α-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazole-

5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate
(¹⁴C-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. Antibiot.
33, 1084~1096, 1980

DISPOSITION OF 6315-S (FLOMOXEF) IN RATS (II)
TISSUE DISTRIBUTION, FETAL TRANSPORT AND
LACTEAL CONCENTRATION AFTER INTRAVENOUS
ADMINISTRATION OF ¹⁴C-6315-S

KENJI MIZOJIRI, RYO NORIKURA, TAKEO YOSHIMORI,
HIDEO TANAKA, HIROSHI OKABE and KOICHI SUGENO
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

Tissue distribution of ¹⁴C-6315-S in male and in pregnant rats and its concentration in the milk of lactating rats were investigated after a single or repeated i. v. administration.

Radioactivity was rapidly distributed throughout the body after a single i. v. administration of 20 mg/kg ¹⁴C-6315-S, and the highest concentration at 5 min was in the kidney (288.9 μg equivalent of 6315-S/g) followed by plasma (67.2), liver (59.7), lung (36.1), heart (12.5) and other tissues. Thereafter, the levels of radioactivity decreased rapidly to below 1 μg/g at 24 h in all tissues tested, indicating that the drug has no tendency to accumulate.

Radioactivity in various tissues shortly after the last dose in repeated administrations (20 mg/kg ¹⁴C-6315-S once daily for 7 days) was comparable to that after single administration, but 2-5 times higher at 24 hr after the last dose. However, since its trough level was below 1 μg/g at 168 hr, accumulation obviously did not occur.

Daily excretion of radioactivity in urine and feces under repeated administration was nearly constant: 65% of each dose in urine and 35% in the feces, indicating that the excretion rate was unaffected by repeated administration.

When ¹⁴C-6315-S was administered to pregnant rats, less than 5% of the radioactivity found in the maternal plasma appeared in the fetal tissues at 5 min. When 20 mg/kg ¹⁴C-6315-S was administered to lactating rats, the radioactivity in milk was almost the same or lower than that in plasma.