

CS-807のラットにおける体内動態 蓄積性、胎盤通過性および乳汁移行について

江角凱夫, 鷲野 亨, 堀 勝行, 渡辺勇夫, 横島徹薫

第一化学薬品株式会社 東海研究所

駒井 亨, 田中 実

三共株式会社 分析代謝研究所

^{14}C -CS-807をラットにR-3763換算で10mg/kg経口投与し, その蓄積性, 胎盤通過性, 乳汁移行および食餌の影響を調べ, 以下の結果を得た。

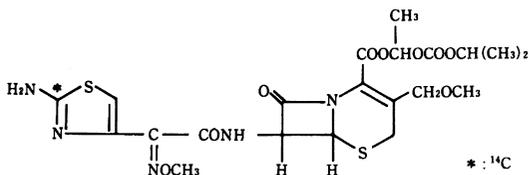
- 1) 反復投与による放射能の蓄積および残留性は認められなかった。
- 2) 妊娠12日目および18日目ラットを用いて調べた放射能の胎子移行はいずれも低かった。
- 3) 乳汁中放射能濃度は投与後4時間にピークを示し, 以後速やかに消失し, 24時間には検出限界以下となった。

4) 単回投与した際, 血液中放射能濃度は絶食雄性ラットでは投与後2時間にピークを示したのち, 8時間まで半減期0.98hrで消失し, 48時間には検出限界以下となった。非絶食雄性ラットの血液中放射能濃度は絶食投与群と大きな相違は認められなかった。また, 絶食雌性ラットでは投与後1時間にピークを示したのち, 6時間まで半減期0.90hrで消失し, 48時間には雄性ラットと同様検出限界以下となった。

5) 単回投与後120時間までの尿および糞中への放射能の排泄率は絶食雄性ラットでは投与量の58.1%および38.1%, 非絶食雄性ラットでは61.6%および33.9%, 絶食雌性ラットでは55.3%および42.3%であった。

(RS)-1-(isopropoxycarbonyloxy) ethyl(+)-(6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-((z)-methoxyimino) acetamido]-3-methoxy-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate (CS-807; Fig. 1) はセフェム系の経口抗生剤である。

Fig. 1 Chemical structure of CS-807



今回, この薬物の生体内動態を調べるため, ^{14}C で標識したCS-807をラットに単回および反復経口投与し, その吸収, 分布および排泄について検討したので, その結果を報告する。

I. 試験材料および方法

1. 標識化合物

標識化合物としてアミノチアゾール基の2位の炭素を ^{14}C で標識したCS-807を使用した。 ^{14}C -CS-807の比放射能は16.3~16.5 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ であり, 高速液体クロマトグラフィーで調べた放射化学的純度は95%以上であった。

2. 試験動物

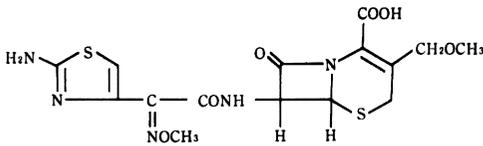
動物繁殖研究所より購入した7週齢のSPF Wistar-Imamichi系雄性(体重220g前後), 雌性(体重180g前後), 同系妊娠12日目(体重270g前後), 同系妊娠18日目(体重310g前後)および同系分娩後12日授乳中ラット(体重330g前後)を使用した。購入後ラットは1週間以上(妊娠12日目ラットのみは4~5日)予備飼育し, 試験に供した。

3. 投与方法

1) 単回投与

^{14}C -CS-807に非標識 CS-807を加えて所定の比放射能にしたのち、ポリエチレングリコール400に溶解し、ゾンデを用いて経口投与した。投与量は(+)-(6R, 7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-(z)-2-(methoxymino) acetamido]-3-methoxymethyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (以下 R-3763と略す; Fig. 2) 換算で10mg/ml/kgとし、投与放射能は約50 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ とした。

Fig. 2 Chemical structure of R-3763



絶食を要する試験では動物を投与前一夜絶食し(水は自由に与えた)、給餌は投与後6時間より行った。

2) 反復投与

^{14}C -CS-807の投与液を単回投与に準じて調製したのち、10mg (R-3763換算)/ml/kgで1日1回、最高21回経口投与した。投与放射能は約25 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ とした。

4. 生体試料の採取

1) 血液試料

^{14}C -CS-807をラットに投与したのち、飼育ケージに収め、経時的に尾静脈より血液100 μl を採取した。

2) 尿および糞試料

^{14}C -CS-807をラットに投与したのち、代謝ケージに収め、経時的に自然排泄された尿および糞を採取した。

3) 組織試料

^{14}C -CS-807をラットに投与したのち、飼育ケージに収め、所定時間にエーテル麻酔下、頸動脈切断により放血死させ、所定の組織を摘出し、その重量を測定した。

4) 乳汁試料

^{14}C -CS-807をラットに投与したのち、哺育ケージに収め、所定時間にエーテル軽度麻酔下で胸部および鼠径部乳頭から乳汁を一定量採取した。同時に尾静脈から血液を100 μl 採取した。

5. 放射能測定用試料の調製

採取した尿は水を加えて、200mlに希釈し、糞は含水アルコールを加えて500mlとしたのち攪拌均質化し、それぞれの1mlにエマルジョン系シンチレーター(トルエン1 l, PPO 4g, POPOP 0.1g, ノニオン NS-210 500ml)を10ml加え、放射能測定用試料とした。

血液、各組織および乳汁についてはその一定量に組織溶解剤 SOLUENE-350 (PACKARD) 2mlを加えて

溶解し、必要に応じて過酸化ベンゾイル飽和のトルエン溶液0.4mlを加え、50°Cで一晩振とうして脱色したのち、シンチレーター ECONOFUOR (Du Pont NEN Research Products) 13mlを加え、放射能測定用試料とした。

6. 放射能の測定

放射能測定用試料は液体シンチレーションカウンター (ALOKA, LSC-903) で放射能を計数した。計数効率の補正は外部標準線源によるチャンネル比法によった。

7. 全身オートラジオグラフィ

^{14}C -CS-807をラットに投与したのち、所定時間にエーテル麻酔死させ、-70°Cのドライアイス・アセトンで凍結し、クライオミクロトーム (PALMSTIER-NAS MEKAISKA VERKSTAD, CRYOMICROTOME 450MP) により、厚さ約35 μm の全身切片を作製した。得られた切片をX線フィルム(小西六写真工業株式会社, SCRE)と密着させ、全身オートラジオグラムを作製した。

II. 試験結果

1. 血液中濃度

ラットに ^{14}C -CS-807を経口投与した際の血液中放射能濃度推移を Fig. 3 に示した。

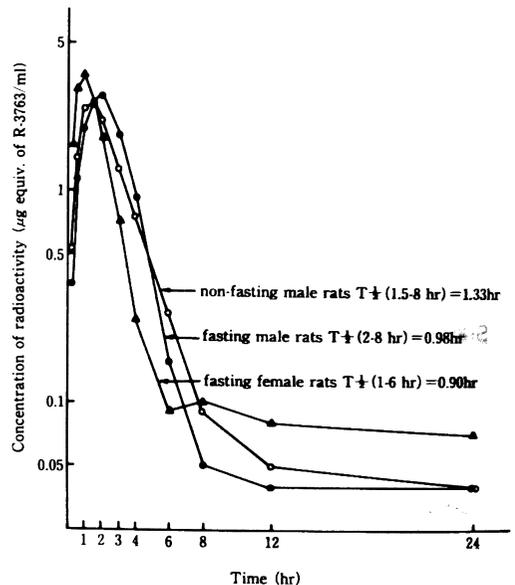


Fig. 3 Blood concentrations of radioactivity after oral administration of ^{14}C -CS-807 to rats (dose: R-3763 10 mg/kg). Data are expressed as the mean values for three animals.

絶食雄性ラットでは投与後2時間に最高濃度2.87 $\mu\text{g/ml}$ (R-3763換算)を示し、以後8時間まで半減期0.98hrで消失した。投与後4時間には最高濃度の32%、24時間には1%に減少し、48時間には検出限界以下となった。投与後24時間までの血液中濃度下面積(AUC)は $9.22\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{ml}^{-1}$ であった。

非絶食雄性ラットでは投与後1.5時間に最高濃度2.63 $\mu\text{g/ml}$ (R-3763換算)を示し、以後8時間まで半減期1.33hrで消失した。投与後4時間には最高濃度の28%、24時間には2%に減少し、48時間には検出限界以下となった。投与後24時間までのAUCは $8.57\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{ml}^{-1}$ であった。

絶食雌性ラットでは投与後1時間に最高濃度3.52 $\mu\text{g/ml}$ (R-3763換算)を示し、以後6時間まで半減期0.90hrで消失した。投与後4時間には最高濃度の7%、24時間には2%に減少し、48時間には検出限界以下となった。投与後24時間までのAUCは $8.55\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{ml}^{-1}$ であった。

2. 尿および糞中への排泄

ラットに $^{14}\text{C-CS-807}$ を経口投与した際の放射能の尿および糞中排泄率をTable 1に示した。

絶食雄性ラットにおける尿中には投与後6時間までに投与量の49.6%、24時間までに57.3%、120時間までに58.1%が排泄された。糞中には投与後24時間までに投与量の29.9%、120時間までに38.1%が排泄された。

非絶食雄性ラットにおける尿中には投与後6時間までに投与量の41.8%、24時間までに58.7%、120時間ま

で61.6%が排泄された。糞中には投与後24時間までに投与量の15.4%、120時間までに33.9%が排泄された。

絶食雌性ラットにおける尿中には投与後6時間までに投与量の17.8%、24時間までに50.3%、120時間までに55.3%が排泄された。糞中には投与後24時間までに投与量の15.0%、120時間までに42.3%が排泄された。

3. 反復投与

雄性ラットに $^{14}\text{C-CS-807}$ を1日1回、最高21回経口投与した際の蓄積性について検討した。

1) 血液中濃度

毎回投与後6時間における血液中放射能濃度推移をFig. 4に示した。毎回投与後6時間における血液中濃度は投与回数に伴い上昇し、6回投与後では1回投与後の血液中濃度 $0.19\mu\text{g/ml}$ (R-3763換算)の2.6倍を示したが($P < 0.05$)、以後投与回数に伴う濃度の変化は認められなかった($P > 0.05$)。

21回投与後における血液中放射能濃度推移をFig. 5に示した。21回投与後の血液中濃度は投与後1.5時間に最高濃度 $2.73\mu\text{g/ml}$ (R-3763換算)を示し、以後8時間まで半減期1.85hrで消失した。投与後24時間には最高濃度の7%、120時間には5%に減少した。

2) 尿および糞中への排泄

反復投与時における尿および糞中への放射能の排泄率をTable 2に示した。毎回投与後24時間までの尿および糞中への累積投与量に対する排泄率は投与回数に伴う変化が認められず($P > 0.05$)、21回投与後120時間までの尿中には累積投与量の54.3%、糞中には41.3%が

Table 1 Cumulative excretions of radioactivity in urine and feces after oral administration of $^{14}\text{C-CS-807}$ to rats (dose: R-3763 10 mg/kg).

Time (hr)	Excretion of radioactivity (% of dose)								
	Male						Female		
	fasting			non-fasting			fasting		
Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total	
0-6	49.6±3.1	-	-	41.8±7.7	-	-	17.8±13.5	-	-
12	56.1±0.2	11.0±5.5	67.0±5.3	55.3±0.5	2.1±1.9	57.3±1.9	46.2±1.2	3.7±1.5	49.9±2.6
24	57.3±0.6	29.9±3.5	87.2±2.9	58.7±1.4	15.4±7.6	74.1±6.6	50.3±0.6	15.0±1.0	65.3±1.5
48	58.0±0.7	37.4±1.3	95.4±0.6	61.2±1.9	30.8±3.1	92.0±2.0	54.5±0.9	39.1±0.8	93.7±1.5
72	58.1±0.7	38.0±1.3	96.1±0.6	61.6±2.0	33.6±2.1	95.2±0.2	55.2±0.8	41.9±0.7	97.1±1.4
96	58.1±0.7	38.1±1.3	96.2±0.6	61.6±2.0	33.9±2.0	95.5±0.1	55.3±0.9	42.2±0.8	97.5±1.5
120	58.1±0.7	38.1±1.3	96.2±0.5	61.6±2.0	33.9±2.0	95.5±0.1	55.3±0.9	42.3±0.8	97.6±1.5

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

-: Not determined

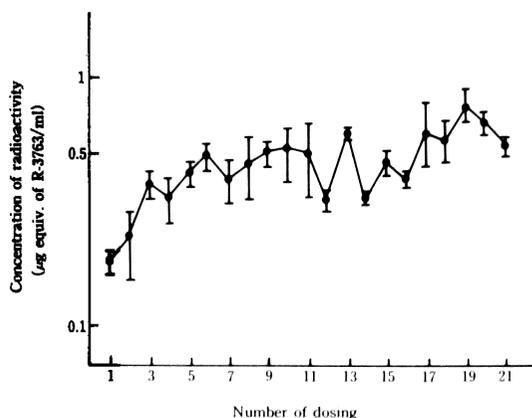


Fig. 4 Blood concentrations of radioactivity at 6 hr after daily oral administration of ^{14}C -CS-807 to non-fasting male rats (dose: R-3763 10 mg/kg/day).

Data are expressed as the mean values for three animals.

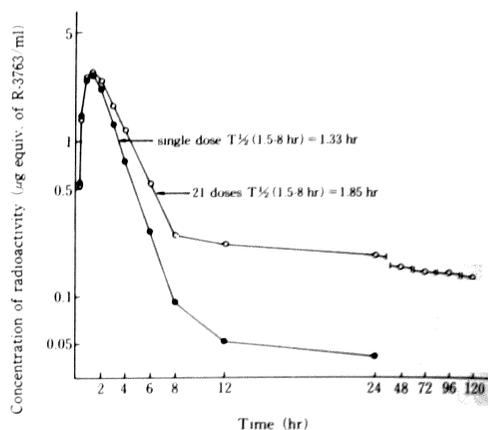


Fig. 5 Blood concentrations of radioactivity after a single and a 21 day period of daily oral administration of ^{14}C -CS-807 to non-fasting male rats (dose: R-3763 10 mg/kg/day).

Data are expressed as the mean values for three animals.

Table 2 Cumulative excretions of radioactivity in urine and feces during and after a 21 day period of daily oral administration of ^{14}C -CS-807 to non-fasting male rats (dose: R-3763 10 mg/kg/day).

Number of dosing	Excretion of radioactivity (% of dose)			
	Urine	Feces	Total	
1	54.3±2.7	35.1±3.1	89.4±1.6	
2	55.7±2.2	38.6±2.0	94.4±0.2	
3	55.5±1.7	39.2±2.2	94.7±0.5	
4	55.2±1.2	40.0±1.5	95.2±0.2	
5	54.9±0.9	40.4±1.0	95.3±0.2	
6	54.5±0.7	41.0±0.7	95.4±0.1	
7	54.0±0.4	41.1±0.4	95.1±0.2	
8	54.0±0.3	41.2±0.4	95.2±0.3	
9	54.3±0.3	41.4±0.3	95.7±0.3	
10	54.2±0.2	41.5±0.2	95.7±0.1	
11	54.1±0.3	41.4±0.3	95.5±0.3	
12	54.0±0.3	41.6±0.3	95.6±0.2	
13	54.3±0.2	41.6±0.4	95.8±0.3	
14	54.1±0.4	41.6±0.8	95.7±0.5	
15	54.2±0.4	41.7±0.5	95.8±0.2	
16	54.2±0.4	41.5±0.7	95.6±0.3	
17	54.1±0.5	41.4±0.7	95.5±0.3	
18	54.2±0.6	41.2±0.9	95.3±0.3	
19	54.2±0.6	41.0±0.9	95.3±0.3	
20	54.2±0.6	41.0±0.9	95.2±0.3	
21	24*	54.2±0.6	40.9±1.0	95.1±0.4
	48*	54.3±0.6	41.3±0.9	95.6±0.3
	72*	54.3±0.6	41.3±0.9	95.6±0.3
	96*	54.3±0.6	41.3±0.9	95.6±0.3
	120*	54.3±0.6	41.3±0.9	95.6±0.3

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

* : Hours after the last of 21 doses

All samples were collected for 24 hr after daily dosing and for every 24 hr after the last of 21 doses.

排泄された。

3) 全身オートラジオグラム

21回投与後の全身オートラジオグラムを Fig. 6 に示

した。21回投与後1.5時間では消化管内容物および膀胱内貯尿が最も高い放射活性を示し、ついで腎に高い放射活性が認められた。肺、肝、皮膚および被毛には血液と

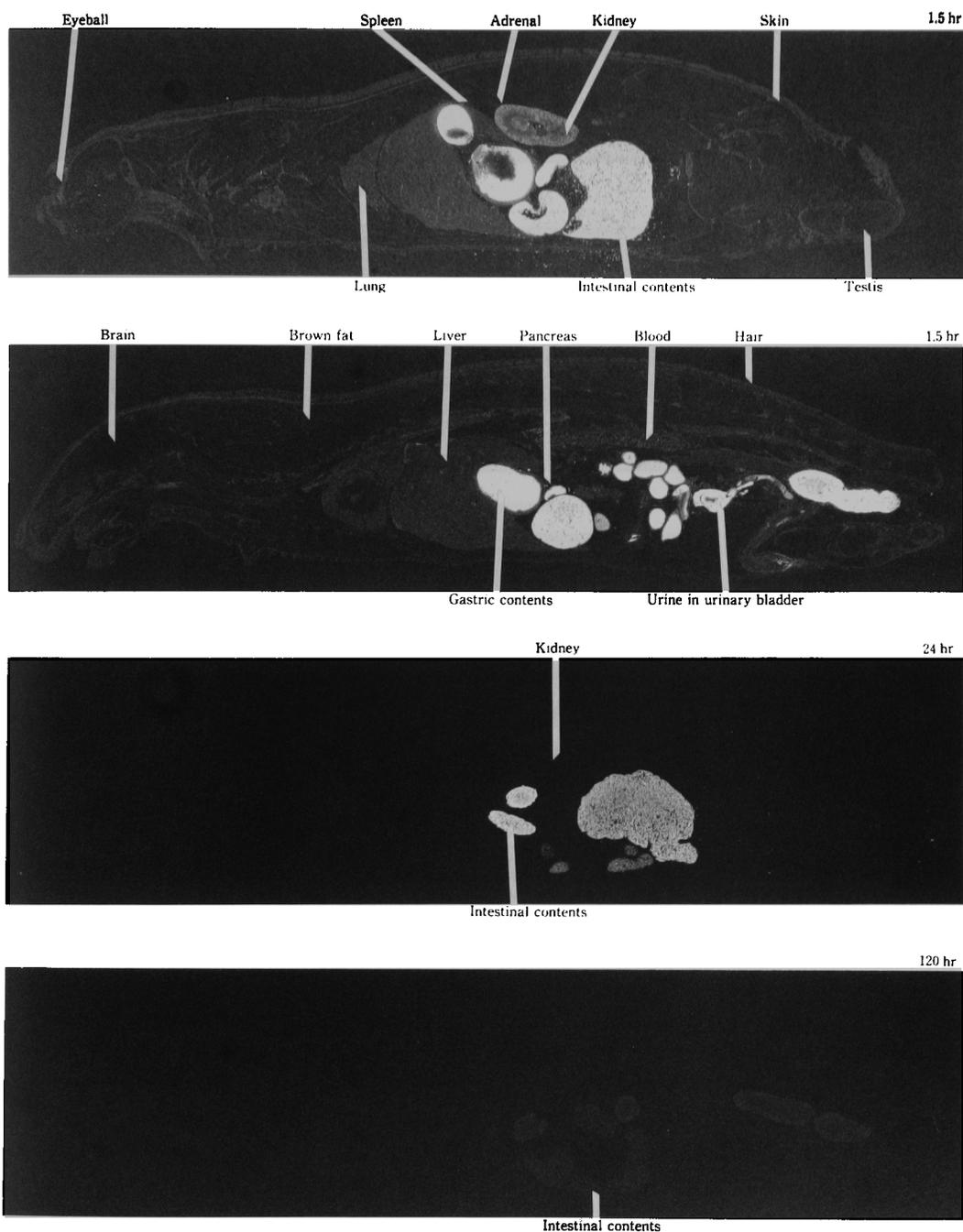


Fig. 6 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at various times after a 21 day period of daily oral administration of ^{14}C -CS-807 to non-fasting male rats (dose: R-3763 10 mg/kg/day).

ほぼ同程度の放射活性が認められた。副腎、脾、膵、褐色脂肪および精巣は血液より低い放射活性を示した。眼球および中枢神経系の放射活性は最も低かった。21回投与後24時間では全体の放射活性は低下し、消化管内容物に高い放射活性が認められたものの、膀胱内貯尿および腎は低い放射活性であり、他の組織はいずれも痕跡程度であった。21回投与後120時間では全体の放射活性はさらに低下し、消化管内容物に低い放射活性が認められたのみであった。

4) 組織内濃度

反復投与した際の組織内濃度を Table 3 に示した。反復投与後24時間における組織内濃度は7回および14回投与後では肺、肝、腎、盲腸、血漿および大腸に単回投与群の1.5~4.7倍の濃度が認められたほか、14回投

与後において7回投与後まで検出限界以下であった皮膚、褐色脂肪および胸腺に濃度が検出された。21回投与後24時間では14回投与後まで検出限界以下であった大動脈、副腎、顎下腺および心に $0.04\sim 0.18\mu\text{g/g}$ (R-3763換算)の濃度が検出されたが、他の組織はいずれも14回投与後と比較し有意な濃度差は認められなかった。

21回投与後120時間では脾、皮膚、血液、褐色脂肪、腎、肺、肝および胃が21回投与後1.5時間の濃度の9%以下に減少した。他の組織はいずれも検出限界以下となった。

4. 胎仔移行性

1) 全身オートラジオグラム

妊娠12日目および18日目ラットに ^{14}C -CS-807を経口

Table 3 Tissue concentrations of radioactivity after a single and daily oral administration of ^{14}C -CS-807 to non-fasting male rats (dose: R-3763 10 mg/kg/day).

Tissue	Concentration of radioactivity (μg equiv. of R-3763/g or ml)				1.5 hr after the last administration	120 hr after the last administration
	24 hr after the last administration				21 doses	21 doses
	Single dose	7 doses	14 doses	21 doses		
Plasma	0.02 ± 0.00	0.04 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.06 ± 0.00	4.90 ± 0.10	N.D.
Blood	N.D.	0.09 ± 0.00	0.16 ± 0.01	0.20 ± 0.00	3.19 ± 0.02	0.12 ± 0.01
Brain	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.06 ± 0.01	N.D.
Hypophysis	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Thyroid	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.07 ± 0.05	N.D.
Eyeball	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.48 ± 0.06	N.D.
Submaxillary gland	N.D.	N.D.	N.D.	0.05 ± 0.00	0.89 ± 0.03	N.D.
Axillary lymphnodes	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.95 ± 0.06	N.D.
Thymus	N.D.	N.D.	0.05 ± 0.01	N.D.	0.43 ± 0.02	N.D.
Heart	N.D.	N.D.	N.D.	0.04 ± 0.00	0.86 ± 0.05	N.D.
Lung	0.03 ± 0.01	$0.08\pm 0.00^*$	$0.14\pm 0.01^*$	0.22 ± 0.07	1.79 ± 0.10	0.09 ± 0.01
Liver	0.05 ± 0.00	$0.14\pm 0.01^*$	$0.22\pm 0.01^*$	$0.28\pm 0.02^*$	2.33 ± 0.15	0.11 ± 0.01
Kidney	0.08 ± 0.00	$0.20\pm 0.01^*$	$0.32\pm 0.01^*$	$0.35\pm 0.01^*$	11.65 ± 0.42	0.16 ± 0.01
Adrenal	N.D.	N.D.	N.D.	0.17 ± 0.02	0.93 ± 0.04	N.D.
Spleen	N.D.	0.04 ± 0.01	0.06 ± 0.00	0.07 ± 0.01	0.55 ± 0.03	0.05 ± 0.00
Pancreas	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.86 ± 0.05	N.D.
Muscle	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.46 ± 0.04	N.D.
Fat	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.22 ± 0.02	N.D.
Brown fat	N.D.	N.D.	0.08 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.70 ± 0.02	0.05 ± 0.01
Skin	N.D.	N.D.	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.00	1.62 ± 0.10	0.06 ± 0.00
Testis	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.65 ± 0.06	N.D.
Bone marrow	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.67 ± 0.05	N.D.
Aorta	N.D.	N.D.	N.D.	0.18 ± 0.03	2.43 ± 0.25	N.D.
Stomach	0.21 ± 0.17	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.00	0.11 ± 0.03	20.10 ± 1.77	0.04 ± 0.00
Small intestine	0.10 ± 0.08	N.D.	0.05 ± 0.01	0.07 ± 0.01	31.41 ± 12.53	N.D.
Caecum	0.38 ± 0.15	0.69 ± 0.23	1.02 ± 0.40	0.61 ± 0.23	1.18 ± 0.07	N.D.
Large intestine	0.39 ± 0.16	0.60 ± 0.29	0.90 ± 0.40	1.24 ± 0.49	1.34 ± 0.28	N.D.

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

* : Significant different from values of a single dose. $p < 0.05$

N.D. : Not detected

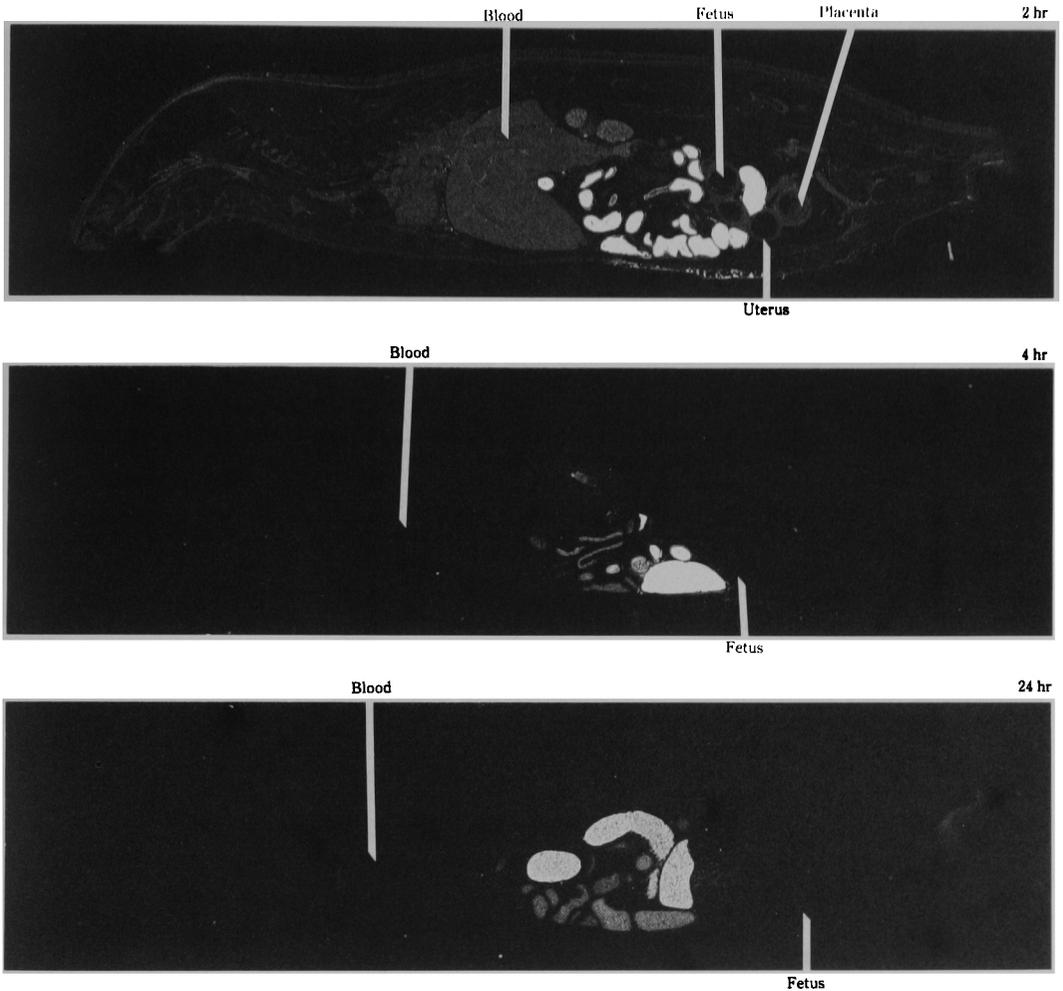


Fig. 7 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at various times after oral administration of ^{14}C -CS-807 to fasting 12th-day pregnant rats (dose: R-3763 10 mg/kg).

投与した際の全身オートラジオグラムを Fig. 7 および 8 に示した。胎仔への放射能の移行は認められたものの、その放射活性は両妊娠ラットとも痕跡程度の低いものであった。

2) 組織内濃度

妊娠18日目ラットに ^{14}C -CS-807を経口投与した際の組織内放射能濃度を Table 4 に示した。投与後2時間における全胎仔および胎仔組織（血液、脳、心、肺、肝、腎）はいずれも母体血漿中濃度 $5.72\mu\text{g/ml}$ （R-3763換算）の1～5%であった。投与後48時間には全胎仔および胎仔組織とも投与後2時間の濃度の27%以下、あるいは検出限界以下となった。

5. 乳汁中濃度

授乳中ラットに ^{14}C -CS-807を経口投与した際の乳汁中放射能濃度推移を Fig. 9 に示した。乳汁中濃度は投与後4時間に最高濃度 $0.45\mu\text{g/ml}$ （R-3763換算）に達したが、投与後8時間には最高濃度の56%に減少し、24時間には検出限界以下となった。血液中濃度と比較すると、乳汁中濃度は投与後4時間では1.4倍、8時間では2.1倍であった。

III. 考 察

CS-807は7位の側鎖にアミノチアゾール基とメトキシイミノ基を有するセフェム系の経口抗生剤であり、本試験では ^{14}C で標識したCS-807をラットに経口投与し、

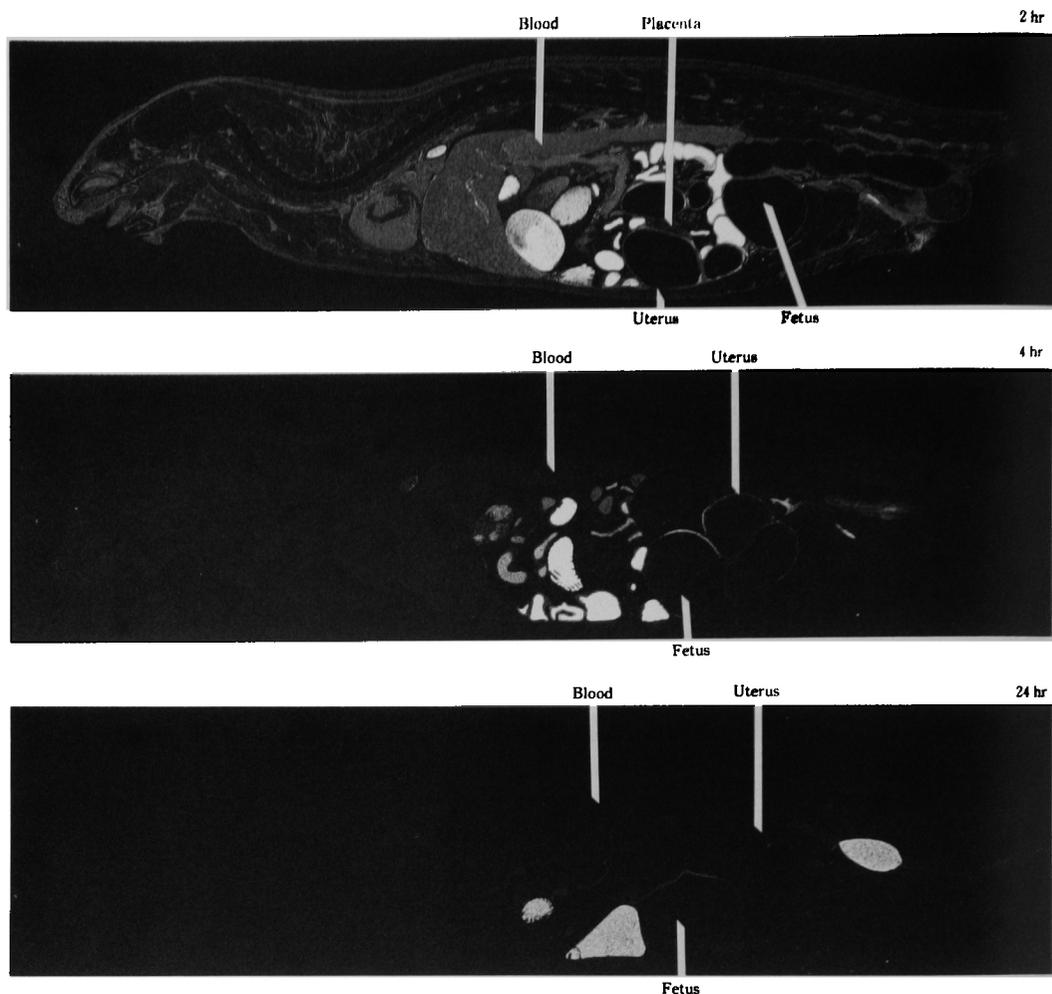


Fig. 8 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at various times after oral administration of ¹⁴C-CS-807 to fasting 18th-day pregnant rats (dose: R-3763 10 mg/kg).

その蓄積性、胎盤通過性、乳汁移行および食餌の影響について検討した。

¹⁴C-CS-807を雄性ラットに1日1回、最高21回反復投与し、蓄積性および残留性について検討した。その結果、毎回投与後6時間の血液中放射能濃度は6回投与以後ほぼ同濃度で推移し、その濃度は1回投与時の2~4倍程度であった。さらに21回投与後の血液中放射能濃度は単回投与群と同様1.5時間に最高濃度を示し、その濃度も同程度であった。これらの結果から、CS-807の消化管吸収は反復投与による影響を受けないものと考えられた。しかしながら、21回投与群における血液からの放射能の消失は単回投与群より緩慢であった。

反復投与後24時間における組織内放射能濃度は肺、腎、肝、血液、脾および血漿に投与回数に伴う濃度の上昇が認められたものの、これらの組織も14回投与後と21回投与後では有意な濃度差が認められず、14回投与までに飽和に達し、顕著な蓄積性はないものと考えられた。また、21回投与後の各組織からの放射能の消失は血漿より緩慢であったものの、長期にわたり残留傾向を示した組織は認められなかった。さらに、¹⁴C-CS-807を反復投与した際、放射能の尿、糞中排泄率は投与回数による変化が認められず、反復投与による排泄への影響もないものと考えられた。

なお、CS-807と同様にエステル型プロドラッグであ

Table 4 Tissue concentrations of radioactivity after oral administration of ^{14}C -CS-807 to fasting 18th-day pregnant rats (dose: R-3763 10 mg/kg).

Tissue	Concentration of radioactivity (μg equiv. of R-3763/g or ml)			
	2 hr	4 hr	24 hr	48 hr
Plasma	5.72 ± 0.66	0.72 ± 0.15	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00
Blood	3.80 ± 0.43	0.49 ± 0.09	0.06 ± 0.00	N.D.
Brain	0.11 ± 0.01	N.D.	N.D.	N.D.
Heart	0.86 ± 0.10	0.15 ± 0.03	0.03 ± 0.00	N.D.
Lung	2.04 ± 0.18	0.47 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.11 ± 0.01
Liver	4.51 ± 0.43	0.62 ± 0.10	0.07 ± 0.01	0.04 ± 0.00
Kidney	14.39 ± 1.76	2.10 ± 0.07	0.26 ± 0.00	0.13 ± 0.01
Ovary	1.51 ± 0.11	0.23 ± 0.03	0.04 ± 0.01	N.D.
Uterus	3.19 ± 0.15	0.56 ± 0.04	0.07 ± 0.03	0.02 ± 0.00
Placenta	1.44 ± 0.13	0.54 ± 0.04	0.09 ± 0.02	0.03 ± 0.00
Amniotic fluid	0.13 ± 0.05	0.14 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.01
Fetus	0.22 ± 0.02	0.22 ± 0.01	0.06 ± 0.00	0.06 ± 0.02
Fetal blood	0.26 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.09 ± 0.01	N.D.
Fetal brain	0.08 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.04 ± 0.00	N.D.
Fetal heart	0.15 ± 0.01	N.D.	N.D.	N.D.
Fetal lung	0.14 ± 0.01	0.11 ± 0.03	0.03 ± 0.01	N.D.
Fetal liver	0.13 ± 0.00	0.13 ± 0.01	0.06 ± 0.00	0.02 ± 0.00
Fetal kidney	0.19 ± 0.00	0.25 ± 0.03	0.11 ± 0.02	0.03 ± 0.00

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

N.D.: Not detected

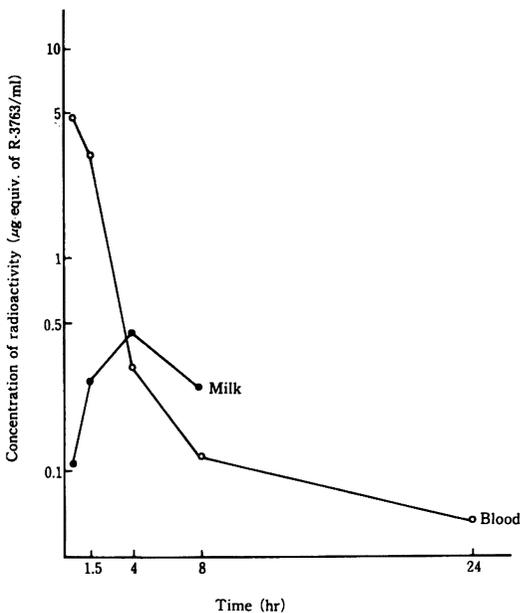


Fig. 9 Milk and blood concentrations of radioactivity after oral administration of ^{14}C -CS-807 to non-fasting lactating rats (dose: R-3763 10 mg/kg). Data are expressed as the mean values for three animals.

る経口セファロsporin, cefroxime axetil¹⁾及び cefteram pivoxil²⁾の反復投与試験により、これら抗生剤も蓄積性の無いことが報告されている。

絶食処置を行った雄性ラットに ^{14}C -CS-807を投与し、吸収および排泄に与える給餌の影響を調べた。その結果、血液中放射能濃度および放射能の尿、糞中排泄率に顕著な差は認められず、CS-807の吸収および排泄におよぼす給餌の影響は小さいものと考えられた。また、絶食雌性ラットにおける血液中放射能濃度は絶食雄性ラットと比較して、最高濃度時間が早く、血液中濃度のAUCがやや小さかったものの、放射能の尿、糞中排泄率には大きな相違は認められなかった。

妊娠18日目ラットに ^{14}C -CS-807を投与した際、放射能の胎仔組織内濃度は雌性ラットの最高血液中濃度時である投与後2時間でも母体血漿中放射能濃度の1~5%にすぎず、妊娠12日目および18日目ラットの全身オートラジオグラムにおいても胎仔の放射活性は痕跡程度であり、放射能の胎盤通過性は低いものと考えられた。また、投与後24時間以降の胎仔組織からの放射能の消失は母体血漿より緩慢なもの、投与後48時間には最高濃度の27%以下、あるいは検出限界以下となり、放射能が胎仔体内に残留する傾向はないものと推察された。

新生仔に対する安全性を推察するために授乳中ラットに ^{14}C -CS-807を投与し、乳汁中への移行について検討

した。その結果、放射能の乳汁中への移行は認められたものの、乳汁からの消失は血液より速やかであり、投与後24時間では検出限界以下となり、放射能が乳汁中に残留する傾向は認められなかった。

^{14}C -cefuroxime⁸⁾, ^{14}C -cefpiramide⁴⁾, ^{14}C -flomoxef⁶⁾など非経口吸収性のセファロスポリンを静注投与した場合、放射能の胎仔移行および乳汁移行はいずれも非常に低いことが報告されている。経口吸収性CS-807の胎仔および乳汁移行性が低いのは、プロドラッグであるCS-807は、吸収後、これら非経口吸収性セファロスポリンと同じカルボン酸構造となって循環血に到達する⁹⁾ことによるものと推察される。

文 献

- 1) 武田憲三, 遠彦二, 福田一郎, 長岐為一郎, 森田健, 渡辺芳江, 年光芳信, 木南純二, 萬宝国久, 冲山雅彦, 奥村和夫: Cefuroxime axetil (CXM-AX) のラットおよびイヌにおける吸収, 分布, 代謝および排泄。Chemotherapy 34 (S-5): 343-353, 1986.
- 2) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 高橋礼子, 真木 浩: 新しいエステル型経口用セフェム剤, T-2588の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 34 (S-2): 122-133, 1986.
- 3) 南保俊雄, 高市松夫, 三次孝一, 江角凱夫, 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): 91-102, 1979.
- 4) 今崎 一, 円城寺四方弘, 松井秀文, 川井龍太郎, 河村成男: ^{14}C -Cefpiramide (^{14}C -SM-1652) のラットにおける体内挙動。Chemotherapy 31 (S-1): 124-133, (1983).
- 5) 溝尻顯爾, 乗鞍 良, 吉森文夫, 田中日出男, 岡部博, 菅野浩一: 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。Chemotherapy 35 (S-1): 187-198, 1987.
- 6) 駒井 亨, 河合賢司, 椿 秀美, 木下 武, 田中実: 経口用セフェム剤CS-807の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 36 (S-1): 229-240, 1988.

METABOLIC FATE OF CS-807 IN THE RAT

YOSHIO ESUMI, TOHRU WASHINO, KATSUYUKI HORI, ISAO WATANABE and TETSUYOSHI YOKOSHIMA

Tokai Laboratories, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.

TORU KOMAI, MINORU TANAKA

Analytical and metabolic Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

^{14}C -CS-807 was administered orally to rats at a dose of 10mg equiv. of R-3763/kg to study its accumulation, placental transfer, excretion into milk and influence of a diet. The following results were obtained.

- 1) Repeated administration did not show accumulation and retention of radioactivity.
- 2) In pregnant rats on days 12 and 18 of pregnancy, a little radioactivity was transferred to the fetuses.
- 3) The concentrations of radioactivity in the milk reached a peak at 4 hr and declined rapidly. The concentration at 24hr was lower than the detection limit.
- 4) After single administration to fasting male rats, blood concentrations of radioactivity reached a peak at 2hr and declined with a half-life of 0.98hr until 8hr. The concentration at 48hr was lower than the detection limit. The blood concentrations in non-fasting male rats did not show marked difference from that in fasting male rats. In fasting female rats, the blood concentrations reached a peak at 1hr and declined with a half-life of 0.90hr until 6hr. The concentration at 48hr was lower than the detection limit, being similar to that in male rats.
- 5) After single administration, the urinary and fecal excretion of radioactivity during 120hr was 58.1% and 38.1% of the dose in fasting male rats, 61.6% and 33.9% of the dose in non-fasting male rats and 55.3% and 42.3% of the dose in fasting female rats, respectively.