

Cefodizime sodium(THR-221)の各種実験動物における体内動態

松下 仁・吉田昌彦・佐川久美子・丸中照義
松島英司・入村兼司・川口安郎
大鵬薬品工業株式会社開発研究所・安全性研究所

Cefodizime sodium(THR-221)をマウス, ラット, ウサギ, イヌおよびサルに静脈内から15 mg/kg 投与したときの血漿中濃度, 組織内分布, 尿中排泄等について検討した。対照薬としてはCefotetan (CTT)を用いて比較した。

THR-221の単回投与後の血漿中濃度推移はウサギが最も高く, 次いでラット, サル, マウス, イヌの順であり, 生物学的半減期($T_{1/2}$)はそれぞれ2.43時間, 1.92時間, 1.54時間, 2.74時間, 1.13時間であった。これらの値はCTTと比較すると, マウス, ラット, ウサギで明らかに長く, イヌ, サルでは若干長い結果であった。

THR-221は静注後速やかに各組織に分布し, その濃度は血漿>腎>肺>肝>皮膚>心>筋肉>脾>胸腺>脳の順であった。

THR-221の尿中排泄率はウサギで高く, 投与量の85%, マウス, ラット, イヌ, サルで38~65%であった。

THR-221をラットに1週間または2週間連続静脈内投与したときの血漿中濃度は, 単回投与の場合とほぼ同様であり, 連続投与による蓄積性は認められなかった。

THR-221を幼若ラット, 幼若イヌに投与したときの血漿中または組織内濃度は, 成熟動物に比べてやや高くなった。

イヌにおけるTHR-221の単回投与群とプロベネシド併用群の血漿中濃度の比較は, 併用群で若干高くなる傾向がみられた。

総胆管結紮ラット, 四塩化炭素(CCl_4)肝障害ラットにTHR-221を静注した場合の血中濃度は, 正常ラットに比べてほぼ同程度であった。また肝排泄障害がある場合も, 腎排泄によるほぼ完全な補償作用がみられた。

腎動静脈結紮ラット, Bromethylamine hydrobromide(BEA)腎障害ラットにTHR-221を静注した場合は, 正常ラットに比べて $T_{1/2}$ の延長, AUCの増大がみられた。

ラットの血漿, 尿, 胆汁についてTLC-バイオオートグラフィーによる活性代謝物の検索, また ^{14}C -THR-221を用いて代謝物の検討を行ったが, 代謝物は認められなかった。

THR-221[disodium(-)-(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[[[5-(carboxylatomethyl)-4-methyl-2-thiazolyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate]はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成, 開発された新しい注射用第三代セフェム系抗生物質であり, 細菌学的検討結果から広域抗菌スペクトルを有し, *Enterobacteriaceae* の他 *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対して強い抗菌力を示した¹⁻³⁾。一方, 実験動物における毒性は極めて低く, 特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⁴⁾。

THR-221を静脈内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, イヌ, サル, 幼若

ラット, 幼若イヌおよび肝, 腎障害ラットを用いて血中濃度の推移, 尿中排泄または胆汁中排泄について検討した。なお本剤は血中半減期が長いという特徴をもつことから, 同様の性質が知られているCefotetanを対照薬にして検討を行った。代謝および組織内分布はラットを用いて検討し, 糞中分解物についてはヒト糞便を用いて検討した。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

1) 非標識化合物

THR-221(ヘキスト, Lot No. D 034, E 040, N 070, L 029), Cefotetan(CTT, 山之内製薬), プロベネシド錠250(日本メルク 萬有), Bromethylamine hydrobromide

(BEA, 東京化成)および四塩化炭素(CCl₄, 半井化学)を使用した。

2) 標識化合物

¹⁴C-THR-221はヘキストで合成された比放射能17.1 μCi/mg, 32.1 μCi/mg, 放射化学的純度94%以上のものを使用した(Fig. 1)。

2. 実験動物

次に示す実験動物を使用した。

マウス: ICR系, 雄, 21~30g, 4~5週齢, 日本クレアより購入

ラット: ウィスター系, 雌雄, 125~270g, 7~9週齢, 日本クレアより購入

ウサギ: 日本白色在来種, 雄, 2.8~3.6kg, 井上実験動物より購入

イヌ: ビーグル犬, 雌雄, 5.3~13.6kg, Laboratory Research Enterprises および White Eagle Laboratories Inc. より購入

サル: アカゲザル, 雄, 6.5~7.2kg, インド産

幼若ラット: ウィスター系, 雌雄, 10~15g 1週齢, 20~29g 2週齢, 31~46g 3週齢, 51~69g 4週齢, いずれも日本クレアより購入

幼若イヌ: ビーグル犬, 雄, 0.9~1.3kg, 2~3週齢 White Eagle Laboratories Inc. より購入

3. 投与方法

投与液はすべて注射用生理食塩液で調製した。投与量は15 mg/kgとした。マウスの尾静脈内投与では5 ml/kgの割合で, ラットの尾静脈内投与および幼若ラットの皮下投与では2~10 ml/kgの割合で, ウサギの耳介静脈内投与, イヌの前肢正中皮静脈内投与, 幼若イヌの外頸静脈内投与, サルの後肢伏在静脈内投与では1 ml/kgの割合で, また標識化合物を用いたラットの実験では, 尾静脈から50 μCi(2~5 ml)/kgの割合で投与した。

4. 血液の採取

マウス, ラットでは各測定時間に1群3~5匹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。ラット連続投与試験では頸静脈から連続的に採血した。ウサギでは1群3羽を用い, 各測定時間に投与部位と反対側

の耳介静脈より採血した。イヌでは1群3~6匹を用い投与部位と反対側の前肢正中皮静脈より, サルでは1群3匹を用い後肢伏在静脈より採血した。幼若イヌに関する試験では1群5匹を用い外頸静脈より採血した。

5. 尿の採取

マウス, ラットおよびサルは1群3~6匹の動物を用い, 薬剤投与後代謝ケージに入れ0~6, 6~12(または0~12)および12~24時間に自然排泄した尿を採取した。ウサギは1群3羽を用い, 薬剤投与後0~6, 6~12, 12~24時間毎に膀胱内カテーテル法により強制排尿させ, 自然排泄尿と合わせた。イヌは1群6匹の雌を用い, 薬剤投与後0~6時間の間は膀胱内カテーテル法により経時的に採尿し, 6時間以降24時間まで自然排泄尿を採取した。

6. 組織内濃度測定用試料の調製

組織内分布はラットおよび幼若ラットで検討した。ラットは1群3匹を用い, 各測定時間にエーテル麻酔下にて開腹し下大静脈より採血し, 同時に脳, 肺, 心, 肝, 腎, 脾, 胸腺, 筋肉, 皮膚および睾丸を摘出した。各組織を氷冷生理食塩液で洗浄し, 脱湿後, 組織重量1に対し3~5倍容量の0.1 Mリン酸緩衝液(pH 7.0)を加えて, ポリトロン(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℃, 3000 r.p.m.で15分間遠心分離し, その上清を-20℃にて凍結保存した。幼若ラットは各測定時間にエーテル麻酔下にて開腹し下大静脈より採血し, 同時に脳, 肺, 肝および腎を摘出した。1群6~8匹を用い, 各測定時間の組織を合わせて1試料とし, 同様に処理した。

7. 肝, 腎障害ラット

1) 肝排泄障害ラット⁵⁾

1群3匹のラットをエーテル麻酔下に開腹し, 総胆管を結紮した。尿中排泄率の測定に際しては膀胱内カテーテル法により導尿し, ボールマンケージに固定した。¹⁴C-THR-221を尾静脈から投与して経時的に血液または尿を採取した。血液は頸静脈から連続的に採血した。

2) 腎排泄障害ラット⁵⁾

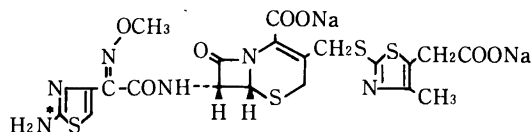
1群4匹のラットをエーテル麻酔下に開腹し, 腎動・静脈を結紮した。胆汁排泄率の測定に際しては総胆管にポリエチレンチューブを挿入し, ボールマンケージに固定した。¹⁴C-THR-221を投与して経時的に血液または胆汁を採取した。血液は頸静脈から連続的に採血した。

3) CCl₄ 肝障害ラット⁶⁾

肝障害動物はCCl₄を1 ml/kgの割合で1日1回, 3日間皮下投与して作製した。1群5匹のラットにTHR-221を静脈内投与後, 各測定時間にエーテル麻酔下にて開腹し, 下大静脈から採血した。

4) Bromethylamine hydrobromide (BEA)腎障害ラッ

Fig. 1 Chemical structure of ¹⁴C-THR-221



*: Labelled position

ト⁶⁾

腎障害動物は BEA 250 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間皮下投与して作製した。1 群 2~3 匹のラットに THR-221 を静脈内投与後、各測定時間にエーテル麻酔下にて開腹し、下大静脈から採血した。

8. 代謝物の検索

1) TLC-バイオオートグラフィーによるラットの血漿、胆汁および尿中代謝物の検索

THR-221 を投与したラットの 1 および 4 時間後の血漿、0~8 および 8~24 時間に排泄された胆汁および尿を使用した。血漿は氷冷下にて 3 倍容量のメタノールを攪拌しながら加えて除蛋白し、その遠心上清を濃縮して、胆汁および尿は直接シリカゲル薄層プレート (TLC; Silicagel 60 F-254, Merck) 上にそれぞれスポットした。n-ブタノール:酢酸:水=3:1:2 (V/V) で展開し、風乾したのちプレートを *E. coli* JCM 6255 を含む Nutrient agar (Difco) 上に 4℃、30 分密着させ、プレートを除去したのち、寒天培地を 37℃ で 18~20 時間培養した。

2) 標識化合物によるラットの血漿、尿および胆汁中代謝物の検索

¹⁴C-THR-221 を投与したラットの 1 時間後の血漿、0~12 時間に排泄された尿および胆汁を使用した。血漿は氷冷下にて 4 倍容量のメタノールを攪拌しながら加えて除蛋白し、その遠心上清を濃縮して、尿および胆汁は直接高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にてそれぞれ分析した。

3) ヒト糞便中代謝物の同定 (*in vitro* 試験)

ヒト糞便に ¹⁴C-THR-221 を添加した 0.1 M リン酸緩衝液を加えて 10% ホモジネートを作成し、37℃ 24 時間インキュベートした。

3000 r.p.m. 15 分間遠心分離して、上清を HPLC にて分析した。

次に非標識 THR-221 を用いて代謝物を分離、精製し、FAB マススペクトル、¹H-NMR スペクトルにて同定した。

9. 薬剤濃度測定法

1) 高速液体クロマトグラフィー (HPLC 法)⁷⁾

THR-221 を投与した血漿および組織ホモジネート液試料 0.5 ml に対し、内部標準 (3,5-dinitrobenzoic acid) を含むメタノール 2 ml を氷冷下に攪拌しながら添加し、5℃ で 30 分間放置後、遠心分離を行った (5℃、3000 r.p.m., 15 分間)。次に上清を窒素気流下で濃縮して残渣を 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7) 0.5 ml に溶解し、その溶液を HPLC 分析に供した。尿は 0.5 ml に対し、内部標準 (3,5-dinitrobenzoic acid) を含む 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7) を加えて、Millex-HV フィルターで濾過した。濾液

を HPLC 分析に供した。装置は島津 LC-6A を使い、カラムは Radial pak NOVA C₁₈ (4 μm, 8 mm id × 100 mm (Waters, Z-type-Module) を用いた。移動相は 5 mM sodium 1-hexanesulfonate と 2% acetic acid を含むアセトニトリル/水 (20/80) 溶液を用い、流速は 2.0 ml/min とし、検出は UV-264 nm で行った。

標識化合物を用いた血漿、尿および胆汁中代謝物の検索に際しては、装置は島津 LC-4A を使い、カラムは μ-Bondapak C₁₈ 3.9 mm id × 300 mm (Waters) を使い、移動相に 0.5% トリエチルアミン、リン酸 (pH 2.25)/25% アセトニトリルを用いた。流速は 1.5 ml/min とし、20~60 秒毎に分取して、乳化シンチレーター (ACS-II, Amersham) を加えて液体シンチレーションカウンター (Mark III, Tracor) にて放射能を測定した。ヒト糞便中分解物の検索に際しては、移動相に 0.5% トリエチルアミン、リン酸水溶液 (pH 2.25) を使い、ラジオアナライザー (RLC-551, Aloka) にて放射能を測定した。CTT の定量に関しては、氷冷下に血漿 1 容に 0.5 M トリクロル酢酸溶液を 9 容加えて約 1 分間激しく攪拌した。水中に 30 分間放置後、3000 r.p.m., 15 分間遠心分離し除蛋白試料を得た。検量線は無処置ラットから調製した血漿に CTT を添加して、上記試料と同様に除蛋白処理し作成した。

HPLC の装置は島津 LC-4A を使い、カラムは Nucleosil 5 C₁₈ 4 mm id × 150 mm (M-Nagel) を 45℃ の一定温度に保って使用した。移動相は血液試料では M/15 NaH₂PO₄ を含むアセトニトリル/水 (8/92) (pH 3.0) を使い、流速は 1.0~1.2 ml/min とし、検出は UV-280 nm で行った⁸⁾。

2) 微生物学的定量法 (Bioassay 法)

前報に従い測定した⁹⁾。

3) 放射能測定法

肝、腎排泄障害実験の血液は全血 50 μl または 100 μl を試料燃焼装置 (Packard Model 306) で燃焼処理し、CO₂ 吸収剤として Carbosorb[®] (Packard)、シンチレーターとして Permafluor[®] (Packard) を用いた。尿および胆汁は一定量に希釈し、100 μl を乳化シンチレーター (ACS-II) に溶解した。放射能は液体シンチレーションカウンターにて測定した。なお、放射能濃度は THR-221 濃度に換算した。

10. 薬動学的解析 (薬物速度論的解析)

THR-221 投与のすべての動物、CTT 投与のウサギ、イヌ、サル、血漿 (血液) 中濃度-時間曲線は、two compartment open model に従って解析した。CTT 投与のマウス、ラットについては one compartment open model に従って解析した。解析には IBM 4341 を使用し、山岡

ら¹⁰⁾のMULTI(非線形最小二乗法)を用いて simulation curve を求め、薬動学的定数を算出した。

II. 結 果

1. 各種動物の血漿中濃度推移

THR-221およびCTTを、マウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルに静脈内投与したときの血漿中濃度推移をFig. 2および3に示し、そのときの薬動学的定数をTable 1および2に示した。

THR-221投与後の血漿中濃度はウサギで高く、次いでラット、サル、マウスの順であり、イヌで最も低かった。生物学的半減期($T_{1/2\beta}$)および血漿中濃度下面積(AUC)はマウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルでそれぞれ2.74, 1.92, 2.43, 1.13および1.54時間, 128.5, 225.1, 398.7, 64.3および207.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であった。HPLC法とBioassay法は良く一致していた。CTT投与後の血漿中濃度は小動物から大動物になるに従い高くなり、 $T_{1/2}$ (または $T_{1/2\beta}$)およびAUCはマウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルでそれぞれ10, 13, 37, 52分および1.30時間, 7.6, 16.7, 30.4, 50.0および174.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であった。

THR-221はCTTと比較して、血漿中半減期はマウス、ラット、ウサギで明らかに長く、イヌ、サルで若干長い結果であった。

Fig. 3 Plasma concentration of CTT after intravenous administration of 15 mg/kg to various animal species

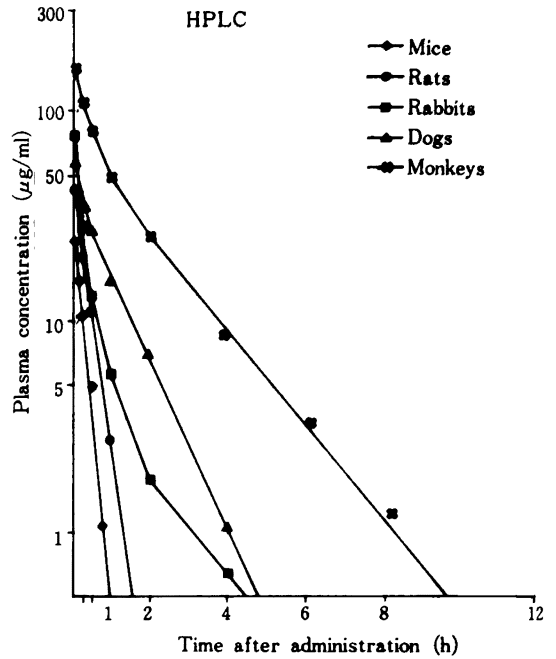


Fig. 2 Plasma concentration of THR-221 after intravenous administration of 15 mg/kg to various animal species

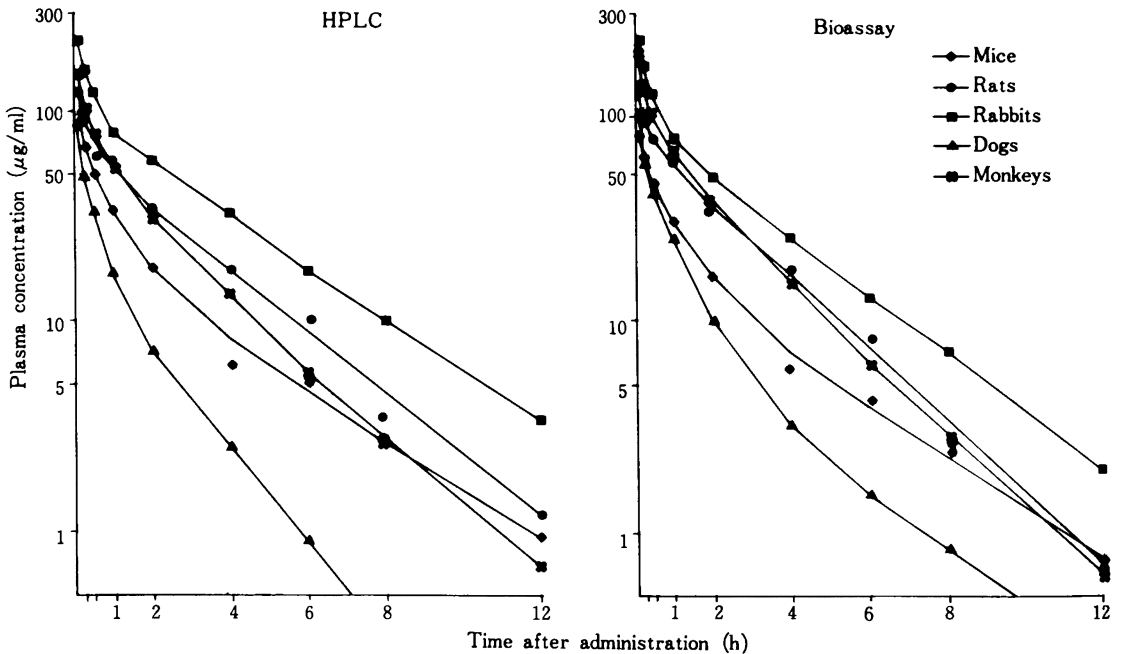


Table 1 Pharmacokinetic parameters of THR-221 after intravenous administration of 15 mg/kg of THR-221 to various animal species

Species	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	K_{el} (h^{-1})	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})
HPLC								
Mice	74.8	20.0	1.51	0.253	94.8	0.738	0.51	0.52
Rats	89.7	76.2	6.65	0.360	165.9	0.737	3.02	3.25
Rabbits	162.1	97.8	3.10	0.288	259.9	0.663	1.38	1.35
Dogs	95.2	31.9	5.86	0.732	127.0	2.050	2.43	2.11
Monkeys	142.2	81.6	6.40	0.450	223.9	1.116	3.32	2.42
Bioassay								
Mice	63.1	20.6	1.48	0.276	83.6	0.715	0.47	0.57
Rats	73.6	82.5	6.11	0.403	156.2	0.720	2.38	3.42
Rabbits	169.4	91.7	3.01	0.327	261.1	0.775	1.29	1.27
Dogs	102.0	39.8	5.72	0.665	141.8	1.730	2.53	2.13
Monkeys	147.7	99.1	4.94	0.459	246.8	1.010	2.05	2.34

Species	$T_{1/2\alpha}$ (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	V_c (L/kg)	V_p (L/kg)	V_{dss} (L/kg)	CL_p (ml/min · kg)	CL_R (ml/min · kg)
HPLC								
Mice	0.458	2.74	128.5	0.158	0.155	0.313	1.95	1.09
Rats	0.104	1.92	225.1	0.090	0.084	0.175	1.11	0.49
Rabbits	0.225	2.43	398.7	0.059	0.059	0.118	0.65	0.55
Dogs	0.200	1.13	64.3	0.140	0.123	0.263	4.06	1.52
Monkeys	0.144	1.54	207.8	0.070	0.075	0.145	1.22	0.78
Bioassay								
Mice	0.469	2.51	117.1	0.179	0.147	0.326	2.13	1.17
Rats	0.113	1.72	216.9	0.096	0.067	0.163	1.15	0.47
Rabbits	0.237	2.17	344.9	0.058	0.059	0.116	0.75	0.59
Dogs	0.203	1.16	84.1	0.128	0.102	0.230	3.12	1.34
Monkeys	0.147	1.52	247.4	0.061	0.056	0.118	1.02	0.69

n=3~6

Table 2 Pharmacokinetic parameters of CTT after intravenous administration of 15 mg/kg of CTT to various animal species

Species	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	K_{el} (h^{-1})	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})
HPLC								
Mice	—	—	—	—	32.4	4.243	—	—
Rats	—	—	—	—	52.9	3.163	—	—
Rabbits	114.4	18.4	7.96	1.130	132.8	4.453	2.54	2.10
Dogs	41.0	34.2	6.92	0.810	75.2	1.509	2.57	3.65
Monkeys	107.0	77.0	3.50	0.536	184.0	1.055	1.20	1.78

Species	$T_{1/2\alpha}$ (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	V_c (L/kg)	V_p (L/kg)	V_{dss} (L/kg)	CL_p (ml/min · kg)
HPLC							
Mice	—	0.163	7.6	—	—	0.464	32.9
Rats	—	0.219	16.7	—	—	0.284	15.0
Rabbits	0.087	0.616	30.4	0.115	0.141	0.256	8.3
Dogs	0.136	0.866	50.0	0.203	0.124	0.327	5.0
Monkeys	0.201	1.296	174.5	0.082	0.055	0.137	1.4

n=3~5

2. ラット組織内濃度

THR-221をラットに静脈内投与したときの組織内濃度は血漿で高く、次いで腎、肺、肝、皮膚の順であり、脾、胸腺、脳には低濃度の移行であった(Fig. 4)。

3. 各種動物の尿中排泄

THR-221をマウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルに静脈内投与したときの24時間までの尿中排泄率をTable 3に示した。

尿中排泄率はウサギで投与量の84.5%と高く、マウス、

ラット、イヌ、サルでそれぞれ56.2, 43.7, 37.6, 64.6%であった。

4. ラット連続投与

THR-221をラットに単回、1日1回7日間および1日1回14日間連続静脈内投与した後の血漿中濃度をFig. 5に、薬動学的定数をTable 4に示した。

いずれも two compartment open model に従って推移し、 $T_{1/2\beta}$ 、AUCで比較すると、単回、1週間および2週間連続投与で $T_{1/2\beta}$ はそれぞれ1.83, 1.89, 1.82時間、

Fig. 4 Tissue concentration of THR-221 after intravenous administration of 15 mg/kg to rats

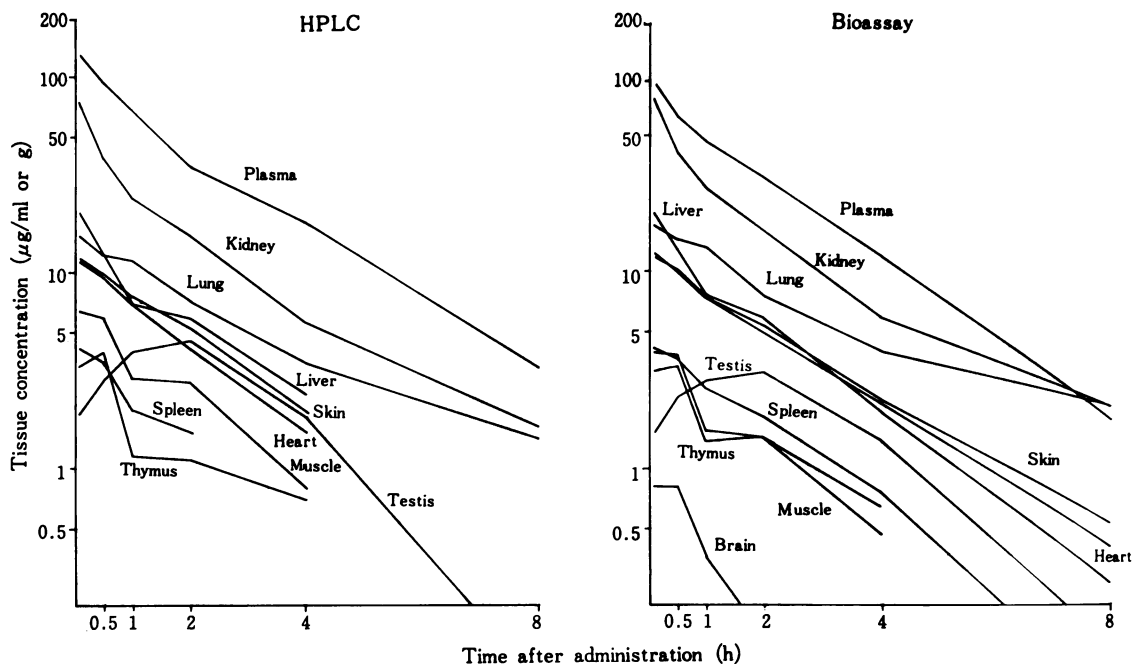


Table 3 Urinary excretion of THR-221 after intravenous administration of 15 mg/kg to various animal species

Species	Urinary excretion (% of dose)			
	HPLC		Bioassay	
	0~12	0~24	0~12	0~24 (h)
Mice	54.3 ± 1.5	56.2 ± 2.4	53.0 ± 2.0	54.8 ± 2.9
Rats	41.9 ± 5.7	43.7 ± 6.9	39.3 ± 6.2	41.0 ± 7.3
Rabbits	80.2 ± 3.5	84.5 ± 2.4	76.4 ± 4.0	79.6 ± 3.9
Dogs	36.4 ± 8.0*	37.6 ± 8.0	42.0 ± 10.2*	43.2 ± 10.1
Monkeys	63.9 ± 6.7	64.6 ± 6.1	67.5 ± 9.3	68.1 ± 8.9

* : 0~6 h urine

Mean ± S.D. (n=3~6)

AUCは212, 224, 238 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であった。1週間, 2週間連続後の血漿中濃度推移は単回投与と同等であり, 連投による蓄積性は認められなかった。

5. 幼若ラット, 幼若イヌでの動態

THR-221を生後1, 2, 3, 4および7週齢のラットに皮下投与し, 投与1および4時間後の血漿, 脳, 肺, 肝, 腎組織内濃度を測定した。

加齢とともに血漿中濃度は1, 4時間とも低くなる傾向がみられた。しかし組織中濃度は4時間値については

Fig. 5 Plasma concentration of THR-221 after intravenous administration of 15 mg/kg, at 24-h intervals to rats

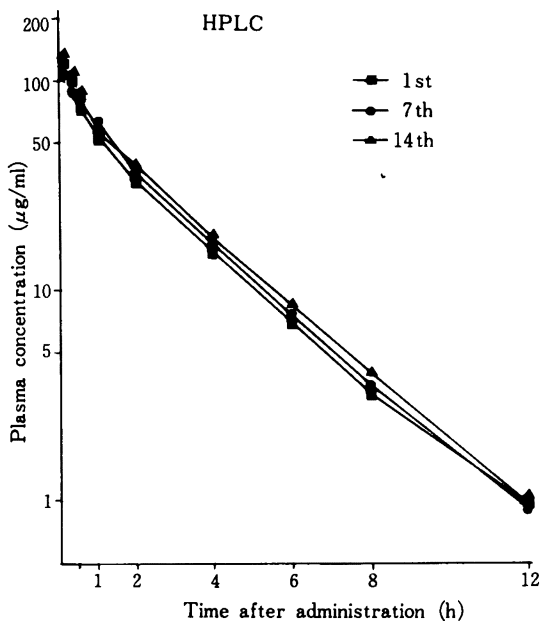


Table 4 Pharmacokinetic parameters of THR-221 after intravenous administration of 15 mg/kg, at 24-h intervals to rats

Day	A ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	B ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	C_0 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	K_{el} (h^{-1})	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})
1	53.3	71.4	2.24	0.379	124.7	0.588	0.59	1.44
7	40.3	69.0	1.14	0.367	109.4	0.489	0.16	0.85
14	54.1	83.7	2.90	0.381	137.8	0.579	0.79	1.91

Day	$T_{1/2\alpha}$ (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	V_c (L/kg)	V_p (L/kg)	V_{dss} (L/kg)	CL_p ($\text{ml}/\text{min} \cdot \text{kg}$)
1	0.310	1.83	212	0.120	0.049	0.169	1.18
7	0.608	1.89	224	0.137	0.026	0.163	1.12
14	0.239	1.82	238	0.109	0.045	0.154	1.05

血漿と同様な傾向が認められ, 1時間値ではほとんど変化なかった(Table 5)。

THR-221を生後2週齢の幼若イヌに1日1回7日間連続静脈内投与, また生後3週齢の幼若イヌに単回静脈内投与, また6ヵ月齢のイヌに単回静脈内投与した後の血漿中濃度推移をFig. 6および7に, 薬動学的定数をTable 6に示した。

幼若イヌの単回投与群, 連続投与群の2群間および幼若イヌの単回投与群, 成熟イヌの単回投与群の2群間の血漿中濃度, $T_{1/2\beta}$, AUCについてStudentのT検定にて統計計算した。幼若イヌの単回投与群で $T_{1/2\beta}$ 1.35時間, AUC 60.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であり, 連続投与群で $T_{1/2\beta}$ 1.76時間, AUC 62.3 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であり, 2群間で統計上有意差は認められず, 連続投与による蓄積性は認められなかった。

成熟イヌでの $T_{1/2\beta}$ は0.88時間, AUC 45.3 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であり, 幼若イヌの単回投与群と比較すると, 投与4, 6, 8時間で幼若イヌでの血漿中濃度が有意に高く($p < 0.05 \sim p < 0.01$)また $T_{1/2\beta}$ でも統計上有意差が認められた($p < 0.05$)が, その変化の程度は低いものであった。

6. プロベネシド投与による影響

雄ビーグル犬にプロベネシド2錠(500 mg)を水30 mlとともに経口投与し, 投与30分後にTHR-221を静脈内投与した。非併用群とのクロスオーバー法にて行った結果は, プロベネシド併用群でわずかに血漿中濃度の上昇, $T_{1/2\beta}$ の延長がみられた(Fig. 8, Table 7)。

7. 肝, 腎障害ラットでの動態

1) 肝, 腎排泄障害ラット

総胆管を結紮した肝排泄障害ラットでは正常ラットと比較して, 血中動態では α -Phaseが長くなりB値が小さくなるが, $T_{1/2\beta}$ は長くなり, AUCはほぼ同等であった。また0~24時間の尿中排泄率では, 正常ラットが

Table 5 Tissue distribution of THR-221 after subcutaneous administration of 15 mg/kg to young rats

HPLC

Tissue	Hour	Concentration ($\mu\text{g/g}$ or ml)				
		1	2	3	4	7 (weeks)
Plasma	1	70.1	70.0	58.1	65.3	55.6
	4	36.1	43.4	39.2	21.5	20.0
Brain	1	0.4	0.4	0.5	0.3	0.5
	4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Lung	1	10.5	12.8	10.0	9.1	11.9
	4	5.9	7.3	5.6	2.7	3.2
Liver	1	9.0	8.0	7.4	5.2	11.4
	4	5.3	4.8	3.8	2.0	2.1
Kidney	1	17.4	29.2	23.1	18.4	30.5
	4	10.5	12.4	16.6	9.3	7.1

N.D. : Not detected

Fig. 6 Plasma concentration of THR-221 after single intravenous administration of 15 mg/kg to infant and adult beagles

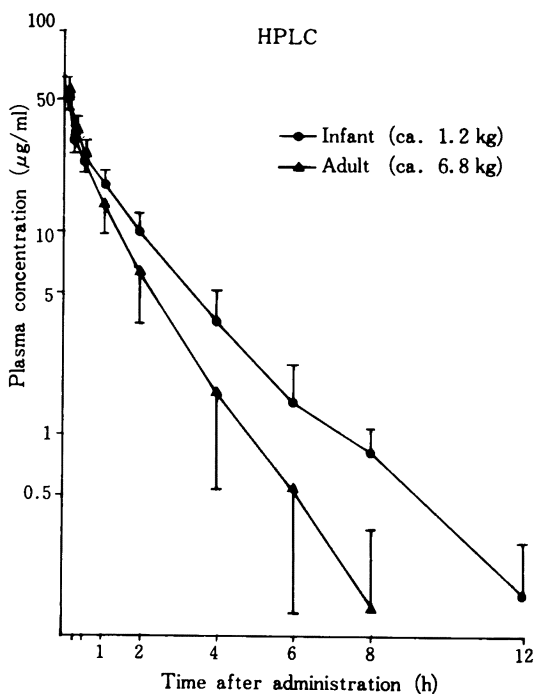
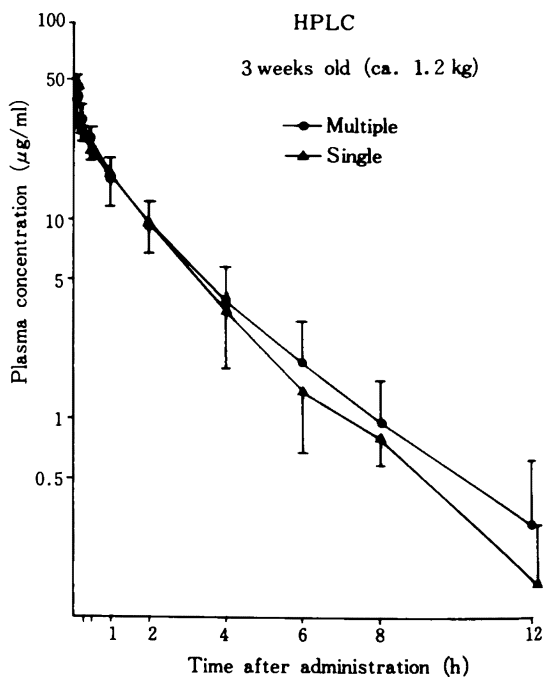


Fig. 7 Plasma concentration of THR-221 after single or multiple intravenous administration of 15 mg/kg to infant beagles



46.5%であるのに対して、肝排泄障害ラットではほぼ100%近く排泄され、腎排泄の完全な補償作用がみられた。

腎動・静脈を結紮した腎排泄障害ラットでは、正常ラットと比較して血中濃度の上昇、 $T_{1/2\beta}$ の延長、AUCの増大がみられた。また0~24時間の胆汁中排泄率では、正常ラットが64.2%であるのに対して86.4%であり、肝

排泄の補償作用が完全ではなく、排泄の遅延がみられた (Fig. 9, 10, Table 8)。

2) 肝、腎薬物障害ラット

急性肝障害モデルとして四塩化炭素肝障害、急性腎障害モデルとしてBEA腎障害ラットを使用した。その障害の程度はTable 9および10に示したとおりである。肝障害ラットでは、血漿中濃度推移は正常ラットとほとんど

Table 6 Pharmacokinetic parameters of THR-221 after single or multiple intravenous administration of 15 mg/kg to infant or adult beagles

	Administration (15 mg/kg)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)
Infant	Single	1.35 \pm 0.28	60.2 \pm 10.5
Adult		0.88 \pm 0.21*	45.3 \pm 12.5
Infant	Single	1.35 \pm 0.28	60.2 \pm 10.5
	Multiple 1/day \times 7	1.76 \pm 0.43	62.3 \pm 16.8

Mean \pm S.D. (n=5)

* : $p < 0.05$

Table 7 Pharmacokinetic parameters of THR-221 with and without probenecid after intravenous administration of THR-221 15 mg/kg to male beagles

	A ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	B ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	C_0 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	K_{el} (h^{-1})	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})
HPLC								
THR-221 + Probenecid	94.2 \pm 30.0	49.3 \pm 10.0	9.23 \pm 2.66	0.733 \pm 0.119	143.4 \pm 33.6	1.84 \pm 0.44	4.32 \pm 1.47	3.81 \pm 1.46
THR-221 alone	67.0 \pm 21.0	45.4 \pm 13.7	7.16 \pm 2.85	0.904 \pm 0.124	112.4 \pm 29.1	1.89 \pm 0.38	2.79 \pm 1.50	3.39 \pm 1.26
Bioassay								
THR-221 + Probenecid	84.2 \pm 25.8	35.3 \pm 16.1	5.84 \pm 2.44	0.603 \pm 0.215	119.5 \pm 32.4	1.72 \pm 0.60	2.59 \pm 1.54	2.14 \pm 0.84
THR-221 alone	62.9 \pm 21.9	37.3 \pm 9.6	6.74 \pm 5.07	0.762 \pm 0.174	100.1 \pm 23.0	1.70 \pm 0.71	2.84 \pm 3.09	2.96 \pm 1.62

	$T_{1/2\alpha}$ (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	V_c (L/kg)	V_p (L/kg)	V_{dss} (L/kg)	CL_p ($\text{ml}/\text{min} \cdot \text{kg}$)
HPLC							
THR-221 + Probenecid	0.080 \pm 0.021	0.97 \pm 0.16	79.7 \pm 17.9	0.111 \pm 0.032	0.124 \pm 0.018	0.234 \pm 0.046	3.30 \pm 0.88
THR-221 alone	0.110 \pm 0.046	0.78 \pm 0.10	59.9 \pm 12.5	0.141 \pm 0.037	0.107 \pm 0.044	0.248 \pm 0.050	4.33 \pm 0.91
Bioassay							
THR-221 + Probenecid	0.150 \pm 0.093	1.27 \pm 0.45	75.2 \pm 28.0	0.136 \pm 0.048	0.151 \pm 0.054	0.287 \pm 0.090	3.72 \pm 1.35
THR-221 alone	0.148 \pm 0.094	0.95 \pm 0.21	61.8 \pm 9.2	0.156 \pm 0.034	0.119 \pm 0.031	0.275 \pm 0.028	4.14 \pm 0.71

Mean \pm S.D. (n=5~6)

Fig. 8 Effect of probenecid on the plasma concentration of THR-221 in beagles

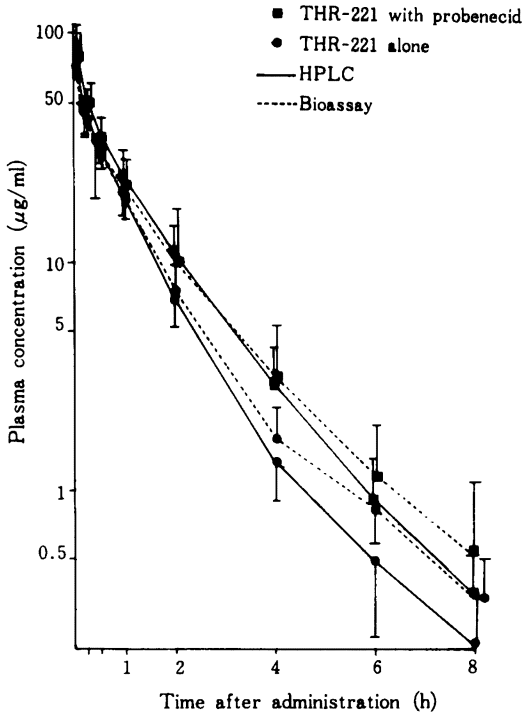


Fig. 9 Blood concentration of radioactivity after intravenous administration of 15 mg/kg of ¹⁴C-THR-221 to bile-duct-ligated rats and renal artery- and vein-ligated rats

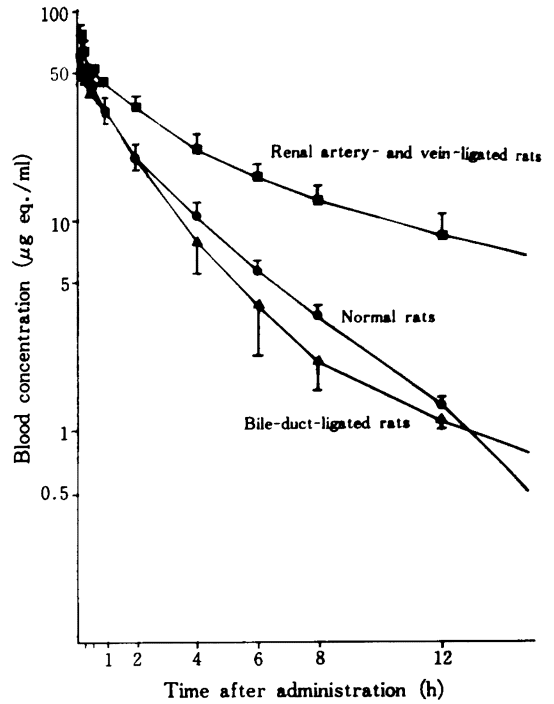
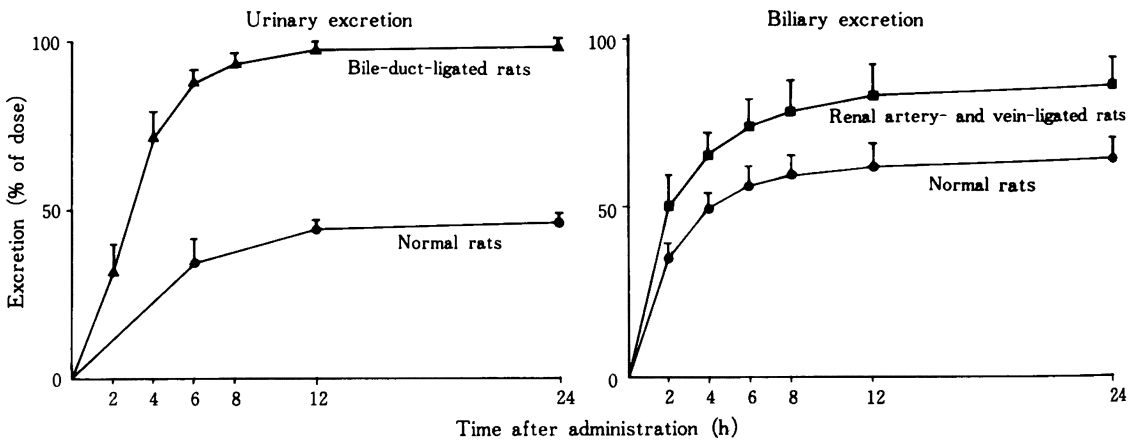


Fig. 10 Cumulative excretion of radioactivity after intravenous administration of 15 mg/kg of ¹⁴C-THR-221 to bile-duct-ligated rats and renal artery- and vein-ligated rats



ど同じであったが、腎障害ラットでは、血漿中濃度の上昇、 $T_{1/2\beta}$ の延長、AUCの増大がみられた(Fig.11, Table 11)。

8. 代謝物の検索

1) TLC-バイオオートグラフィーによるラットの血漿、胆汁および尿中代謝物の検索

THR-221を静脈内投与したラットの血漿、胆汁、尿について、TLC-バイオオートグラフィーを行い、活性代

謝物の有無を検討した。血漿、胆汁、尿の各試料から形成された阻止円は、THR-221標準品によって形成された阻止円と同じ位置に1個認められたのみであり、活性代謝物は検出されなかった(Fig.12)。

2) 標識化合物によるラットの血漿、胆汁および尿中代謝物の検索

^{14}C -THR-221を静脈内投与したラットの血漿、胆汁、尿について、HPLCを用いて代謝物の検索を行った。各

Table 8 Pharmacokinetic parameters of THR-221 to bile-duct-ligated rats and renal artery- and vein-ligated rats

	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	K_{el} (h^{-1})	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})
Bile-duct-ligated rats	41.2 ± 20.8	18.2 ± 25.8	1.34 ± 1.23	0.171 ± 0.164	59.3 ± 5.6	0.456 ± 0.056	0.27 ± 0.22	0.79 ± 1.17
Renal artery- and vein-ligated rats	40.2 ± 10.9	36.1 ± 15.9	2.08 ± 1.81	0.125 ± 0.065	76.3 ± 11.4	0.235 ± 0.079	0.74 ± 0.58	1.23 ± 1.24
Normal rats	37.2 ± 2.5	33.3 ± 8.0	1.76 ± 0.15	0.284 ± 0.024	70.5 ± 6.0	0.514 ± 0.025	0.55 ± 0.02	0.98 ± 0.19

	$T_{1/2\alpha}$ (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	V_c (L/kg)	V_p (L/kg)	V_{dss} (L/kg)	CL_p ($\text{ml}/\text{min}\cdot\text{kg}$)
Bile-duct-ligated rats	0.826 ± 0.523	10.43 ± 11.93	131 ± 14	0.254 ± 0.024	0.407 ± 0.474	0.661 ± 0.497	1.93 ± 0.22
Renal artery- and vein-ligated rats	0.664 ± 0.608	7.42 ± 5.21	348 ± 92	0.207 ± 0.036	0.182 ± 0.105	0.390 ± 0.137	0.78 ± 0.20
Normal rats	0.396 ± 0.032	2.45 ± 0.20	138 ± 16	0.214 ± 0.017	0.124 ± 0.035	0.338 ± 0.053	1.83 ± 0.22

Mean \pm S. D. (n=3-4)

Table 9 Biochemical and histopathological findings in rats with CCl_4 -induced hepatic injury

Item	Control	CCl_4
Biochemical data*		
GOT (IU/L)	77 \pm 13	322 \pm 105
GPT (IU/L)	30 \pm 6	180 \pm 70
Urea N (mg/dl)	14.7 \pm 1.3	22.5 \pm 1.5
CRN (mg/dl)	0.36 \pm 0.07	0.43 \pm 0.05
Liver		
Hepatocyte		
Vacuolization	-	+ ~ #
Swelling with degeneration	-	+ ~ #
Necrosis	-	- ~ +
Cell infiltration	-	+
Kidney		
Significant changes	-	-

* : Mean \pm S.D.

* : Grade ; - (No change), + (Slight), # (Moderate)

Table 10 Biochemical and histopathological findings in rats with BEA-induced renal injury

Item		Control	BEA
Biochemical data*	GOT (IU/L)	66 ± 3	38 ± 11
	GPT (IU/L)	32 ± 1	14 ± 1
	Urea N (mg/dl)	15.4 ± 4.0	135.1 ± 5.5
	CRN (mg/dl)	0.39 ± 0.02	1.84 ± 0.26
Histopathological findings*	Liver		
	Significant changes	—	—
	Kidney		
	Papilla		
	Papillary necrosis	—	‡
	Cortex		
	Necrosis of renal tubules	—	— ~ +
	Dilatation of renal tubules	—	+ ~ ‡
	Medulla		
	Degeneration of renal tubules	—	+ ~ ‡
Hyaline casts	—	— ~ +	

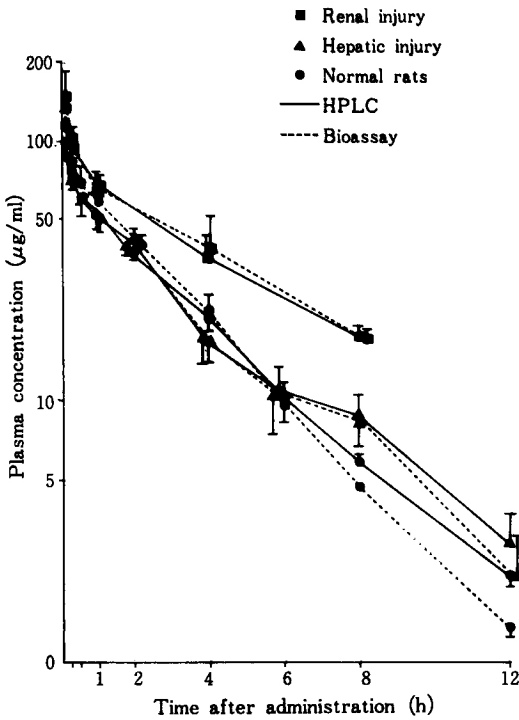
* : Mean ± S.D.

* : Grade ; — (No change), + (Slight), ‡ (Moderate), ‡‡ (Remarkable)

Table 11 Pharmacokinetic parameters of THR-221 in rats with CCl₄-induced hepatic injury and BEA-induced renal injury

	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	C ₀ ($\mu\text{g/ml}$)	K _{el} (h^{-1})	K ₁₂ (h^{-1})	K ₂₁ (h^{-1})
HPLC								
Hepatic injury rats	65.9	68.0	8.29	0.294	134.0	0.560	3.67	4.36
Renal injury rats	78.4	79.5	5.65	0.196	157.9	0.375	2.53	2.94
Normal rats	58.1	69.7	6.80	0.305	127.8	0.539	2.72	3.85
Bioassay								
Hepatic injury rats	62.9	69.4	6.59	0.303	132.3	0.555	2.74	3.60
Renal injury rats	125.7	80.5	7.39	0.187	206.2	0.460	4.12	3.00
Normal rats	73.0	81.4	8.42	0.345	154.5	0.631	3.53	4.60
	T _{1/2} α (h)	T _{1/2} β (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	V _c (L/kg)	V _p (L/kg)	V _{dss} (L/kg)	CL _p (ml/min · kg)	
HPLC								
Hepatic injury rats	0.084	2.35	239	0.112	0.094	0.206	1.05	
Renal injury rats	0.123	3.55	421	0.095	0.082	0.177	0.59	
Normal rats	0.102	2.27	237	0.117	0.083	0.200	1.05	
Bioassay								
Hepatic injury rats	0.105	2.29	238	0.113	0.086	0.200	1.05	
Renal injury rats	0.094	3.71	448	0.073	0.100	0.173	0.56	
Normal rats	0.082	2.01	245	0.097	0.075	0.172	1.02	

Fig. 11 Plasma concentration of THR-221 after intravenous administration of 15 mg/kg to rats with CCl₄-induced hepatic injury and BEA-induced renal injury



試料の HPLC-ラジオクロマトグラムを Fig. 13 に示した。保持時間 (tR) 8.0 分の THR-221 未変化体の溶出位置にほとんどの放射能が認められた。極微量の確認された放射能のピークは使用した標識化合物の投与液に起因すると考えられ、また放射能の HPLC からの回収が定量的であることから、代謝物はほとんど存在しないものと考えられた。

3) ヒト糞便中代謝物の同定 (*in vitro* 試験)

¹⁴C-THR-221 のヒト糞便ホモジネート中での代謝物の HPLC-ラジオクロマトグラムを Fig. 14 に示した。tR 4.9 分 (M₂) および tR 6.4 分 (M₁) に放射能のピークが検出され、M₁, M₂ の FAB マススペクトルおよび ¹H-NMR スペクトルから推定した構造を Fig. 15 に示した。主代謝物 M₁ は、FAB-マススペクトルにおいて m/z 245 [M+1]⁺ を与えた。代謝物 M₁ の ¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆) におけるケミカルシフトは δ ca. 3.2 [CH₂ × 2], δ 3.8 [C=N-OCH₃], δ 6.8 [=CH in an aminothiazol moiety], δ 7.2 [NH₂ in an aminothiazol moiety] δ 8.4 [CO-NH] であった。

M₂ の ¹H-NMR スペクトル (D₂O) におけるケミカルシフトは δ 3.5 [CH₂], δ 4.0 [C=N-OCH₃], δ 5.2 [-OCH(x)-] δ 7.0 [=CH in an aminothiazol moiety] であった。

Fig. 12 Bioautogram of rat plasma, bile and urine after intravenous administration of 15 mg/kg of THR-221

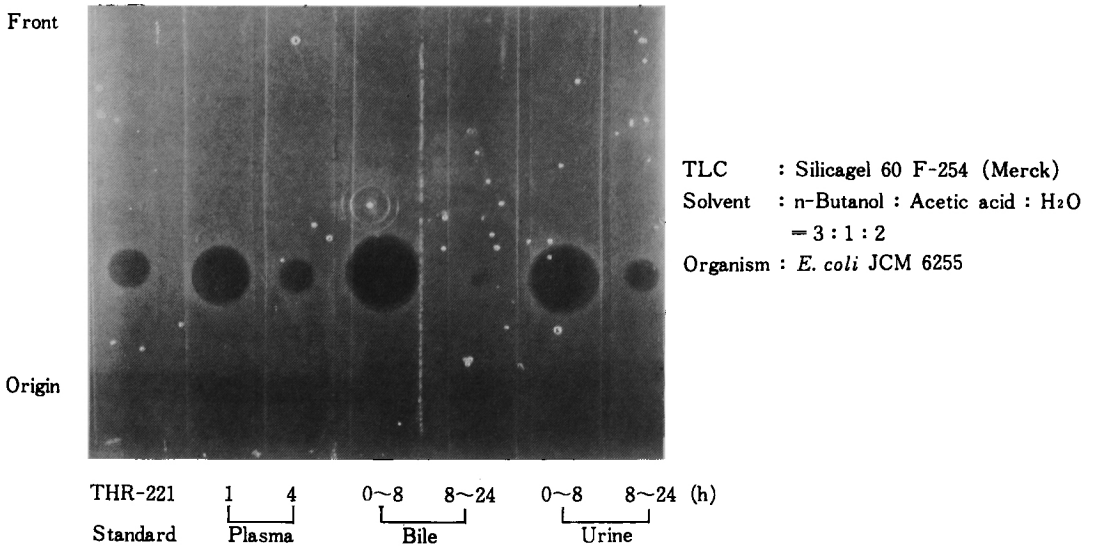


Fig. 13 HPLC radiochromatograms of 1 h plasma, 0~12 h bile and 0~12 h urine after intravenous administration of 15mg/kg of ^{14}C -THR-221 to rats

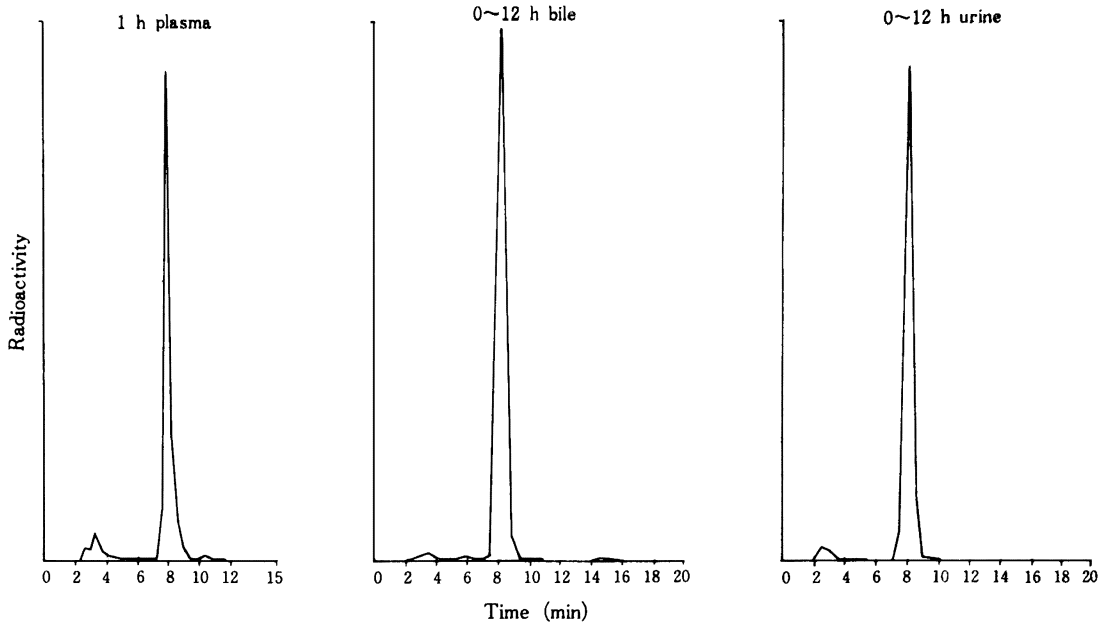


Fig. 14 HPLC radiochromatogram of fecal homogenate

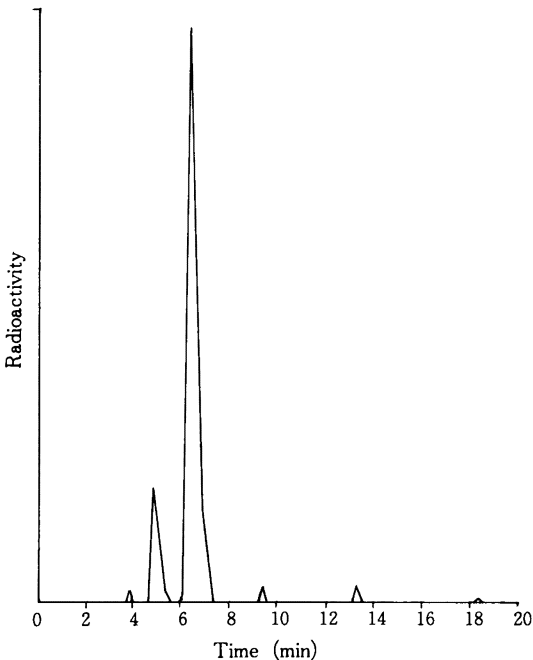
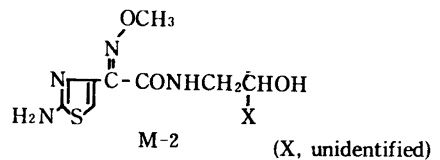
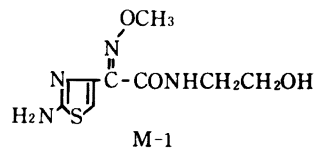


Fig. 15 Chemical structure of *in vitro* metabolites in fecal homogenate



Ⅲ. 考 察

THR-221の体内動態を明らかにする目的で、マウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルの実験動物を用いて検討した。血漿中濃度を比較する目的で、臨床試験において生物学的半減期の比較的長いCTTを対照薬として用いた。THR-221の血漿中濃度推移はウサギで高く、次いでラット、サル、マウス、イヌとなり、 $T_{1/2\beta}$ は1.1~2.7時間であった。

それに対し、CTTはマウス、ラット、ウサギ、イヌ、

サル)の順で $T_{1/2}$ (または $T_{1/2\beta}$), AUC が増大し, $T_{1/2\beta}$ は10分~1.3時間であり, 体表面積が増加するに従って $T_{1/2\beta}$, AUC が増加する傾向が認められた。THR-221はCTTに比べて, 実施したすべての動物で $T_{1/2\beta}$, AUC が大きく, THR-221は作用の持続性に優れているものと推察される。また, 吉田らはTHR-221とCTTの各種動物での血清蛋白結合率について報告しているが, $T_{1/2\beta}$, AUCと蛋白結合率の間に比較的良好な相関がみられた¹¹⁾。

THR-221の組織内分布をラットを用いて検討したところ, 血漿に次いで腎, 肺, 肝に高濃度に移行した。特に, 他のセフェム系注射剤に比べて肺への移行性が良好と考えられた^{12,13)}。THR-221の尿中排泄率はウサギで投与量の84.5%と最も高く, マウス, ラット, イヌ, サルで37.6~64.6%であり, 種差が認められたものの, いずれの動物種においても尿中に極めて高濃度のTHR-221が認められ, 泌尿器系への強い効果が期待できる。

THR-221をラットに1週間および2週間連投後の血漿中濃度推移は, 単回投与後の血漿中濃度推移と同程度であり, 蓄積性は認められなかった。THR-221を幼若ラット, 幼若イヌに投与したときの血漿中濃度または組織内濃度は成熟動物より幾分高く, 消失は成長とともに速くなる傾向にあった。同様な傾向はCefpiramide¹⁴⁾, Cefotetan¹⁵⁾, L-105¹⁶⁾において認められている。幼若動物は腎および肝の排泄機能が未発達で, 成熟動物に比べて薬物の排泄が遅れることによると考えられる。また幼若イヌに1週間連投したときの蓄積性も認められなかった。

THR-221のイヌにおけるプロベネシド併用時の血漿中濃度は, 単回投与時に比べやや高い値で推移したが, 尿細管分泌の関与については更に詳細な検討が必要と考えられる。

総胆管を結紮した肝排泄障害ラット, CCl₄肝障害ラットにおいて, 血中濃度推移は正常ラットと同様であり, また腎排泄の補償作用も強く, 有効性, 安全性に大きな影響を与えないことが予想された。一方腎障害ラットにおいては, 正常ラットと比較して有意に血中濃度の上昇がみられ, 臨床使用に際して慎重な投与が必要であることが示唆された。

THR-221を投与したラットの血漿, 胆汁, 尿試料について, TLC-バイオオートグラフィーおよび標識化合物を用いて代謝物の検索を行った。各試料中から代謝物はほとんど検出されず, THR-221未変化体として回収された。しかしながら, 胆汁排泄されたTHR-221が腸内細菌叢により分解されることが示唆されたため, ヒト糞便ホモジネート中での分解物を検討したところ2種類の分解物を確認し, 主分解物M₁についてβ-ラクタム環の開裂した構造を同定した。もう一方の分解物M₂もβ-

ラクタム環が開裂した類似の構造であることが推定されている。また臨床第1相試験においても, ヒト糞便中に同分解物が存在することが確認されている。

HPLC法およびBioassay法により, 生体試料中THR-221濃度を測定した結果, 両者は良好な相関性を示した。

文 献

- 1) KASAI, K., A. TSUJI; S. MIYAZAKI & S. GOTO: *In vitro* antibacterial activity and β-lactamase stability of cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. *Jap. J. Antibiotics* 37(7): 1294~1305, 1984
- 2) KASAI, K., A. TSUJI; S. MIYAZAKI & S. GOTO: *In vivo* antibacterial activity of Cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. *Jap. J. Antibiotics* 37(7): 1306~1312, 1984
- 3) KLESEL, N., M. LIMBERT, G. SEIBERT; I. WINKLER & E. SCHRINNER: Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin III Therapeutic activity against experimentally induced pneumonia in mice. *J. Antibiotics* 37(12): 1712~1719, 1984
- 4) 林 泰司, 丸伝 章, 入村兼司, 桑田雅彦, 森田健一: Cefodizime sodiumのラットにおける腎毒性試験—単回および14日間連続静脈内投与試験—。 *J. Toxicol. Sci.* 13(S-1): 285~327, 1988
- 5) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 林 敏雄, 南新三郎, 熊野克彦, 荒木春美, 松永清美: T-1982の吸収, 分布, 代謝および排泄について。 *Chemotherapy* 30(S-3): 145~144, 1982
- 6) 重栖幹夫, 富樫 修, 藤本和巳: ラットにおけるCefotaximeのPharmacokinetic Study。 *Chemotherapy* 28(9): 1184~1192, 1980
- 7) T. MARUNAKA, E. MATSUSHIMA and M. MANIWA: Determination of Cefodizime in biological materials by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 420: 329~339, 1987
- 8) 菊地康博, 小宮正行, 立花章男, 矢野邦一郎: Cefotetan(YM 09330)を実験動物に投与した時のCefotetanおよびその互変異性体について。 *Chemotherapy* 30(S-1): 137~143, 1982
- 9) 佐川久美子, 三宅美行, 羽原千恵子, 大谷敏夫, 石田直文, 松島英司, 丸中照義, 出口浩一, 深山成美, 西村由紀子: Cefodizime (THR-221)の生体内濃度測定法。 *Chemotherapy* 投稿中。
- 10) 山岡 清, 谷川原祐介: マイコンによる薬物速度論入門。南江堂, 1983
- 11) 吉田昌彦, 松下 仁, 黒川恭子, 丸伝 章, 川口

- 安郎: Cefodizime sodium (THR-221) の蛋白結合に関する研究。Chemotherapy 投稿中
- 12) 進藤英世, 河合賢司, 前田敏彦, 五十嵐 勇, 川島政三, 菅原真一: 新セファマイシン系抗生物質 CS-1170 の各種動物における吸収, 分布, 代謝ならびに排泄。Chemotherapy 26(S-5): 99-114, 1978
- 13) 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
- 14) 今崎 一, 円城寺四方弘, 松井秀文, 川井龍太郎, 河村成男, 奥田隆夫: ^{14}C -Cefpiramide (^{14}C -SM-1652) のラットにおける体内挙動。Chemotherapy 31(S-1): 124-133, 1983
- 15) 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: Cefotetan のラットにおける体内動態。Chemotherapy 30(S-1): 119-136, 1982
- 16) 井之川芳之, 山下憲昭, 武井啓司, 比留間秀雄: L-105 の実験動物における体内動態。Chemotherapy 34(S-3): 105-118, 1986

PHARMACOKINETICS OF CEFODIZIME SODIUM (THR-221) IN EXPERIMENTAL ANIMALS

HITOSHI MATSUSHITA, MASAHICO YOSHIDA, KUMIKO SAKAWA, TERUYOSHI MARUNAKA,
EJI MATSUSHIMA, KENJI IRIMURA and YASURO KAWAGUCHI
Research Institute, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

The pharmacokinetic profile of cefodizime sodium (THR-221) was studied and compared with that of cefotetan (CTT) in mice, rats, rabbits, dogs and monkeys after intravenous administration of 15 mg/kg. The plasma concentrations of THR-221 after single administration were highest in rabbits and lower in the following order: rats, monkeys, mice and dogs. Plasma half-lives of THR-221 in these animals were 2.43, 1.92, 1.54, 2.74 and 1.13 h, respectively. The half-lives of THR-221 were longer than those of CTT in all species tested.

THR-221 was rapidly distributed into various tissues and organs of rats. The concentrations in rat tissues were highest in plasma, followed by the kidney, lung, liver, skin, heart, muscle, spleen, thymus and brain.

Urinary recovery of THR-221 in mice, rats, rabbits, dogs and monkeys over a 24-h period ranged from 38 ~ 85 % of the administered dose.

After repeated administration for 7 or 14 days, plasma concentration of THR-221 was the same as after single administration i.e., no drug accumulation in plasma was found.

Plasma or tissue levels of THR-221 in infant rats or dogs were higher than in adult animals.

Plasma levels with and without probenecid were studied in dogs and no significant effect of probenecid was found.

In bile duct-ligated rats and CCl₄-induced hepatic injury rats, the plasma levels of THR-221 were as high as those of normal rats. In bile duct-ligated rats, radioactivity was excreted almost completely in urine. In renal artery- and vein-ligated rats and bromethylamine hydrobromide (BEA)-induced renal injury rats, a longer $T_{1/2}$ and larger AUC were observed in comparison to normal rats.

We searched for bioactive or radioactive metabolites of THR-221 by bioautography and radio high performance liquid chromatography. No metabolites were observed in plasma, urine and bile.