

<sup>14</sup>C-Cefodizime sodium(THR-221)の Maus・ラットにおける体内動態

松下 仁・吉田昌彦・川口安郎  
大鵬薬品工業株式会社開発研究所

神 義容・石川久子・柏崎 清  
林 一志・渡辺裕子・江角凱夫  
第一化学薬品株式会社東海研究所

ウイスター系 SPF ラットまたは ddY 系マウスに <sup>14</sup>C で標識した THR-221 (<sup>14</sup>C-THR-221) 15 mg/kg を単回静脈内あるいは 7 回反復静脈内投与し、体内動態について検討した。

1. 雌雄ラットに単回投与後の組織内濃度は、投与 5 分値で血漿>腎>気管、肺、肝>心、皮膚>脾、脾>筋、胸腺、脂肪>脳の順であり、以後漸減した。組織内分布に雌雄の差は認められなかった。24 時間後の全身オートラジオグラムでは放射能はほとんど消失し、腸内容物および腎にわずかに認められた。
2. 反復投与後の血液中濃度は投与 5 回目ではほぼ定常状態に達し、7 回投与後 30 分の組織内濃度は腎を除いて単回投与と大差なく、腎では約 3 倍に上昇した。
3. 雌雄ラットに単回投与後の放射能は投与 96 時間後までに、雄、雌それぞれ尿中に 49.0%、47.4%、糞中に 47.3%、48.2% であり、合計 96.2%、95.6% が排泄された。雄ラットに反復投与時の尿、糞中排泄率は 5 回目投与以降平衡に達し、排泄の遅延は認められなかった。
4. 胆管カニューレーションラットに単回投与した後 72 時間までに、胆汁中に 64.4%、尿中に 33.8% が排泄された。また、腸肝循環による再吸収率は 23.7% であった。
5. 妊娠 11 日目ラットの胎仔内放射能濃度は最高で 1.27 μg/g (母体血漿の 1/50) であり、低濃度に推移した。妊娠 18 日目のオートラジオグラムでは投与後 24 時間で胎仔への移行がわずかに認められた。乳汁中濃度は投与 2 時間で最高濃度 2.89 μg/ml (血液の 1/10) となり、以後漸減した。

THR-221 [disodium (-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazoly)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[[[5-(carboxylatomethyl)-4-methyl-2-thiazoly]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate] は第三世代セフェム系抗生物質の抗菌力を有し、また、生体防御能の増強作用が示唆されている新しいセフェム系抗生物質である<sup>1,2)</sup>。

今回、われわれは <sup>14</sup>C 標識 THR-221 (<sup>14</sup>C-THR-221) をラットまたはマウスに単回あるいは反復静脈内投与した際の放射能の体内動態について検討したので報告する。

## 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

<sup>14</sup>C-THR-221 はヘキスト社 (西独) で合成され、比放射能 32.1 μCi/mg または 17.1 μCi/mg、放射化学的純度 94% 以上のものを使用した (Fig. 1)。非標識の THR-221 はヘキスト社で合成された Lot No. D 034 および E 040 を用いた。

### 2. 投与量および投与方法

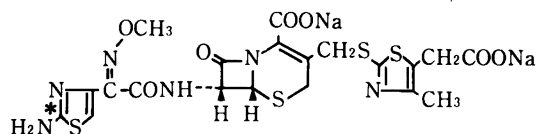
<sup>14</sup>C-THR-221 と非標識の THR-221 をそれぞれ精秤して注射用生理食塩液に溶解し、投与液とした。投与量は 15 mg/kg とし、ラットおよびマウスの尾静脈内または大腿伏在静脈内に投与した。投与放射能は、単回投与試験では 50 μCi/kg、反復投与試験では 20 μCi/kg、全身オートラジオグラフィーでは 100 μCi/kg、腸肝循環試験では 200 μCi/kg とした。

### 3. 実験動物

日本クレア株式会社から購入したウイスター系 SPF ラットを 7-8 週齢で用いた。

妊娠ラットの体内分布実験は妊娠 11 日目および妊娠 18

Fig. 1 Chemical structure of <sup>14</sup>C-THR-221



\* : Labelled position

日目に行なった。乳汁中移行実験は分娩後12日目の哺育中ラットを使用した。マウスは静岡実験動物協同組合から購入した ddY 系雌性マウスを4週齢で用いた。

#### 4. 単回投与実験

##### 1) 血液中濃度

薬物を雌雄ラット(1群5匹)に静脈内投与し、投与後5, 15, 30分, 1, 2, 4, 6, 8, 12時間に尾静脈から血液100  $\mu$ l を採血し、放射能を測定した。

##### 2) 組織内分布

薬物を雌雄ラット(1群5匹)に静脈内投与し、投与後5, 30分, 2, 6, 24および96時間にエーテル麻酔下、頸動脈切断により放血死させ、以下の組織を摘出した。

雄性ラット: 血液, 大脳, 小脳, 顎下腺, 舌下腺, 甲状腺, 眼球, 気管, 胸腺, 心, 肺, 肝, 腎, 脾, 膵, 副腎, 脂肪, 皮膚, 腸間膜リンパ節, 筋肉, 精巣, 貯精囊, 前立腺, 胃, 小腸, 大腸

雌性ラット: 血液, 大脳, 小脳, 顎下腺, 舌下腺, 甲状腺, 眼球, 気管, 胸腺, 心, 肺, 肝, 腎, 脾, 膵, 副腎, 脂肪, 皮膚, 腸間膜リンパ節, 筋肉, 卵巣, 子宮, 胃, 小腸, 大腸

血液はヘパリンナトリウム入り採血管に採取し、一部を4℃で遠心分離(1000 $\times$ g, 15 min)を行ない血漿を分離した。血液, 血漿および組織は組織溶解剤 SOLUENE-350(Packard)を加えて溶解し、放射能を測定した。

##### 3) 尿, 糞中排泄

薬物を雌雄ラット(1群5匹)に静脈内投与した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, 6~12, 12~24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。採取した尿は水を加えて希釈し、糞は水を加えてホモジナイズして放射能を測定した。投与96時間後においてラットをエーテル麻酔死させ、凍結後断頭器で適当な大きさに切断した後、0.5 N 水酸化ナトリウム400 ml およびトルエン80 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。

##### 4) 胆汁中排泄および腸肝循環

総胆管にカニューレを挿入した雄ラット(1群5匹)に薬物を静脈内投与してボールマンケージに収め、投与後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24, 24~48, 48~72時間の胆汁および0~12, 12~24, 24~48, 48~72時間の尿を採取した。胆汁, 尿は水を加えて希釈して放射能を測定した。

上記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1 ml を、別の胆管カニューレラット(1群6匹)の十二指腸内に投与し、0~2, 2~4, 4~8, 8~12, 12~24, 24~48時間後の胆汁, 0~24, 24~48時間の尿

および0~48時間の糞, 48時間後の胃腸内容物を採取した。尿, 胆汁は水を加えて希釈し、糞, 胃腸内容物はホモジナイズした後放射能を測定した。

##### 5) 胎仔内移行性および乳汁中移行性

妊娠11日目のラット(1群5匹)に薬物を静脈内投与して、投与後5, 30分, 2, 6および24時間に血液, 子宮, 卵巣, 胎盤, 胎膜, 胎仔を採取し、4-2)に準じて放射能を測定した。

分娩後12日目の哺育中ラット(1群5匹)に薬物を静脈内投与した後哺育ケージに収め、投与後5, 30分, 2, 6, 24および48時間にエーテルで軽度麻酔し、乳汁および血液を採取した。乳汁は母獣の胸部および鼠蹊部の乳頭から搾乳し、マイクロピペットを用いて50  $\mu$ l を採取した。乳仔は乳汁採取2時間前に母獣から離し、乳汁採取後再び同居させた。採取した乳汁は組織溶解剤 SOLUENE-350を加えて溶解し、放射能を測定した。

##### 5. 反復投与試験

薬物を雄ラット(1群5匹)に1日1回, 7回静脈内投与し、血液中濃度, 組織内濃度および尿, 糞中排泄率を測定した。

##### 1) 血液中濃度

毎回投与後24時間に、4-1)に準じて測定した。

##### 2) 組織内濃度

7回投与後30分, 2, 24, 96, 240, 480, 720時間に、4-2)に準じて測定した。

##### 3) 尿, 糞中排泄

採取時間は尿, 糞とも毎回投与後24時間, 7回投与後24時間毎に240時間までとし、4-3)に準じて測定した。

##### 6. 全身オートラジオグラフィー

単回投与後雄ラットでは5分, 2, 6, 24, 48時間後、雌ラット, マウスでは5分, 2時間, 妊娠ラットでは5分, 2時間, 24時間, および連続投与ラットでは最終投与後5分にそれぞれエーテル麻酔死させた後、ドライアイス/アセトン中で凍結し、常法により切片を作成し、マクロオートラジオグラフィー用フィルム(<sup>3</sup>H-type, 小西六)を用いて全身オートラジオグラムを作成した。

##### 7. 放射能測定法

血液, 血漿, 乳汁, 組織は組織溶解剤 SOLUENE-350(Packard)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を加え、50℃で一晩振とうして脱色した後シンチレーター(ECONOFUOR, Du Pont NEN Research Products)を加えて放射能を測定した。尿, 胆汁は希釈してエマルジョン系シンチレーターを加えて放射能を測定した。糞, 胃腸内容物は水を加えてホモジナイズし、エマルジョン系シンチレーターを加えて放射能を測定するか、自動燃焼装置(Packard, Model 306)に

て処理した。屍体は還流溶解後シンチレーター(ATOM-LIGHT, Du Pont NEN Research Products)を加え、トルエン層はエマルジョン系シンチレーターを加えてそれぞれ放射能を測定した。放射能は液体シンチレーションカウンター(アロカ, LSC-903)を用いて測定し、外部標準線源法によりクエンチング補正を行なった。

## II. 結 果

### 1. 単回投与実験

#### 1) 血液中濃度

雌雄ラットにおける<sup>14</sup>C-THR-221投与後の血液中放射能濃度推移は、投与5分後にTHR-221換算で、雄で68.19  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、雌で70.74  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、その後は経時的に漸減した。性差は認められなかった(Fig. 2)。

#### 2) 組織内分布および全身オートラジオグラフィー

薬剤投与5分後の雄ラットでは血漿(102.43  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )が最も高く、次いで腎(83.78  $\mu\text{g}/\text{g}$ )、気管(35.81  $\mu\text{g}/\text{g}$ )、

Fig. 2 Blood concentration of radioactivity after intravenous administration of 15 mg/kg of <sup>14</sup>C-THR-221 to male and female rats

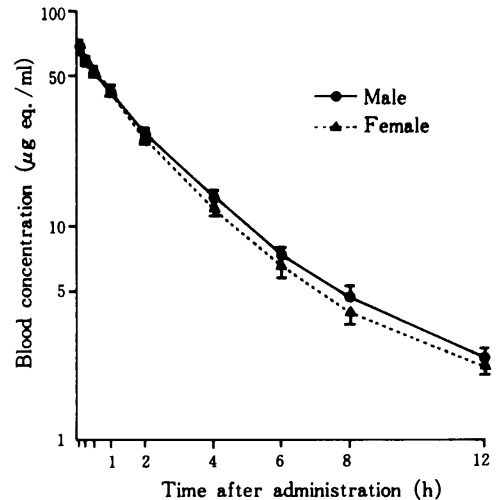


Table 1 Tissue distribution of radioactivity after single intravenous administration of 15 mg/kg of <sup>14</sup>C-THR-221 to male rats

Tissue	Concentration of radioactivity ( $\mu\text{g eq./g}$ or ml)					
	5 min	30 min	2 h	6 h	24 h	96 h
Plasma	102.43±2.52	60.01±2.33	30.50±2.84	9.38±0.81	1.47±0.06	0.26±0.01
Blood	68.28±2.05	40.82±1.96	19.63±1.76	6.02±0.52	1.09±0.10	0.24±0.03
Cerebrum	1.13±0.14	0.75±0.08	0.39±0.04	0.13±0.02	0.02±0.02	N.D.
Cerebellum	1.47±0.19	0.93±0.17	0.51±0.03	0.16±0.01	0.02±0.02	N.D.
Submaxillary gland	12.13±1.18	7.42±0.58	3.82±0.52	1.14±0.07	0.37±0.02	0.15±0.01
Sublingual gland	11.39±1.84	7.63±2.66	3.30±0.36	1.13±0.12	0.41±0.07	0.14±0.08
Thyroid	13.96±1.70	7.73±1.53	4.18±1.23	1.56±0.07	0.71±0.09	N.D.
Eyeball	2.47±0.40	2.37±0.55	1.13±0.17	0.52±0.10	0.11±0.02	0.05±0.01
Trachea	35.81±11.70	17.99±4.18	10.19±1.56	3.90±0.75	0.78±0.17	0.17±0.16
Thymus	5.85±0.46	3.50±0.15	1.91±0.17	0.90±0.22	0.23±0.02	0.08±0.01
Heart	15.02±1.61	8.36±0.55	4.62±0.47	1.60±0.05	0.35±0.04	0.14±0.12
Lung	23.76±3.26	14.95±2.11	7.27±0.65	2.98±0.54	0.92±0.13	0.27±0.03
Liver	21.79±3.46	10.18±1.00	4.52±0.49	1.69±0.09	0.58±0.06	0.20±0.02
Kidney	83.78±6.25	37.06±7.32	21.60±2.72	13.99±0.81	10.28±0.61	6.50±0.67
Spleen	7.35±0.51	4.24±0.25	2.14±0.21	0.78±0.05	0.37±0.05	0.17±0.01
Pancreas	9.00±0.58	5.46±0.30	2.96±0.23	1.06±0.09	0.31±0.04	0.12±0.01
Adrenal	15.76±1.05	11.47±2.55	4.68±0.46	1.55±0.13	0.62±0.04	0.26±0.09
Fat	4.01±0.78	2.47±0.34	1.44±0.32	0.52±0.11	0.14±0.02	0.03±0.02
Skin	13.50±0.66	9.86±0.83	5.38±0.93	1.67±0.07	0.55±0.06	0.18±0.02
Mesenteric lymph node	10.67±1.19	6.22±0.70	3.11±0.39	1.11±0.07	0.34±0.03	0.12±0.01
Muscle	6.78±1.17	4.15±0.31	2.09±0.23	0.66±0.12	0.19±0.02	0.06±0.01
Testis	2.60±0.43	4.78±0.72	4.72±0.61	1.82±0.24	0.32±0.02	0.13±0.01
Seminal vesicle	6.21±0.82	5.56±1.06	3.84±1.09	1.25±0.06	0.30±0.06	0.07±0.01
Prostate	9.45±0.86	5.95±1.22	2.94±0.18	1.14±0.22	0.31±0.08	0.12±0.02
Stomach	7.80±0.50	4.51±0.70	2.30±0.21	0.92±0.17	0.34±0.06	0.11±0.01
Small intestine	28.01±14.89	12.06±8.84	4.60±1.44	1.33±0.55	0.28±0.04	0.08±0.01
Large intestine	5.76±1.03	4.56±1.27	2.27±0.57	12.17±5.80	1.05±0.31	0.12±0.02

N.D. : Not detected

小腸(28.01  $\mu\text{g/g}$ ), 肺(23.76  $\mu\text{g/g}$ ), 肝(21.79  $\mu\text{g/g}$ )と高く, 心臓, 甲状腺, 皮膚, 顎下腺, 舌下腺, 腸間膜リンパ(10.67~15.02  $\mu\text{g/g}$ )の順であり, 大脳, 小脳へは低濃度な移行を示し, 以後, 時間の経過とともに漸減した。小腸, 大腸では胆汁排泄の影響と思われる放射能がみられ, 大腸では投与6時間に最高濃度12.17  $\mu\text{g/g}$ を示した(Table 1)。

雌ラットへの分布も雌雄共通組織で雄ラットと同じであり, 卵巣, 子宮への移行性は投与5分値で, 卵巣18.23  $\mu\text{g/g}$ , 子宮25.94  $\mu\text{g/g}$ であり, 以後, 時間の経過とともに漸減した(Table 2)。

投与後24時間での全身オートラジオグラムでは放射能の大部分が体外に排泄されて消失し, 腸内容物中に一部の放射能が認められたが, 投与後48時間ではほとんど消失した。全身オートラジオグラムでのマウスの分布はラットと同様であった(Fig.3-1~3-3)。

### 3) 排泄

雄ラットの尿, 糞中排泄率は投与後96時間までに, 尿中に49.0%, 糞中に47.3%が排泄され, 尿, 糞中排泄の合計は96.2%であり, ほぼ完全に体外に排泄されると考えられた。雌雄ラットで排泄に差はなく, 雌では尿, 糞中から95.6%が排泄された(Fig. 4)。また体内残存率は, 雌雄ラットでそれぞれ1.7%, 1.8%とわずかであった。

雄ラットの胆汁中排泄率は投与後72時間までに, 胆汁中に64.4%, 尿中に33.8%が排泄された(Fig. 5)。

投与48時間後までの腸肝循環による再吸収率は投与量の23.7%であり, 尿中から14.1%, 胆汁中から9.6%が排泄された(Table 3)。

### 4) 胎仔内移行性および乳汁中移行性

妊娠11日目のラットに投与後の胎仔内放射能濃度は30分で最高となり(1.27  $\mu\text{g/g}$ ), 以後漸減した。胎仔内濃度は母体血漿中濃度の1/18~1/127と低濃度に推移した。胎盤, 胎膜, 子宮, 卵巣内濃度は, 投与後5分で血漿中

Table 2 Tissue distribution of radioactivity after single intravenous administration of 15 mg/kg of  $^{14}\text{C}$ -THR-221 to female rats

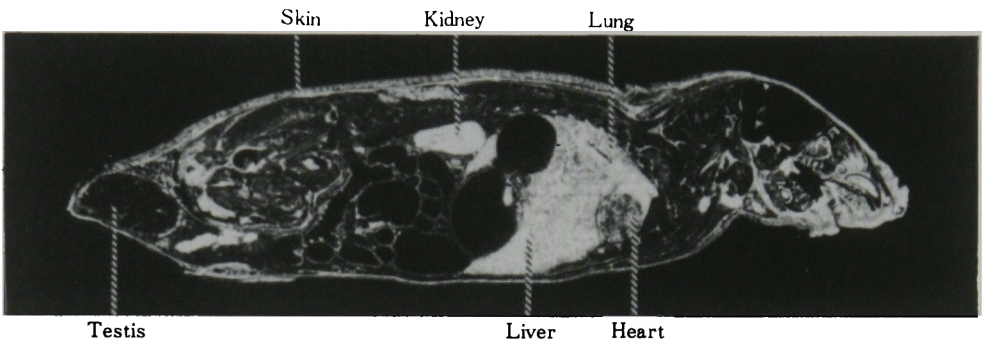
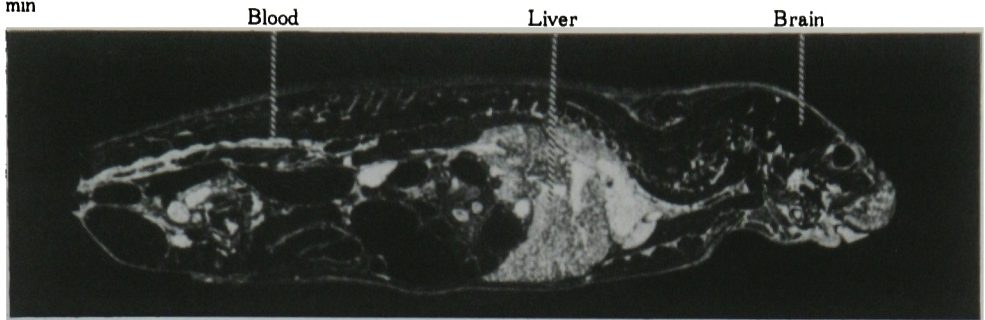
Tissue	Concentration of radioactivity ( $\mu\text{g eq./g}$ or ml)					
	5 min	30 min	2 h	6 h	24 h	96 h
Plasma	116.09±3.74	62.51±1.79	29.68±2.11	7.51±0.62	1.26±0.05	0.23±0.02
Blood	69.89±3.43	39.31±0.97	18.10±1.03	4.45±0.42	0.82±0.02	0.18±0.01
Cerebrum	0.96±0.34	0.70±0.05	0.38±0.04	0.12±0.01	0.02±0.02	0.01±0.01
Cerebellum	1.54±0.14	0.93±0.17	0.44±0.04	0.13±0.02	0.02±0.02	N.D.
Submaxillary gland	13.23±1.10	6.76±0.77	3.15±0.35	0.88±0.10	0.31±0.04	0.13±0.01
Sublingual gland	11.06±1.18	6.38±0.93	2.95±0.40	0.81±0.09	0.35±0.02	0.20±0.03
Thyroid	17.11±3.00	8.59±1.45	4.23±1.12	1.58±0.34	0.59±0.36	N.D.
Eyeball	2.73±0.41	1.88±0.34	1.19±0.23	0.38±0.05	0.11±0.01	0.04±0.01
Trachea	39.42±14.60	17.35±7.25	9.23±1.80	2.85±0.66	0.67±0.23	0.17±0.16
Thymus	5.56±0.29	3.50±0.40	1.98±0.21	0.81±0.09	0.35±0.02	0.13±0.01
Heart	14.89±1.60	8.49±1.00	4.09±0.21	1.16±0.11	0.34±0.08	0.11±0.01
Lung	26.59±9.29	13.97±2.43	7.33±0.66	2.69±0.63	1.00±0.15	0.33±0.03
Liver	28.08±3.35	9.48±0.80	4.82±0.42	1.36±0.06	0.56±0.03	0.20±0.01
Kidney	83.65±17.94	31.66±5.26	17.61±2.18	12.66±0.87	10.55±0.90	6.41±0.76
Spleen	7.94±0.31	4.38±0.39	2.05±0.17	0.65±0.05	0.34±0.02	0.17±0.01
Pancreas	8.99±0.32	5.69±0.34	2.75±0.30	0.75±0.09	0.29±0.01	0.11±0.01
Adrenal	14.75±0.59	8.40±1.41	3.99±0.79	1.14±0.12	0.48±0.09	0.22±0.04
Fat	3.25±0.14	2.41±0.42	1.49±0.23	0.43±0.10	0.11±0.02	0.04±0.01
Skin	13.07±0.70	10.42±0.89	4.93±0.53	1.40±0.09	0.41±0.02	0.16±0.02
Mesenteric lymph node	12.05±1.39	6.61±0.47	3.54±0.97	0.85±0.10	0.31±0.02	0.12±0.02
Muscle	6.31±0.43	3.55±0.52	1.68±0.13	0.45±0.05	0.18±0.05	0.06±0.02
Ovary	18.23±1.85	12.66±0.80	6.80±1.03	1.75±0.12	0.57±0.03	0.20±0.01
Uterus	25.94±2.39	15.95±3.54	8.90±1.50	2.26±0.22	0.62±0.06	0.23±0.02
Stomach	7.03±0.54	4.88±0.55	2.25±0.35	0.61±0.05	0.37±0.06	0.11±0.02
Small intestine	31.15±17.61	13.88±6.10	5.38±2.18	1.19±0.44	0.23±0.05	0.08±0.02
Large intestine	5.93±0.82	3.82±0.56	3.92±2.52	9.53±3.43	1.20±0.52	0.11±0.02

N.D. . Not detected



Fig. 3-1 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in male rats at 5 min and 2 h after intravenous administration of 15 mg/kg of <sup>14</sup>C-THR-221

5 min



2 h

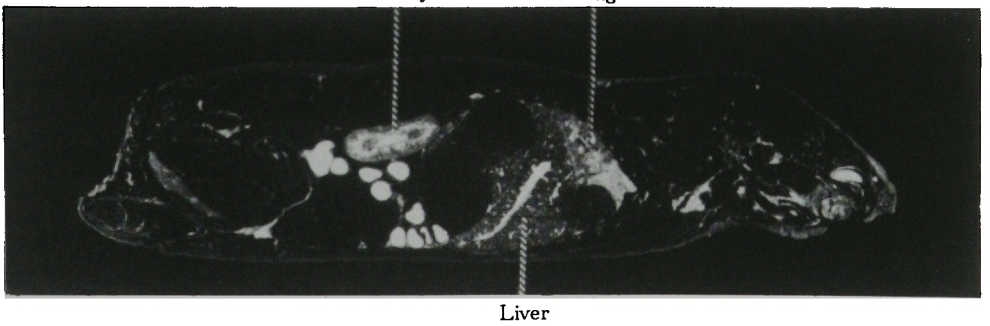
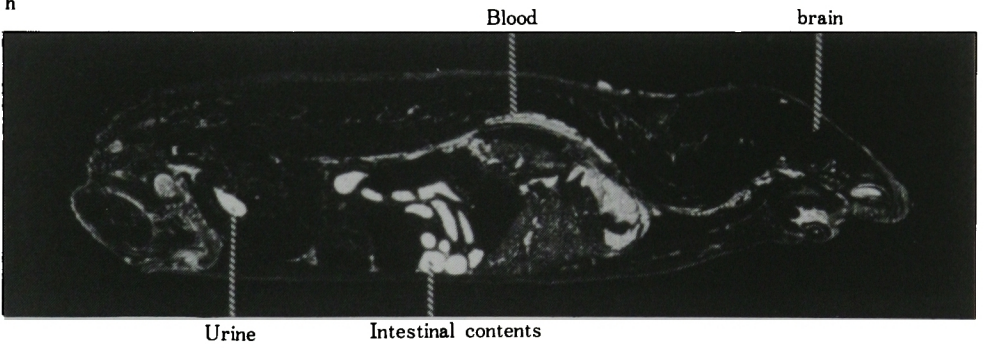
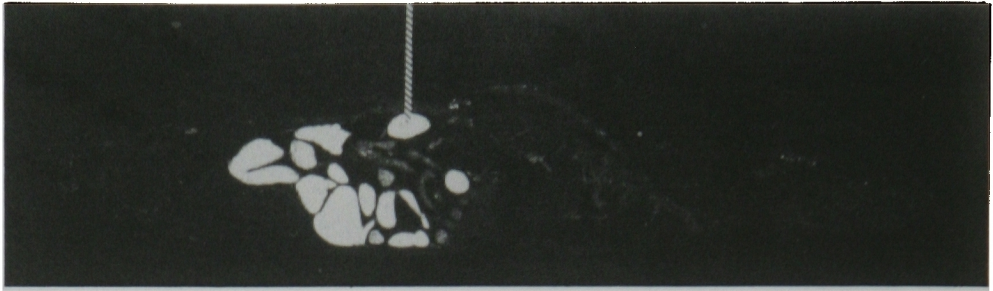


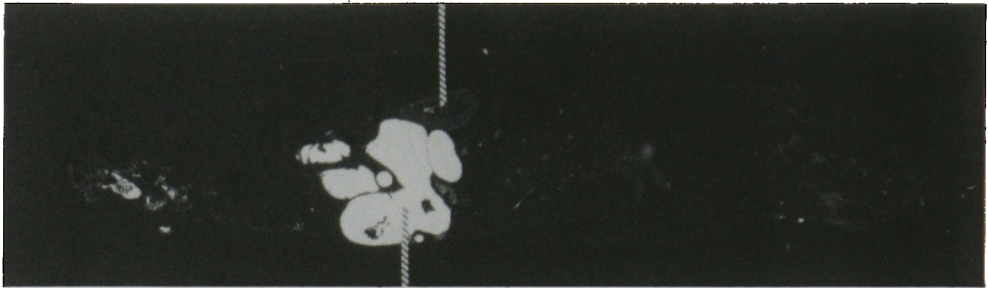
Fig. 3-2 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in male rats at 6 and 24 h after intravenous administration of 15 mg/kg of <sup>14</sup>C-THR-221

6 h

Intestinal contents



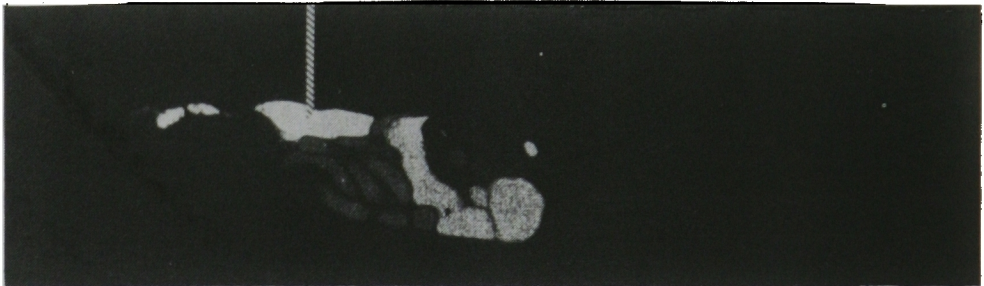
Kidney



Caecum contents

24 h

Intestinal contents



Caecum contents

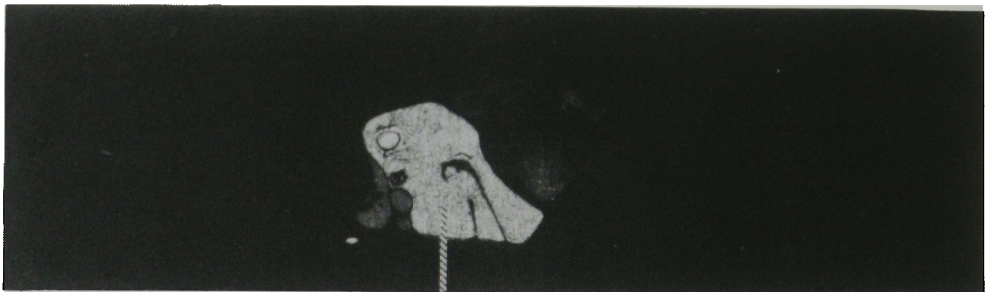
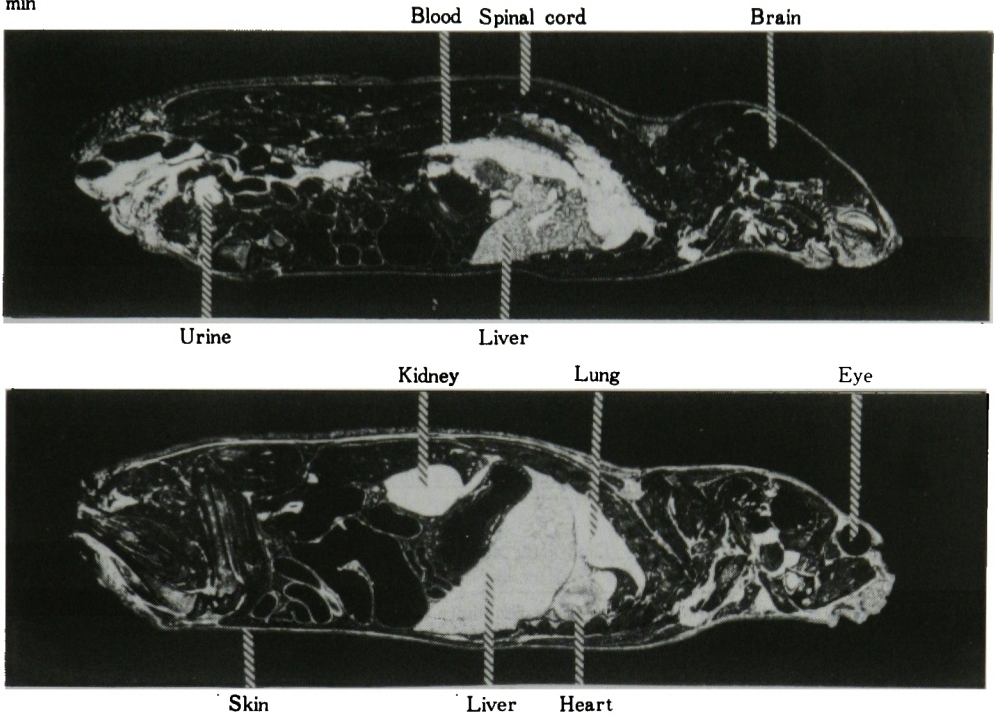




Fig. 3-3 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in a female rat and mice after intravenous administration of 15 mg/kg of <sup>14</sup>C-THR-221

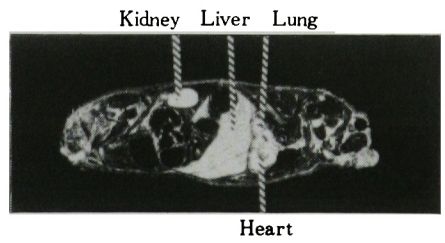
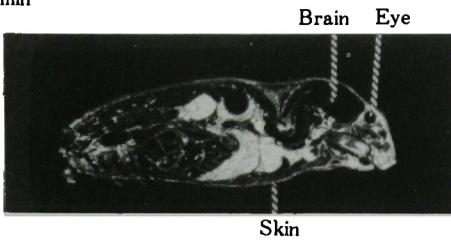
Female rat

5 min



Female mouse

5 min



2 hours

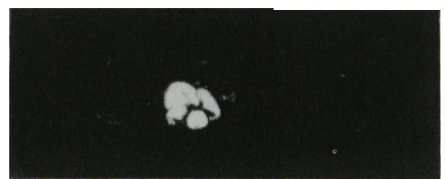
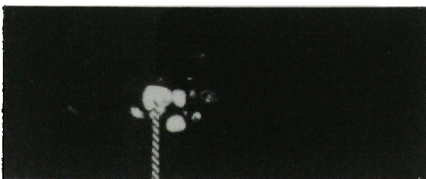


Fig. 4 Urinary and fecal excretion of radioactivity after intravenous administration of 15 mg/kg of <sup>14</sup>C-THR-221 to male and female rats

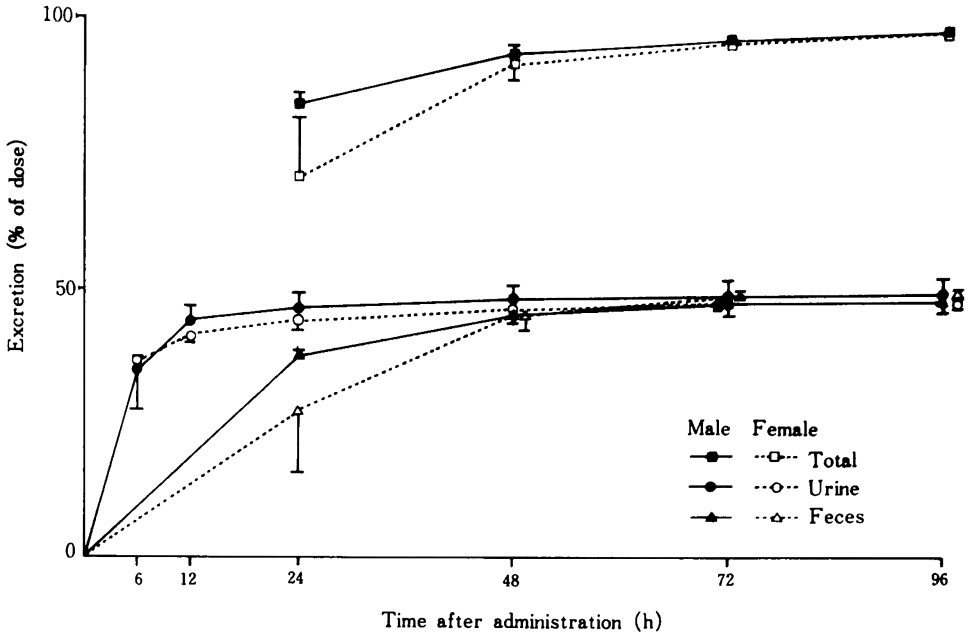
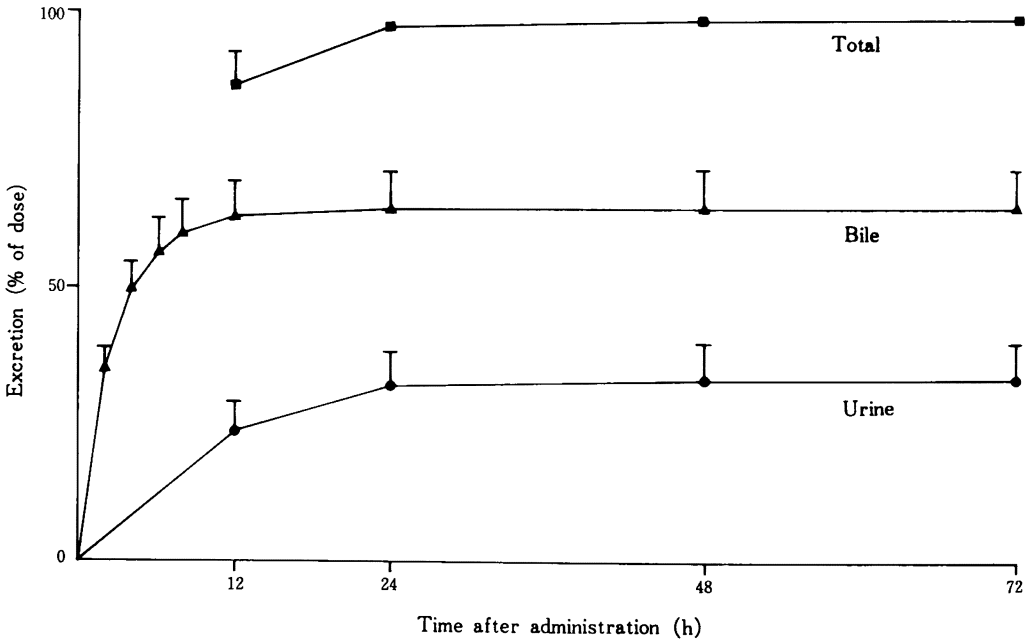


Fig. 5 Biliary and urinary excretion of radioactivity after intravenous administration of 15 mg/kg of <sup>14</sup>C-THR-221 to bile-duct cannulated rats



濃度の1/4~1/8であり、以後、時間の経過に伴い漸減した(Table 4)。

妊娠18日目のラットの全身オートラジオグラムは、投与後5分では血液、肺、肝、腎、副腎、皮膚、胎盤および胎膜に明瞭な放射能が認められたが、脳および胎仔には放射能は認められなかった。投与後2時間では腎、腸管内容物、胎盤、胎膜に明瞭な放射能が認められたが、胎仔への移行は認められなかった。さらに投与後24時間では、腸管内容物の他には胎膜、腎の皮質部に認められ、胎仔への移行がわずかに認められた(Fig. 6)。

乳汁中濃度は投与後2時間で最高濃度(2.89  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )となり、これは母体血液濃度の1/10と低く、その後も血液中濃度より低濃度で推移した(Table 5)。

## 2. 反復投与実験

### 1) 血液中濃度

毎回投与24時間後の血液中濃度は、5回目投与以降ほぼ定常状態となった(Fig. 7)。

### 2) 組織内分布

最終(7回)投与後30分における組織内濃度は、腎(110.65  $\mu\text{g}/\text{g}$ )、血漿(70.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )、気管(24.76  $\mu\text{g}/\text{g}$ )、肺(19.02  $\mu\text{g}/\text{g}$ )、肝(13.84  $\mu\text{g}/\text{g}$ )、甲状腺(12.87  $\mu\text{g}/\text{g}$ )、副腎(12.42  $\mu\text{g}/\text{g}$ )、皮膚(12.18  $\mu\text{g}/\text{g}$ )、舌下腺(10.31  $\mu\text{g}/\text{g}$ )、心(10.05  $\mu\text{g}/\text{g}$ )の順であり、他の組織は10  $\mu\text{g}/\text{g}$ 以下であった。これを単回投与と比較すると、腎では3.0倍と増加していたが、他の組織では0.8~1.7倍であり、単回投与と差はなかった。

最終投与後24時間での濃度は、単回投与と比較すると2.1~8.2倍高い値であったが、ほとんどの組織では96時間までに低下した。腎濃度は最も高く、投与後30日で投与後24時間の濃度の1/8に低下した(Table 6)。

最終投与後5分の全身オートラジオグラムは単回投与と同様であった(Fig.8)。

### 3) 排泄

7回反復投与時の尿、糞中排泄を Fig. 9 に示した。毎回投与後24時間における尿、糞中排泄率は3回投与以後ほぼ一定であり、7回投与後の尿および糞中排泄率は

Table 3 Recovery of radioactivity after intraduodenal injection of bile excreted from other rats administrated of 15 mg/kg of  $^{14}\text{C}$ -THR-221

Mean  $\pm$  S.D. (n=6)

Time (h)	Excretion of radioactivity (% of dose)				
	Urine	Bile	Urine and bile	Feces and gastrointestinal contents	Total
0~2	—	0.6 $\pm$ 0.4	—	—	—
0~4	—	2.4 $\pm$ 1.3	—	—	—
0~8	—	5.1 $\pm$ 2.5	—	—	—
0~12	—	6.7 $\pm$ 2.7	—	—	—
0~24	7.7 $\pm$ 2.2	8.7 $\pm$ 2.6	16.4 $\pm$ 3.0	—	—
0~48	14.1 $\pm$ 3.9	9.6 $\pm$ 3.2	23.7 $\pm$ 4.7	71.6 $\pm$ 5.3	95.3 $\pm$ 4.7

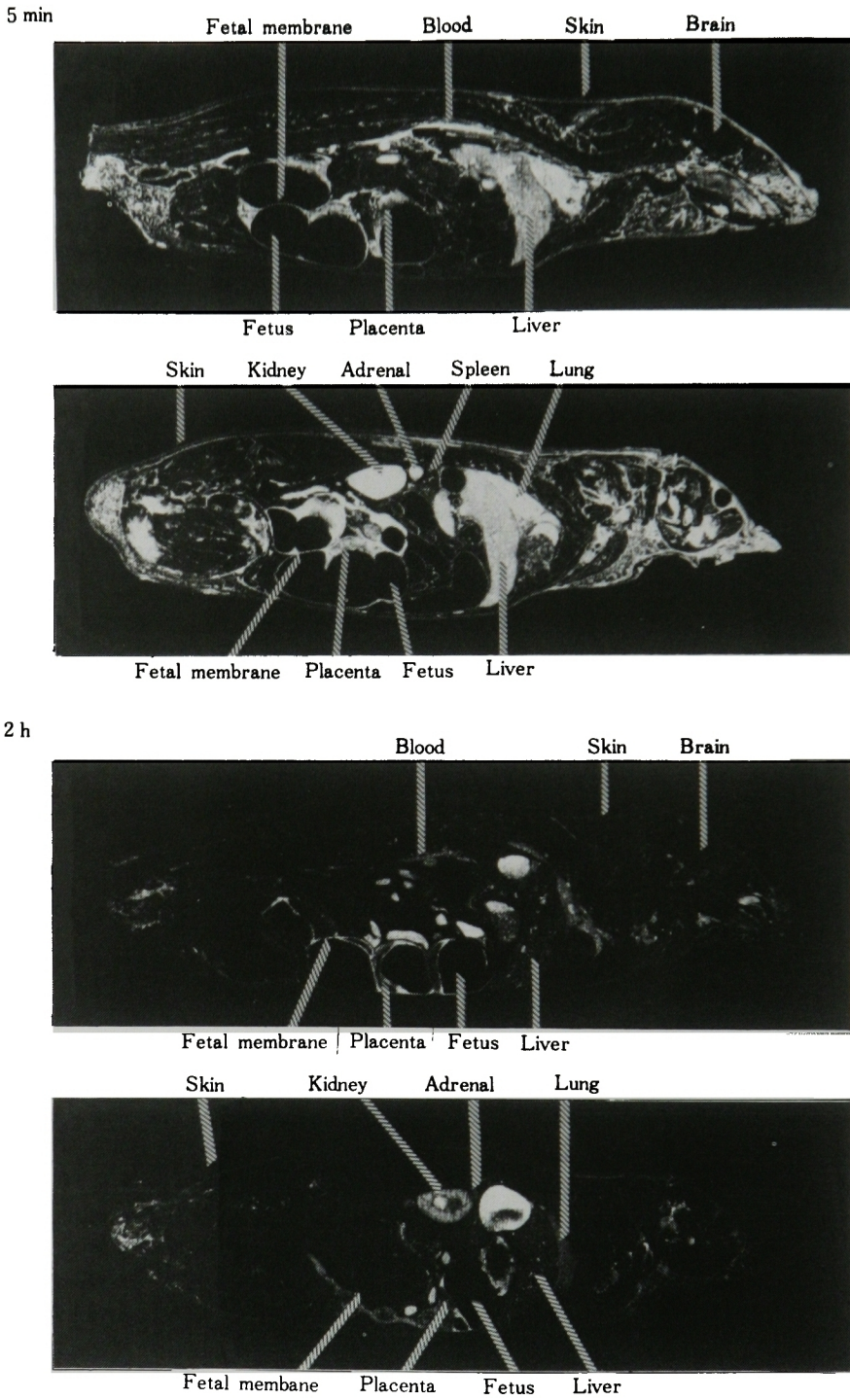
— : Not measured

Table 4 Tissue distribution of radioactivity after intravenous administration of 15 mg/kg of  $^{14}\text{C}$ -THR-221 to pregnant rats on the 11th day of gestation

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

Tissue	Concentration of radioactivity ( $\mu\text{g}$ eq./g or ml)				
	5 min	30 min	2 h	6 h	24 h
Plasma	115.22 $\pm$ 2.11	64.45 $\pm$ 2.88	29.59 $\pm$ 2.21	8.65 $\pm$ 0.90	1.64 $\pm$ 0.09
Blood	69.89 $\pm$ 1.34	40.10 $\pm$ 1.61	17.92 $\pm$ 1.37	5.34 $\pm$ 0.43	1.05 $\pm$ 0.06
Uterus	26.75 $\pm$ 2.16	22.49 $\pm$ 1.61	14.83 $\pm$ 0.96	5.39 $\pm$ 0.50	1.23 $\pm$ 0.08
Ovary	18.71 $\pm$ 1.54	12.92 $\pm$ 0.60	6.55 $\pm$ 0.53	2.24 $\pm$ 0.25	0.65 $\pm$ 0.04
Placenta	16.09 $\pm$ 1.41	17.68 $\pm$ 1.48	12.46 $\pm$ 1.03	4.96 $\pm$ 0.66	1.33 $\pm$ 0.10
Fetal membrane	14.42 $\pm$ 0.98	10.85 $\pm$ 0.95	6.77 $\pm$ 0.68	3.00 $\pm$ 0.17	1.73 $\pm$ 0.17
Fetus	0.91 $\pm$ 0.49	1.27 $\pm$ 0.24	0.93 $\pm$ 0.38	0.47 $\pm$ 0.24	0.08 $\pm$ 0.10

Fig. 6-1 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in pregnant rats on the 18th day of gestation at 5 min and 2 h after intravenous administration of 15mg/kg of <sup>14</sup>C-THR-221





240時間までに、尿中に48.5%、糞中には46.6%が排泄され、尿、糞中総排泄率は95.1%であった。また体内残存率は0.7%とわずかであった。

### Ⅲ. 考 察

$^{14}\text{C}$ -THR-221を静注後の組織内移行は投与後速やかに各組織に移行し、腎、気管、肺、肝に高く分布した。また中枢神経系への移行は低く、血液—脳関門の関与が大

きいものと考えられた。

雄ラットに投与後96時間までの尿中に49.0%、糞中には47.3%が排泄され、尿、糞中総排泄率は投与量の96.2%であった。

また、予備試験で呼気中排泄が存在しないことが確認され、投与後24時間までに投与量の84%が排泄されたことから、THR-221は速やかに腎排泄および胆汁を經由し

Fig. 6-2 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in a pregnant rat on the 18th day of gestation at 24 h after intravenous administration of 15 mg/kg of  $^{14}\text{C}$ -THR-221

24 hours

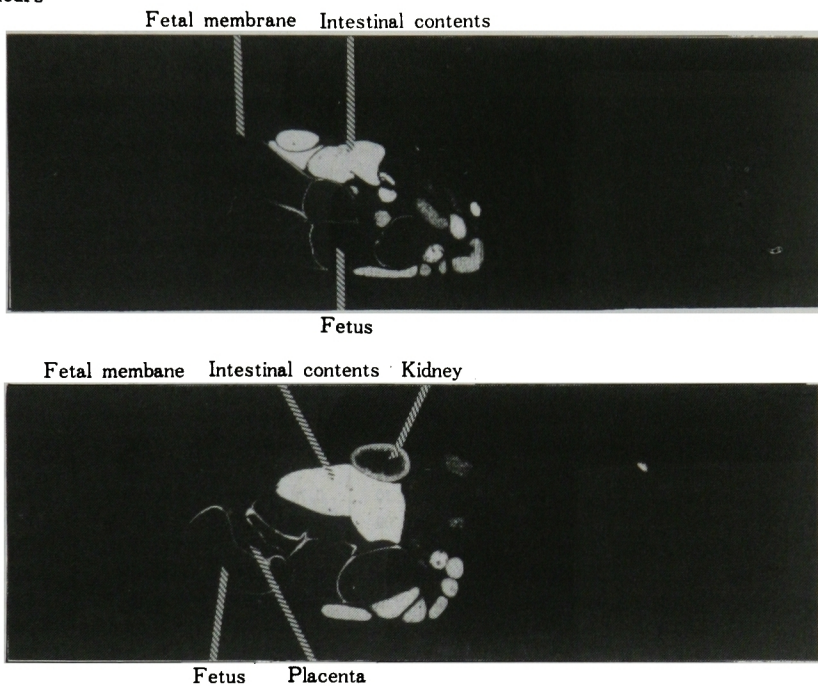
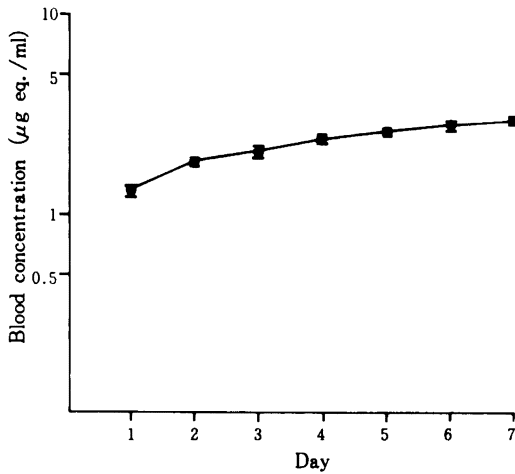


Table 5 Milk and blood concentration of radioactivity after intravenous administration of 15 mg/kg of  $^{14}\text{C}$ -THR-221 to mother rats at 2 weeks after delivery

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

Time (h : min)	Concentration of radioactivity ( $\mu\text{g}$ eq./ml)	
	Milk	Blood
: 05	0.24 $\pm$ 0.05	73.90 $\pm$ 2.23
: 30	0.69 $\pm$ 0.16	51.82 $\pm$ 4.64
2 : 00	2.89 $\pm$ 1.51	27.53 $\pm$ 2.77
6 : 00	2.60 $\pm$ 0.87	6.12 $\pm$ 0.90
24 : 00	0.66 $\pm$ 0.15	0.94 $\pm$ 0.08
48 : 00	0.24 $\pm$ 0.04	0.46 $\pm$ 0.03

Fig. 7 Blood concentration of radioactivity at 24 h after daily intravenous administration of 15 mg/kg of  $^{14}\text{C}$ -THR-221 to male rats



て糞中に排泄されることが明らかとなった。胆汁中排泄および全身オートラジオグラフィーの結果からも、胆汁中に排泄された放射能は腸内容物として腸管を移動し、糞として排泄されることが推察される。腸肝循環実験において、尿、胆汁中から十二指腸内投与量の23.7%が回収され、腸肝循環の存在が示唆された。

妊娠11日目の催奇形性の発現に関与している器官形成期においては、母胎胎盤内に比較的高濃度の放射能が認められたもの、胎仔内濃度は極めて低濃度に推移した。

一方、妊娠18日目の全身オートラジオグラムでは、放射能は時間経過に伴って、胎膜へ、また、わずかに胎仔へ移行しているのが観察された。一般に妊娠後期では、薬物が胎盤関門を通過しやすくなることが報告されており、他のセフェム系抗生物質 Cefoxitin<sup>3)</sup>、Ceftriaxone<sup>4)</sup>、Cefpiramide<sup>5)</sup> などにおいても胎膜および胎仔内移行が認められている。また、周産期のラットにおいて薬物が胎盤関門を通過しやすくなるのは、妊娠末期には母体中血清で遊離脂肪酸濃度が著しく上昇し、薬物の蛋白結合率

Table 6 Tissue distribution of radioactivity after multiple intravenous administration of 15 mg/kg of  $^{14}\text{C}$ -THR-221 to male rats

Tissue	Concentration of radioactivity (µg eq./g or ml)						
	30 min	2 h	24 h	96 h	240 h	480 h	720 h
Plasma	70.39±2.83	35.34±4.74	3.06±0.16	0.81±0.05	0.12±0.01	0.01±0.01	N.D.
Blood	43.84±0.92	22.59±4.08	2.47±0.04	1.16±0.05	0.53±0.03	0.40±0.05	0.28±0.05
Cerebrum	1.00±0.32	0.50±0.09	0.09±0.02	N.D.	N.D.	0.01±0.03	N.D.
Cerebellum	1.06±0.07	0.62±0.12	0.11±0.01	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Submaxillary gland	9.20±0.70	4.92±0.58	1.35±0.10	0.76±0.08	0.46±0.06	0.23±0.03	0.18±0.02
Sublingual gland	10.31±1.78	5.29±0.56	1.61±0.09	1.03±0.08	0.57±0.04	0.37±0.06	0.26±0.07
Thyroid	12.87±1.84	6.90±1.00	2.42±0.53	1.53±0.18	0.77±0.51	N.D.	N.D.
Eyeball	2.83±0.42	1.95±0.42	0.42±0.08	0.27±0.03	0.19±0.08	0.11±0.01	0.10±0.01
Trachea	24.76±7.07	15.85±6.03	2.35±0.13	1.42±0.20	0.86±0.07	0.63±0.13	0.54±0.11
Thymus	5.13±0.29	3.31±0.38	0.95±0.07	0.50±0.07	0.27±0.02	0.14±0.02	0.13±0.01
Heart	10.05±0.44	5.96±0.77	0.99±0.07	0.48±0.05	0.25±0.02	0.15±0.02	0.12±0.02
Lung	19.02±2.07	11.37±1.30	3.05±0.24	1.46±0.11	0.68±0.05	0.46±0.04	0.34±0.02
Liver	13.84±0.74	7.48±0.54	2.20±0.18	1.19±0.03	0.46±0.04	0.23±0.06	0.17±0.04
Kidney	110.65±5.11	99.48±4.53	84.35±14.94	54.95±9.55	27.58±1.39	17.30±2.17	10.41±1.69
Spleen	6.10±0.43	3.74±0.21	1.48±0.20	1.00±0.06	0.55±0.05	0.41±0.03	0.36±0.04
Pancreas	7.39±0.35	4.02±0.62	1.23±0.10	0.60±0.02	0.32±0.03	0.19±0.02	0.15±0.02
Adrenal	12.42±2.40	6.62±1.05	2.09±0.18	1.31±0.08	0.69±0.05	0.42±0.07	0.29±0.04
Fat	2.86±0.36	1.61±0.36	0.36±0.04	0.18±0.02	0.06±0.04	N.D.	N.D.
Skin	12.18±0.99	6.53±0.87	1.94±0.11	1.26±0.07	0.75±0.09	0.42±0.07	0.37±0.05
Mesenteric lymph node	8.66±0.73	5.06±0.54	1.39±0.17	0.74±0.09	0.40±0.04	0.21±0.03	0.17±0.03
Muscle	4.94±0.61	2.43±0.28	0.55±0.09	0.31±0.05	0.16±0.02	0.09±0.06	0.07±0.04
Testis	5.58±0.40	5.24±0.93	1.18±0.09	0.62±0.03	0.35±0.03	0.15±0.02	0.10±0.02
Seminal vesicle	5.22±0.79	2.80±0.27	0.62±0.06	0.32±0.05	0.13±0.03	0.08±0.01	N.D.
Prostate	6.39±0.39	3.46±0.50	1.03±0.11	0.51±0.05	0.22±0.03	0.09±0.03	0.03±0.04
Stomach	6.52±0.59	3.81±0.31	1.16±0.08	0.65±0.04	0.38±0.04	0.26±0.02	0.23±0.03
Small intestine	9.60±2.74	4.83±1.25	0.94±0.26	0.56±0.12	0.25±0.05	0.20±0.03	0.17±0.02
Large intestine	7.55±1.25	4.92±1.23	2.58±1.54	0.64±0.11	0.39±0.10	0.27±0.06	0.25±0.05

N.D. . Not detected

Mean±S.D. (n=5)



Fig. 8 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in a male rat at 5 min after the 7th intravenous administration of 15 mg/kg of  $^{14}\text{C}$ -THR-221

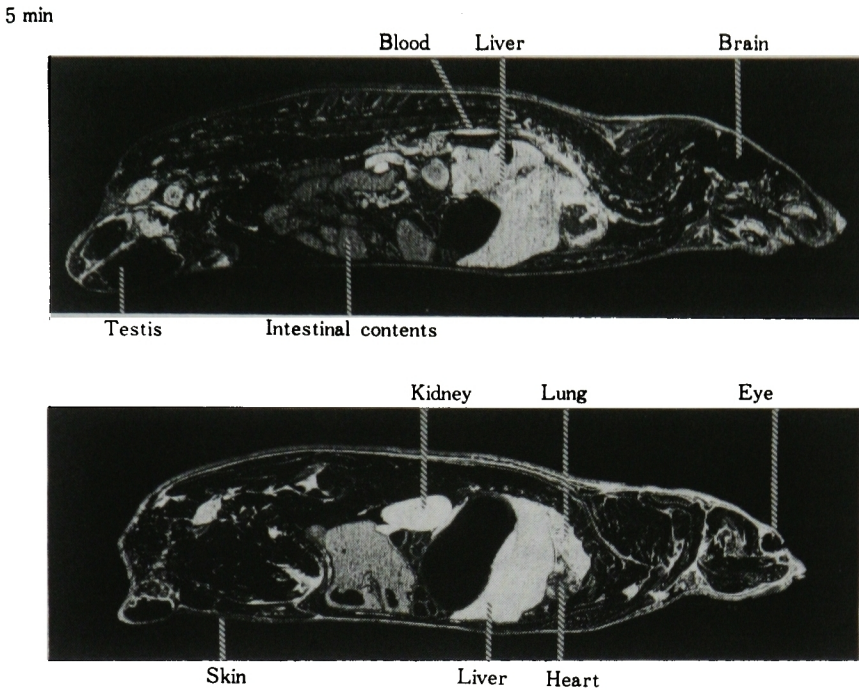
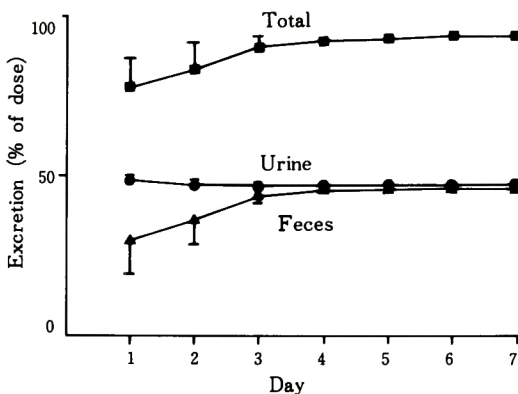


Fig. 9 Urinary and fecal excretion of radioactivity over 24 h after daily intravenous administration of 15 mg/kg of  $^{14}\text{C}$ -THR-221 to male rats for 7 days



が低下することによることが明らかにされている<sup>6,7)</sup>。

以上、本薬物の胎仔への移行はわずかに認められるものの他のセフェム系抗生物質と同様であり、また、マウスを用いた安全性試験において胎仔毒性もなく、高い安全性が報告されている<sup>8)</sup>。

7回反復投与後の組織内濃度は投与30分値で、腎を除いて単回投与後の濃度と同程度であり、尿、糞中排泄率にも反復投与による影響が認められなかったことから、反復投与しても体内動態に大きな影響はないと考えられた。反復投与の際、腎に高濃度に分布する傾向が観察されたが、この傾向は他のセフェム系抗生剤 Cefotetan<sup>9)</sup>、Cefpiramide<sup>5)</sup>、Cefoxitin<sup>9)</sup>、Cefuroxime<sup>10)</sup>、L-105<sup>11)</sup>においても同様に報告されているが、この腎への分布と腎毒性との関連性は低いものと考えられている。THR-221についてもラットを用いた腎毒性試験において、腎毒性は弱いことが報告されている<sup>12)</sup>。

## 文 献

- 1) K. KASAI, A. TSUJI, S. MIYAZAKI & S. GOTO: *In vitro* antibacterial activity and  $\beta$ -lactamase stability of cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. Jap.

- J. Antibiotics 37(7) : 1294~1305, 1984
- 2) K. KASAI, 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) 佐々野博, 立沢晴男, 齊藤 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
  - 4) 深沢英雄, 田原 整, 市原成泰, 富澤宏樹, 立石満, R. HEINTZ : ラットにおける Ceftriaxone (R 013-9904) の体内動態に関する研究(第2報) — <sup>14</sup>C-Ceftriaxone 投与後の乳汁中移行および胎仔移行。Chemotherapy 32(S-7) : 148~157, 1984
  - 5) 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 : <sup>14</sup>C-Cefpiramide (<sup>14</sup>C-SM-1652) のラットにおける体内挙動。Chemotherapy 31(S-1) : 124~134, 1983
  - 6) 吉川剛兆, 杉山雄一, 沢田康之, 伊賀立二, 花野学 : ラット周産期におけるサリチル酸の体内動態とその変動要因の解析。第15回薬物代謝と薬効, 毒性シンポジウム講演要旨集 : 25~28, 1983
  - 7) B. STOCK, M. DEAN and G. LEVY : Serum Protein Binding of Drugs during and after Pregnancy in Rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 212 : 264~268, 1980
  - 8) 北谷照雄, 赤池雅司, 高山和男, 小林孝好 : Cefodizime sodiome の生殖試験 マウスにおける器官形成期静脈試験。J. Toxicol. Sci. 13(S-1) : 191~214, 1988
  - 9) 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 : <sup>14</sup>C-Cefotetan (<sup>14</sup>C-YM 09330) のラットにおける体内動態。Chemotherapy 30(S-1) : 119~136, 1982
  - 10) 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) : 91~103, 1979
  - 11) 山下憲昭, 水村光男, 井之川芳之, 武井啓司 : <sup>14</sup>C-L-105 のラットにおける体内動態。Chemotherapy 34(S-3) : 119~132, 1986
  - 12) 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

## DISTRIBUTION AND EXCRETION OF $^{14}\text{C}$ -CEFODIZIME SODIUM( $^{14}\text{C}$ -THR-221) IN MICE AND RATS

HITOSHI MATSUSHITA, MASAHIKO YOSHIDA and YASURO KAWAGUCHI

Research Institute, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

YOSHITAKA JIN, HISAKO ISHIKAWA, KIYOSHI KASHIWAZAKI, KAZUSHI HAYASHI, YUKO WATANABE and YOSHIO ESUMI

Tokai Research Laboratories, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.

The metabolic fate of cefodizime sodium(THR-221) was studied in mice and rats after single or repeated i.v. 15 mg/kg doses of  $^{14}\text{C}$ -THR-221.

1. At 5 min after a single i.v. dose to male and female rats, radioactivity was highest in plasma followed by kidney > trachea, lung, liver > heart, skin > pancreas, spleen > muscle, thymus, fat > brain, and thereafter decreased gradually. No essential difference in distribution was observed between the sexes. At 24 h after administration, low radioactivity was detected by whole body autoradiography only in kidney and intestinal contents.

2. Upon repeated administration of THR-221, tissue levels at 30 min after the last administration were almost the same as after the first except in kidney, in which the level was 3 times higher.

3. After single i.v. administration to male and female rats, 49.0 % and 47.4 % of the radioactivity was excreted in urine within 96 h. The remaining radioactivity was excreted in feces. Total recovery in urine and feces within 96 h was 96.2 % in male and 95.6 % in female rats. Upon repeated administration, the ratio of urinary to fecal excretion after the last administration was similar to that after single administration. The radioactivity in urine and feces reached a plateau after the fifth administration, and no retardation of excretion was observed.

4. After single i.v. administration to bile duct-cannulated rats, 64.4 % of the administered radioactivity was excreted in bile and 33.8 % in urine within 72 h. The reabsorption rate in enterohepatic circulation was 23.7 % of the dose.

5. The radioactivity in the fetus on the 11th day of gestation was extremely low(maximally 1.27  $\mu\text{g}$  eq./g, 1/50 of maternal plasma). Autoradiograms of 18th day fetuses showed only minimal radioactivity 24 h after administration. There was only minimal transfer of radioactivity to milk, the maximum level detected being 2.89  $\mu\text{g}$  eq./ml (1/10 of blood concentration).