

新規経口セフェム抗生物質 7432-S の各種動物における体内動態

中清水弘・木村靖雄・大坪 龍
中野雅夫・中本省三・平野耕一郎
山下武夫・松原尚志・吉田 正
塩野義製薬株式会社研究所*

新規経口セフェム系抗生物質 7432-S を各種実験動物に経口投与したときの吸収排泄の動態を調べ cefaclor (CCL) と比較した。7432-S を 20 mg/kg の投与量でマウス、ラット、家兎、イヌ及びサルに与えたとき、血漿中濃度は、それぞれ、16.7, 8.2, 1.6, 28.2 及び 7.2 $\mu\text{g/ml}$ の最大値に達し尿中回収率はそれぞれ 55.7, 41.8, 20.8, 62.5 及び 20.2% であった。血中濃度の AUC は CCL に対しマウス 1.9 倍、ラット 1.4 倍、家兎は 1/3 以下、イヌ 1.5 倍、サル 1.9 倍となり、家兎以外の動物では CCL よりも高い値であり、経口吸収され易い性質を示した。尿中回収率は家兎、サルで CCL より低いが、その他の種では AUC の場合と同様に高かった。最高血中濃度に達する時間はマウス、ラット及びイヌでは 1 時間以内であるのに対して家兎、サルでは 3~4 時間になり吸収が遅れた。マウス、サルで用量相関を調べると血中濃度、尿中回収量ともに良好であり吸収容量の大きいことを示した。7432-S のラットにおける無菌炎症部位への移行及び幼若ラットでの髄液移行は共に CCL よりも優れていた。7432-S の主要臓器移行をマウス及びラットで検討したが、その血中濃度比は経時的に殆ど変化なく特定の組織、臓器への蓄積傾向は認められなかった。経口投与後に採取した体液試料について代謝物の検索を行ったところ、7432-S 以外に微量の 7432-S-trans 体が尿中に検出された。この trans 体の抗菌活性は原薬に比べて 1/8 と低いので体液内活性濃度に影響することはないと考えられた。

Key words : 7432-S, Animals, Oral absorption, Distribution, Excretion

7432-S はセフェム骨格の 7 位側鎖に phenylglycine 以外の新規な置換基を持つ化学構造の新しい経口セファロsporin 誘導体で、そのままの形で優れた経口吸収を示す特徴を持っている。その抗菌力はグラム陽性菌に対してはやや弱い、グラム陰性菌に対しては第 3 世代注射用セフェム剤に匹敵する幅広い抗菌スペクトラムと強い活性を有する¹⁾。本報告ではマウス、ラット、家兎、イヌおよびサルの各種実験動物を使用して 7432-S を経口又は非経口投与し、その吸収、排泄、代謝について、主として抗菌活性を指標に調べ cefaclor (CCL) と比較検討した成績を述べる。

I. 実験材料及び方法

1. 使用薬剤

7432-S (塩野義製薬研究所で合成された標品) 及び cefaclor (Eli Lilly) を使用した。

2. 実験動物、投与方法及び生体試料採取法

1) マウス

日本クレア K. K. 供給の Jcl : ICR 系マウス、雄性、6 週齢を使用した。マウスは投与実験の前日より固形飼料を止めてグルコース-アミノ酸溶液 [glucose 25 g, casamino acid 2.5 g, 総合ビタミン液 (ポボン S 液-シオノギ) 0.2 ml, 水 100 ml] のみで飼育した。但し、食事の影響を調べる実験では、絶食群は投与前日より吸水のみ、給餌対照群は通常どうり固形飼料を与えた。試験薬の水溶液を経口投与針で胃内に投与した。投与容量は体重 10 g 当たり水溶液 0.2 ml とした。マウスは測定時間毎に 1 群 5 匹を用意した。ヘパリン処理を行ったマイクロビペットで眼窩静脈叢穿刺法により血液を採取し、遠心分離 (3000 rpm, 10 分) の血漿を測定試料とした。マウスは採血直後に頸椎脱臼により屠殺し、肝、腎、脾、脾及び脾を摘出した。各臓器は生理食塩水で洗浄、濾紙の上で水を除去し、臓器重量 1 g 当たり 4 ml の 0.1 M 磷酸緩衝液 (7432-S には pH 7.0, CCL には pH 6.0) を加えて Ultrax (Swiss, Kinematica 社製) で氷冷下にホモゲナイズし、遠心分離 (10000×g, 0~4℃,

*〒553 大阪市福島区鷺洲 5-12-4

10分)してその上清を測定に供した。尿の採取はWHEELER等の方法²⁾に準じて行った。即ち、試験薬剤を投与した1群5匹のマウスをステンレス網を敷いたガラス容器に入れる。容器の金網の下には予め0.1 M 磷酸緩衝液(7432-SにはpH 7.0, CCLにはpH 6.0) 20 mlを入れておく。所定の時間後に尿道口を小型止血鉗子で挟んでから、マウスを屠殺する。膀胱を摘出しガラス容器中の尿を含む磷酸緩衝液と共に洗浄して合わせて尿試料とした。

2) ラット

静岡県実験動物農業共同組合より供給のSlc:SD系ラット、雄性、7~8週齢を使用した。ラットは投与前日より給水のみで飼育した。試験薬剤の水溶液の経口投与は経口針で行い、投与量は体重100 g当たり0.4 mlとした。1群5匹を用意し、測定時間毎に断頭放血してヘパリン処理した遠心管に採血した。次いで肝、腎、肺、脾及び心の各臓器を摘出しマウスの項と同様の処理を行い、臓器内濃度測定用試料とした。尿、胆汁試料は次のように採取した。ラットをsodium pentobarbital麻酔して総胆管及び膀胱へポリエチレンチューブ(Cl原因社, PE-10)を挿し込み、チューブの先端を体外へ導き、それぞれ、胆汁、尿を採取した。薬物投与用のチューブを口より胃部まで入れておきボールマン・ケージ(夏目製作所 KN-326 III型)に保定した。麻酔覚醒後チューブより薬剤を投与した。尿は投与後2, 4, 6及び24時間目に膀胱を磷酸緩衝液で洗浄し、洗浄液と尿を合わせて試料とした。他方、胆管カニユーレを施術しないラットでも同様に尿の採取を行った。プロベネシッド前投与の影響を調べるための血漿中濃度測定の実験には1群4匹のラットを用いた。プロベネシッドは蒸留水に100 mg/mlの濃度で懸濁し、試験薬投与の30分前に経口投与(500 mg/kg)した。7432-Sを20 mg/kgで皮下投与の後、ヘパリン処理を行ったマイクロビペットを用いて、眼窩静脈叢穿刺法により経時的に0.2 ml宛採血した。

i) 無菌炎症浸出液への移行性

皮下無菌炎症ポーチ浸出液への移行性を調べる実験は次の様にして行った。無菌炎症ポーチ作成はSELYEの方法³⁾に準じて行った。まず、1群4匹のラットの背部の毛を刈り取り、背部皮下に20 mlの空気を注入し直徑約3 cmの空気腔(ポーチ)を作成する。この中にクロトン油1%含有のオリーブ油を1 ml注入する。2日後にポーチの空気を抜き、通常飼育の後7日目に実験に供した。この時、ポーチ内の浸出液は半透明の赤褐色を呈しその容量は約10 mlに達した。試験薬を20 mg/kg

経口投与後、経時的に浸出液及び血液を採取した。血液は前述の眼窩静脈叢穿刺法で、浸出液は27 G針付注射筒を用いて0.3 ml宛採取した。血液と浸出液は遠心分離後その上清を測定に供した。

ii) 幼若ラット髄液移行について

髄液移行を調べる実験は幼若ラットを用いて次の方法で行った。生後4日目のSlc:SD幼若ラット(1群5匹)を用意し、MOXAN等⁴⁾の方法に準じて後頭窩穿刺法で髄液を採取した。試験薬を100 mg/kgで皮下投与して所定時間後にエーテル麻酔下で頭部を前屈させ、後頭部頭蓋骨と頸椎骨の境界部に虫針の先端(約3 mm)を軽く刺し、抜くと同時に大槽内より流出する髄液(約20 µl)をマイクロビペットで採取する。髄液の採取後速やかに開胸し、心臓から血液を採取し、血漿を分離して測定に供した。

3) 家 兎

白色雄性家兎(JW-NIBS-Rabbiton)体重1.9~2.1 kgを1群5羽用意した。Sodium pentobarbital麻酔下で固定台に保定し膀胱に導尿カテーテルを施し、尿を連続的に採取できるようにした。麻酔覚醒後試験薬を経口投与し、血液及び尿を経時的に採取した。血液は耳動脈よりヘパリン処理の注射針で採血し血漿を分離して測定に供した。

4) イ ノ

シオノギ油日ラボラトリーズより供給されたBeagle種、雄性、(n=4, cross-overで使用)体重8.4~10 kgを使用した。試験薬はゼラチンカプセルに充填したものを嚥下させて経口投与した。カプセル投与直後経口ゾンデを用い水100 mlを与えた。採血は所定時間毎に前肢正中静脈よりヘパリン処理をした注射針により行った。尿試料は採尿時間毎に導尿カテーテル(日本シャーウッド社、アーガイルロブネルカテーテル 8 Fr)で膀胱より採取し、微温の注射用生理食塩水で膀胱内を洗浄した液と合わせて作成した。

5) サ ル

カニクイザル、雌性、(実験によりn=3~8)体重2.1~3.1 kgを使用した。実験日前日から給餌を止め、給水のみで飼育した。交差投与(cross-over)実験など、同一個体に投与を繰り返すときは次回投与迄の間隔を1週間とした。サルは予めモンキーチェア拘束に充分慣らしたものをを用いて、拘束下に実験した。無麻酔で膀胱に採尿カテーテル(日本シャーウッド社、アーガイルロブネルカテーテル、バルーンタイプ 8 Fr)を装着した。試験薬は体重1 kg当たり5 mlの水溶液として経口ゾンデで胃内に投与、その直後蒸留水50 mlを与えた。採

Table 1. Protein binding of 7432-S and cefaclor to serum from different animals determined by ultrafiltration method*

Serum**	Binding %	
	7432-S	Cefaclor
Human	87	33
Monkey	80	24
Dog	31	18
Rabbit	34	35
Rat	30	36
Mouse	17	31

* Test concentration : 10 μ g/ml

** The pH of serum was adjusted to 7.0 with carbondioxide before use.

血は前肢又は後肢静脈より経時的に 0.7~1 ml 宛て採血した。尿は採尿時間毎に微温の注射用生理食塩水で膀胱を洗浄し、排出した尿と合わせて試料とした。食事の影響の有無を調べるときは固形飼料を水 100 ml で粥状となして経口ゾンデを用いて与えた後、30 分後に試験薬を投与した。血液は採取後遠心分離して血漿試料とした。

3. 薬剤濃度測定法

1) 微生物学的定量法

試料中の薬物濃度の測定は帯培養法 (Band Culture 法)で行った^{5, 6)}。7432-S の濃度測定には *Escherichia coli* 7437 を検定菌とし、検定培地には Trypto-Soy 寒天培地 (栄研) を 2 倍希釈した処方で調製したものを用いた。CCL の濃度測定には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とし検定用培地には Antibiotic Medium No. 8 (Difco) を 2 倍希釈した処方で調製した。標準液は 7432-S は 1.0~0.06 μ g/ml, CCL は 0.3~0.02 μ g/ml の範囲で磷酸緩衝液 (7432-S は pH 7.0, CCL は pH 6.0), 又は試料液と同組成の対照体液で 2 倍希釈して調製した。低濃度で希釈できない場合を除き、すべて、磷酸緩衝液で、適宜、希釈して上記の濃度範囲で測定した。尚、試料中の各薬物濃度は試料液を 10 倍以上に希釈すれば検量線に及ぼす体液の影響はなくなるので、標準液は磷酸緩衝液で調製したものを用いた。血漿、尿等の試料は採取後測定に供する迄に -78℃ に凍結保存し、6 日以内に測定を終了した。

2) 活性代謝物の検出法

7432-S 及びその活性代謝物の検出はセルロース F-254 (Merck) の薄層クロマトグラフィー (TLC) により

行った。各試料は原液の 3 μ l をプレートにスポットし展開した。展開溶媒は n-プロパノール : 水 (1 : 1) を用いた。展開終了後 TLC プレートは約 1 時間室温で風乾させてから、*E. coli* 7437 を検定菌とする Trypto-Soy 寒天平板に密着させ 30 分間拡散させた後除き、一夜培養して観察した。

3) 高速液体クロマトグラフィーによる測定

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて一部血液試料及び尿試料について 7432-S 及びその立体異性体 7432-S-trans の測定を行った。ポンプは LC-3A (Shimadzu), カラムは Hypersil 30DS, 6 mm I. D. \times 10 cm, プレカラムに C18 (5 μ m) を使用した。移動相は 0.005 M tetra-N-buthylanmonium hydroxide phosphate buffer : Acetonitrile (86 : 14) を用い、流速は 1.0 ml/min. に設定した。検出は SPA-2A (Shimadzu) を用い 254 nm の吸光度により行った。血漿は 2 倍容のメタノールで除蛋白後遠沈し、その上清 1 容に移動相 1 容を加えて試料とする。又、尿は移動相で適宜希釈して試料とした。両試料はエキクロディスク 13 CR (ゲルマンサイエンスジャパン) で濾過した後、その 5 μ l を HPLC に注入した。

4. 血清蛋白結合率の測定

結合率測定に用いた血清は投与と同系の各種動物 (n = 5) 及び健康人 (n = 4) から新鮮に得られたものをプールしたものである。使用直前に炭酸ガス通気で pH 7 に修正、調製した。血清 1 容に対して 1 mg/ml 薬物溶液 1/100 容を加え最終濃度を 10 μ g/ml とし 37℃ 水浴内で 30 分間反応させた。限外濾過膜 (Pellicon membrane disk, PTGC 013, Millipore 社) を加圧せ

Table 2. Absorption and excretion of 7432-S and cefaclor after oral administration in mice
 Mouse ; Jcl : ICR, male(n=5), 6 weeks old

Antibiotic	Dose (mg/kg)	Plasma levels, $\mu\text{g/ml}$ (Mean \pm SD)								Urinary recovery, %
		15	30	45	60	120	180	240	300min	
7432-S	1	1.0 \pm 0.3	0.9 \pm 0.1	0.7 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1	NT*	NT	NT	NT	52.7 \pm 3.7
	4	3.3 \pm 1.0	4.4 \pm 0.5	2.6 \pm 0.4	2.1 \pm 0.4	0.4 \pm 0.1	NT	NT	NT	NT
	10	7.1 \pm 0.5	7.2 \pm 2.2	NT	4.8 \pm 0.6	1.4 \pm 0.5	0.2 \pm 0.1	NT	NT	55.9 \pm 6.8
	20	13.6 \pm 2.0	16.7 \pm 1.8	NT	11.2 \pm 1.0	2.1 \pm 0.3	0.5 \pm 0.3	NT	NT	55.7 \pm 6.1
	40	23.8 \pm 7.0	33.4 \pm 5.9	NT	22.6 \pm 7.1	8.8 \pm 2.7	2.0 \pm 0.6	0.6 \pm 0.1	NT	NT
	100	55.9 \pm 4.1	75.0 \pm 7.5	NT	55.8 \pm 9.0	22.9 \pm 5.6	7.5 \pm 2.1	2.0 \pm 0.6	1.1 \pm 0.4	51.4 \pm 2.0
	200	70.0 \pm 9.5	100.0 \pm 14.5	NT	76.3 \pm 11.9	30.8 \pm 5.9	12.5 \pm 3.1	6.5 \pm 2.7	4.3 \pm 2.6	46.8 \pm 9.4
	20	14.9 \pm 2.5	9.8 \pm 1.8	NT	3.3 \pm 1.4	1.5 \pm 0.6	NT	NT	NT	48.8 \pm 1.1
CCL	100	59.2 \pm 14.0	40.8 \pm 7.8	NT	14.1 \pm 2.4	3.9 \pm 1.4	2.7 \pm 0.8	1.1 \pm 0.5	NT	50.4 \pm 3.3
	200	147.3 \pm 28.3	99.7 \pm 18.4	NT	27.5 \pm 4.6	7.7 \pm 3.2	4.4 \pm 1.0	2.2 \pm 0.8	NT	46.4 \pm 5.9

* NT : not tested

Table 3. Tissue distribution of 7432-S and cefaclor after oral administration in mice
Dose : 20 mg/kg Mouse : Jcl : ICR, male (n= 5), 6 weeks old

Antibiotic	Organ	Concentrations, $\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$ (Mean \pm SD)				
		15	30	45	60	120 min
7432-S	Plasma	13.3 \pm 0.7	16.4 \pm 2.6	11.0 \pm 4.3	6.1 \pm 1.0	1.4 \pm 0.4
	Kidney	20.1 \pm 4.1 (1.51)*	36.2 \pm 9.6 (2.21)	23.8 \pm 8.7 (2.16)	20.3 \pm 5.2 (3.33)	4.8 \pm 2.8 (3.43)
	Liver	3.2 \pm 0.9 (0.24)	6.7 \pm 3.1 (0.41)	3.0 \pm 0.6 (0.27)	3.2 \pm 1.4 (0.52)	1.1 \pm 0.2 (0.79)
	Lung	3.5 \pm 0.3 (0.26)	5.3 \pm 1.2 (0.32)	2.8 \pm 0.8 (0.25)	1.8 \pm 0.2 (0.30)	1.0 \pm 1.0 (0.71)
	Spleen	1.0 \pm 0.2 (0.08)	1.5 \pm 0.2 (0.09)	1.6 \pm 0.4 (0.15)	1.0 \pm 0.2 (0.16)	<0.3
	Pancreas	1.6 \pm 0.1 (0.12)	2.6 \pm 0.6 (0.16)	1.3 \pm 0.3 (0.12)	0.9 \pm 0.1 (0.15)	<0.3
Cefaclor	Plasma	16.9 \pm 2.5	8.8 \pm 0.9	NT**	2.7 \pm 0.6	0.8 \pm 0.3
	Kidney	34.7 \pm 6.3 (2.05)	33.5 \pm 12.4 (3.81)	NT	8.9 \pm 4.9 (3.30)	2.8 \pm 1.2 (3.50)
	Liver	24.4 \pm 9.5 (1.44)	10.6 \pm 3.2 (1.20)	NT	2.4 \pm 0.9 (0.89)	0.8 \pm 0.2 (1.00)
	Lung	6.3 \pm 0.9 (0.37)	3.5 \pm 0.7 (0.40)	NT	0.8 \pm 0.2 (0.30)	0.3 \pm 0.1 (0.38)
	Spleen	1.5 \pm 0.5 (0.09)	1.1 \pm 0.1 (0.13)	NT	0.7 \pm 0.2 (0.26)	<0.1
	Pancreas	3.2 \pm 0.7 (0.19)	2.5 \pm 0.6 (0.28)	NT	0.5 \pm 0.2 (0.19)	<0.1

* () : Plasma ratio

** NT : not tested

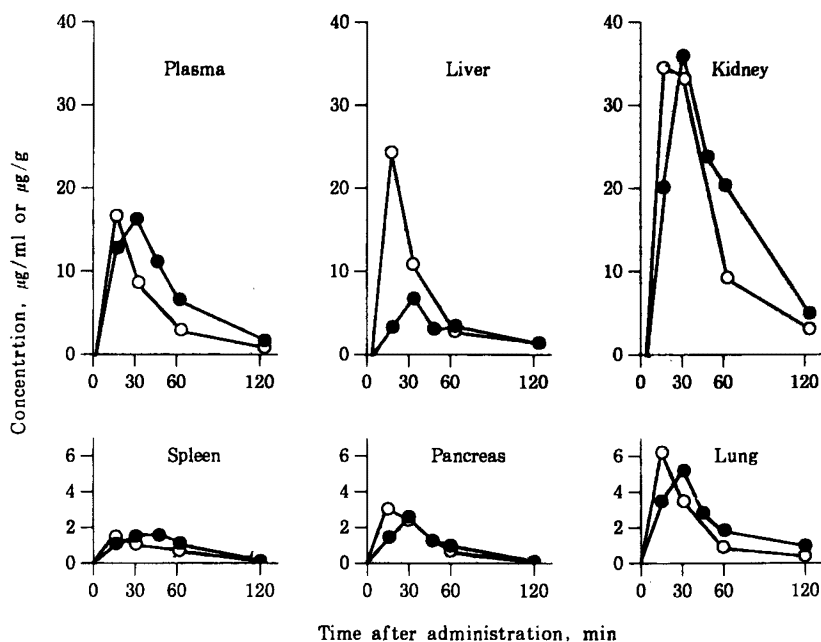


Fig. 1. Tissue distribution of 7432-S and cefaclor after oral administration in mice.

Dose : 20 mg/kg Mouse : Jcl : ICR, male (n= 5), 6 weeks old

● : 7432-S, ○ : Cefaclor

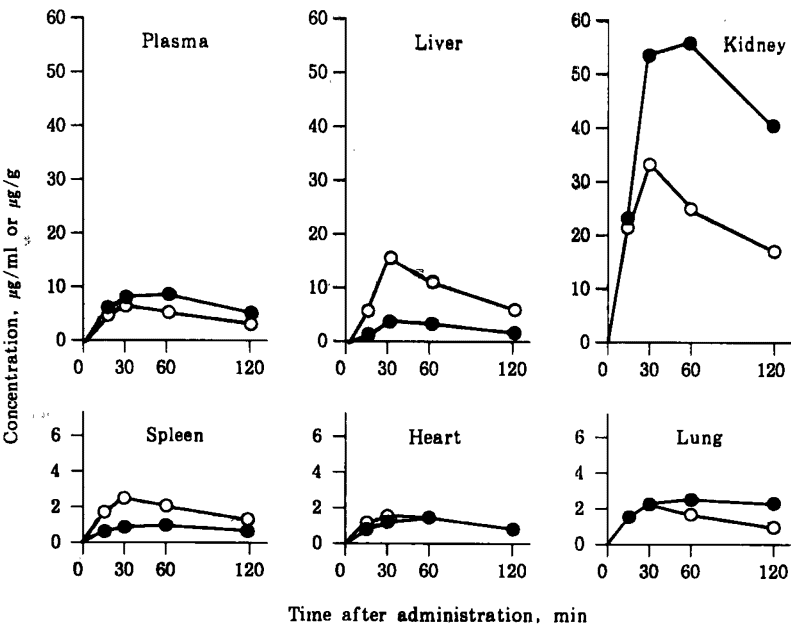
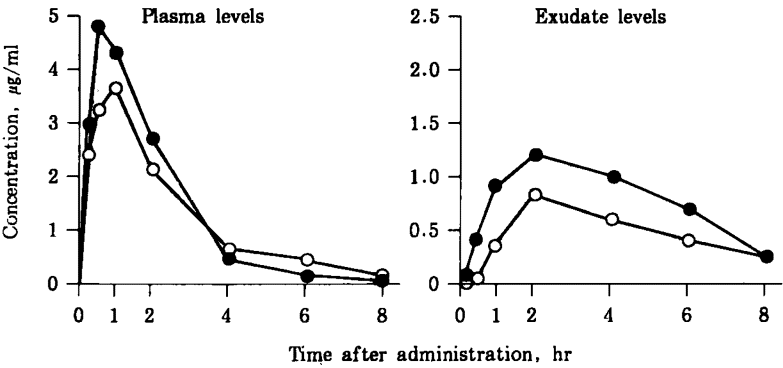
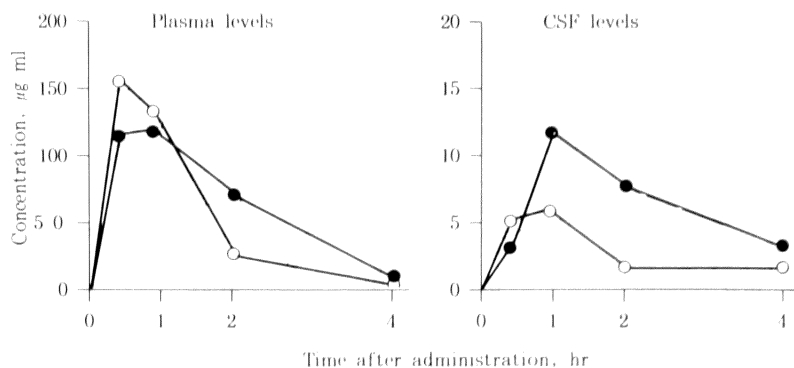


Fig. 2. Tissue distribution of 7432-S and cefaclor after oral administration in rats.
Dose : 20 mg/kg Rat : Jcl : SD, male (n = 5), 8 weeks old
● : 7432-S, ○ : Cefaclor



Antibiotic	Plasma		Exudate	
	Cmax (µg/ml)	AUC (µg·hr·ml ⁻¹)	Cmax (µg/ml)	AUC (µg·hr·ml ⁻¹)
7432-S	4.9±0.4	10.8±0.2	1.3±0.3	6.2±1.3
CCL	3.6±0.1	9.7±1.0	0.8±0.4	3.6±1.0

Fig. 3. Penetration of 7432-S and cefaclor into exudate of granuloma pouch of rats.
Rat : Jcl : SD, 8 weeks old, male, n = 4.
● : 7432-S, ○ : Cefaclor

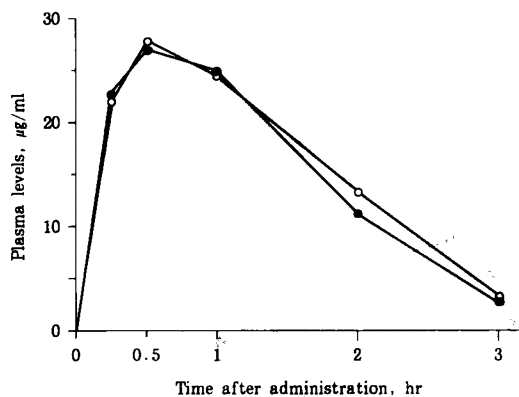


Antibiotic	Plasma		CSF	
	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg·hr·ml ⁻¹)	C _{max} (µg/ml)	AUC (µg·hr·ml ⁻¹)
7432-S	145.8±27.1	295.2	13.9±4.7	28.0
CCL	176.0±18.2	254.5	8.3±2.4	12.5

Fig. 4. Penetration of 7432-S and cefaclor into cerebrospinal fluid in rats.

Dose : 100 mg/kg s.c. Rat : Jcl : SD, 4 days-old, n = 5

● : 7432-S, ○ : Cefaclor



	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (hr)	AUC (µg·hr·ml ⁻¹)
7432-S alone	28.8±8.3	0.6±0.3	49.3±11.0
with probenecid	28.3±1.5	0.8±0.3	47.1±4.5

Fig. 5. Effect of probenecid on plasma levels of 7432-S in rats.

7432-S : 20 mg/kg, s.c., n = 4

Probenecid : 500 mg/kg, oral

30 min prior to 7432-S injection (s.c.)

● : 7432-S alone, ○ : With probenecid

ル (Milli-pore 社) に装着して反応後の血清試料 2 ml を入れ、攪拌しながら 2.5 kg/cm² 圧搾空気により加圧濾過を行った。濾過液は 125 µl ずつ分取し 2~5 番目の分画 (n) を測定に供し測定値を平均した。血清試料中の濃度 (C) と濾過液分画中の濃度 (C_{fn}) は何れも磷酸緩衝液で 5 倍以上希釈して前記の Band Culture 法で測定した。蛋白結合率 (P) は次式より求めた。

$$P = \left[1 - \frac{\sum C_{fn}}{(n \times C)} \right] \times 100 (\%)$$

II. 成績

1. 血清蛋白結合率

限外濾過法によって測定した 7432-S の蛋白結合率を CCL の結果と比較して Table 1 に示した。7432-S の血清蛋白結合率はサルで 80%, ヒトでは 67%, イヌ、家兎及びラットでは 30~40%, マウスでは 17% と動物種差が認められた。一方、CCL の蛋白結合率は 7432-S に比べると動物種差が少なく 18~36% であった。

2. マウスにおける体内動態

7432-S を 1 mg/kg~200 mg/kg 経口投与した時の成績を CCL : 20~200 mg/kg 投与時の結果と比較して Table 2 に示した。7432-S の血液内濃度は 30 分後にピーク値に達し、CCL に比べてやや遅れた。7432-S の血中ピーク値は投与量 (1~200 mg/kg) に良く相關した。尿中回収率は、用いた投与量の範囲で 46.8~55.9% とほぼ一定の値を示した。また CCL の場合も、

Table 4. Absorption and excretion of 7432-S and cefaclor after oral administration in rats

Dose : 20 mg/kg Rat : Jcl : SD, male, 8 weeks old (n = 5)

(1) Plasma levels (Mean \pm S.D.)

Antibiotic	Plasma levels, μ g/ml						
	15	30	60	90	120	180	240 360min
7432-S	5.5 \pm 0.9	7.8 \pm 0.9	8.2 \pm 1.3	5.5 \pm 0.8	4.8 \pm 0.7	1.8 \pm 0.5	0.5 \pm 0.3 <0.07
Cefaclor	5.0 \pm 1.0	6.6 \pm 1.8	5.2 \pm 0.8	3.1 \pm 0.5	2.8 \pm 0.7	1.4 \pm 0.3	0.6 \pm 0.1 0.4 \pm 0.2

(2) Tissue distribution (Mean \pm S.D.)

Antibiotic	Organs	Concentrations, μ g/g			
		15	30	60	120min
7432-S	Kidney	22.5 \pm 2.9 (4.09)*	51.4 \pm 7.2 (8.59)	53.4 \pm 7.6 (6.51)	38.4 \pm 15.1 (8.00)
	Liver	1.9 \pm 0.6 (0.35)	3.3 \pm 0.3 (0.42)	2.9 \pm 0.4 (0.35)	1.7 \pm 0.3 (0.35)
	Lung	1.7 \pm 0.2 (0.31)	2.3 \pm 0.2 (0.29)	2.6 \pm 0.4 (0.32)	2.3 \pm 1.0 (0.48)
	Heart	0.8 \pm 0.1 (0.15)	1.2 \pm 0.1 (0.15)	1.4 \pm 0.3 (0.17)	0.7 \pm 0.1 (0.15)
	Spleen	0.6 \pm 0.1 (0.11)	0.8 \pm 0.1 (0.10)	0.9 \pm 0.1 (0.11)	0.6 \pm 0.1 (0.13)
Cefaclor	Kidney	21.1 \pm 2.2 (4.22)	32.4 \pm 5.7 (4.91)	23.8 \pm 2.4 (4.58)	16.3 \pm 3.1 (5.82)
	Liver	5.4 \pm 1.9 (1.08)	15.4 \pm 1.9 (2.33)	10.5 \pm 2.1 (2.02)	6.0 \pm 1.1 (2.14)
	Lung	1.6 \pm 0.5 (0.32)	2.3 \pm 0.5 (0.35)	1.7 \pm 0.3 (0.33)	1.0 \pm 0.1 (0.36)
	Heart	1.1 \pm 0.2 (0.22)	1.4 \pm 0.3 (0.21)	1.3 \pm 0.1 (0.25)	0.7 \pm 0.1 (0.25)
	Spleen	1.8 \pm 0.6 (0.36)	2.7 \pm 0.8 (0.41)	2.1 \pm 0.4 (0.40)	1.2 \pm 0.5 (0.43)

*() : Plasma ratio

(3) Excretion (Mean \pm S.D.)

Antibiotic			Fractional recovery, %				Total in 24 hr
			0-2	2-4	4-6	6-24hr	
7432-S	Simultaneous collection	Urine	19.2 \pm 8.0	15.3 \pm 4.4	3.4 \pm 1.6	4.0 \pm 2.2	41.8 \pm 9.0
		Bile	5.2 \pm 2.3	3.6 \pm 2.0	0.8 \pm 0.2	0.7 \pm 0.3	10.3 \pm 4.0
	Sole collection	Urine	25.8 \pm 8.1	15.4 \pm 8.7	7.9 \pm 8.8	1.0 \pm 0.9	50.1 \pm 8.0
Cefaclor	Simultaneous collection	Urine	18.0 \pm 7.4	8.4 \pm 3.4	2.2 \pm 0.7	0.8 \pm 0.4	29.3 \pm 10.5
		Bile	6.6 \pm 2.1	2.3 \pm 0.5	0.9 \pm 0.3	0.1 \pm 0.1	10.1 \pm 2.7
	Sole collection	Urine	33.1 \pm 11.6	17.1 \pm 8.9	2.1 \pm 1.8	<0.2	52.4 \pm 1.4

血中濃度及び尿中回収量は投与量に良く相関した。20及び100 mg/kg 投与時の血中濃度のピーク値は7432-S (30分値) がCCLよりも優れていたが200 mg/kg 投与例ではCCLの方が高かった。臓器内分布の結果は両薬20 mg/kgの投与例をTable 3, Fig. 1に示した。7432-Sは腎に最も高く分布し次いで肺、脾、脾の順位

で移行性が低下した。CCLの臓器移行性もその順位は同様であったが、CCLの方が肝に分布しやすかった。7432-Sは肝と肺の分布濃度が同程度であった。Table 3には各臓器内濃度の対血中濃度比を示したが経時的に殆ど変化しなかった。

3. ラットにおける体内動態

Table 5. Absorption and excretion of 7432-S and cefaclor after oral administration in rabbits

Dose: 20 mg/kg Rabbit: JW-NIBS/RABITON, male, 1.9-2.1 kg (n=5)

(1) Plasma levels (Mean±S.D.)

Antibiotic	Plasma levels, $\mu\text{g/ml}$						
	15	30	60	120	180	240	360min
7432-S	<0.2	0.5±0.2	0.6±0.2	1.3±0.8	1.5±0.5	1.3±0.3	1.1±0.4
Cefaclor	8.8±5.4	9.7±4.8	8.8±3.1	4.0±1.1	2.6±1.0	2.0±0.6	1.1±0.5

(2) Urinary excretion (Mean±S.D.)

Antibiotic	Fractional recovery, %				Total in 24 hr
	0-2	2-4	4-6	6-24 hr	
7432-S	3.0±1.7	6.3±3.8	5.0±1.3	6.6±1.7	20.8±7.0
Cefaclor	34.4±16.9	11.4±4.4	2.5±1.4	<0.3	48.5±13.4

7432-Sを20 mg/kg 経口投与したときの血中濃度、臓器内分布、尿中及び胆汁中回収率の成績をCCLと比較してTable 4に示した。7432-Sの血中濃度は投与後60分で最大値に上昇し8.2 $\mu\text{g/ml}$ に達した。これに対してCCLはやや早くピーク値に達し投与30分後に最大値6.6 $\mu\text{g/ml}$ を示した。7432-SはCCLよりもピーク値がやや遅いもののその血中濃度はCCLよりも高い値であった。主要臓器への移行は7432-Sの場合腎に最も高く肝、肺、心、脾の順位であった(Fig. 2)。CCLでも順位は同様であったが7432-Sに比べて肝への分布が高い特徴はマウスの場合と同様に認められた。7432-Sの尿中回収率(24時間)は尿のみ単独で採取(カニューレを施さない)した時50.1%を示した。尿及び胆汁を同時に採取したとき尿に41.8%とやや低かった。胆汁には10.3%回収された。7432-Sの胆汁回収率はCCLの値10.1%と近似していた。7432-Sの無菌炎症ポーチ内浸出液への移行は投与後2時間で最大値1.3 $\mu\text{g/ml}$ に達した(Fig. 3)。その後の減衰は穏やかで8時間後においても0.2 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。尚、台形法により求めたAUC値($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)は6.2であった。これに対してCCLの最大値は0.8 $\mu\text{g/ml}$ 、AUC値は3.6で7432-Sと比べて低値を示した。幼若ラットを用いて髄液への移行を調べた。結果をFig. 4に示した。7432-Sの髄液内濃度は投与後1時間で最大値13.9 $\mu\text{g/ml}$ に達した。CCLも同様に投与後1時間で8.3 $\mu\text{g/ml}$ の最大値に達した。7432-SはCCLに比較して最大値で1.5倍、AUC値でも1.7

倍とCCLよりも優れた移行性を示した。プロベネシッド前投与における7432-Sの皮下投与の血中濃度推移の結果をFig. 5に示した。プロベネシッド前投与群の血中濃度は非投与対照群と近似し、最大血中濃度でも、台形法により求めたAUC値でも有意差は認められなかった。

4. 家兎における体内動態

20 mg/kgを経口投与しCCLと比較した結果をTable 5に示した。7432-Sの血中濃度は最大値1.5 $\mu\text{g/ml}$ を示しCCLの9.7 $\mu\text{g/ml}$ に比べて非常に低く、台形法により計算されるAUC値($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)も7432-Sは6.6でCCLの1/3に過ぎなかった。7432-Sの尿中回収率は投与後24時間で20.8%の低値でありCCL(48.5%)の1/2以下にとどまり血中濃度を反映していた。

5. イヌにおける体内動態

7432-S 20 mg/kg 経口投与の血中濃度推移及び尿中回収率をCCLとの交差投与で比較した結果をTable 6に示した。7432-Sの血中濃度は経口投与後速やかに上昇し平均約1時間で最大血中濃度25.1 $\mu\text{g/ml}$ に達し、投与後10時間目においても0.7 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示した。CCLは経口投与後平均約1.4時間で最大血中濃度に到達するものの、その濃度は7432-Sの約2/3、又、台形法によるAUC値でも2/3と低い値であった。7432-Sは投与後24時間までに62.5%尿中に回収されCCL(32.1%)に比べ約2倍の良好な回収率を示した。

Table 6. Absorption and excretion of 7432-S and cefaclor after oral administration in dogs
 Dose : 20mg/kg Dog : Beagle, male, 8-10 kg, n=4(cross-over)

(1) Plasma levels (Mean±S.D.)

Antibiotic	Plasma levels, μ g/ml										
	15	30	45	60	90	120	180	240	360	480	600min
7432-S	5.8 \pm 4.7	18.4 \pm 7.4	22.4 \pm 8.2	25.1 \pm 10.2	22.7 \pm 7.3	18.3 \pm 5.3	10.6 \pm 2.2	5.9 \pm 1.6	2.2 \pm 0.6	1.1 \pm 0.5	0.7 \pm 0.6
CCL	<1.2	5.5 \pm 6.6	10.4 \pm 4.4	12.6 \pm 5.9	16.3 \pm 4.1	15.0 \pm 2.7	8.3 \pm 1.9	4.8 \pm 1.1	1.8 \pm 0.6	0.9 \pm 0.5	0.5 \pm 0.2

(2) Urinary excretion (Mean±S.D.)

Antibiotic	Fractional recovery, %							Total in 24 hr
	0-1	1-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-24 hr	
7432-S	14.3±6.6	21.2±5.2	17.3±5.2	5.3±1.1	2.1±1.1	1.0±0.6	1.2±1.1	62.5±12.7
CCL	6.1±5.3	15.1±4.4	9.5±3.5	1.2±0.3	0.2±0.1	<0.1	<0.1	32.1±8.5

Table 7. Absorption and excretion of 7432-S and cefaclor after oral administration in monkeys
Dose: 20 mg/kg Monkey: Cynomolgus monkey, female (2.2-3.2 kg)

(1) Plasma levels (Mean±S.D.)

Antibiotic	n	Plasma levels, $\mu\text{g/ml}$								
		15	30	60	90	120	180	240	360	480 min
7432-S	8	<0.13	0.5±0.3	1.3±0.6	*NT	3.3±2.0	5.7±4.1	6.0±3.5	5.5±4.2	3.7±3.4
Cefaclor	3	3.5±0.6	7.4±0.6	9.1±1.1	7.6±0.8	4.8±0.7	1.8±0.7	<0.6	NT	NT

(2) Urinary excretion (Mean±S.D.)

Antibiotic	n	Fractional recovery, %					Total in 24 hr
		0-2	2-4	4-6	6-8	8-24	
7432-S	8	1.1±0.7	5.1±3.5	5.7±4.4	4.6±4.8	3.5±3.7	20.0±13.9
Cefaclor	3	59.7±7.0	16.5±5.7	1.4±1.0	NT	1.2±1.2	78.7±14.2

*NT: not tested

6. サルにおける体内動態

7432-S を 20 mg/kg 経口投与した結果を CCL と比較して Table 7 に示した。7432-S は血中濃度最大値 (Cmax) に到達する時間 (Tmax) が投与後 3~4 時間 (平均 3.9 時間) であり CCL (平均 1.2 時間) よりも有意に遅かった。Cmax 値は 7432-S が $7.2 \mu\text{g/ml}$ であり CCL ($9.2 \mu\text{g/ml}$) よりも低かった。しかし、台形法で計算した AUC 値 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) では 7432-S は 33.9, CCL は 17.7 と CCL よりも約 2 倍大きい値であった。7432-S の尿中回収率は平均 20.0% (6.0~39.8) と低く, CCL 78.7%, 63.1~90.9) と比較するとかなり低い値であった。7432-S の投与量を 20, 50, 100, 200 mg/kg と増量したときの血中濃度推移, 尿中回収率の結果を Table 8 に示した。投与量の増加にしたがって Cmax, AUC とともに上昇し血中濃度は良好な用量相関が認められた。尿中回収量においても血中濃度を反映し用量相関が認められたが, 投与量の増加にしたがって尿中回収率は減少していく傾向があった。

7. 給餌の影響

マウス及びサルにおいて 20 mg/kg 投与時の 7432-S 経口吸収に及ぼす給餌の影響を検討した (Fig. 6)。マウスでは給餌群の血中濃度最大値 (Cmax) は $12.7 \mu\text{g/ml}$ を示し, 絶食群の Cmax : $15.7 \mu\text{g/ml}$ に比べてやや低く AUC 値 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) も給餌群 : 15.9, 絶食群 : 23.0 となり給餌によって血中濃度は低下した。サルにおける給餌群では Cmax : $1.5 \mu\text{g/ml}$, AUC 値 :

$8.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 尿中回収率 : 4.6% と何れの値も絶食群に比べて約 1/3 までに低下した。又, Tmax は給餌群 : 2.2 時間, 絶食群 : 4.8 時間を示し, 給餌によってピークに達する時間は短縮された。

8. 活性代謝物の検索

7432-S を 20 mg/kg 経口投与したラット, 家兎, サルの尿について TLC-Bioautography で活性代謝物の検索を行った。Fig. 7-1, 7-2 に示した様に, 抗菌像は単一であった。その位置は 7432-S の標品とほぼ一致していた。サルの尿において, 時間経過を追って検索してみたが, やはり単一の抗菌像を示していた。この方法では 7432-S と 7432-S-trans とは分離することはできないので, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分離を試みた。7432-S を 20 mg/kg 経口投与したマウスとサルから採取した血液及び尿について HPLC を用いて 7432-S とその異性体 7432-S-trans の分離定量をした (Table 9)。マウスについては投与後 30, 60 及び 90 分に採取した血漿試料を HPLC で定量したところ, 7432-S はそれぞれ 17.2, 10.0 及び $4.4 \mu\text{g/ml}$ であったが 7432-S-trans はどの時間でも検出限界以下 ($<1.0 \mu\text{g/ml}$) であった。又, 尿試料は 7432-S が回収率 48.5%, 7432-S-trans が 1.9% であった。サルの尿中総回収量 (0~8 時間) は 7432-S が 13.1%, 7432-S-trans が 3.0% であり, 合計すると 16.1% となった。尿中に回収される 7432-S-trans の比率については採尿時間が経過するに従って上昇した。この試料

Table 8. Dose-response of plasma levels and urinary recovery in monkeys
Monkey : Cynomolgus monkey, female (2.7-3.2 kg) n=5(cross-over)

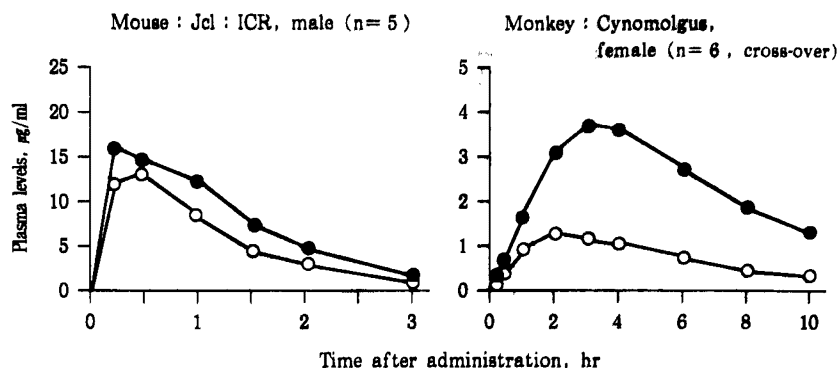
(1) Plasma levels (Mean \pm S.D.)

Dose (mg/kg)	Plasma levels, μ g/ml								AUC (μ g \cdot h \cdot ml $^{-1}$)	Cmax (μ g/ml)	Tmax (hr)
	15	30	60	120	180	240	360	480			
20	0.5 \pm 0.2	1.6 \pm 0.7	3.2 \pm 1.4	5.3 \pm 2.3	6.1 \pm 2.3	5.3 \pm 1.4	3.4 \pm 0.8	2.0 \pm 1.4	31.2 \pm 6.8	6.4 \pm 1.7	3.8 \pm 1.3
50	0.5 \pm 0.2	1.7 \pm 0.9	3.9 \pm 1.8	7.3 \pm 3.1	11.9 \pm 6.9	10.9 \pm 5.2	8.3 \pm 4.2	6.0 \pm 4.7	61.8 \pm 23.0	13.4 \pm 5.6	4.2 \pm 1.6
100	1.3 \pm 1.5	3.4 \pm 3.5	6.6 \pm 4.2	10.8 \pm 6.9	17.0 \pm 11.8	18.1 \pm 9.1	11.0 \pm 2.9	8.0 \pm 5.0	104.7 \pm 35.5	21.0 \pm 8.2	4.2 \pm 2.2
200	1.2 \pm 1.2	4.2 \pm 3.3	11.5 \pm 7.3	17.3 \pm 6.8	19.0 \pm 7.2	22.3 \pm 6.3	18.3 \pm 6.7	13.1 \pm 9.6	152.8 \pm 58.7	24.9 \pm 6.5	5.0 \pm 2.8

(2) Urinary excretion (Mean \pm S.D.)

Dose (mg/kg)	Fractional recovery, %					Total recovery in 24 hr	
	0-2	2-4	4-6	6-8	8-24	(%)	(mg/kg)
20	2.7 \pm 1.4	5.7 \pm 2.6	3.2 \pm 1.4	1.9 \pm 0.6	1.0 \pm 0.9	14.5 \pm 3.7	2.9 \pm 0.7
50	1.4 \pm 0.8	3.7 \pm 2.1	3.3 \pm 1.5	2.3 \pm 1.4	1.9 \pm 1.8	12.6 \pm 4.1	6.3 \pm 2.1
100	1.2 \pm 1.2	2.7 \pm 1.4	2.6 \pm 1.3	1.8 \pm 0.5	2.1 \pm 1.9	10.3 \pm 2.4	10.3 \pm 2.4
200	0.9 \pm 0.5	1.8 \pm 0.7	2.2 \pm 0.7	1.4 \pm 0.6	1.9 \pm 1.8	8.2 \pm 3.3	16.4 \pm 6.6

* NT : not tested



*UR: Urinary recovery (0-24 hr)

Fig. 6. Absorption and excretion of 7432-S after oral administration in fasting and non-fasting animals.

Dose: 20 mg/kg

●: Fasting, ○: Non-fasting

は同時に Band Culture 法による Bioassay で定量したので両方の成績を比較した。

Bioassay に用いた検定菌 (*E. coli* 7432) においては 7432-S-trans の抗菌力は 7432-S の 1/8 以下とされており⁶⁾ trans 型が少量であることから Bioassay 値と HPLC 値とは何れの試料においても近似の値を示した。

Ⅲ. 考 察

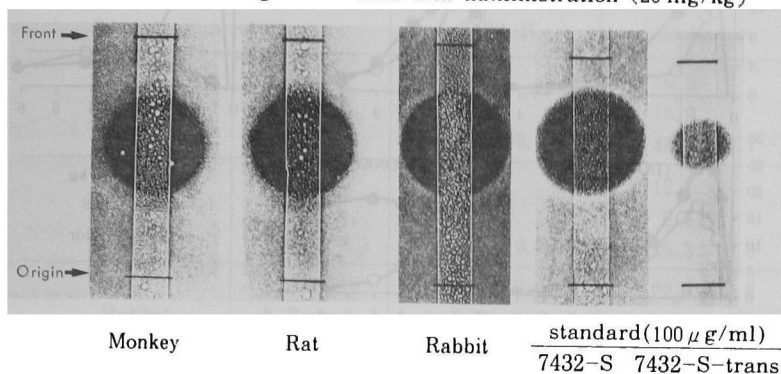
7432-S の経口薬としての特徴を明らかにする目的でマウス、ラット、家兎、イヌ及びサルの各種実験動物を用いて CCL と比較しながらその体内動態を調べた⁷⁾。実験動物種間の比較を容易にするために 20 mg/kg 投与時の血中濃度及び尿中回収についてまとめ、7432-S と CCL を比較して Fig. 8 と Table 10 に示した。家兎を除く各種動物において良好な最大血中濃度値 (Cmax) 及び AUC 値を示した。マウスとラットではその体内動態は類似しており 7432-S の Cmax に至る迄の時間 (Tmax) は CCL よりも遅く、Cmax では 7432-S がやや高い値を示した。これらの Cmax 及び Tmax を反映して AUC 値においては 7432-S は CCL の 1.4~2 倍大きい値を示した。イヌでは Cmax, AUC 値とも CCL の約 1.5 倍の値、又、尿中回収率では CCL の約

2 倍の 62.5% を示し、7432-S の方が優れた吸収を示した。Tmax を見ると CCL の 1.4 時間に比較して 7432-S は 0.9 時間と、7432-S は CCL よりも吸収が早かった。サルでは Cmax において CCL の方が 7432-S よりも、若干、優れているものの、血中濃度は時間経過と共に 7432-S の方が上回った。7432-S の方は Tmax が遅いこと、又、血中濃度の持続性が良いことを反映して 7432-S の AUC 値は CCL のその約 2 倍の値に達した。一方、尿中回収率については、家兎、サルが約 20% で低い値を示したけれども、マウス: 55.7%, ラット: 41.8%, イヌ: 62.5% を示し投与量の 50% 内外が尿中に回収されており、経口投与時の吸収性の良好なことが認められた。家兎では血中濃度推移、尿中回収共に CCL よりも 7432-S の方が低い値を示しヒトの吸収が良いこと⁸⁾を考えると、家兎は 7432-S 評価に不適な動物種と考えられる。

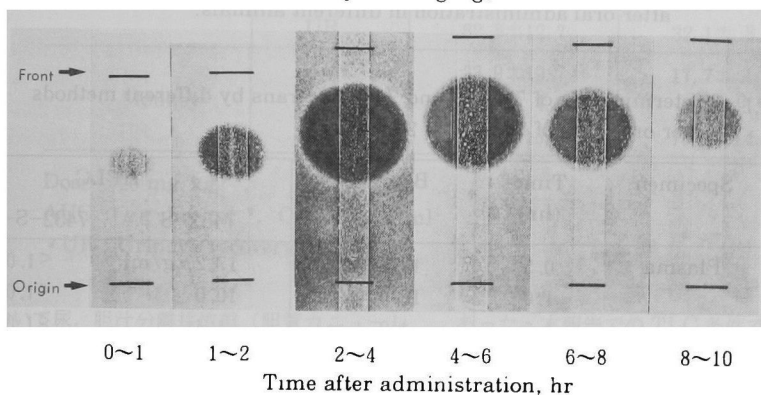
7432-S の経口投与時の用量相関についてはマウス (Table 2) とサル (Table 8) で検討したが、投与量の増加に伴って Cmax 及び台形法によって計算した AUC 値共に上昇しており、特にマウス: 1~100 mg/kg, サル: 20~100 mg/kg の範囲では、その数値は投与量に正比例している。マウスの尿中回収率は投与量に関係なく、ほぼ 50% で一定であり、明瞭な用量相関性が認められた。投与量を上げて常にも一定の割合で吸収

Fig. 7. TLC-Bioautograms of urine in animals.

1) Urine collected during 2-4 hr after oral administration (20 mg/kg)



2) Urine collected from monkeys (20 mg/kg)



されていることからマウスにおける吸収の許容度は高いものであることができる。一方、サルにおける尿中回収では、投与量の増加と共にその回収率が少し減少していく傾向が見られ、 T_{max} もやや遅れることを考え合わせれば、本薬の消化管吸収には飽和上限があるように考えられる。しかしヒトにおける用量を 100~250 mg としても 2~5 mg/kg でありこの範囲では影響はないと考えられる。

経口セファロスポリン剤 cefixime (CFIX) について、坂本等⁹⁾は、CFIX の経口吸収をラット及びイヌを用いて CCL, cephalixin (CEX) 等と比較した成績を報告している。それによると、低率の尿中排泄率にも拘らず CFIX は最高血中濃度はさほど高くないが、AUC 値は大きい値を示し、持続的な血中濃度を維持している。CFIX の比較的高率な血清蛋白結合率 (ラット: 61%, イヌ: 93%) がこの原因としている。7432-S は血中からの消失は CFIX よりもやや早いものの、血中濃度

ピーク値、尿中排泄率では高い値を示し、また、ラット、イヌでの血清蛋白結合率は比較的低い値を示している。また、CFIX の血中濃度と投与用量相関性は低く、尿中排泄率も投与量の増加に従って低下したことから CFIX の消化管吸収には飽和現象の存在が示唆されるとしている。これに比べて 7432-S での消化管吸収の飽和点はより高用量であると考えられる。

臓器及び体液への移行性についてはマウス及びラットで検討した。7432-S の主要な臓器への移行においては、対血漿中濃度比はマウス、ラット共に経時的に殆ど変化はなく、従って特定の臓器への蓄積傾向はないものと考えられる。臓器内移行性について CCL との比較を腎と肝について更に詳細に検討してみた。マウスにおける腎内濃度の最大値は 7432-S が 36.2 μg/g, CCL が 34.7 μg/g とほぼ同程度の濃度を示し、又、対血漿中濃度比約 2 倍強と移行性が強かった。これに対し肝内濃度は 7432-S が 6.7 μg/g (対血漿中濃度比 0.41), CCL が

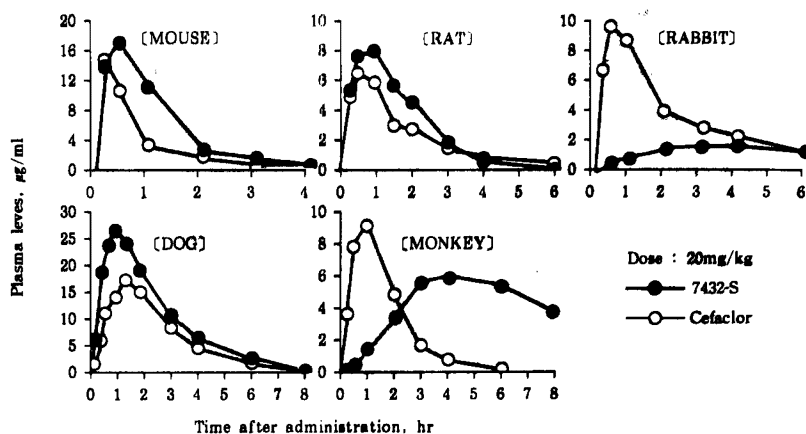


Fig. 8. Comparison of plasma levels between 7432-S and cefaclor after oral administration in different animals.

Table 9. Determination of 7432-S and 7432-S-trans by different methods after oral dose of 7432-S at 20 mg/kg

Animals	Specimen	Time (hr)	Bioassay	HPLC	
				7432-S	7432-S-trans
Mouse (n=5)	Plasma	0.5	18.2 μg/ml	17.2 μg/ml	<1.0 μg/ml
		1.0	10.0	10.0	<1.0
		1.5	4.9	4.4	<1.0
	Urine	0~2	49.0%	48.5%	1.9%
Monkey (n=6)	Urine	0~2	1.7%	2.1%	<1.0%
		2~4	4.7	5.4	0.9
		4~6	3.8	4.3	0.9
		6~8	1.8	1.3	1.2
	total (0~8)		11.9	13.1	3.0

24.4 μg/g (1.4) と、7432-S は CCL に比べて肝への移行性は低かった。又、ラットにおいては腎内濃度 7432-S が 53.4 μg/g (6.5) に対して CCL が 32.4 μg/g (4.9) と 7432-S の方がその濃度及び対血漿中濃度比共に高い値を示した。肝内濃度は 7432-S が 3.3 μg/g (0.42), CCL が 15.4 μg/g (2.3) と反対に CCL の方が 7432-S の約 4.7 倍高い濃度を示した。無菌炎症ポーチ進出液への移行は Fig. 3 に示すように 7432-S は CCL に比較して濃度、AUC 値とも約 1.6~1.7 倍の値を示し、炎症部位への移行性が良好であった。又、幼若ラットにおける髄液移行についても Fig. 4 に示す様

に、同様に CCL に対して濃度 1.5 倍、AUC 値 1.7 倍と 7432-S は高い値であった。7432-S はマウス及びラットでの臓器（特に腎）への移行及び体液（浸出液、髄液）への移行は CCL よりも優れていた。Fig. 5 に示されるようにプロベネシッドの前投与によって、その血漿中濃度は殆ど影響を受けなかったことから、ラットにおいては 7432-S は主として腎糸球体濾過で排泄されと考えられる。尚、中村等¹⁰⁾は 7432-S の腎排泄機序を stop-flow analysis によって解析し、メでは腎糸球体濾過、家兎では尿管近位部での分泌によることを明らかにしている。

Table 10. Comparison of plasma levels and excretion between 7432-S and cefaclor after oral administration in different animals

Animal		7432-S	Cefaclor
Mouse	AUC	20.4	10.5
	Cmax	16.7	14.9
	UR*	55.7±6.1	48.8±1.1
Rat	AUC	17.3	12.7
	Cmax	8.2	6.6
	UR	41.8±9.0	29.3±10.5
Rabbit	AUC	6.6±2.0	22.8±3.8
	Cmax	1.6±0.6	11.0±3.9
	UR	20.8±7.0	48.5±13.4
Dog	AUC	72.6±16.3	49.8±10.2
	Cmax	28.2±9.1	17.5±4.0
	UR	62.5±12.7	32.1±8.5
Monkey	AUC	33.9±19.7	17.7±1.1
	Cmax	7.2±4.7	9.2±1.1
	UR	20.2±13.9	78.7±14.2

Dose : 20 mg/kg

AUC : $\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{ml}^{-1}$, Cmax : $\mu\text{g}/\text{ml}$

* UR : Urinary recovery : %

ラットにおいて尿、胆汁分離採取群（胆管カニューレ施術群）と尿のみ採取群（非施術群）とを比較検討すると、尿のみ単独で採取した場合、24時間尿中回収率が50.1%となる。一方、尿、胆汁を分離採取した場合は、24時間で尿：41.8%、胆汁：10.3%、その合計は52.1%となり、先の尿単独の回収率とほぼ一致する。このことは胆汁中に排泄された7432-Sは再度、腸管より吸収を受けていることを示していると考えられる。

吸収に及ぼす食事の影響はよく知られており、薬剤によっては食事群は絶食群に比べて血中濃度が低くなる傾向が認められている。本薬ではマウス、サル共に給餌の影響を受ける性質が認められ、給餌群では吸収量の低下、及び血漿中濃度の低下が見られた（Fig. 6）。

この傾向はヒトの臨床第1相試験の結果においても認められている⁸⁾。食事による吸収率の変化の要因としては、種々、考えられるが、食事の有無による胃酸度の違いから来る7432-Sのtrans体への変換、胃排出速度の相違、吸収部位での移動速度の違い、吸収部位での担体輸送系への影響等が考えられる。

活性代謝物の検索ではTLC-Bioautography（Fig. 7-1, 7-2）において単一の抗菌像が認められたのみで

あった。本報告でのTLC条件では7432-Sその立体異性体のtrans体を分離することはできなかった。そこで方法を変えてHPLCによる分離定量を行った結果、マウスとサルの尿試料中に7432-S-trans体が検出された。しかし、その量は微量であり総投与量の3%以下であった。一方、血漿中には検出されなかった。木村等が報告⁹⁾しているように、7432-S-trans体の抗菌活性が7432-Sそのものに比較して約1/8以下であるから、TLC上で分離できたとしてもBioautogramでは検出されないであろうと考えられる。

以上、7432-Sの実験動物における経口吸収は家兔を除き良好であり、吸収後高い血漿中濃度及び組織内濃度を示し、特定の臓器、組織に蓄積することなく、主として活性体のままで尿中より排泄されるものと考えられる。

文 献

- 1) 永田 弘, 他: 新規経口セフェム系抗生物質7432-Sの*in vitro*抗菌作用. *Chemotherapy* 37 (S-1): 701~722, 1989
- 2) WHEELER, W. T.; W. E. WRIGHT; V. D. LINE & J. A. FRONDGE: Orally active ester

- of cephalosporin antibiotics. Synthesis and biological properties of acyloxymethyl ester of 7-(D-2-amino-2-phenylacetoamido)-3-[5-methyl-(1, 3, 4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid. *J. Med. Chem.* 20: 1159~1164, 1977
- 3) HANS SELYE: Use of "Granuloma pouch" technic in the study of antiphlogistic corticoids. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 82: 328~333, 1953
- 4) E. R. MOXAN & P. T. OSTROW: *Haemophilus influenzae meningitis in infant rats.* *J. Infect. Dis.* 135(2): 303~307, 1977
- 5) 木村靖雄, 土肥正善, 吉田 正: 抗生剤の微量定量法—帯び培養法の応用。Chemotherapy 25: 449~450, 1977
- 6) 木村靖雄, 中野雅夫, 中本省三, 吉田 正: 微生物学定量法による 7432-S の体液内濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 37 (S-1): 738~747, 1989
- 7) 吉田 正, 木村靖雄, 中清水弘, 土肥正善, 羽野義博, 大坪 龍: Cefaclor の動物における吸収・排泄・代謝。Chemotherapy 27 (S-7): 105~115, 1979
- 8) 中島光好, 他: 新経口セフェム系抗生物質 7432-S の臨床第 1 相試験。Chemotherapy 37 (S-1): 78~109, 1989
- 9) 坂本 博, 広瀬俊治, 峯 靖弘, 五島嵯智子, 西田 実, 桑原章吾: 新しい経口セファロsporin, Cefixime (CFIX) の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 33 (S-6): 157~168, 1985
- 10) 中村益久, 川畑友二, 伊藤孝子: Cephem 系経口抗生物質 7432-S のイヌおよびウサギでの腎排泄機序。Chemotherapy 37 (S-1): 796~803, 1989

PHARMACOKINETICS OF 7432-S, A NEW ORAL CEPHALOSPORIN, IN EXPERIMENTAL ANIMALS

HIROMU NAKASHIMIZU, YASUO KIMURA, RYU OTSUBO,
MASAO NAKANO, SHOZO NAKAMOTO, KOUICHIRO HIRANO,
TAKEO YAMASHITA, HISASHI MATSUBARA
and TADASHI YOSHIDA

Shionogi Research Laboratories, Shionogi & CO., Ltd.
5-12-4, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

We administered 7432-S, a new oral cephalosporin antibiotics, to various experimental animals to compare its pharmacokinetics with those of cefaclor (CCL). After a 20 mg/kg oral dose of 7432-S, the mean peak concentrations in plasma reached 16.7, 8.2, 1.6, 28.2 and 7.2 $\mu\text{g/ml}$ in mice, rats, rabbits, dogs and monkeys, respectively. The urinary recovery rates were 55.7, 41.8, 20.8, 62.5, and 20.2% of the administered dose in abovementioned species, respectively. 7432-S was well absorbed orally, and the areas under the plasma concentration time curves (AUCs) of 7432-S were higher than those of CCL in four animal species. The AUC ratio of 7432-S versus CCL was 1.9 (mice), 1.4 (rats), 1.5 (dogs) and 1.9 (monkeys), but less than 1/3 in rabbits. The urinary recovery percentages of 7432-S were also higher than those of CCL in the species other than rabbits and monkeys. In mice, rats and dogs, the plasma concentration of 7432-S reached a peak within 1 h after oral dosing, but at 3~4 h in rabbits and monkeys. In mice and monkeys, its plasma levels or urinary recovery showed a linear increase in the amount absorbed with an increase in dose. 7432-S penetrated better than CCL in to the exudate of inflamed granuloma pouch in rats and into the cerebrospinal fluid in rat pups. In the tissue distribution in mice and rats, the ratio of the tissue levels versus the plasma concentrations kept constant, suggesting that there was no accumulation of antibiotics in specific tissues or organs. In the urine samples, 7432-S-trans was detected in trace in addition to 7432-S. As the antibacterial activity of the trans-isomer was 8 times lower than that of 7432-S, this trace metabolite made virtually no contribution to the activity in the body fluids.