

Title

## Cephem系抗生物質7432-Sのラットにおける体内動態(第2報)

 $^{14}\text{C}$ -7432-S 経口1回および連続投与後の  
組織分布, 胎仔および乳汁移行性溝尻頭爾・高嶋 彰・湯川忠彦・稲沢和博  
竹内正治・川原政一・中野正行  
塩野義製薬株式会社研究所\*

ラットに $^{14}\text{C}$ -標識7432-Sを20 mg/kg 1回および連続経口投与後の組織分布, 胎仔移行性および乳汁移行性について検討した。

1. 雄ラットに1回経口投与後の組織内放射能濃度は, 30分で腎臓が最も高く(平均49.85  $\mu\text{g}$  equiv./g), ついで血漿, 肝臓, 肺, 脂肪の順であった。これらは以後速やかに消失して, 24時間後には腎臓以外はすべて0.1  $\mu\text{g}$  equiv./g以下に減少した。全身オートラジオグラフィーにおいても同様の分布が得られた。雌ラットも雄ラットと同様の組織濃度であった。

2. 雄ラットに1日2回, 27回連続経口投与後の組織分布は, 1回投与と同様に腎臓が最も高く, 以下血漿, 肝臓, 肺の順であり, 72時間後には低濃度に減少し, 蓄積性はみられなかった。

3. 連続投与後の血漿および臓器・組織中放射能濃度は, 絶食時1回投与の値より低かった。これは連続投与を非絶食状態で行ったので, 7432-S-transへの転換率が大きくなったためと推察された。

4. 連続経口投与期間中の尿糞中放射能排泄率は常に一定であり, 最終回投与後72時間までに尿に平均約45%, 糞に平均約55%が排泄された。

5. 経口投与後の胎仔移行性および乳汁移行性は低かった。

Key words:  $^{14}\text{C}$ -7432-S, Rat, Repeated administration, Distribution, Placental transfer.

新規経口cephem系抗生物質である7432-Sの $^{14}\text{C}$ -標識体を, ラットに経口あるいは静脈内投与後の血液および血漿濃度, 尿糞, 胆汁排泄については前報<sup>1)</sup>で報告した。

今回は,  $^{14}\text{C}$ -標識7432-Sを1回あるいは連続経口投与後の組織内放射能濃度, 胎仔移行および乳汁移行について検討したので報告する。

(実験期間: 1985年1月~12月)

## I. 実験方法

## 1. 化合物

7432-Sの非標識体はNa塩を,  $^{14}\text{C}$ -標識体は塩酸塩を使用した。これらは当研究所において合成された。構造式および標識位置をFig. 1に示す。放射化学的純度は前報<sup>1)</sup>と同じである。

## 2. 実験動物

日本クレア(株)より6週齢で購入したSD系雄性および雌性ラットを1週間以上予備飼育のち, 雄性は7~

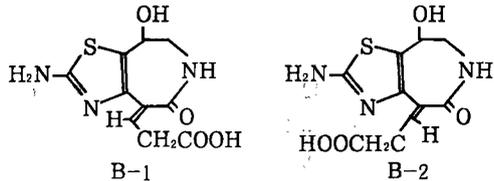
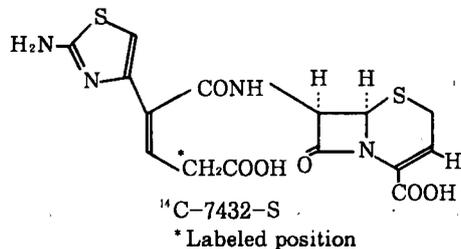


Fig. 1. Chemical structure of  $^{14}\text{C}$ -labeled 7432-S and related compounds.

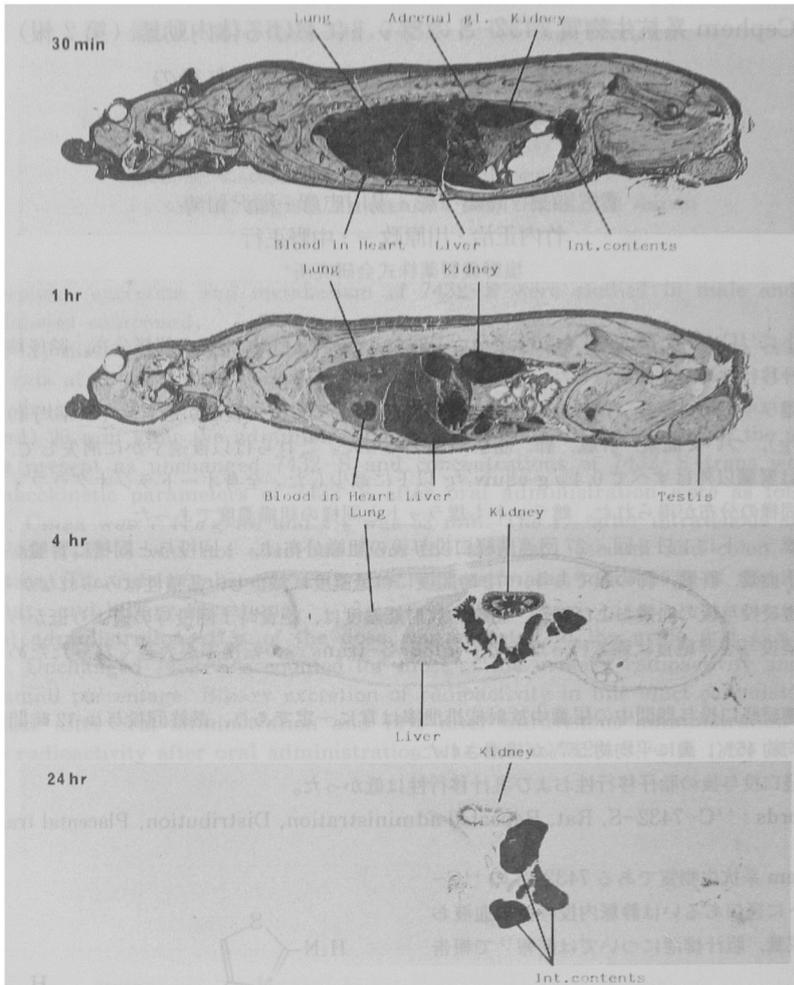


Fig. 2. Autoradiograms of male rats after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S at 20 mg/kg.

8週齢(体重170~235g)で、雌性は8週齢(体重180~190g)で使用した。また、同系の妊娠20日目のラット(体重295~340g)と出産後14日目授乳ラット(体重305~325g)を使用した。

### 3. 投与検液および投与

$^{14}\text{C}$ -7432-Sに7432-Sを加え、0.1Mリン酸緩衝液(pH 8.0)で10 mg/ml(7432-S当量、以下同)の濃度に溶解した。このときの溶液のpHは約6.8であった。投与は、20 mg/kgの割合で1回経口投与、あるいは1日2回(9:00と20:00)2週間(合計27回)連続経口投与を行った。絶食を行うラットには、投与前18ないし24時間は水だけを与え、給餌を中止した。

### 4. 試料採取

#### 1) 血液、臓器・組織

1回投与の場合は、投与後ラットを飼育ケージに入れ所定時間にエーテル麻酔下で開腹し、下大静脈より採血して屠殺した。採取した血液の一部は全血の試料とし、残りは遠心分離して血漿を得た。つぎに各臓器・組織の全量あるいは一部を採取した。連続投与の場合は、3, 5, 7, 9, 11日目の第1回目投与後30分および最終回投与後の所定時間に、上記と同様に血液あるいは血液と臓器・組織を採取した。

#### 2) 胃(胃排出)

ラットに経口投与後、所定時間に頸椎を脱臼して屠殺

Table 1. Tissue distribution of radioactivity in male rats after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S at 20 mg/kg

Tissue	Concentration ( $\mu\text{g}$ equivalent of 7432-S/ml or g)			
	15 min	30 min	4 hr	24 hr
Plasma	7.25 $\pm$ 0.35	9.18 $\pm$ 1.01	0.75 $\pm$ 0.11	0.03 $\pm$ 0.00
Whole blood	4.11 $\pm$ 0.35	5.23 $\pm$ 0.66	0.40 $\pm$ 0.07	0.01 $\pm$ 0.01
Liver	5.40 $\pm$ 1.04	6.76 $\pm$ 0.95	0.67 $\pm$ 0.17	0.05 $\pm$ 0.03
Lung	3.83 $\pm$ 0.79	5.28 $\pm$ 1.61	0.38 $\pm$ 0.12	0.01 $\pm$ 0.01
Heart	1.80 $\pm$ 0.24	2.18 $\pm$ 0.39	0.17 $\pm$ 0.03	0.01 $\pm$ 0.01
Kidney	33.10 $\pm$ 2.35	49.85 $\pm$ 3.96	5.45 $\pm$ 0.87	0.51 $\pm$ 0.14
Spleen	1.60 $\pm$ 0.71	2.00 $\pm$ 0.14	0.17 $\pm$ 0.06	0.01 $\pm$ 0.00
Pancreas	1.41 $\pm$ 0.57	1.87 $\pm$ 0.26	0.13 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.01
Brain	0.12 $\pm$ 0.01	0.18 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01
Skeletal muscle	1.08 $\pm$ 0.20	1.68 $\pm$ 0.61	0.12 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.02
Adipose tissue	1.78 $\pm$ 0.43	5.18 $\pm$ 4.06	1.53 $\pm$ 1.51	0.03 $\pm$ 0.02
Adrenal	1.51 $\pm$ 0.34	1.85 $\pm$ 0.46	0.21 $\pm$ 0.05	0.01 $\pm$ 0.01
Pituitary	2.01 $\pm$ 0.31	2.36 $\pm$ 0.30	0.33 $\pm$ 0.09	0.02 $\pm$ 0.01
Thymus	0.94 $\pm$ 0.14	1.27 $\pm$ 0.12	0.12 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00
Thyroid	6.08 $\pm$ 2.66	3.86 $\pm$ 0.39	0.40 $\pm$ 0.07	0.02 $\pm$ 0.02
Lymph node	2.84 $\pm$ 0.86	2.65 $\pm$ 0.68	0.35 $\pm$ 0.05	0.03 $\pm$ 0.02
Bone marrow	1.46 $\pm$ 0.06	2.24 $\pm$ 0.42	0.21 $\pm$ 0.04	0.01 $\pm$ 0.02
Skin	2.50 $\pm$ 0.31	3.66 $\pm$ 0.43	0.28 $\pm$ 0.08	0.03 $\pm$ 0.01
Testis	0.66 $\pm$ 0.05	1.12 $\pm$ 0.13	0.16 $\pm$ 0.02	0.00 $\pm$ 0.01
Seminal vesicle	1.68 $\pm$ 0.63	2.07 $\pm$ 0.18	2.21 $\pm$ 1.17	0.06 $\pm$ 0.04

Values are represented as the Mean  $\pm$  S.D. of three rats.

し、胃を摘出して残存放射能測定に供した。

### 3) 胃内容物

ラットに経口投与後 30 分にエーテルで屠殺して胃を摘出し、切り開いたのち 0.9% NaCl を含む 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.5) の適当量で内容物を洗い出し、洗浄液を合して測定に供した。

### 4) 尿、糞

連続投与に用いた一部のラット (4 匹) については、投与期間中および投与終了後に単独代謝ケージ (シナノ製作所) で飼育し、投与開始時から最終回投与後 72 時間まで 24 時間ごとに尿、糞を採取した。

### 5) 乳汁

乳仔を母獣より分離して、30 分後に母獣に経口投与

し、所定時間にエーテル麻酔下で尾静脈より採血した。

つづいて胸部左右 2 個ずつの乳頭から圧搾することにより乳汁を採取した。なお、母獣と乳仔は試料採取の 1 時間前に分離させた。

### 5. 放射能濃度の測定

#### (1) 血漿、尿、乳汁

血漿はそのまま 100~200  $\mu\text{l}$  を、尿は 100  $\mu\text{l}$  を、乳汁は採取した全量 (100~200  $\mu\text{l}$ ) をバイアルビン中にとり、前報<sup>1)</sup>と同様の方法で測定した。

#### 2) 全血、臓器・組織、糞

全血は 200~300  $\mu\text{l}$  を、臓器・組織はその全量または一部を、糞は水を加えて均一になるように練り合わせ、全量を秤量したのちの一部を、いずれも Combust-

Table 2. Tissue distribution of radioactivity in female rats after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S at 20 mg/kg

Tissue	Concentration ( $\mu\text{g}$ equivalent of 7432-S/ml or g)		
	30 min	4 hr	24 hr
Plasma	10.17 $\pm$ 0.80	0.79 $\pm$ 0.39	0.05 $\pm$ 0.01
Whole blood	5.58 $\pm$ 0.58	0.45 $\pm$ 0.23	0.02 $\pm$ 0.01
Liver	6.68 $\pm$ 0.59	0.65 $\pm$ 0.27	0.09 $\pm$ 0.02
Lung	3.68 $\pm$ 0.64	0.36 $\pm$ 0.18	0.06 $\pm$ 0.03
Heart	2.42 $\pm$ 0.39	0.22 $\pm$ 0.13	0.01 $\pm$ 0.01
Kidney	35.54 $\pm$ 5.21	5.16 $\pm$ 1.31	0.65 $\pm$ 0.17
Pancreas	1.84 $\pm$ 0.49	0.20 $\pm$ 0.05	0.03 $\pm$ 0.01
Brain	0.18 $\pm$ 0.06	0.05 $\pm$ 0.02	0.01 $\pm$ 0.01
Ovary	3.78 $\pm$ 1.37	0.34 $\pm$ 0.13	0.04 $\pm$ 0.00
Uterus	6.03 $\pm$ 2.12	0.43 $\pm$ 0.15	0.06 $\pm$ 0.01
Mammary gland	4.06 $\pm$ 0.42	0.48 $\pm$ 0.14	0.09 $\pm$ 0.08

Values are represented as the Mean  $\pm$  S.D. of three rats.

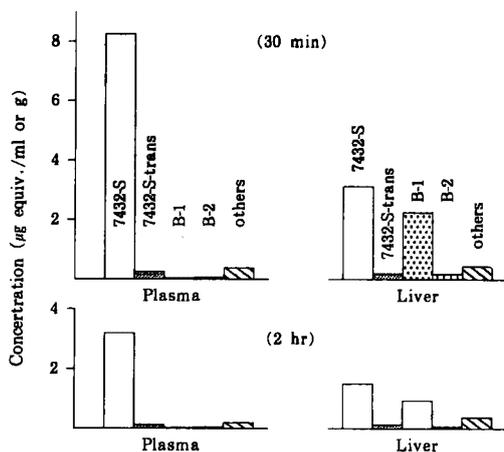


Fig. 3. Concentration of 7432-S and metabolites in plasma and liver after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S to male rats at 20 mg/kg.

Data are the mean of two or three rats.

cone (Packard) に秤取したのち、試料燃焼装置 (Sample oxidizer-B306, Packard) で燃焼して放射能を測定した。

### 3) 胃

胃を摘出後直ちに液体窒素で凍結し、組織粉碎器で粉碎して、全量を数個に分けて Combust-cone 中にとり、試料燃焼装置で燃焼して放射能を測定した。いずれの場合も放射能の測定には液体シンチレーションカウンター (460 C, Packard) を使用し、計数効率の補正は外部線源標準法で行った。

### 6. 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分離測定

血漿はそのまま、肝臓は 2.5 倍量、子宮は 5 倍量の 0.9% NaCl 含有の 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.5) を加え、ガラス製ホモジナイザーでホモジネートにし、その 1 ml について前処理を行ったのち、濃縮液を HPLC に注入した。胃内容洗液は遠心分離 (0°C, 15,000 rpm) 後、その上清 2~5  $\mu\text{l}$  を HPLC に注入した。除蛋白、濃縮の前処理、および HPLC 分離条件はすべて前報<sup>1)</sup>の方法に従って行った。

### 7. 全身オートラジオグラフィー

1 回あるいは連続経口投与後、所定時間にエーテルで麻酔死させ、液体窒素で凍結固定した。固定したラットは -20°C においてクライオミクロトーム (450 MP, PMV) で厚さ 40  $\mu$  の全身切片を作製し、同装置内で乾燥させた。切片を工業用 X 線フィルム (IX-150, 富士フィルム) と密着させ、1 回投与は 4 週間、連続投

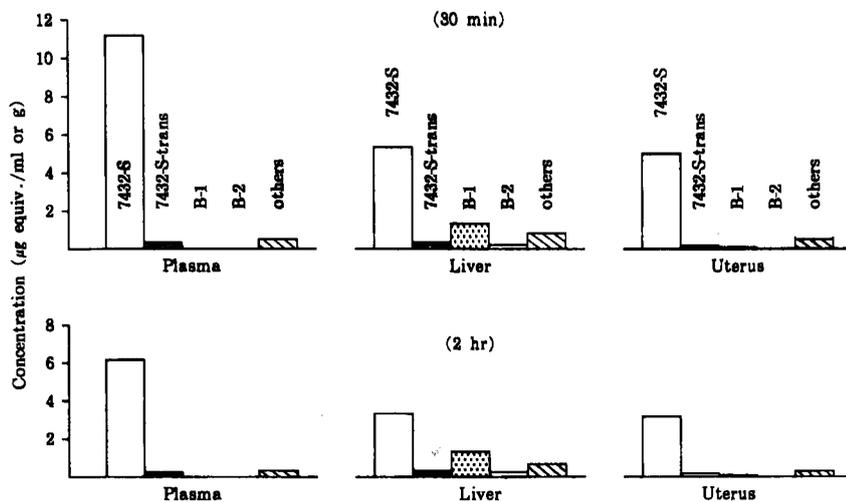


Fig. 4. Concentration of 7432-S and metabolites in plasma, liver and uterus after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S to female rats at 20 mg/kg. Data are the mean of three rats.

与は16週間室温で露出した。現像は、スーパーボール I (富士フィルム) を用いて、自動現像機 (IX-17, 小西六) で行いオートラジオグラムを得た。

## II. 実験結果

1. 1回経口投与後の全身オートラジオグラフィ  
 絶食雄ラットに1回経口投与後の全身オートラジオグラムを Fig. 2 に示す。放射能の全身的な分布は投与後30分で最高を示した。各臓器についてみると、腎臓が最も強く、以下肝臓>血液、肺>皮膚、結合組織>顎下腺、心筋、リンパ節、副腎≧下垂体、脂肪、褐色脂肪≧骨格筋、脾臓、膵臓、胸腺、耳下腺、舌下腺、前立腺、骨髄の順で、脳、精嚢は極めて弱かった。1時間では、30分と比較すると全体的な放射能は弱く、腎臓が最も強かった。しかし、放射能の分布は不均一になり、皮髄境界部と腎盂が強く、つぎに皮質、髄質が強かった。4時間では、放射能の全体的な分布は極めて弱くなり、腎臓>肝臓>血液、肺の順で、その他の組織は痕跡程度であった。24時間にはほとんどの組織で放射能は認められなかった。しかし、腎臓の皮髄境界部にはまだ明瞭に認められ、皮質にも若干みられた。腸管内容物には、いずれの時間でも極めて強い放射能が認められた。

### 2. 1回経口投与後の組織分布

絶食雄ラットに1回経口投与後の組織内放射能濃度を Table 1 に示す。大部分の組織は投与後30分で最高値

を示した。その中では腎臓が最も高く平均 49.85  $\mu\text{g}$  equiv./g (以下同) であった。その他の組織は血漿 (平均 9.18) より低かったが、肝臓 (平均 6.76)、肺 (平均 5.28)、脂肪 (平均 5.18) は比較的高濃度であった。また、脳 (平均 0.19) は極めて低かった。4時間では、精嚢を除く組織の濃度はいずれも30分よりかなり減少して、ほとんどが1以下であった。24時間には腎臓 (平均 0.51) 以外の組織は0.1以下にまで減少した。

絶食雌ラットに1回経口投与後の組織内放射能濃度を Table 2 に示す。生殖器を除くと、いずれの組織も雄ラットの濃度とほとんど等しかった。全ての組織が投与後30分に最高値を示し、このときの血漿濃度は平均 10.17  $\mu\text{g}$  equiv./ml or g, (以下同) で、腎臓 (平均 35.54) 以外は血漿より低い濃度であった。子宮 (平均 6.03) は肝臓 (平均 6.68) とほぼ同じ濃度であった。卵巣、乳腺も比較的高濃度 (平均約4) を示した。以後組織内濃度は速やかに減少し、投与後24時間にはほとんど消失した。

血漿、肝臓および子宮中の 7432-S と 7432-S-trans およびその他の代謝物の濃度を HPLC により測定した結果を Fig. 3, Fig. 4 に示す。雄、雌とも血漿では投与後30分、2時間のいずれでも 7432-S が大部分を占めており、その他の代謝物濃度は低かった。肝臓では、7432-S のほかに B-1 がかなり高濃度に検出され、雄では 7432-S の 3/5 ~ 3/4、雌では 1/3 ~ 1/

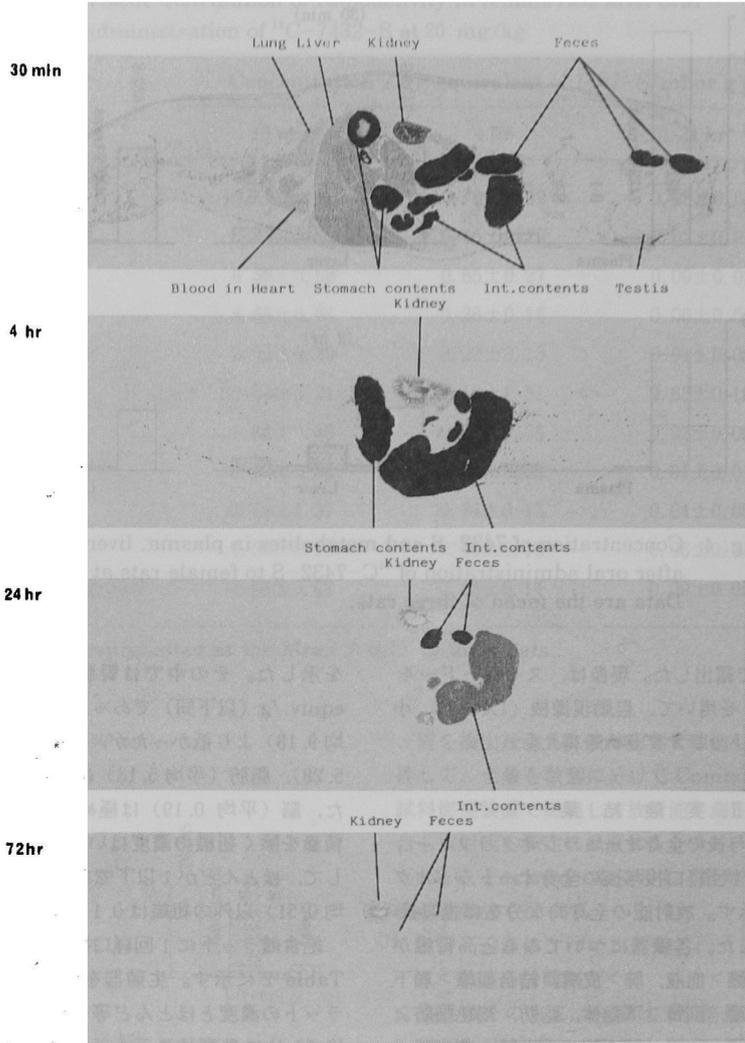


Fig. 5. Autoradiograms of male rats after repeated oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S twice a day for 14 days at 20 mg/kg.

2の濃度であった。7432-S-transとB-2の濃度は低かった。なお、B-1およびB-2は7432-Sの塩基性下分解物として単離されたものであり、今回肝臓中にHPLCの保存時間がこれらと一致する代謝物が検出されたので、それぞれB-1およびB-2とみなしている。B-1は*in vitro*の肝ホモジネート中で生成され、熱処理(90°C, 5 min)を行った肝ホモジネート中では生成されないことより、生体内では酵素的に生成されると推定している。

雌ラットの子宮では、大部分が7432-Sであり、それ以外の濃度は低かった。

3. 連続経口投与後の全身オートラジオグラフィ  
雄ラットに1日2回、2週間連続経口投与後の全身オートラジオグラムをFig. 5に示す。放射能の分布は1回投与の場合とほぼ同じであり、腎臓が最も高く、以下肝臓、肺、血液などが高かった。これらの放射能は、時間の経過とともに弱くなり、最終回投与後72時間には腎臓、消化管内容物以外の組織からはほとんど消失し

Table 3. Tissue distribution of radioactivity in male rats after repeated oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S twice a day for 14 days at 20 mg/kg

Tissue	Concentration ( $\mu\text{g}$ equivalent of 7432-S/ml or g)					
	0 min	15 min	30 min	4 hr	24 hr	72 hr
Plasma	0.11 $\pm$ 0.03	2.56 $\pm$ 0.51	5.16 $\pm$ 0.12	0.87 $\pm$ 0.26	0.09 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01
Whole blood	0.11 $\pm$ 0.03	1.46 $\pm$ 0.29	2.88 $\pm$ 0.27	0.51 $\pm$ 0.14	0.09 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01
Liver	0.32 $\pm$ 0.06	1.74 $\pm$ 0.36	3.93 $\pm$ 0.32	0.77 $\pm$ 0.22	0.24 $\pm$ 0.02	0.14 $\pm$ 0.01
Lung	0.14 $\pm$ 0.02	1.23 $\pm$ 0.23	2.31 $\pm$ 0.34	0.40 $\pm$ 0.03	0.14 $\pm$ 0.02	0.14 $\pm$ 0.07
Heart	0.09 $\pm$ 0.02	0.61 $\pm$ 0.18	1.38 $\pm$ 0.51	0.25 $\pm$ 0.06	0.15 $\pm$ 0.12	0.06 $\pm$ 0.01
Kidney	2.28 $\pm$ 0.39	11.74 $\pm$ 2.19	24.42 $\pm$ 3.79	5.56 $\pm$ 1.14	2.10 $\pm$ 0.22	1.78 $\pm$ 0.47
Spleen	0.13 $\pm$ 0.02	0.58 $\pm$ 0.08	0.66 $\pm$ 0.04	0.20 $\pm$ 0.02	0.12 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.01
Pancreas	0.16 $\pm$ 0.02	3.58 $\pm$ 1.68	2.85 $\pm$ 1.25	0.25 $\pm$ 0.08	0.12 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.02
Brain	0.04 $\pm$ 0.00	0.09 $\pm$ 0.02	0.14 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01
Skeletal muscle	0.10 $\pm$ 0.02	0.25 $\pm$ 0.03	0.54 $\pm$ 0.18	0.22 $\pm$ 0.06	0.10 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01
Adipose tissue	0.31 $\pm$ 0.05	0.79 $\pm$ 0.23	0.92 $\pm$ 0.38	0.44 $\pm$ 0.07	0.42 $\pm$ 0.09	0.22 $\pm$ 0.05
Adrenal	0.19 $\pm$ 0.06	0.62 $\pm$ 0.12	1.03 $\pm$ 0.10	0.86 $\pm$ 1.01	0.19 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.01
Pituitary	0.17 $\pm$ 0.10	0.72 $\pm$ 0.10	1.17 $\pm$ 0.22	0.29 $\pm$ 0.05	0.26 $\pm$ 0.17	0.26 $\pm$ 0.13
Thymus	0.21 $\pm$ 0.12	0.36 $\pm$ 0.05	0.79 $\pm$ 0.13	0.18 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.01
Thyroid	0.37 $\pm$ 0.40	1.33 $\pm$ 0.46	1.87 $\pm$ 0.23	0.56 $\pm$ 0.11	0.64 $\pm$ 0.40	0.33 $\pm$ 0.23
Lymph node	0.09 $\pm$ 0.06	0.61 $\pm$ 0.02	1.09 $\pm$ 0.13	0.28 $\pm$ 0.06	0.14 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.03
Bone marrow	0.17 $\pm$ 0.04	0.53 $\pm$ 0.09	0.71 $\pm$ 0.13	0.27 $\pm$ 0.07	0.20 $\pm$ 0.08	0.19 $\pm$ 0.08
Skin	0.24 $\pm$ 0.04	0.98 $\pm$ 0.12	2.12 $\pm$ 0.09	0.55 $\pm$ 0.10	0.23 $\pm$ 0.04	0.19 $\pm$ 0.02
Testis	0.06 $\pm$ 0.02	0.21 $\pm$ 0.04	0.56 $\pm$ 0.03	0.26 $\pm$ 0.15	0.07 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01
Seminal vesicle	0.36 $\pm$ 0.36	0.50 $\pm$ 0.09	0.84 $\pm$ 0.31	0.29 $\pm$ 0.12	0.13 $\pm$ 0.05	0.10 $\pm$ 0.03

Values are represented as the Mean  $\pm$  S.D. of three rats.

た。

#### 4. 連続経口投与期間中の血漿中放射能濃度および投与後の組織内放射能濃度

連続投与3, 5, 7, 9, 11, 14日目の1回目投与後30分の血漿中放射能濃度を Fig. 6 に示した。投与を重ねても投与期間中の濃度はほぼ一定で、連続投与により濃度が変化することはないと判断された。

最終投与後の臓器・組織内放射能濃度を Table 3 に示す。脾臓を除くと、いずれの組織も投与後30分で最高濃度を示し、中でも腎臓が最も高く、他の組織は血漿より低いが、肝臓、肺が比較的高濃度を示した点などは1回投与の場合と同じであった。ただし、15分と30分の濃度は、いずれの組織も1回投与に較べると2~3

倍低く、4時間ではほぼ同程度の濃度を示していた。投与後24時間の濃度は1回投与より高いが、腎臓および甲状腺を除くと、いずれも0.5  $\mu\text{g}$  equiv./g 以下に減少し、72時間には緩やかではあるがさらに減少していた。

#### 5. 連続投与期間中および投与後の尿糞中放射能排泄率

連続投与期間中および投与終了後の尿、糞中放射能排泄率を Fig. 7 に示す。投与期間中、放射能は尿、糞中にはほぼ一定の割合で排泄され、投与終了後72時間までに尿に平均44.7%、糞に平均54.8%、合計平均99.5%と投与量のほぼ全量が排泄された。

#### 6. 摂餌の血漿中放射能濃度に及ぼす影響

27回連続投与後の血漿および組織中の放射能濃度は、

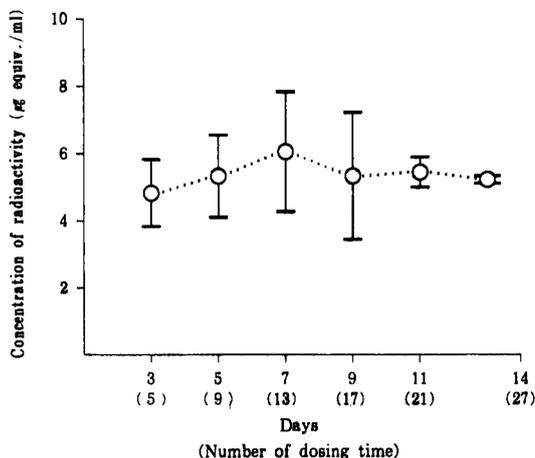


Fig. 6. Plasma concentration of radioactivity at every 30 min after the first-time dosing of the day during repeated oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S to male rats at 20 mg/ml. Each plot represents the mean  $\pm$  S.D. of three rats.

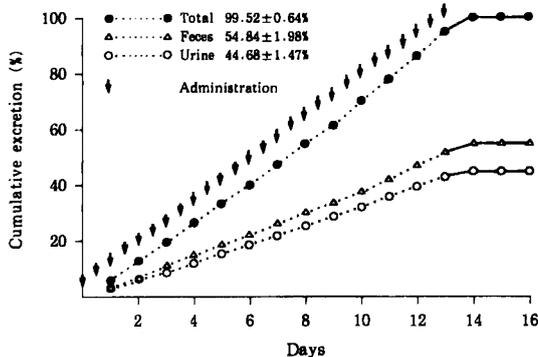


Fig. 7. Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces during and after repeated oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S to male rats at 20 mg/kg. Each plot represents the mean of five rats.

絶食ラットに1回投与したときの濃度に較べいずれも低い値を示した。連続投与実験では、投与期間中の血漿濃度はほぼ一定であるので、連続投与の影響で低くなったのではなく、摂餌状態であるために低くなったと推察された。確認のために、絶食および非絶食ラットに投与検

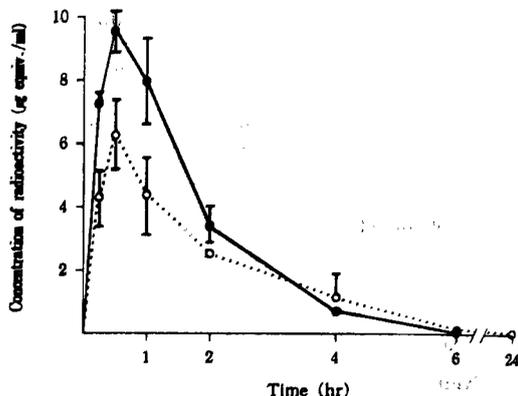


Fig. 8. Plasma concentration of radioactivity in fasted (●) or non-fasted (○) male rats after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S at 20 mg/kg. Each plot represents the mean  $\pm$  S.D. of three rats.

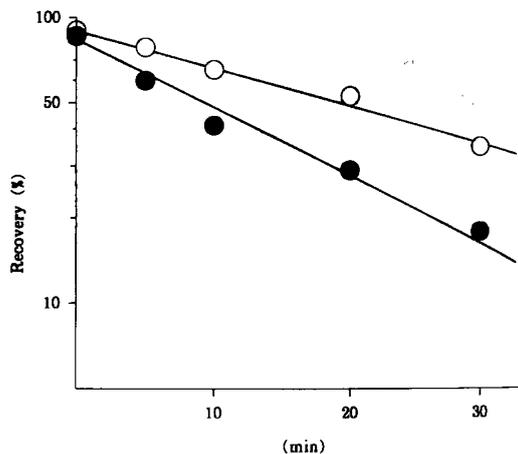


Fig. 9. Recovery of radioactivity in stomach after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S to fasted (●) or non-fasted (○) male rats at 20 mg/kg. Each plot represents the mean of three rats.

液を1回投与したときの血漿濃度を測定した。その結果をFig. 8に示す。両群とも投与後30分で最高濃度を示し、その後の経時変化パターンも良く類似していた。しかし、その最高濃度は、絶食群が平均9.18  $\mu\text{g}$  equiv./ml (以下同)であるのに対し、非絶食群は平均6.48と

Table 4. Tissue distribution of radioactivity in pregnant rats (20-day of gestation) after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S at 20 mg/kg

Tissue	Concentration ( $\mu\text{g}$ equivalent of 7432-S/ml or g)					
	30 min		4 hr		24 hr	
	Mother	Fetus	Mother	Fetus	Mother	Fetus
Plasma	12.69 $\pm$ 3.83	0.33 $\pm$ 0.08	3.79 $\pm$ 0.51	1.42 $\pm$ 0.14	0.06 $\pm$ 0.00	0.12 $\pm$ 0.02
Whole blood	7.81 $\pm$ 2.58	0.15 $\pm$ 0.04	2.29 $\pm$ 0.26	0.61 $\pm$ 0.18	0.04 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01
Liver	5.10 $\pm$ 3.36	0.07 $\pm$ 0.04	2.26 $\pm$ 0.04	0.54 $\pm$ 0.05	0.09 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.01
Lung	5.43 $\pm$ 1.95	0.08 $\pm$ 0.01	1.51 $\pm$ 0.24	0.39 $\pm$ 0.08	0.07 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01
Heart	2.84 $\pm$ 1.00	0.05 $\pm$ 0.03	0.74 $\pm$ 0.06	0.32 $\pm$ 0.01	0.19 $\pm$ 0.29	0.03 $\pm$ 0.01
Kidney	49.60 $\pm$ 16.81	0.12 $\pm$ 0.04	13.54 $\pm$ 1.76	1.09 $\pm$ 0.06	1.04 $\pm$ 0.20	0.15 $\pm$ 0.04
Pancreas	2.46 $\pm$ 0.57	- a)	0.96 $\pm$ 0.12	-	0.03 $\pm$ 0.01	-
Brain	0.24 $\pm$ 0.06	0.02 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01
G.I. tract <sup>b)</sup>	-	0.07 $\pm$ 0.00 <sup>c)</sup>	-	0.68 $\pm$ 0.08	-	1.08 $\pm$ 0.19
Ovary	4.93 $\pm$ 2.24	-	1.41 $\pm$ 0.13	-	0.20 $\pm$ 0.10	-
Uterus	6.28 $\pm$ 1.14	-	5.00 $\pm$ 3.94	-	0.91 $\pm$ 0.79	-
Mammary gland	2.84 $\pm$ 0.65	-	0.95 $\pm$ 0.17	-	0.38 $\pm$ 0.19	-
Fetus <sup>d)</sup>	-	0.13 $\pm$ 0.01	-	0.77 $\pm$ 0.15	-	0.11 $\pm$ 0.02
Placenta		3.02 $\pm$ 0.94		1.74 $\pm$ 0.29		0.07 $\pm$ 0.01
Fetal membrane		1.21 $\pm$ 0.46		4.78 $\pm$ 1.37		1.19 $\pm$ 0.17
Amniotic fluid		0.05 $\pm$ 0.04		0.39 $\pm$ 0.04		0.40 $\pm$ 0.13

Values are represented as the Mean  $\pm$  S.D. of three rats ( $n=3-6$  in the case of fetal tissues).

a) Not collected.

b) Gastro-intestinal tract.

c) With the gastro-intestinal contents.

d) One fetus was taken from each of three mothers.

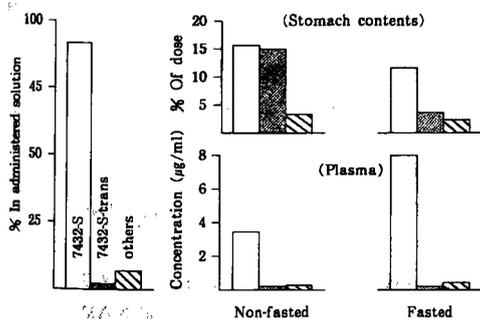


Fig. 10. Concentration of 7432-S and metabolites in stomach contents and plasma of male rats 30 min after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S at 20 mg/kg.

約 2/3 の濃度であった。放射能の  $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  も絶食群の  $19.06 \mu\text{g equiv.} \cdot \text{hr/ml}$  (以下同) に対し、非絶食群は  $13.90$  と約 2/3 であり、摂食により吸収率が低くなることが明らかであった。

#### 7. 摂餌の胃排出に及ぼす影響

絶食および非絶食ラットに投与検液を  $20 \text{ mg/kg}$  の割合で経口投与し、所定時間の胃内残存率を測定した。その結果を Fig. 9 に示す。胃内残存率より求めた胃排出速度は、絶食群が  $1.86 \text{ hr}^{-1}$  であるのに対し、非絶食群は  $0.98 \text{ hr}^{-1}$  であり、非絶食の方が 2 倍小さかった。

#### 8. 摂餌の胃内安定性に及ぼす影響

絶食および非絶食ラットに投与検液を  $20 \text{ mg/kg}$  経口投与後、胃内の 7432-S と 7432-S-trans の割合を測定した結果を Fig. 10 に示す。投与検液中の 7432-S

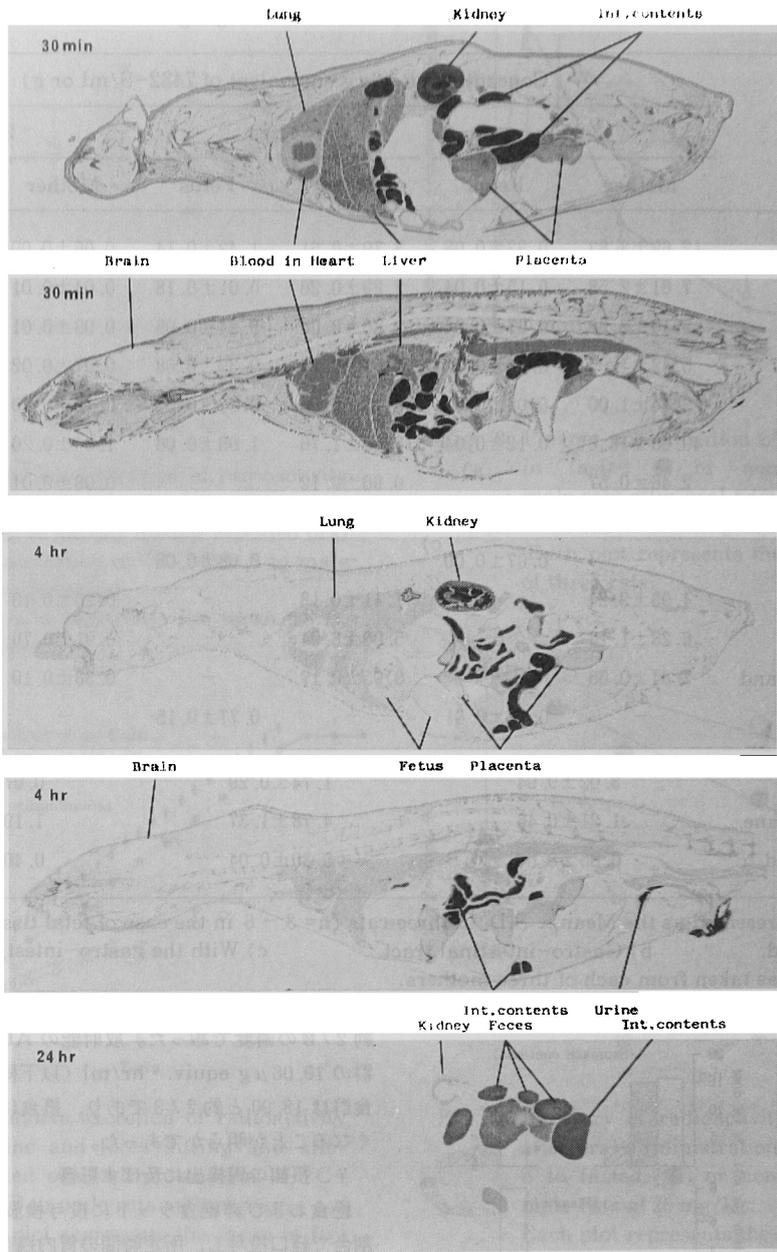


Fig. 11. Autoradiograms of pregnant rats (20-day of gestation) after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S at 20 mg/kg.

は 92.1%, 7432-S-trans は 1.2% であった。投与後 30 分で絶食群では投与量の 17.8% の放射能が残存し、その中の 65.2% が 7432-S, 22.1% が 7432-S-trans

であった。一方、非絶食群では投与量の 34.4% の放射能が残存したが、その中の 45.6% が 7432-S, 44.1% が 7432-S-trans とほぼ同量となっていた。しかし、そ

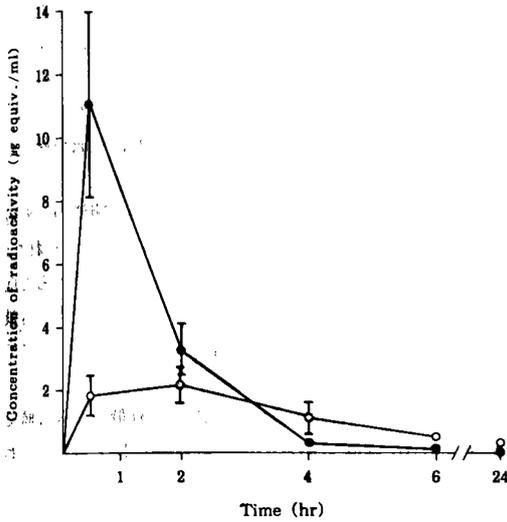


Fig. 12. Concentration of radioactivity in milk (○) and plasma (●) after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -7432-S to lactating rats (12-day of lactation) at 20 mg/kg. Each plot represents the mean  $\pm$  S.D. of four rats.

のときの血漿中では、絶食群 10.62  $\mu\text{g}$  equiv./ml, 非絶食群 4.64  $\mu\text{g}$  equiv./ml の放射能濃度であったが、両群ともにこの放射能の約 90% は 7432-S であり、7432-S trans は 3~5% と極めて低かった。

#### 9. 妊娠ラットに経口投与後の全身オートラジオグラフィ

妊娠 20 日目のラットに経口投与後の全身オートラジオグラムを Fig. 11 に示す。母体での投与後 30 分の放射能の分布は腎臓が最も高く、以下血液、肝臓、肺、胎盤が比較的高かった。腎臓の分布は、雄の場合と同様に不均一で、腎乳頭部 > 皮髓境界部 > 皮質の順であった。胎盤には弱い放射能がみられたが、羊水にはほとんど認められなかった。胎仔には、放射能はほとんど認められなかった。

投与後 4 時間には、母体の放射能は 30 分の強さに比較して全体的に減少したが、胎仔では逆に高くなり、胎盤と同程度であった。しかし、その濃度は低く、胎仔中で放射能の存在を確認できたのは消化管だけであった。

投与後 24 時間には、母体および胎仔内の放射能はほとんど消失し、母体では消化管内容と腎臓の皮髓境界部に識別出来る程度であった。胎仔では消化管内容だけに弱い放射能が認められた。

#### 10. 妊娠ラットに1回経口投与後の組織分布

妊娠 20 日目のラットに経口投与後の母体および胎仔の臓器・組織内放射能濃度を Table 4 に示す。投与後 30 分の濃度は腎臓が最も高く、平均 49.60  $\mu\text{g}$  equiv./g (以下同) であった。ついで血漿 (平均 12.69) で、その他の組織濃度はそれ以下であった。この時点での濃度は、いずれの組織も非妊娠ラットの値とほぼ等しかったが、投与後 4 時間の母体の組織濃度は非妊娠ラットより 2~5 倍高く、とくに子宮は 12 倍高い濃度を示した。しかし、24 時間後には非妊娠ラットの濃度とほぼ等しい濃度にまで減少した。胎仔では、消化管 (内容物を含む) を除くと、いずれの組織も投与後 4 時間に最高値を示した。そのときの濃度は血漿が最も高く (平均 1.42)、以下腎臓 (平均 1.09)、消化管 (平均 0.68) の順であり、脳は平均 0.15 と低かった。これらも 24 時間後にはほとんど消失した。受胎産物の中では、胎盤は母体の血漿濃度と、胎膜は胎仔の血漿濃度の推移と同様のパターンを示した。羊水の放射能濃度は、4 時間以後 24 時間まで低濃度 (平均約 0.4) ではあるが一定値を示した。

#### 11. 乳汁中濃度

授乳ラットに経口投与後の血漿および乳汁中放射能濃度の推移を Fig. 12 に示す。血漿中の放射能濃度は投与後 30 分で平均 11.00  $\mu\text{g}$  equiv./ml (以下同) と最高濃度を示し、以後速やかに減少して投与後 24 時間には平均 0.02 となった。一方、乳汁中の放射能は投与後 30 分で平均 1.84 と血漿濃度の約 1/6 であったが、2 時間には平均 2.14 と最高濃度を示し、血漿 (平均 3.25) に匹敵する濃度となった。それ以後は緩やかではあるが時間の経過とともに減少し、投与後 24 時間には平均 0.33 になった。

### III. 考 察

雄ラットに 1 回経口投与後の組織分布では、腎臓の濃度が顕著に高く、他の組織は血漿より低かった。いずれの組織の放射能も 24 時間後にはごく低濃度に減少し、7432-S の体内からの消失が速いことを示していた。雌ラットの組織分布も雄ラットの場合と変わりはなく、各組織の最高濃度、その後の推移ともに同じであることから、雌雄差はないと推察される。子宮濃度は肝臓と同程度の比較的高濃度を示した。

連続投与後の組織内放射能濃度は、1 回投与の場合と同様に腎臓が最も高く、その他の組織はいずれも血漿より低かった。最終回投与後 24 時間の濃度は、1 回投与での値より高いが、腎臓を除くといずれも 0.5  $\mu\text{g}$  equiv./g 以下であり、72 時間にはさらに低い値に減少

している。分布および消失に関して連続投与が1回投与ととくに大きく異なる点はないと思われる。全身オートラジオグラフィーの結果もこれを支持しており、連続投与による特異的な蓄積はないと思われる。尿糞への排泄も1回投与の場合とほとんど変わらず、合計排泄率が平均99.5%と極めて高いことから7432-Sは蓄積性を示さないとと思われる。

連続投与後の組織内放射能濃度は、投与後15および30分では、1回投与の値と比較すると1/2~2/3の低い値であった。この組織濃度の違いは、1回投与は絶食状態で、連続投与は非絶食状態での実験であることに起因していると思われたので、この点に関する検討を行った。1回経口投与後の血漿中では、非絶食群の放射能濃度は絶食群の約2/3であり、AUCもおなじ割合で低くなった。これは経口投与後の胃排出が非絶食群の方が遅いため、胃内での7432-Sから7432-S-transへの転換の割合が大きくなり、吸収部位である小腸に到達する7432-Sの割合が低くなったことに起因していると推察された。

妊娠ラットに経口投与したときの母体組織の放射能濃度は、最高値を示す投与後30分では非妊娠ラットの値と良く一致していた。しかし、その後の減少は遅く、投

与後4時間の濃度はいずれの組織も非妊娠ラットの2~5倍高い値であった。これは妊娠ラットには、胎仔や受胎産物の重量も含めた全体重当りの量を投与したので、母体実質に関しては過投与量になったと思われ、さらに胃排出や腸管運動が妊娠により抑制され、吸収が遅延したことも原因していると考えられる。

全身オートラジオグラフィーおよび胎仔組織内の放射能濃度測定により、7432-Sの胎仔移行が認められた。しかし、胎仔のいずれの組織の濃度も母体に較べると低い値であり、胎仔1匹当りの分布率は、最高でも投与量の0.04%に過ぎないので、7432-Sの胎仔移行性は低いと判断される。

経口投与後の乳汁濃度は血漿濃度より低く、最高時でも2 μg/ml程度であるので、乳汁移行性も低いと思われる。

#### 文 献

- 1) 溝尻顕爾, 高嶋 彰, 湯川忠彦, 中野正行: Chephem系抗生物質7432-Sのラットにおける体内動態(第1報) <sup>14</sup>C-7432-S 経口および静脈内投与後の血漿濃度と排泄. *Chemotherapy* 37 (S-1): 774~782, 1989

## DISPOSITION OF 7432-S IN RATS (II)

KENJI MIZOJIRI, AKIRA TAKASHIMA, TADAHIKO YUKAWA, KAZUHIRO INAZAWA,  
MASAHARU TAKEUCHI, SEICHI KAWAHARA and MASAYUKI NAKANO  
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.  
5-12-4, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

We studied the absorption, distribution, excretion and metabolism of 7432-S after single or repeated oral administration of  $^{14}\text{C}$ -labeled 7432-S in rats. The placental transfer and transfer into milk were also investigated.

$^{14}\text{C}$ -7432-S, dissolved in phosphate buffer (10 mg/ml), was orally administered singly or repeatedly to rats at 20 mg/kg.

After single administration, radioactivity was distributed rapidly to most of the tissues and promptly eliminated. The highest level of radioactivity was in the kidney followed by plasma, liver, lung and other tissues. The results of whole-body autoradiography confirmed the above results. Similar distribution patterns were observed between males and females. The uterus concentration was as high as that in the liver. Distribution patterns of radioactivity in plasma and tissues after repeated administration twice a day for 14 days and single administration were similar. No significant accumulation was noted.

Radioactivity was excreted at a constant ratio during repeated administration and completely recovered after the last administration; 44.7% of the total dose was in the urine and 54.8% in the feces.

The plasma levels of radioactivity in non-fasting rats were significantly lower than in fasting rats. Gastric emptying of 7432-S was slower in the non-fasting rats than in the fasting rats, and 7432-S could be isomerized to 7432-S-trans in the stomach of non-fasting rats. This difference might account for the lower plasma level of radioactivity in the non-fasting rats.

Placental transfer of 7432-S after oral administration was low, based on the measurement of radioactivity in fetal tissue and whole-body autoradiography. The radioactivity level in milk was low, 1/6 of that in plasma.