

## 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

中村益久・川畑友二・伊藤孝子  
塩野義製薬株式会社研究所\*

雌性ビーグル犬 4 頭および雄性ウサギ 4 羽を用い 7432-S の腎排泄について stop-flow 法によって検討した。イヌでは、7432-S の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスの全濃度で 0.58 倍、非結合濃度で 0.87 倍であった。Stop-flow analysis では尿管からの分泌は認められず、むしろ近位尿管で弱い再吸収のあることが示唆された。7432-S のイヌでの血漿蛋白結合率は  $34 \pm 2\%$  (mean  $\pm$  SE  $n=4$ ) と低く、したがって 7432-S はイヌでは主として糸球体濾過により尿中に排泄されると思われる。ウサギでは 7432-S の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスの 2.3 倍の高値を示し、それは p-アミノ馬尿酸 (PAH) クリアランスの 64% に相当した。プロベネシド投与 (30 mg/kg, 静注) により 7432-S クリアランスは、クレアチニンクリアランスの 0.95 倍にまで低下した。Stop-flow analysis では近位尿管部位に、PAH に匹敵する高いピークを認め、またプロベネシド投与により同ピークは消失した。ウサギでの 7432-S の血漿蛋白結合率は  $31 \pm 3\%$  ( $n=4$ ) であった。これらの成績は 7432-S がウサギでは主として近位尿管からの分泌により尿中に排泄されることを示している。すなわち 7432-S の腎排泄はイヌでは糸球体濾過と僅かな近位尿管での再吸収、ウサギでは尿管分泌によって行なわれることが示された。

Key words: 抗菌物質, Renal clearance, Kidney, Urinary excretion, 7432-S

7432-S (Fig. 1) は新たに塩野義製薬研究所で合成された経口用のセフェム系抗生物質で、広範囲のグラム陰性菌および一部のグラム陽性菌にもすぐれた抗菌力を示す<sup>1)</sup>。

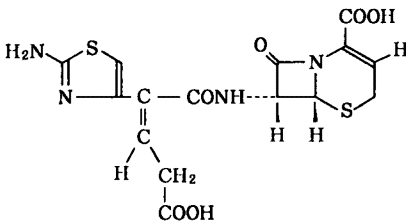


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

7432-S はイヌ、ウサギおよびサルに経口投与した時、それぞれ 63%、21% および 20% が尿中に回収された<sup>2)</sup>。今回はイヌおよびウサギを用い、7432-S の腎排泄機序を検討した結果を報告する。

### I. 実験材料および実験方法

#### 1. 実験動物

動物は、ビーグル犬 (日本イー・ディー・エム K.K.) の雌 4 頭 (10ヶ月令, 体重 8.6-9.5 kg) および日本白色種ウサギ (NIBS, ラビトン牧場) の雄 4 羽 (体重 2.35-2.45 kg) を使用した。いずれも、血液の生化学的検査は、正常値であった。

#### 2. 溶液の調整法

1) 7432-S-Na 塩 (800.3  $\mu$ g 力価/mg) は, Lot. No. 50914 を用いた。使用前に生理食塩液に溶解し 10% 溶液とした。

2) クレアチニン (特級, 半井化学) は, 生理食塩液に溶解し 10% 溶液とした。

3) p-アミノ馬尿酸-Na 塩 (PAH, 特級, 半井化学) は, 生理食塩液に溶解し 10% 溶液とした。

4) イヌリン (特級, 半井化学) は, 生理食塩液に溶解し 5% 溶液とした。

5) プロベネシド (GR, Sigma Chem. Co.) は, Na 塩としたのち生理食塩液に溶解し 3% 濃度とした。

6) Infusion 溶液は, 15% マンニトール (特級, 150 g/l)-0.9% NaCl (特級, 9 g/l)-0.25% クレアチニン (10% 溶液 25 ml/l)-0.1% PAH (10% 溶液 10 ml/l)-

0.0187% 7432-S (10%溶液 1.67 ml/l) 溶液を調整して用いた。

3. 分析方法

1) 7432-Sのbioassay

*Escherichia coli* 7437 による band-culture 法にて検定した<sup>3)</sup>。

2) クレアチニンの定量

クレアチニン測定キット (クレアチニンテストワコー, 和光純薬) を用いて測定した。これは、ピクリン酸発色による Jaffe の方法に準じたものである。

3) PAHの定量

津田試薬発色による Bratton-Marshall 法により測定した<sup>4)</sup>。

4) イヌリンの定量

尿サンプルにジフェニルアミン試薬を加えて加温、発色し、比色定量した<sup>5)</sup>。

5) Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>の定量

蛍光光度計 IL-943 (IL 社) による蛍光法で測定し

た。

4. Stop-flow 実験

動物は、ソムノペンチル (sodium pentobarbital, Pitman-Moore) 30 mg/kg BW 静脈内注射により麻酔し、気管切開後、左側腹切開により後腹腔に入り、左尿管を分離し、カニューレを挿入し採尿した。また右大腿動脈および静脈にカニューレを挿入して動脈より採血、静脈より infusion 溶液を定速注入ポンプ (Perista pump, Atto) で注入した。まず priming dose としてクレアチニン 100 mg/kg BW (10%溶液 1.0 ml/kg BW) および PAH 20 mg/kg BW (10%溶液 0.2 ml/kg BW) を静脈内投与し、引き続き infusion 溶液を 0.5 ml/min/kg BW の速度で注入した。最初は、コントロール尿および血漿を得るために 7432-S を含まない infusion 溶液を約 30 分間注入して採尿、採血した。その後、7432-S の priming dose として 10 mg/kg BW (10%溶液 0.1 ml/kg BW) を静脈内投与し、7432-S を含む infusion 溶液を注入した。7432-S の注入速度

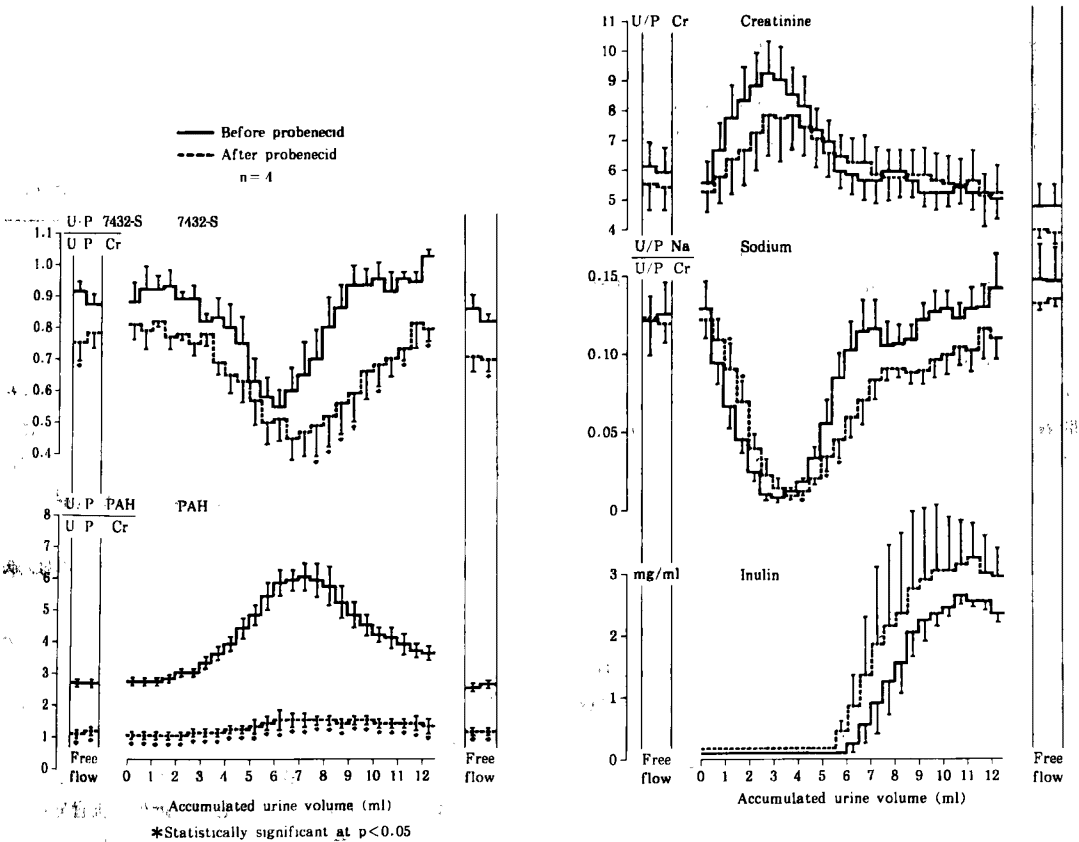


Fig. 2. Stop-flow pattern of 7432-S in beagle dogs.

Table 1. Clearance of 7432-S in beagle dogs

Dog No.	Urine flow rate (ml/min)	Creatinine clearance (ml/min)	PAH clearance (ml/min)	7432-S clearance (ml/min)		C7432-s/Ccr	
				Total	Unbound	Total	Unbound
1	5.8±0.33 <sup>a)</sup>	18.9±0.50 <sup>a)</sup>	52.9±0.66 <sup>a)</sup>	10.8±0.13 <sup>b)</sup>	16.8±0.40 <sup>a)</sup>	0.57±0.01 <sup>a)</sup>	0.89±0.04 <sup>a)</sup>
2	4.6±0.56	25.5±0.65	67.4±2.14	16.4±0.40	23.7±1.16 <sup>b)</sup>	0.65±0.02	0.93±0.03 <sup>a)</sup>
3	3.3±0.24	20.1±0.11	61.2±0.66	10.7±0.08	17.4±0.47	0.53±0.01	0.87±0.03
4	3.1±0.05	20.1±0.40	53.3±1.42	11.4±0.44	16.1±0.47	0.57±0.01	0.80±0.01
Average±SEM	4.2±0.63	21.2±1.47	58.7±3.47	12.3±1.37	18.5±1.76	0.58±0.03	0.87±0.03

a) Values represent mean±SE. (n=4) b) n=2

Table 2. Effect of probenecid on C7432-s/Ccr in beagle dogs

Dog No.	Urine flow rate (ml/min)	Creatinine clearance (ml/min)	PAH clearance (ml/min)	7432-S clearance (ml/min)		C7432-s/Ccr	
				Total	Unbound	Total	Unbound
1	4.4±0.09 <sup>a)</sup>	14.6±1.07 <sup>a)</sup>	16.7±0.90 <sup>a)</sup>	7.2±0.69 <sup>a)</sup>	10.2±1.47 <sup>a)</sup>	0.49±0.01 <sup>a)</sup>	0.69±0.05 <sup>a)</sup>
2	5.7±0.28	25.3±0.66	29.8±0.23	14.0±0.22	19.7±0.49	0.55±0.02	0.78±0.02
3	3.4±0.44	19.7±0.36	26.9±0.41	9.6±0.30	16.4±0.87	0.49±0.01	0.84±0.03
4	3.9±0.12	19.9±0.64	25.5±0.34	10.4±0.46	13.0±0.35	0.52±0.01	0.65±0.01
Average±SEM	4.3±0.48	19.9±2.20	24.7±2.81*	10.3±1.41	14.8±2.05	0.51±0.01	0.65±0.04

a) Values represent mean±SE. (n=4)

\* Statistically significant at p<0.05 against those of corresponding controls in Table 1.

は5.0 mg/h/kg BWとした。さらに約30分後尿流量が約0.5 ml/min/kg BWになりほぼ安定したら、3分間隔で2回採尿し、同時に血液も採取して、free-flowクリアランスを測定した。ついで、尿管に付けたカニューレを止血鉗子ではさみ、尿流を停止させた。止血鉗子は6分間で開放し、噴出する尿を、ウサギで0.25 ml、ビーグル犬で0.50 mlずつ連続的に25本採取した。尿管を閉塞中に、糸球体に接していた部位を知るために、開放の1分前に、イヌリン50 mg/kg BW (5%溶液1.0 ml/kg BW)を静脈内投与した。尿採取20分後再びfree-flowクリアランスを2回測定した。引き続き、プロベネシド30 mg/kg BW (3%溶液1.0 ml/kg BW)を静脈内投与し20分後同じ操作を行なってプロベネシドの影響を調べた。

血液および尿サンプルは、採取した後、直ちに氷で冷却し、続いてできるだけ早く、ドライアイスで凍結した。

## 5. 血漿蛋白結合率の測定

限外濾過によるBound/Free separationを行なった。ペリコン加圧セル(13 mmセル, ミリポアCo.)にメンブランPTGCO13(ミリポアCo.)をセットし、血漿1.5-2.0 mlを入れ、攪拌しながら5.4% CO<sub>2</sub>混合空気で加圧濾過した。初留の3滴は捨て、次の200 μlをサンプルとして7432-Sを測定した。蛋白結合率は、次の式により算出した。

$$\text{血漿蛋白結合率(\%)} = \frac{[\text{血漿中濃度}] - [\text{濾液濃度}]}{[\text{血漿中濃度}]} \times 100$$

## II. 実験結果

尿細管各部位のマーカーとして、近位尿細管分泌にはPAH、遠位尿細管再吸収にはNa<sup>+</sup>を測定した。イヌリンは、尿管開放直前に投与し、糸球体原尿のマーカーに

Table 3. Concentration of total and unbound 7432-S in plasma of beagle dogs<sup>a)</sup>

Dog No.	Plasma 7432-S ( $\mu\text{g/ml}$ )		% Binding
	Total	Unbound	
1	51.4 $\pm$ 1.4 <sup>b)</sup>	33.5 $\pm$ 0.9 <sup>b)</sup>	34.8 $\pm$ 1.4 <sup>b)</sup>
2	35.0 $\pm$ 0.7 <sup>c)</sup>	24.6 $\pm$ 1.1 <sup>c)</sup>	31.3 $\pm$ 2.0 <sup>c)</sup>
3	38.1 $\pm$ 1.5	23.5 $\pm$ 0.5	38.3 $\pm$ 1.5
4	36.0 $\pm$ 1.2	24.9 $\pm$ 1.1	31.0 $\pm$ 1.7
Average $\pm$ SEM	40.1 $\pm$ 3.8	26.6 $\pm$ 2.3	33.9 $\pm$ 1.7

a) A 15% mannitol-0.9% NaCl-0.25% creatinine-0.1% PAH-7432-S solution was intravenously infused at a rate of 0.5 ml/min/kgBW.

The 7432-S infusion rate was 5.0 mg/h/kgBW.

b) Values represent mean  $\pm$  SE. (n=3) c) n=2

Table 4. Effect of probenecid on plasma concentration of 7432-S in beagle dogs<sup>a)</sup>

Dog No.	Plasma 7432-S ( $\mu\text{g/ml}$ )		% Binding
	Total	Unbound	
1	54.1 $\pm$ 1.8 <sup>b)</sup>	37.6 $\pm$ 3.6 <sup>b)</sup>	30.7 $\pm$ 4.5 <sup>b)</sup>
2	31.4 $\pm$ 0.7	22.9 $\pm$ 0.6	27.0 $\pm$ 2.4
3	29.9 $\pm$ 0.6	17.4 $\pm$ 1.2	42.1 $\pm$ 2.7
4	30.9 $\pm$ 0.4	24.1 $\pm$ 0.7	22.0 $\pm$ 2.3
Average $\pm$ SEM	36.6 $\pm$ 5.8	25.5 $\pm$ 4.3	30.5 $\pm$ 4.3

a) A 15% mannitol-0.9% NaCl-0.25% creatinine-0.1% PAH-7432-S solution was intravenously infused at a rate of 0.5 ml/min/kgBW.

The 7432-S infusion rate was 5.0 mg/h/kgBW.

b) Values represent mean  $\pm$  SE. (n=3)

\* Statistically significant at  $p < 0.05$  against those of corresponding controls in Table 3.

用いた。クレアチニンの U/Pcr (尿中:血漿中濃度比) を求め、尿濃縮の指標とした。Stop-flow パターンの縦軸は、溶質の U/P (尿中:血漿中濃度比) を U/Pcr で割った値 (U/P  $\div$  U/Pcr) で表示した。

#### 1. ビーグル犬による stop-flow analysis

Stop-flow パターンをみると、7432-S は、PAH のピークと同じ部位すなわち近位尿管部位での弱い再吸収があった。これは、プロベネシド投与によって影響を受けなかった (Fig. 2)。この時の 7432-S (unbound) の free-flow クリアランスは、プロベネシド投与前が

18.5  $\pm$  1.76 (n=4) ml/min, 投与後が 14.8  $\pm$  2.05 (n=4) ml/min とやや減少し、クレアチンクリアランス (GFR) との比も、投与前が 0.87  $\pm$  0.03 (n=4)、投与後が 0.65  $\pm$  0.04 (n=4) とやや低下したがいずれも有意な差ではなかった (Table 1, 2)。また 7432-S の血漿中濃度も、プロベネシド投与前が 40.1  $\pm$  3.8 (n=4)  $\mu\text{g/ml}$ , 投与後が 36.6  $\pm$  5.8 (n=4)  $\mu\text{g/ml}$  と差はみられなかった (Table 3, 4)。7432-S の血漿蛋白結合率は、プロベネシド投与前が、33.9  $\pm$  1.7 (n=4) %, 投与後が 30.5  $\pm$  4.3 (n=4) % で有意な差はな

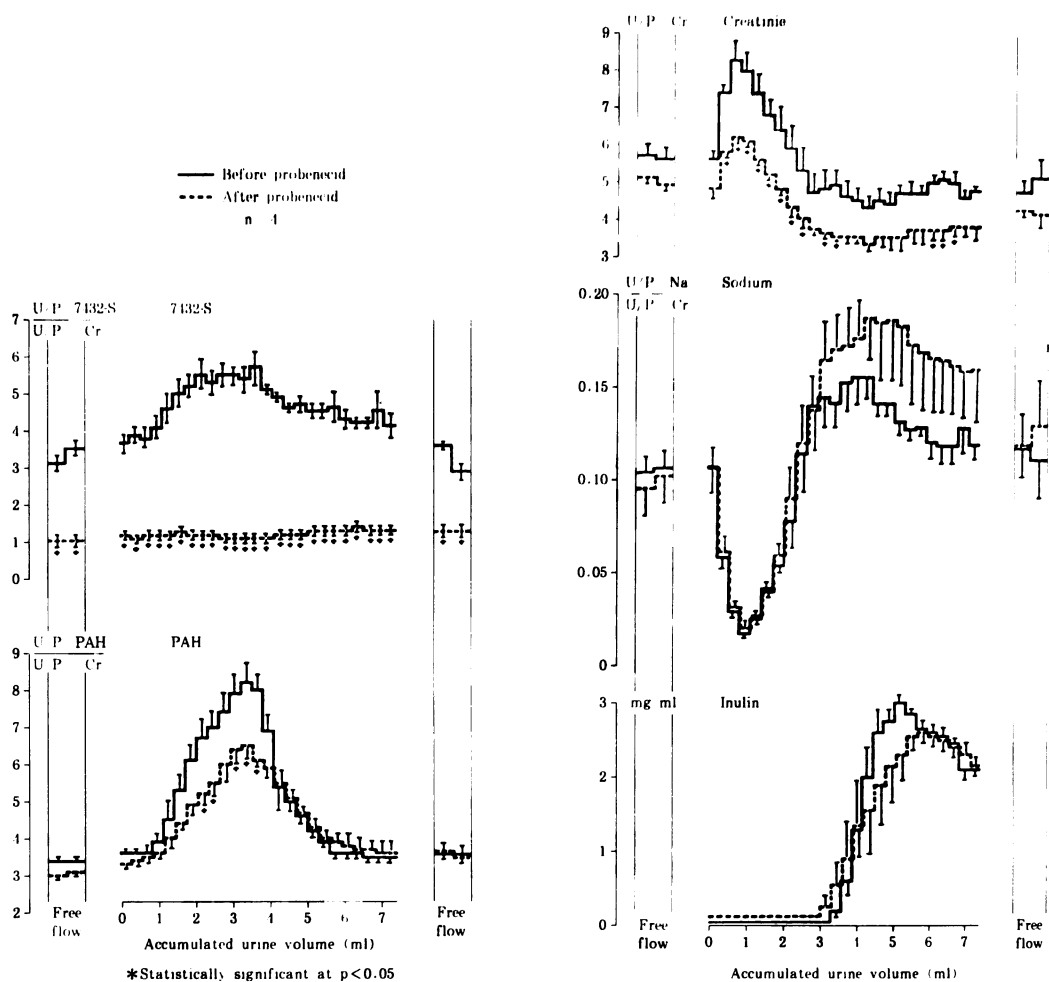


Fig. 3. Stop-flow pattern of 7432-S in rabbits.

かった (Table 3, 4)。

## 2. ウサギによる stop-flow analysis

Stop-flow パターンをみると、ビーグル大と異なり、7432-S は PAH のピークと同じ部位、すなわち近位尿管部位に著しい分泌のピークがあった (Fig. 3)。このピークは、プロベネシド投与により抑制された。この時の、7432-S (unbound) の free-flow クリアランスは、プロベネシド投与前が  $23.9 \pm 2.99$  ( $n=4$ ) ml/min、投与後が  $6.1 \pm 0.17$  ( $n=3$ ) ml/min と約  $1/4$  に減少し、クレアチニンクリアランス (GFR) との比も、プロベネシド投与前が  $3.33 \pm 0.14$  ( $n=4$ )、投与後が  $1.28 \pm 0.11$  ( $n=3$ ) と約  $1/3$  に低下した (Table 5, 6)。また 7432-S 血漿中濃度は、プロベネシド投与前が  $7.56 \pm 0.24$  ( $n=4$ )  $\mu\text{g/ml}$ 、投与後が  $15.1 \pm 1.1$

( $n=3$ )  $\mu\text{g/ml}$  と約 2 倍に増加した。7432-S の血漿蛋白結合率は、プロベネシド投与前が、 $31.2 \pm 2.7$  ( $n=4$ ) %、投与後が  $21.7 \pm 5.0$  ( $n=3$ ) % とやや減少するが有意な差ではなかった (Table 7, 8)。

## Ⅲ. 考 察

7432-S の血漿蛋白結合率は、*in vitro* の成績<sup>2)</sup>でも今回の infusion の条件下でも、イヌおよびウサギで 30-34% であり、糸球体濾過による 7432-S の尿中への排泄は、ほぼ同率であることが明らかである。イヌでは若干の再吸収があり、尿中排泄量は糸球体濾過量より低い。ウサギでは、著しい近位尿管分泌がこれに加わり、7432-S の腎クリアランス自体は、イヌより大きかった。なお 7432-S は、ラットではその血中半減期は、プロ

Table 5. Clearance of 7432-S in rabbits

Rabbit No.	Urine flow rate (ml/min)	Creatinine clearance (ml/min)	PAH clearance (ml/min)	7432-S clearance (ml/min)		C7432-s/Ccr	
				Total	Unbound	Total	Unbound
1	1.2±0.05 <sup>a)</sup>	5.5±0.28 <sup>a)</sup>	19.1±0.99 <sup>a)</sup>	13.1±1.26 <sup>a)</sup>	18.8±1.80 <sup>a)</sup>	2.36±0.14 <sup>a)</sup>	3.37±0.20 <sup>a)</sup>
2	1.0±0	5.8±0.24	20.1±0.83	14.1±0.25	19.4±0.35	2.43±0.08	3.33±0.12
3	1.5±0.01	8.8±0.25	30.7±2.38	18.5±1.90	26.0±2.87	2.12±0.24	2.97±0.34
4	1.7±0.15	8.6±0.27	31.1±0.31	19.2±1.40	31.4±2.29	2.22±0.11	3.63±0.18
Average±SEM	1.3±0.16	7.2±0.88	25.2±3.27	16.2±1.52	23.9±2.99	2.28±0.07	3.33±0.14

a) Values represent mean±SE. (n=4)

Table 6. Effect of probenecid on C7432-s/Ccr in rabbits

Rabbit No.	Urine flow rate (ml/min)	Creatinine clearance (ml/min)	PAH clearance (ml/min)	7432-S clearance (ml/min)		C7432-s/Ccr	
				Total	Unbound	Total	Unbound
1	1.2±0.11 <sup>a)</sup>	5.0±0.14 <sup>a)</sup>	15.7±0.74 <sup>a)</sup>	5.3±0.17 <sup>a)</sup>	6.4±0.21 <sup>a)</sup>	1.07±0.05 <sup>a)</sup>	1.28±0.07 <sup>a)</sup>
2	0.8±0.02	4.0±0.18	15.0±0.22	4.5±0.06	5.8±0.08	1.15±0.07	1.47±0.08
3	1.3±0.09	6.6±0.22	20.1±1.16	5.5±0.28	-----	0.83±0.02	-----
4	1.2±0.05	5.7±0.17	19.0±0.66	4.2±0.50	6.1±0.74	0.74±0.11	1.09±0.16
Average±SEM	1.1±0.10	5.3±0.55	17.4±1.23	4.9±0.31*	6.1±0.17*	0.95±0.01*	1.28±0.11*

a) Values represent mean±SE. (n=4)

\* Statistically significant at p<0.05 against those of corresponding controls in Table 5.

Table 7. Concentration of total and unbound 7432-S in plasma of rabbits<sup>a)</sup>

Rabbit No.	Plasma 7432-S (μg/ml)		% Binding
	Total	Unbound	
1	7.21	5.04	30.0
2	7.49	5.46	27.1
3	7.28	5.18	28.8
4	8.26	5.04	39.0
Average±SEM	7.56±0.24	5.18±0.10	31.2±2.7

a) A 15% mannitol-0.9% NaCl-0.25% creatinine-0.1% PAH-7432-S solution was intravenously infused at a rate of 0.5 ml/min/kgBW.

The 7432-S infusion rate was 5.0 mg/h/kgBW.

Table 8. Effect of probenecid on plasma concentration of 7432-S in rabbits<sup>a)</sup>

Rabbit No.	Plasma 7432-S ( $\mu\text{g/ml}$ )		% Binding
	Total	Unbound	
1	12.0	10.0	18.7
2	16.1	12.6	18.7
3	15.1	---	---
4	17.0	11.6	31.8
Average $\pm$ SEM	15.1 $\pm$ 1.1*	11.4 $\pm$ 0.8*	21.7 $\pm$ 5.0

a) A 15% mannitol-0.9% NaCl-0.25% creatinine-0.1% PAH-7432-S solution was intravenously infused at a rate of 0.5 ml/min/kgBW.

The 7432-S infusion rate was 5.0 mg/h/kgBW.

\* Statistically significant at  $p < 0.05$  against those of corresponding controls in Table 7.

ベネシドの影響を受けないことが示されている<sup>2)</sup>。

動物種によって腎排泄機序に違いがあることは、比較的良好に知られており latamoxef (LMOX)<sup>6, 7)</sup> は、イヌでは主として糸球体濾過、ウサギではさらに僅かな尿細管分泌が認められている。Flomoxef (6315-S) では、イヌでは主として糸球体濾過であるが弱い分泌と再吸収が尿細管近位部で示されている。なおウサギでは flomoxef は近位尿細管分泌が主である<sup>8)</sup>。また ceftizoxime もイヌでは糸球体濾過、ウサギでは尿細管分泌を示す stop-flow pattern である<sup>9)</sup>。ウサギでは尿細管分泌能が著しく高く、cefmenoxime, cefazolin, cefotiam, cefotaxime 等で分泌が示されている<sup>10)</sup>。

要約すると 7432-S は、他の知られた多くの抗生物質と同様、イヌでは主として糸球体濾過、ウサギでは近位尿細管分泌によって尿中に排泄される。

#### 謝 辞

本実験に御協力いただいた、吉田 正、中野雅夫の諸氏に深謝いたします。

(実験期間：1986年5月～1986年8月)

#### 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) 中清水弘, 他: 新規経口セフェム系抗生物質 7432-S の各種動物における体内動態. Chemotherapy 37 (S-1): 756~773, 1989
- 3) 木村靖雄, 中野雅夫, 中本省三, 吉田 正: 微生物学的定量法による 7432-S の体液内濃度測定法に関する検討. Chemotherapy 37 (S-1): 738~747, 1989
- 4) SMITH, H. W.; N. FINKELSTEIN; L. ALMINOSA; B. CRAWEORD & M. GRABER: The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J. Clin. Invest. 24: 388~404, 1945
- 5) HARRISON, H. E.: A modification of the diphenylamine method for determination of inulin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 49: 111~114, 1942
- 6) SHIMADA, J.; T. YAMAJI; T. MIYAHARA; Y. UEDA; T. KAWABATA; K. SUGENO; T. YOSHIDA & M. NAKAMURA: Renal disposition of moxalactam in experimental animals as revealed by stop-flow analysis. Antimicrob. Agents Chemother. 23: 8~14, 1983
- 7) NAKAMURA, M.; K. SUGENO; R. KONAKA; H. YAMADA & T. YOSHIDA: Renal excretion of R- and S-epimers of moxalactam in dogs. J. Pharm. Sci. 71: 1188~1189, 1982
- 8) 中村益久, 川畑友二: Oxacephem 系抗生物質

- 8315-S (Flomoxef) のイヌおよびウサギでの腎排泄機序。Chemotherapy 35 (S-1) : 199~206, 1987
- 9) 村川武雄, 中本昭治, 西田 実 : 実験動物における FK749 の腎排泄機序について。Chemotherapy 28 : 1266, 1980
- 10) YAMAZAKI, I. ; Y. SHIRAKAWA & T.

FUGONO : Comparison of the renal excretory mechanisms of cefmenoxime and other cephalosporins : Effect of para-aminohippurate on renal clearance and intrarenal distribution of cephalosporines in rabbits. J. Antibiotics 34 : 1476~1485, 1981

## MECHANISM OF RENAL EXCRETION OF 7432-S, A NEW ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC, IN DOGS AND RABBITS

MASUHIKA NAKAMURA, TOMOJI KAWABATA and TAKAKO ITOH  
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.  
5-12-4, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

The mechanism of renal excretion of 7432-S was studied in beagle dogs and rabbits by stop-flow analysis. In dogs, the renal clearance, calculated from the total or unbound 7432-S concentration, was 0.58- or 0.87-fold, respectively, that of creatinine. The stop-flow pattern of 7432-S showed a trough but no peak corresponding to the p-aminohippuric acid (PAH) location, which is a marker of the proximal tubules. This observation suggests that there is reabsorption but no secretion of 7432-S in the proximal tubules. Plasma binding of 7432-S in dogs was  $34 \pm 2\%$  (mean  $\pm$  standard error of four dogs).

In rabbits, renal clearance of 7432-S was approximately 2.3-fold that of creatinine which corresponded to 64% of that of PAH. With administration of probenecid, the clearance ratio was reduced by 0.95. The stop-flow pattern of 7432-S in rabbits showed a high peak corresponding to the PAH and the peak disappeared with probenecid. Plasma binding of 7432-S in rabbits was  $31 \pm 3\%$  (n=4).

These results indicate that renal excretion of 7432-S takes place primarily through glomerular filtration in beagle dogs. In rabbits, however, 7432-S is excreted mostly by renal tubular secretion.