

## 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108の 実験動物における体内動態に関する検討

木村靖雄・中野雅夫・中清水弘・中本省三・渡辺芳浩  
大坪 龍・松原尚志・佐藤誠二・奈良 博・吉田 正  
塩野義製薬株式会社研究所\*

新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 を各種実験動物に経口投与し, その体内動態を調べ ceftoram pivoxil と比較した。

S-1108 の原体である活性型の S-1006 は消化管からの吸収を殆ど受けないが, S-1006 の 4 位カルボキシル基にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させた S-1108 は腸管から吸収され体内で速やかに活性型の S-1006 に変化する。20 mg/kg の投与量でマウス, ラット, 家兎, イヌ, サルに経口投与した時, 最高血中濃度は, 各々 4.7, 1.8, 2.3, 1.2, 3.6  $\mu\text{g/ml}$  で, AUC は, 3.4, 5.8, 4.5, 4.4, 10.6  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  であった。AUC を ceftoram pivoxil と比較すると嚙歯類と家兎では 1/5~1/6 と小さいもののイヌではほぼ同等, サルでは 3 倍の成績が得られ大動物で ceftoram pivoxil の血中濃度を凌駕した。S-1006 静注時の AUC との比率 (bioavailability) は, 5.7 (イヌ)~33.7% (マウス) で動物種差が見られた。

一方, 尿中回収率は, 家兎 (23.9%) で最も高く, 次いでラット (22.7%), サル (16.0%), イヌ (15.9%) の順でマウス (7.1%) が最も低値を示した。ラットにおける胆汁排泄率は総投与量の 2% であった。本剤の血中濃度は摂餌によりラット, イヌではやゝ増加し, サルでは逆に低下した。

バイオオートグラムの結果から, 尿中における抗菌活性物質は親化合物である S-1006 以外に認められなかった。

key words : S-1108, S-1006, pharmacokinetics, prodrug, oral cephem

S-1108 は塩野義製薬株式会社研究所で創製された新規エステル型経口セフェム剤である。S-1108 は抗菌活性をもつ S-1006<sup>1)</sup> の 4 位のカルボキシル基にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させることにより消化管での吸収性を高めたプロドラッグである。S-1108 は腸管から吸収された後, 酵素的に加水分解を受け, 抗菌活性をもつ S-1006 となり体内に移行する。今回我々は S-1108 の経口投与後の体内動態を知る目的で各種実験動物における吸収, 分布, 代謝および排泄について検討した。以下その成績について報告する。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 使用薬剤

S-1108 (塩野義製薬, lot 56, 708.2  $\mu\text{g}$  (力価)/mg) S-1006 (塩野義製薬, lot P-79-49, 889.7  $\mu\text{g}$  (力価)/mg), ceftoram pivoxil (CFTM-PI, 富山

化学)ceftoram (CFTM, 富山化学)を使用した。

#### 2. 実験動物

ICR 系雄性マウス (日本クレア K. K., 6~7 週齢, 25~30 g), SD 雄性ラット (日本チャールスリバー K. K., 7~8 週齢, 250~300 g), JW-NIBS 雄性家兎 (K. K. ラビトン研究所, 2.1~2.5 kg), 雄性ビーグル犬 (日本イーデーエム, 7ヶ月齢, 8.5~9.3 kg), 雌性カニクイザル (2.7~3.0 kg) を用いた。経口および静注投与の前日から, マウスは Wheeler の方法<sup>2)</sup> に従ってグルコース-アミノ酸液で飼育した。マウス以外の動物は特に記載しない限り給水のみの絶食とした。尚, 摂餌の影響検討時には通常の飼育条件下で投薬し, 絶食処置は施さなかった。

#### 3. 薬剤の投与

##### 1) 経口投与

S-1108 および CFTM-PI の経口投与時, 各薬剤は 5% アラビアゴム溶液 (マウスの場合) または 0.5

\*〒553 大阪市福島区鷺洲 5-12-4

%メチルセルローズ中にガラスポッターと超音波槽を用いて均一な懸濁液を調製した。投与量は、マウス：0.5 ml/マウス、ラット：2.0 ml/kg、家兎：1.0 ml/kg、イヌ：4.0 ml/kg、サル：1.0 ml/kgとし、経口針または経口ゾンデで胃内に投与した。イヌ、サルは薬剤の投与後 20 ml の水を上記同様にして与えた。

## 2) 静脈内投与

S-1006 および ceftoram (CFTM) は生理食塩水に溶解して、マウス、ラットでは尾静脈に各々 0.1 ml/マウス、2.0 ml/kg を、イヌ、サルでは前肢静脈内に各々 0.4 ml/kg、1.0 ml/kg を投与した。

## 4. 採血

マウス、ラットは各採血時間毎に一群 5 匹を用いて、心臓採血を行った。家兎、イヌは一群 5 例、サルは一群 9 例（経口）または 3 例（静注）として、投与と反対側の耳静脈または前肢静脈から経時的に約 1 ml の採血を行った。いずれの場合もヘパリン処理した注射筒を用いて採血し、遠心分離（3000 rpm, 10 分間）して血漿を分離した。血漿試料は、冷所に置き濃度測定が翌日以降になる場合は -80°C で凍結し、7 日以内に測定を終えた。

## 5. 臓器内濃度

ラットを用いて検討した。各時間に一群 5 匹を用意し、経口投与（40 mg/kg）後 0.5 および 2.0 時間に頸静脈を切断し放血後、肝臓、腎臓、肺臓、脾臓、心臓を摘出した。摘出した各臓器は生理食塩水で洗浄し、ガーゼを用いて臓器表面の水分を拭き取った。臓器 1 g あたり 4 ml の 0.1 M リン酸緩衝液（pH 7.0）を加えて、Polytron homogenizer でホモジネートし、遠心分離（3000 rpm, 10 分間）して得られた上澄液について濃度測定を行った。

## 6. 尿および胆汁中排泄

### 1) マウス

マウスについては Wheeler の方法<sup>2)</sup>に従って採取した。即ち、一群 5 匹のマウスに薬剤を投与し、各マウスを別々にステンレス網を敷いたガラス容器（金網の下には予め 20 ml の 0.1 M リン酸緩衝液（pH 7.0）をいれておく）に入れ、所定の時間後に尿道口を小型止血鉗子で挟んでから、マウスを屠殺した。膀胱を摘出しガラス容器中の尿を含むリン酸緩衝液と共に合わせて尿試料とした。

静注投与後の胆汁試料は、尿試料を採取した同一マウスより採取した。尿試料採取後に開腹し、十二指腸から盲腸部迄を摘出し、軸に沿って入挟して開いた後、3 ml の同緩衝液中に浸した。次いで、肝臓を胆

嚢と共に摘出し、ドライアイス上で凍結した。凍結した胆嚢を取りはずし、腸の浸漬溶液中に加えて遠心分離上清を胆汁試料とした。

### 2) ラット

ラットは一群 5 匹とし、尿試料のみ採取時にはエーテル麻酔下で膀胱に、また、胆汁と尿試料の両試料採取時には総胆管と膀胱にポリエチレンチューブ（Cray adams, PE-10）を挿入し、チューブの先端を体外に導き、腹壁を縫合し、ボールマンケージ（夏目製作所, KN-326, III型）に保定した。覚醒後、薬剤の投与を行い経時的に尿と胆汁を採取した。

### 3) 家兎

家兎は一群 5 羽をソムノペンチル麻酔下に保定し、膀胱内に導尿カテーテルを施した。

覚醒後、薬剤の投与を行い経時的に尿を採取した。

### 4) イヌ

イヌは一群 5 頭を 7 日間の間隔を置き各薬剤を投与した。採尿時間毎に導尿カテーテル（日本シャーウッド、アーガイルロブネルカテーテル 8 Fr）で膀胱から尿を採取し、微温の生理食塩水 10 ml で膀胱内を洗浄し、尿と合わせて尿試料とした。

### 5) サル

サルは一群 9 頭（経口投与）または 3 頭（静注）を 7 日間の間隔を置き各薬剤を投与し体内動態を調べた。

無麻酔で導尿カテーテル（ヘキストジャパン、アーガイルフォーリカテーテル、バルーンタイプ、8 Fr）を装着して、投薬後 8 時間まではモンキーチェアに保定し、2 時間毎に尿を採取した。都度、微温の生理食塩水 5 ml で膀胱内を洗浄し、尿と合わせて尿試料とした。8 時間以降はケージ内で集めた。

## 7. 微生物学的定量法

試料中の S-1006 および ceftoram の濃度測定は band-culture 法<sup>3)</sup>で行った。

両薬剤共に *E. coli* 7437 株を検定菌に、Trypto-soy 寒天培地を検定培地に用いた。濃度測定時の標準希釈系列の濃度範囲は 1.0~0.04  $\mu\text{g/ml}$  で、正常同一体液試料中に調製した。但し、尿および胆汁試料は 0.1 M リン酸緩衝液（pH 7）で 10 倍以上の希釈を行い、同緩衝液中に調製した標準希釈系列を用いて測定を行った。いずれの試料も標準希釈系列の濃度を超える場合は同緩衝液で希釈した。

## 8. 活性代謝物の検索

薄層クロマト（TLC）-bioautograph 法により、S-1108 経口投与で得られた試料中の抗菌活性をもつ代

謝物の検索を行った。TLC plate は silicagel 60 F<sub>254</sub> (Merck, pre-coated) を用いた。展開溶媒は、n-butanol/ethanol/water (4 : 1 : 5, Top layer) を用いた。bioautogram 作成時の検定菌は、*E. coli* 7437 を用いた。Trypto-soy 寒天培地 (栄研) を滅菌後、50℃に保ち、esterase (Sigma) を最終濃度 10 U/ml 添加し、bioautogram 作製の培地とした。

#### 9. 血清蛋白結合率

各種動物血清は、前項の実験に使用したものと同系の動物から得た新鮮血清である。ヒト血清は数名の健康人から得られた新鮮血清をプールして用いた。血清は使用直前に炭酸ガスを通気して、pH 7.0 に調整した。血清 1 容に対して薬剤溶液 (1.0 mg/ml) 1/100 容を加えて最終濃度を 10 μg/ml とした。その後、37℃温浴内に 30 分間保ち反応させた。限外濾過膜 (Pelli-con membrane disc. PTGC013, Millipore) を加圧セル (Millipore) に装着して、反応後の血清試料を加えて攪拌しながら加圧濾過 (2.2 kg/cm<sup>2</sup>) を行った。限外濾過液は 125 μl ずつ分取して 2~5 番目の分画 (n) を測定に供した。血清試料の濃度 (C), 限外濾過の濃度 (C<sub>fn</sub>) の測定は、いずれも 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で 5 倍以上に希釈して、前述の band-culture 法で測定した。次式より蛋白結合率 (P) を求めた。

$$P = \left| 1 - \frac{\sum C \cdot f_n}{n \times C} \right| \times 100(\%)$$

#### 10. Esterase およびマウスの小腸洗浄液による S-1108 の加水分解

市販の精製 esterase (Sigma 製, 230 U/mg, porcine liver 標品) およびマウス血清、小腸ホモジネート、小腸洗浄液による S-1108 の加水分解について調べた。

##### 1) Esterase による加水分解

S-1108 のメタノール溶液 (1 mg/ml) の 1 容と esterase 溶液の 9 容を混和し、最終 esterase 濃度を、0, 0.1, 1, 10 U/ml に調製し、37℃温浴中で反応させた。反応後、0, 2, 5, 10, 20, 30 min に 100 μl を Sampling し、等容のメタノールを加えて反応を停止し、氷水中に保った。この反応停止液を前述の TLC-Bioautograph 法で未反応の S-1108 と加水分解で生じた S-1006 を分離した。

Bioautogram 上の標準溶液での S-1108 および S-1006 の阻止像の横軸直径と濃度の対数の直線回帰式を求め、反応溶液で得られた各々の阻止像の横軸直

径をこの回帰式に代入して濃度を求めた。

##### 2) マウス血清、小腸ホモジネート、小腸洗浄液による S-1108 の加水分解

前項と同一の系統のマウスを用いた。6 匹のマウスから心臓採血を行い、血清を分離した。その後に開腹し、小腸を摘出した。内 3 匹分は 4 倍重量の 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7) を加えて Polytron homogenizer でホモジネートし、遠心分離 (3000 rpm, 10 分間) して得られた上澄液を集めた。残る 3 匹の小腸は、その一端から生理食塩水を一匹当たり 2 ml を流し込み内容物を洗い出した。この洗浄液を遠心分離 (3000 rpm, 10 分間) して得られた上澄液を集めた。

S-1108 の加水分解反応は 1) 項と同様に行った。

#### 11. 薬動力学的解析

経口投与後の血漿中濃度はマウスおよびラットでは測定値の平均値の成績から、家兎、イヌ、サルは個体毎の成績から最高濃度を C<sub>max</sub>、また C<sub>max</sub> に対応する時間を T<sub>max</sub> とした。AUC は台形法で計算した。消失の半減期 (T<sub>1/2</sub>) は消失相の血中濃度を対数変換し、最小二乗法で直線回帰して得られた勾配 (β) を用いて、0.693/β で算出した。

静注投与後の血漿中濃度は two-compartment model に従って、NONLIN プログラム<sup>1)</sup>を用いて解析した。

## II. 実験結果

### 1. 血清蛋白結合率

Table 1 に *in vitro* における S-1006 の限外濾過法による血清 (血漿) 蛋白結合率を示した。S-1006 (10 μg/ml) の結合率はヒトおよび各種動物血清に対していずれも CF<sub>TM</sub> より低値で、マウス: 27%, ラット: 28%, サル: 62%, ヒト: 46% で種差が見られた。

### 2. Esterase およびマウスの小腸洗浄液による S-1108 から S-1006 への加水分解

Fig. 1, 2 にマウスの血清、小腸洗浄液、小腸ホモジネートおよび精製 esterase による S-1108 の S-1006 への加水分解について調べた結果を示した。

S-1108 はリン酸緩衝液 (pH 7.0) 中では S-1006 への変化は殆ど見られないが、10% 小腸ホモジネート、小腸洗浄液中では反応 10 分後には S-1108 のほぼ 90% が S-1006 に変化し、30 分後においては全て S-1006 に変化した。

10% マウス血清中においては、速度はやや緩慢であるが上記同様 30 分後にはすべて S-1006 に変化し

た。精製 esterase による反応は esterase の濃度に相関し、10 U/ml では反応 2 分でその全ては S-1108 に変化したが、0.1 U/ml では反応 30 分後においても S-1108 の約 20% が S-1006 に変化しに過ぎなかった。

### 3. マウス体内動態

S-1108 を経口投与およびその活性体である S-1006 を静注したときの成績を Table 2 に示した。

活性体 S-1006 を経口投与 (20 mg/kg) した場合の血漿中濃度は投与後 1 時間で最大になるがその濃度 (Cmax) は僅か  $0.20 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$  であった。尿中排泄率も  $0.8 \pm 0.5\%$  で、S-1006 は殆ど吸収されなかった。しかしながら、そのエステル型の S-1108 は経口投与後速やかに吸収され 0.25~0.5 時間でピークになる。20 mg/kg での Cmax :  $4.67 \mu\text{g/ml}$ , AUC :  $3.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ , 尿中排泄率は  $7.1 \pm 1.7\%$  で、S-1006 の場合の約 10 倍の値であった。S-1108 の血中濃

度は低く推移し CFTM-PI に比較して Cmax で 2/5, AUC で 1/5, 尿中排泄率で 3/5 強であった。bioavailability は 33.7% であった。5~160 mg/kg 経口投与時の血中濃度 (AUC) は投与量に比例して増大し良好な用量相関が見られた。また、尿中排泄率も投与量増大に伴う低下が見られなかった。

### 4. ラット体内動態

20 mg/kg の投与量で S-1108 を経口投与およびその活性体である S-1006 を静注したときの成績を Table 3 に示した。

S-1108 を絶食時に経口投与すると、速やかに吸収され投与後 0.5 時間で peak に達する。Cmax :  $1.81 \pm 0.57 \mu\text{g/ml}$ , AUC :  $5.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  で CFTM-PI に比較して Cmax で 1/4, AUC で 1/5 であった。

Bioavailability は 13.6% でマウスよりも小さい値であった。S-1108 の血中濃度は給餌により peak 到達時間は 0.5 時間の遅延が見られるが CFTM-PI と

Table 1. Binding to serum protein from different species  
Method : Ultrafiltration method  
Drug concentration :  $10 \mu\text{g/ml}$

Serum	Binding %	
	S-1006	cefteram
Human	46	82
Monkey	62	91
Rat	28	83
Mouse	27	Not tested

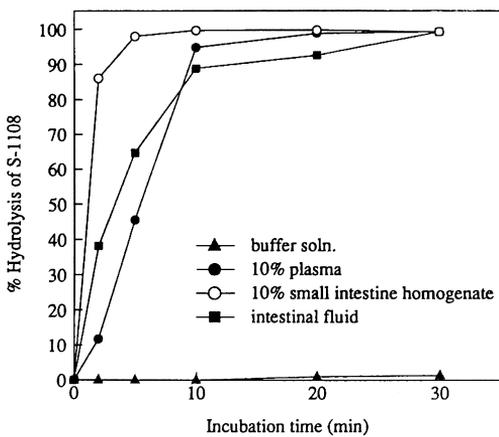


Fig. 1. Hydrolysis of S-1108 by mouse body fluids.  
Test concentration :  $100 \mu\text{g/ml}$

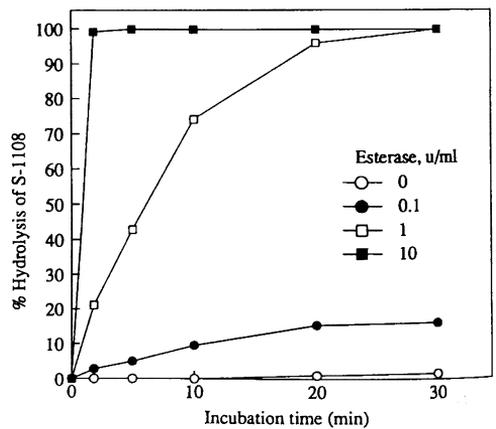


Fig. 2. Hydrolysis of S-1108 by esterase.  
Test concentration :  $100 \mu\text{g/ml}$

Table 2. Absorption and excretion of S-1108 and cefteram pivoxil in mice

Mouse : Jcl-ICR, Male, n= 5

Dose : 5-160 mg/kg

Drug	Meal	Route	Dose mg/kg	Plasma levels, $\mu\text{g/ml}$								AUC $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	Excretion, % of dose*	
					5 min	0.25	0.5	1	2	3	4 h		Urine	Bile
S-1006	Liquid diet	i. v.	20	mean $\pm$ SD	29.0 3.6	12.5 2.8	5.90 1.31	0.85 0.21	0.08 0.01	NT	NT	10.1	40.8 11.6	18.1 6.0
		p. o.	20	mean $\pm$ SD	NT	0.12 0.02	0.18 0.05	0.20 0.05	0.09 0.03	NT	NT	0.29	0.8 0.5	NT
S-1108	Liquid diet	p. o.	5	mean $\pm$ SD	NT	1.53 0.53	0.66 0.12	0.26 0.09	0.05 0.02	0.06 0.03	NT	0.9	10.6 2.5	NT
			10	mean $\pm$ SD	NT	2.86 0.82	1.17 0.19	0.69 0.21	0.16 0.11	0.09 0.05	NT	1.9	8.1 1.5	NT
			20	mean $\pm$ SD	NT	4.67 0.67	2.62 1.14	0.95 0.25	0.24 0.07	0.26 0.06	NT	3.4 (33.7)**	7.1 1.7	NT
			40	mean $\pm$ SD	NT	5.61 1.56	5.00 1.02	2.95 1.50	1.02 0.30	1.11 0.50	NT	7.6	12.6 4.9	NT
			80	mean $\pm$ SD	NT	15.7 3.2	19.6 8.7	7.73 2.02	2.92 0.54	2.31 0.83	1.21 0.74	22.9	16.5 6.2	NT
			160	mean $\pm$ SD	NT	21.6 5.8	20.6 6.7	12.9 3.5	6.98 3.96	3.15 2.40	3.21 1.15	34.5	12.1 4.1	NT
CFTM-PI	Liquid diet	p. o.	20	mean $\pm$ SD	NT	11.5 2.4	8.37 1.04	6.51 1.68	3.13 0.76	1.89 0.83	NT	15.9	10.3 3.0	NT

\* 0~2 hours \*\*Absolute bioavailability NT: Not tested

CFTM-PI: cefteram pivoxil

同様に  $C_{\text{max}}$  で 1.7 倍, AUC で 1.2 倍の上昇が見られた。

主要臓器内濃度は腎臓>血漿>肝臓>肺臓>心臓>脾臓の順で, CFTM-PI と比較して腎臓, 肝臓内濃度は近似したが他の臓器内濃度は 1/2~1/5 であった。

尿, 胆汁中への排泄は, 胆汁中に  $2.0 \pm 0.9\%$ , 尿中に  $12.8 \pm 5.7\%$  が排泄された。一方, 総胆管カニューレーションをしないで尿のみを集めた場合の尿中排泄率は  $22.7 \pm 2.0\%$  で, 給餌例での尿中排泄率:  $20.7 \pm 1.7\%$  と近似した値で給餌による影響は見られなかった。尿, 胆汁中への排泄は CFTM-PI と近似した。

#### 5. 家兎体内動態

20 mg/kg の投与量で S-1108 を経口投与したときの成績を CFTM-PI と比較し Table 4 に示した。

S-1108 を経口投与すると速やかに吸収され  $C_{\text{max}}$  :

$2.3 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\text{max}}$  :  $1.8 \pm 2.4$  hours, AUC :  $4.5 \pm 1.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  で CFTM-PI に比較して  $C_{\text{max}}$  で 1/5, AUC で 1/6 であった。また, 尿中排泄率は  $23.9 \pm 10.3\%$  で CFTM-PI よりやや低かった。

#### 6. イヌ体内動態

20 mg/kg の投与量で S-1108 を経口投与およびその活性体である S-1006 を静注したときの成績を CFTM-PI と比較して Table 5 に示した。

S-1108 を絶食時に経口投与すると  $C_{\text{max}}$  :  $1.2 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ , AUC :  $4.4 \pm 0.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  の血中濃度が得られ CFTM-PI と近似した。しかしながら, 経口投与時の AUC は静注時の 5.7% で検討した動物のなかでは最も低い bioavailability であった。給餌後に S-1108 を経口投与すると,  $C_{\text{max}}$  :  $2.5 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ , AUC :  $7.4 \pm 1.9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  で絶食時の 2 倍の

Table 3. Absorption, distribution and excretion of S-1108 and ceftam pivoxil in rats.

Rat : Crj : SD, Male, n= 5

a. Plasma levels & Pharmacokinetic parameters (Mean  $\pm$  SD)

Dose : 20mg/kg

Drug	Meal	Route	Plasma levels, $\mu\text{g/ml}$							AUC	T/2
			0.25	0.5	1	2	4	6 h			
S-1006	fasting	i. v.	55.1 $\pm$ 11.6	24.9 $\pm$ 2.72	11.9 $\pm$ 2.58	2.80 $\pm$ 0.88	0.20 $\pm$ 0.10	<0.10	42.8	0.74	
S-1108	fasting	p.o.	1.67 $\pm$ 0.41	1.81 $\pm$ 0.57	1.57 $\pm$ 0.20	1.46 $\pm$ 0.58	0.62 $\pm$ 0.17	0.11 $\pm$ 0.09	5.8 (13.6)*		
	non-fast	p.o.	2.11 $\pm$ 0.65	2.82 $\pm$ 0.79	3.05 $\pm$ 0.23	1.51 $\pm$ 0.43	0.28 $\pm$ 0.12	0.13 $\pm$ 0.13	6.8		
CFTM-PI	fasting	p.o.	3.95 $\pm$ 0.76	6.83 $\pm$ 1.06	7.60 $\pm$ 1.85	6.10 $\pm$ 0.98	3.47 $\pm$ 0.43	0.69 $\pm$ 0.34	26.0	-	
	non-fast	p.o.	3.69 $\pm$ 1.04	8.00 $\pm$ 1.60	11.5 $\pm$ 3.03	8.39 $\pm$ 1.49	2.47 $\pm$ 0.58	0.62 $\pm$ 0.26	30.7	-	

\*Absolute bioavailability (%)

b. Tissue distribution (Mean  $\pm$  SD)

Dose : 40 mg/kg

Drug	Meal	Route	Time (h)	Tissue levels, $\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$					
				Plasma	Liver	Kidney	Lung	Spleen	Heart
S-1108	fasting	p.o.	0.5	4.10 $\pm$ 0.77 (1.0)	2.72 $\pm$ 0.70 (0.7)*	7.88 $\pm$ 1.39 (1.9)	1.23 $\pm$ 0.21 (0.3)	0.32 $\pm$ 0.06 (0.1)	0.50 $\pm$ 0.04 (0.1)
			2.0	2.18 $\pm$ 0.20 (1.0)	2.06 $\pm$ 0.69 (0.9)	8.18 $\pm$ 3.39 (3.8)	0.67 $\pm$ 0.07 (0.3)	<0.07 (<0.1)	0.31 $\pm$ 0.04 (0.1)
CFTM-PI	fasting	p.o.	0.5	10.8 $\pm$ 1.54 (1.0)	2.78 $\pm$ 0.33 (0.3)*	5.55 $\pm$ 0.77 (0.5)	3.30 $\pm$ 0.59 (0.3)	0.85 $\pm$ 0.08 (0.1)	2.35 $\pm$ 0.35 (0.2)
			2.0	13.5 $\pm$ 2.00 (1.0)	3.54 $\pm$ 0.65 (0.3)	9.19 $\pm$ 2.99 (0.3)	3.90 $\pm$ 0.80 (0.3)	1.12 $\pm$ 0.15 (0.1)	2.80 $\pm$ 0.43 (0.2)

\*Plasma ratio

c. Urinary and biliary excretion (Mean  $\pm$  SD)

Dose : 20 mg/kg

Drug	Meal	Route		Urinary recovery, %				
				0 - 2	2 - 4	4 - 6	6 - 24	Total in 24h
S-1006	fasting	i. v.	Urine	63.5 $\pm$ 10.3	1.5 $\pm$ 0.3	0.1 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.1	65.3 $\pm$ 10.4
			Urine**	52.7 $\pm$ 5.7	1.8 $\pm$ 1.0	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.3	54.8 $\pm$ 4.5
			Bile	19.7 $\pm$ 6.8	0.4 $\pm$ 0.2	<0.1	<0.1	20.2 $\pm$ 7.0
S-1108	fasting	p.o.	Urine	4.3 $\pm$ 1.2	11.1 $\pm$ 4.1	4.4 $\pm$ 1.8	2.9 $\pm$ 3.5	22.7 $\pm$ 2.0 (34.8)*
			Urine**	2.3 $\pm$ 1.5	1.8 $\pm$ 1.4	1.3 $\pm$ 1.2	7.5 $\pm$ 3.2	12.8 $\pm$ 5.7
			Bile	0.3 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.4	0.3 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.5	2.0 $\pm$ 0.9
	non-fast	p.o.	Urine	6.9 $\pm$ 1.8	4.8 $\pm$ 3.0	2.5 $\pm$ 0.4	6.5 $\pm$ 3.3	20.7 $\pm$ 1.7
CFTM-PI	fasting	p.o.	Urine	3.6 $\pm$ 2.1	6.0 $\pm$ 2.2	4.6 $\pm$ 1.8	4.2 $\pm$ 2.9	18.5 $\pm$ 3.5
			Urine**	2.4 $\pm$ 1.6	4.0 $\pm$ 1.3	3.0 $\pm$ 1.8	7.5 $\pm$ 1.4	16.9 $\pm$ 1.7
			Bile	0.3 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.3	0.7 $\pm$ 0.6	2.4 $\pm$ 1.0
	non-fast	p.o.	Urine	6.8 $\pm$ 2.8	4.5 $\pm$ 1.7	1.3 $\pm$ 0.2	3.0 $\pm$ 2.2	15.5 $\pm$ 2.0

\*Absolute bioavailability (%)

\*\* : Urinary recovery in rats with bile duct cannula

CFTM-PI : ceftam pivoxil

Table 4. Absorption and excretion of S-1108 and cefteram pivoxil in rabbits

Rabbit : NIBS (JW), Male, n = 5

Dose : 20 mg/kg

## a. Plasma levels (Mean ± SD)

Drug	Meal	Route	Plasma levels, $\mu\text{g/ml}$						
			0.25	0.5	1	2	3	4	6h
S-1108	fasting	p.o.	0.96 ± 1.22	1.71 ± 1.18	1.51 ± 1.07	0.71 ± 0.54	0.49 ± 0.10	0.44 ± 0.14	0.61 ± 0.27
CFTM-PI	fasting	p.o.	3.47 ± 3.62	9.31 ± 7.12	10.4 ± 7.19	4.51 ± 2.49	4.47 ± 2.61	2.72 ± 1.17	2.47 ± 0.77

## b. Pharmacokinetic parameters (Mean ± SD)

Drug	Meal	Route	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tmax (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
S-1108	fasting	p.o.	2.3 ± 1.2	1.8 ± 2.4	4.5 ± 1.7
CFTM-PI	fasting	p.o.	12.5 ± 7.6	1.2 ± 1.0	27.7 ± 14.5

## c. Urinary excretion (Mean ± SD)

Drug	Meal	Route	Urinary recovery, %				
			0 - 2	2 - 4	4 - 6	6 - 24 h	Total in 24 h
S-1108	fasting	p.o.	7.7 ± 4.3	2.9 ± 1.1	1.9 ± 0.6	11.3 ± 5.3	23.9 ± 10.3
CFTM-PI	fasting	p.o.	14.1 ± 7.9	9.8 ± 4.1	7.0 ± 2.6	7.9 ± 2.4	38.9 ± 13.5

CFTM-PI: cefteram pivoxil

血中濃度が得られ、CFTM-PI が給餌の影響を殆どうけないことから給餌後の血中濃度は CFTM-PI より 2 倍すぐれた。

一方、尿中排泄率は、絶食時：15.9 ± 3.9%，給餌時：11.4 ± 3.5% で CFTM-PI より有意に高い排泄率が得られた。

## 7 サル体内動態

S-1108 を経口投与したときの成績を Table 6 に示した。

S-1108 を 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg の用量で経口投与したとき、いずれの投与量においても血中濃度は投与後約 1 時間でピークとなる。ピーク値 (Cmax) は各々、1.35, 2.10, 3.62, 4.04, 4.86  $\mu\text{g/ml}$  で、AUC は各々、2.37, 5.70, 10.56, 14.60, 22.13  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  であった。用量と AUC の相関は、5 ~ 20 mg/

kg での AUC は用量とほぼ比例的に増加したが、それ以上の用量では増加傾向がやや鈍化した。20 mg/kg での成績は、CFTM-PI に比較して Cmax で約 2 倍、AUC で約 3 倍の値が得られた。一方、尿中排泄率は各用量 18.2, 18.7, 16.0, 13.4, 11.4% で 40 mg/kg 以上の用量でやや低下した。20 mg/kg での排泄率は CFTM-PI の 3.7 倍であった。給餌により Cmax と AUC は僅かに低くなるが尿中排泄率に有意の差が見られなかった。S-1108 の 20 mg/kg 経口投与時の血中濃度と尿中排泄率を S-1006 静注時と比較して Fig. 3 に示した。Bioavailability は、AUC で 21%，尿中排泄率で 22% であった。

## 8. 活性代謝物の検索

マウス、ラット、家兎、イヌ、サルに S-1108 を 20 mg/kg 経口投与後の尿の TLC-Bioautogram を

Table 5. Absorption and excretion of S-1108 and ceftam pivoxil in dogs

Dog : Beagle, Male, n=5

Dose : 20 mg/kg

a. Plasma levels (Mean  $\pm$  SD)

Drug	Meal	Route	Plasma levels, $\mu\text{g/ml}$						
			0.25	0.5	1	2	3	4	6 h
S-1006	fasting	i. v.	56.0 $\pm$ 5.55	42.8 $\pm$ 6.20	24.6 $\pm$ 5.74	10.8 $\pm$ 1.84	5.40 $\pm$ 1.64	2.20 $\pm$ 1.03	0.60 $\pm$ 0.20
S-1108	fasting	p.o.	0.69 $\pm$ 0.20	0.95 $\pm$ 0.10	1.15 $\pm$ 0.28	0.98 $\pm$ 0.06	0.80 $\pm$ 0.07	0.62 $\pm$ 0.05	0.32 $\pm$ 0.06
	non-fast	p.o.	0.70 $\pm$ 0.36	1.30 $\pm$ 0.51	1.88 $\pm$ 0.90	2.31 $\pm$ 0.72	1.55 $\pm$ 0.56	0.84 $\pm$ 0.17	0.26 $\pm$ 0.08
CFTM-PI	fasting	p.o.	0.45 $\pm$ 0.08	1.05 $\pm$ 0.19	1.61 $\pm$ 0.40	1.15 $\pm$ 0.36	3.61 $\pm$ 0.21	0.30 $\pm$ 0.10	0.10 $\pm$ 0.04
	non-fast	p.o.	0.47 $\pm$ 0.36	0.70 $\pm$ 0.51	0.72 $\pm$ 0.47	1.12 $\pm$ 0.43	0.72 $\pm$ 0.38	0.36 $\pm$ 0.15	0.11 $\pm$ 0.06

b. Pharmacokinetic parameters (Mean  $\pm$  SD)

Drug	Meal	Route	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tmax (h)	T 1/2 (h)	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ )
S-1006	fasting	i. v.	—	—	0.95 $\pm$ 0.07	76.9 $\pm$ 12.4
S-1108	fasting	p.o.	1.2 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.5	—	4.4 $\pm$ 0.5 (5.7)*
	non-fast	p.o.	2.5 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 0.5	—	7.4 $\pm$ 1.9
CFTM-PI	fasting	p.o.	1.6 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.0	—	4.0 $\pm$ 0.7
	non-fast	p.o.	1.3 $\pm$ 0.4	1.7 $\pm$ 0.7	—	3.4 $\pm$ 1.2

\*Absolute bioavailability (%)

c. Urinary excretion (Meal  $\pm$  SD)

Drug	Meal	Route	Urinary recovery, %				
			0 - 2	2 - 4	4 - 6	6 - 24 h	Total in 24 h
S-1006	fasting	i. v.	62.3 $\pm$ 5.6	11.6 $\pm$ 1.6	2.7 $\pm$ 0.7	1.2 $\pm$ 0.5	77.9 $\pm$ 7.3
S-1108	fasting	p.o.	8.6 $\pm$ 2.3	4.7 $\pm$ 1.2	1.4 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.4	15.9 $\pm$ 3.9 (20.4)*
	non-fast	p.o.	4.8 $\pm$ 1.9	4.0 $\pm$ 1.5	1.3 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.4	11.4 $\pm$ 3.5
CFTM-PI	fasting	p.o.	4.6 $\pm$ 0.7	2.0 $\pm$ 0.8	0.5 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.4	7.8 $\pm$ 1.4
	non-fast	p.o.	3.7 $\pm$ 1.5	3.2 $\pm$ 1.2	0.9 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.3	8.7 $\pm$ 2.3

\*Absolute bioavailability (%)

CFTM-PI : ceftam pivoxil

Table 6. Absorption and excretion of S-1108 and cefteram pivoxil in monkeys

Monkey : Cynomolgus, Female, n=3

Dose : 5 - 80mg/kg

## a. Plasma levels(Mean±SD)

Drug	Meal	Oral dose (mg/kg)	Plasma levels, $\mu\text{g/ml}$							
			0.25	0.5	1	2	3	4	6	8 h
S-1108	fasting	5	0.18±0.11	0.85±0.31	1.35±0.31	0.72±0.16	0.21±0.05	0.07±0.0	<0.02	<0.02
		10	0.39±0.08	1.23±0.38	2.10±0.49	1.13±0.27	1.12±0.43	0.60±0.42	0.17±0.17	<0.07
		20	0.52±0.27	1.79±0.55	3.62±1.34	2.79±1.22	1.78±0.45	1.07±0.32	0.38±0.18	0.13±0.07
		40	0.54±0.41	3.52±1.20	4.04±1.49	2.84±0.31	2.23±0.17	2.07±0.84	0.87±0.23	0.65±0.32
		80	0.76±0.68	1.83±0.94	4.72±1.28	3.19±1.74	3.85±1.10	2.74±0.59	2.31±0.14	1.94±0.80
	non-fasting	20	0.46±0.16	1.39±0.46	2.30±0.87	2.14±1.02	1.71±0.43	1.20±0.18	0.37±0.20	0.08±0.05
CFTM-PI	fasting	20	<0.38±0.46	1.02±0.81	1.88±0.40	1.19±0.28	0.27±0.08	0.09±0.04	<0.03	<0.03

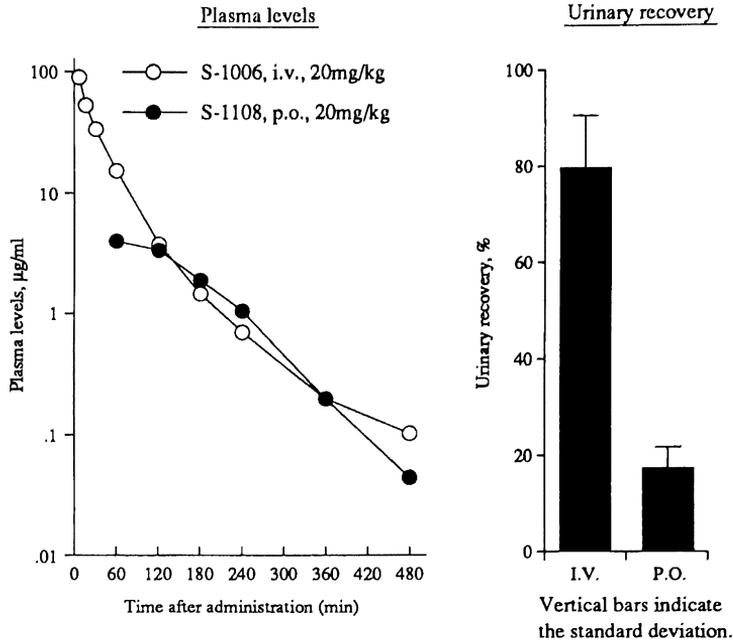
## b. Pharmacokinetic parameters (Mean±SD)

Drug	Meal	Oral dose (mg/kg)	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tmax (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
S-1108	fasting	5	1.35±0.31	1.0±0.0	2.37±0.29
		10	2.10±0.49	1.0±0.0	5.70±1.17
		20	3.62±1.34	1.0±0.0	10.56±2.40
		40	4.04±1.49	1.0±0.0	14.60±3.24
		80	4.86±1.29	1.3±0.6	22.13±4.81
	non-fasting	20	2.31±0.89	1.3±0.6	8.80±1.74
CFTM-PI	fasting	20	1.88±0.40	1.0±0.0	3.40±0.90

## c. Urinary excretion (Meal±SD)

Drug	Meal	Oral dose, (mg/kg)	Urinary recovery, %					Total in 24 h
			0 - 2	2 - 4	4 - 6	6 - 8	8 - 24h	
S-1108	fasting	5	14.2±2.8	3.4±1.2	0.5±0.2	0.1±0.0	0.0±0.0	18.2±2.3
		10	8.9±3.6	6.5±2.6	2.4±2.2	0.8±1.1	0.1±0.1	18.7±4.1
		20	7.7±2.6	5.4±1.7	1.9±0.5	0.7±0.4	0.2±0.2	16.0±3.6
		40	4.6±1.3	3.6±0.3	2.6±0.6	1.3±0.6	1.3±1.1	13.4±2.4
		80	2.9±1.0	2.4±0.5	1.9±0.3	1.8±0.3	2.5±0.8	11.4±0.8
	non-fasting	20	8.3±3.4	6.6±1.0	3.0±0.7	0.7±0.6	0.2±0.2	18.8±2.8
CFTM-PI	fasting	20	3.0±0.5	0.6±0.5	0.6±1.8	<0.1	<0.1	4.3±0.3

CFTM-PI : cefteram pivoxil



(Mean±SD, n=9)

Drug	Dose, mg/kg	Route	T1/2, hours	AUC, µg·h/ml	Urinary recovery, %
S-1006	20	i.v.	1.1±0.2	53.9±4.8	80.2±10.8
S-1108	20	p.o.	-	11.3±3.5	17.6±3.8
Bioavailability, % (p.o. / i.v. × 100)				21	22

Fig. 3. Bioavailability of S-1108 in monkeys.

Fig. 4 に示した。

何れの動物の尿においても S-1006 に由来する抗菌スポットのみであった。

投与した S-1108 は生体内で活性型の S-1006 に変化し、抗菌活性を示す代謝物は認めなかった。

### Ⅲ. 考 察

S-1108 は、活性型 S-1006 をピバロイルオキシメチルエステル化して経口吸収性を高めた新規経口用セフェム系抗生物質である。

活性型である S-1006 の経口吸収性は殆ど観察されない (Table 2) が、そのエステル型である S-1108 は腸管から吸収され酵素的に加水分解を受け、活性型の S-1006 として生体内に移行する。

S-1108 は、非特異的な esterase によって速やかに加水分解を受け S-1006 に変化することが *in vitro* 実験 (Fig. 1, 2) においても明らかである。また、S-1108 経口投与後の尿の TLC-bioautogram の成績からも一旦吸収を受けた S-1108 は全て体内で S-1006 に変化した (Fig. 4)。

S-1108 の吸収メカニズムは、ampicillin のピバロイルオキシメチルエステルである pivampicillin<sup>5)</sup> や CFTM-PI<sup>6)</sup> の場合と同様に経口投与された S-1108 は先ず腸管絨毛の上皮細胞に入り、細胞内の esterase によって速やかに加水分解を受けて S-1006 となり生体内に移行すると考えられる。

S-1108 をマウス、ラット、家兎、イヌおよびサルに経口投与 (20 mg/kg) したときの血中濃度推移を

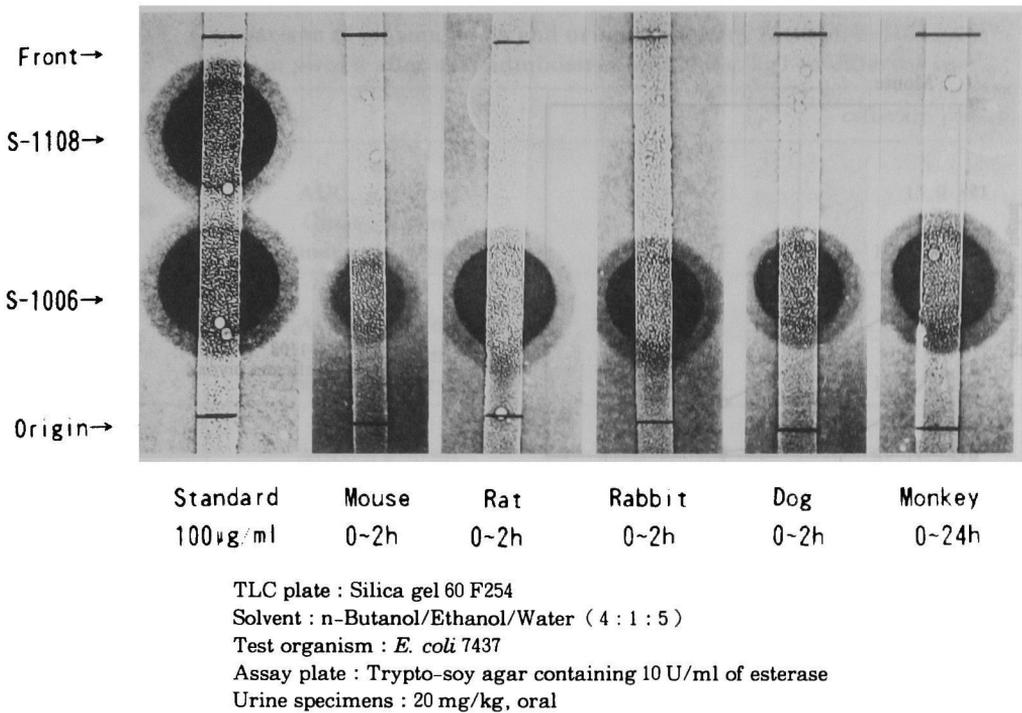


Fig. 4. TLC-Bioautograms of urine after oral administration of S-1108 to animals.

CFTM-PIと比較して Fig 5 に示した。また、その pharmacokinetic parameter を Table 7 にまとめた。

S-1108 を経口投与すると血中濃度は速やかに上昇しピーク値に到達する。その時間 (Tmax) は、マウス、ラット、および家兎では約 0.25~0.5 時間、イヌとサルでは約 1 時間で CFTM-PI と近似した。ピーク値 (Cmax, µg/ml) はマウス: 4.7, ラット: 1.8, 家兎: 2.3, イヌ: 1.2, サル: 3.6 である。AUC では順に 3.4, 5.8, 4.5, 4.4, 10.6 µg·h/ml である。S-1108 の血中濃度を動物毎に CFTM-PI と比較すると、嚙歯類と家兎では CFTM-PI の数分の一、イヌで同等、サルで 2~3 倍の血中濃度が得られた。且つ、S-1108 の場合は CFTM-PI に較べ種差が少なかった。

一方、尿中排泄率 (%) は、マウス: 7.1, ラット: 22.7, 家兎: 23.9, イヌ: 15.9, サル: 16.0 で、高等動物では S-1108 が血中濃度・尿中排泄率ともに CFTM-PI を凌駕した。

また、胆汁への排泄はラットで検討したが総投与量の 2% で CFTM-PI での成績と近似した。

組織内濃度についてはラットで検討した。腎臓>血

漿>肝臓>肺臓>心臓>脾臓の順に高く、対照剤に比較して低く推移するのは本剤がラットで吸収が低く血中濃度が上昇しないことに起因すると考えられる。

S-1108 の用量相関性をマウスとサルにおいて検討した結果、マウスでは 5~160 mg/kg の投与量間で、AUC は投与量に比例して増加し、尿中排泄率が一定の値を示すことから、経口吸収性は用量にほぼ比例すると考えられた。サルでの用量と AUC の相関は、5~20 mg/kg では用量とほぼ比例的に増加し、尿中排泄率がほぼ一定の値であるが、それ以上の用量では AUC の増加傾向がやや鈍化し、且つ尿中排泄率がやや低下した。

摂餌による吸収への影響は、動物種差がみられ、ラット、イヌでは摂餌時の血中濃度は絶食時よりもやや上昇し、Cmax は高く、AUC は大きくなる。サルにおいては逆に僅かに低下した。ヒト<sup>7)</sup>では CFTM-PI<sup>8)</sup>と同様に食後投与の方が血中濃度が上昇し、最高血中濃度到達時間が平均 1 時間遅れるものの、Cmax は同程度で AUC は 30~40% 大きくなった。また、尿中排泄率が約 10% 高かった。

S-1108 投与後の尿の TLC-bioautogram 像から、いずれの動物においても、S-1108 の活性型であ

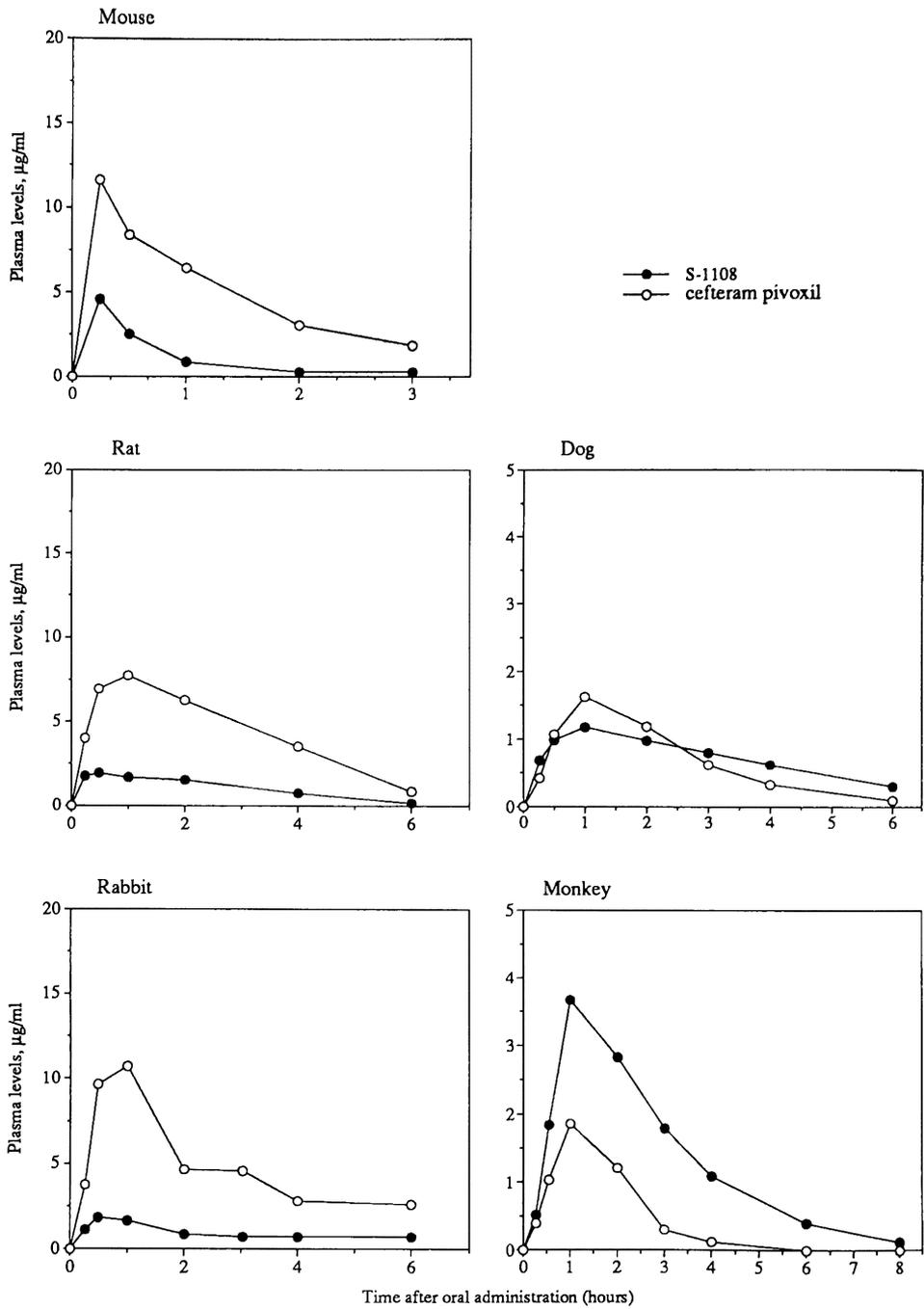


Fig. 5. Comparison of plasma levels of S-1108 and ceftoram pivoxil after oral administration (20 mg/kg) in different species.

Table 7. Comparison of plasma levels and urinary recovery between S-1108 and cefteram pivoxil after oral administration (20 mg/kg) in different species

Animal <sup>1)</sup>		S-1108	cefteram pivoxil
Mouse	n	5	5
	AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	3.4	15.9
	Cmax, $\mu\text{g}/\text{ml}$	4.7	11.5
	Urinary recovery, %	7.1 $\pm$ 1.7	10.3 $\pm$ 3.0
Rat	n	5	5
	AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	5.8	26.0
	Cmax, $\mu\text{g}/\text{ml}$	1.8	7.6
	Urinary recovery, %	22.7 $\pm$ 2.0	18.5 $\pm$ 3.5
Rabbit	n	5	5
	AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	4.5 $\pm$ 1.7	27.7 $\pm$ 14.5
	Cmax, $\mu\text{g}/\text{ml}$	2.3 $\pm$ 1.2	12.5 $\pm$ 7.6
	Urinary recovery, %	23.9 $\pm$ 10.3	38.9 $\pm$ 13.5
Dog	n	5	5
	AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	4.4 $\pm$ 0.5	4.0 $\pm$ 0.7
	Cmax, $\mu\text{g}/\text{ml}$	1.2 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.4
	Urinary recovery, %	15.9 $\pm$ 3.9	7.8 $\pm$ 1.4
Monkey	n	3	3
	AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	10.6 $\pm$ 2.4	3.4 $\pm$ 0.9
	Cmax, $\mu\text{g}/\text{ml}$	3.6 $\pm$ 1.3	1.9 $\pm$ 0.4
	Urinary recovery, %	16.0 $\pm$ 3.6	4.3 $\pm$ 0.3

<sup>1)</sup> Fasting condition

る S-1006 に由来する抗菌像のみが認められただけで、他に活性をもつ代謝物は観察されなかった。合わせて、投与した S-1108 が体内で全て活性型に変化していることが確認された。

(試験期間：1986年7月～1991年10月)

#### 謝 辞

本研究において、サルに関する実験に御協力頂きました塩野義製薬株式会社油日ラボラトリーズ、山下武雄、武藤通彦の両氏に深甚なる謝意を表します。

#### 文 献

- 1) 小松良英, 永田 弘, 元川清司, 亀田康雄, 野村和秀, 東山伊佐夫, 土肥正善, 吉田 正: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の *in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 41(S-1): 77~93, 1993
- 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-2yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid. *J. Med. Chem.* 20: 1159~1164, 1977

- 3) 中野雅夫, 木村靖雄, 渡辺芳浩, 吉田 正: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の微生物学的定量法による体内濃度測定法の検討. *Chemotherapy* 41(S-1): 144~153, 1993
- 4) Metzler C M, G R Elfring, A J Mcewen: A package of computer programs for pharmacokinetics modeling. *Biometrics* 130: 560~563, 1974
- 5) Shindo H, K Fukada, K Kawai, K Tanaka: Study on intestinal absorption of pivampicillin and species difference in the intestinal esterase activity. *J. Pharm. Dyn.*: 310~323, 1978
- 6) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 高橋礼子, 貞木 浩: 新しいエステル型経口セフェム剤, T-2588 の実験動物における体内

- 動態について。Chemotherapy 34 (S-2) : 125, 1993  
122~133, 1986
- 7) 中島光好, 植松俊彦, 尾熊隆嘉, 吉田 正, 木村靖雄, 小西雅治, 松野 敏, 山本貞雄: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108の第I相臨床試験。Chemotherapy 41(S-1) : 109~
- 8) 長谷川真常, 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 野口雅志, 貞木 浩: T-2588の吸収におよぼす食事の影響。Chemotherapy 34 (S-2) : 144~149, 1986

### Pharmacokinetics of S-1108, a new oral cephalosporin, in experimental animals

Yasuo Kimura, Masao Nakano, Hiromu Nakashimizu, Shozo Nakamoto, Yoshihiro Watanabe, Shigemi Otubo, Takashi Matubara, Seiji Sato, Hiroshi Nara and Tadashi Yoshida  
Shionogi Research Laboratories, Shionogi and Co., Ltd.  
5-12-4, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka, Japan

We studied the pharmacokinetics of S-1108, a new esterified oral cephem, in experimental animals. The oral absorption of S-1108 varied from species to species, and bioavailability in terms of ratio of oral/intravenous AUC was 33.7% in mice, 13.6% in rats, 5.7% in dogs and 21.0% in monkeys.

The peak plasma levels ( $C_{max}$ ) of S-1108 after oral administration of 20 mg/kg were 4.7 in mice, 1.8 in rats, 2.3 in rabbits, 1.2 in dogs and  $3.6 \mu\text{g/ml}$  in monkeys, and the corresponding AUCs were 3.4, 5.8, 4.5, 4.4, and  $10.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ , respectively. In mice, rats and rabbits, the plasma levels of S-1108 were lower in comparison with ceftem pivoxil (CFTM-PI), but they were higher than with CFTM-PI in monkeys, and equal to those of CFTM-PI in dogs.

The tissue levels of S-1108 in rats after oral administration were highest the kidney, followed in descending order by the plasma, liver, lung, heart and spleen.

Urinary excretion rates of S-1108 were 7.1% in mice, 22.7% in rats, 23.9% in rabbits, 15.9% in dogs and 16.0% in monkeys.

Biliary excretion rates of S-1108 after oral administration were 2.0% in rats.

Plasma levels of S-1108 after oral administration in the non-fasting state were increased in rats and dogs, but decreased in monkeys.

No antimicrobially active metabolites except S-1006, the bioactive form of S-1108, were detected in the plasma or urine samples.

The binding of S-1006 to serum protein was 27% in mice, 28% in rats, 62% in monkeys and 46% in humans, and their values were all lower than in the case of CFTM.