

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,  
 $^{14}\text{C}$  標識体による検討 (第2報) ラットにおける  $[7-^{14}\text{C}]$ -S-1108  
 単回および反復投与後の組織分布, 胎児および乳汁移行性

溝尻顕爾・田中日出男・乗鞍 良・吉森丈夫・菅野浩一  
 塩野義製薬株式会社研究所神崎川分室\*

江角凱夫・高市松夫・佐々木尚子・堀 真也  
 第一化学薬品株式会社東海研究所

ラットに 7-位チアゾール基標識 S-1108 ( $[7-^{14}\text{C}]$ -S-1108) を単回および反復経口投与後の組織分布, 胎児移行性および乳汁移行性について検討した。

1. 雄性ラットに  $[7-^{14}\text{C}]$ -S-1108 を単回経口投与後の組織中放射能濃度は, いずれも 1 時間後に最高に達した。消化管を除くと腎臓が最も高く, つぎに肝臓が高かったが, その他の組織濃度は血漿濃度より低く, 24 あるいは 48 時間後にはすべて低濃度に減少した。全身オートラジオグラフィーにおいても同様の所見が得られた。雌性ラットも雄性ラットと同様の組織濃度であった。

2. 雄性ラットに  $[7-^{14}\text{C}]$ -S-1108 を 1 日 2 回, 連続 15 回の反復投与時の, 各回投与後 1 時間の血液および血漿中放射能濃度は, 投与期間を通して変わらなかったが, 各回投与後 12 時間の濃度は低いながらも順次上昇し, 15 回投与後にはいずれも 1 回投与後の 3~4 倍を示した。

3. 反復投与後の組織分布は, 甲状腺, 副腎が単回投与時と比べ高い濃度を示した以外は単回投与とほぼ同程度の濃度であり, 蓄積性もみられなかった。

4. 反復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 120 時間までに尿に 29.3%, 糞に 69.1% が排泄された。

5. ラットに  $[7-^{14}\text{C}]$ -S-1108 を経口投与後の胎児移行性および乳汁移行性は低かった。

key words : S-1108, rat, distribution, fetus, milk

新規経口セフェム系抗生物質である S-1108, あるいはその活性体である S-1006 の  $^{14}\text{C}$  標識体を, ラットおよびイヌ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。

本報では,  $^{14}\text{C}$  標識 S-1108 をラットに単回あるいは反復経口投与後の組織内放射能濃度, 胎児移行および乳汁移行について検討したので報告する。

## I. 実験方法

### 1. 使用薬剤

#### 1) 非標識 S-1108

S-1108 は当研究所で合成された Lot No.55, Lot

No. 870RI および Lot No. 8Y001 を用いた。

#### 2) $^{14}\text{C}$ 標識 S-1108

当研究所で合成された 7 位標識体,  $[7-^{14}\text{C}]$ -S-1108 を用いた (Fig. 1)。

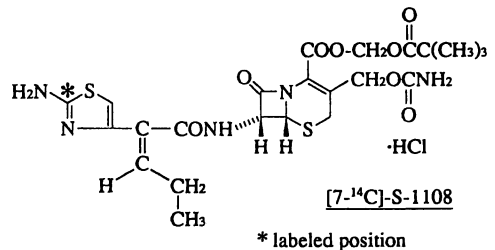


Fig. 1. Chemical structure of labeled S-1108

数回にわたり精製した  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  の比放射能は  $440\sim 932\text{ kBq/mg}$  であり、高速液体クロマトグラフィーで測定したそれらの放射化学的純度は  $96\sim 99\%$  であった。

## 2. 投与検液の調製

$[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  投与検液は、 $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  と非標識 S-1108 を  $0.5\%$  メチルセルロース水溶液とともにメノウ乳鉢で磨砕し、懸濁液に調製した。

## 3. 使用動物

ラット：SD 系雄性および雌性ラット（日本クレア）を  $4\sim 6$  週齢で購入し、 $2\sim 3$  週間の予備飼育の後  $8\sim 9$  週齢（体重、雄性  $292\sim 332\text{ g}$ 、雌性  $210\sim 227\text{ g}$ ）で用いた。胎児移行および乳汁移行実験では同系雌性ラットを  $9\sim 10$  週齢で交配し、妊娠 19 日目（体重  $335\sim 405\text{ g}$ ）あるいは分娩後 11 日目（体重  $331\sim 353\text{ g}$ ）に用いた。

## 4. 投与量および投与方法

$[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を  $20\text{ mg/kg}$ （S-1006 換算）で投与した。実重量は  $26.6\text{ mg/kg}$  である。投与は、シリコンコーティング・ゾンデ針（16 G、日本実動技研）で行った。

単回投与の全身オートラジオグラフィ実験以外ではすべて非絶食状態で投与した。

## 5. 投与および試料の採取

### 1) ラットに $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$ を単回投与後の組織

$[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を経口投与後、所定時間にエーテル麻酔下で腹部下行大動脈からの採血により致死させた。ラット屍体は解剖に付し、大脳、小脳、下垂体、脊髄、眼球、ハーダー腺、甲状腺、リンパ節（顎下部）、顎下腺、胸腺、心、肺、肝、腎、脾、膵、副腎、脂肪（腎周囲）、褐色脂肪、骨格筋（大腿部）、皮膚、骨髄、精巢（雄性）、精巣上体（雄性）、前立腺（雄性）、子宮（雌性）、卵巣（雌性）、胃、小腸、盲腸、大腸の各組織を摘出した。血液の一部は遠心し血漿を分離した。

### 2) ラットに $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$ を反復経口投与期間中の血液

ラット 2 群に  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を 1 日 2 回（9 時と 21 時）12 時間毎に 15 回反復経口投与し、1 群については奇数回投与後 1 時間および 12 時間毎に、他の 1 群については偶数回投与後の同時間に、尾静脈より血液を採取した。

### 3) ラットに $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$ を反復経口投与後の血液、組織、尿、糞

ラット 8 群に上記と同様の反復経口投与を行い、14 回目投与後 12 時間（15 回目投与の直前、0 時間）および 15 回目投与後 1, 4, 8 時間および 1, 5, 10, 30 日に単回投与の場合と同じ方法で屠殺し、各組織を摘出した。反復投与時の尿、糞中排泄率をみるため、別の群のラットに同様の投与を行い、代謝ケージで飼育しつつ自然排泄した尿、糞を、投与期間中および投与後ともに 24 時間毎に、120 時間まで採取した。投与後 120 時間に尿、糞を採取したのち、ラットを麻酔死させ、屍体中放射能測定に供した。

### 4) 妊娠ラットに $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$ を単回経口投与後の組織

妊娠 19 日目のラットに  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を経口投与後所定時間にエーテル麻酔下で腹部下行大動脈からの採血により致死させた。ラット屍体は解剖に付し、母体の心、肺、肝、腎、子宮、卵巣、乳腺、胎盤、羊水および胎児（全身）、胎児血液、胎児脳、胎児心、胎児肺、胎児肝、胎児腎の各組織を摘出した。母体血液の一部は遠心して血漿を分離した。

### 5) 哺乳ラットに $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$ を単回経口投与後の乳汁

分娩後 11 日目の哺育中雌性ラットに  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を経口投与後 1, 4, 8, 24, 48 時間に乳汁および血漿を採取した。乳汁は母ラットの胸部および腹部の乳頭から搾乳し、マイクロピペットにより約  $30\sim 50\ \mu\text{l}$  を採取した。血漿は尾静脈より採取した血液を遠心して約  $100\ \mu\text{l}$  を得た。乳児は乳汁採取 1 時間前に母ラットから離し、乳汁採取後再び同居させ、自由に乳汁を摂取させた。

## 6. 試料中放射能の測定

### 1) 血液、血漿、および乳汁

血液、血漿については約  $100\text{ mg}$  を、乳汁については約  $30\sim 50\ \mu\text{l}$  を精秤し、組織溶解剤（Soluen<sup>®</sup>-350, Packard） $2\text{ ml}$  を加えて溶解後、血液については過酸化ベンゾイル飽和のベンゼン溶液  $0.4\text{ ml}$  を加えて脱色したのち、液体シンチレーションカクテル（ECONOFUOR, Du Pont NEN Research Products）を加えて液体シンチレーションカウンタ（ALOKA, LSC-903）で放射能を測定した。

### 2) 尿

採取した尿に水を加えて一定量に希釈したのち、その  $1\text{ m}$  をとり、液体シンチレーター（ATOMLIGHT, Du Pont NEN Research Products）を加えて放射能を測定した。

### 3) 組織

臓器, 組織の全量あるいは一部を精秤し, Soluene -350 2 ml を加えて溶解したのち, ECONOFLUOR を加えて放射能を測定した。

#### 4) 糞

採取した糞に 50% メタノールを加えて一定量にしたのち攪拌均質化し, その 1 ml に ATOMLIGHT を加えて放射能を測定した。

### 7. 全身オートラジオグラフィー (ARG)

#### 1) 雄性ラットに単回経口投与後の ARG

雄性ラットに  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を単回経口投与後 0.5, 1, 4, 24, 48 時間にラットをエーテル麻酔死させ, ドライアイス-n-ヘキサン中に浸漬して凍結した。クライオミクロトーム (PMV 450-MP, LKB) で厚さ 40  $\mu\text{m}$  の切片とし, 凍結乾燥後保護膜で被覆密封して X 線フィルム (医療用, RX, 富士写真フィルム) と密着し, 室温で 7 週間露出した。露出終了後, X 線フィルムを現像し, ARG を得た。

#### 2) 雄性ラットに反復投与後および妊娠ラットに単回経口投与後の ARG

雄性ラットに 15 回反復経口投与, あるいは妊娠 19 日目ラットに単回経口投与後の所定時間にラットをエーテル麻酔死させ, ドライアイス-アセトン中に浸漬して凍結した。クライオミクロトームで厚さ 35  $\mu\text{m}$  の切片とし, 凍結乾燥後保護膜で被覆密封して X 線フィルム (MARG  $^3\text{H}$  タイプ, コニカ) と密着し, 4  $^{\circ}\text{C}$  にて 21 あるいは 28 日間露出した。露出終了後, X 線フィルムを現像し, ARG を得た。

## II. 実験結果

### 1. $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$ を経口投与後の全身 ARG

雄性ラットに単回経口投与後の ARG を Fig. 2 に示す。各組織は投与後 30 分に最も強い放射能を示した。このときの放射能は, 腎が最も強く, そのほか肝, 胸部大動脈, 椎弓間靭帯, 皮膚, 眼球の一部, 筋膜, 肺などが強いが, 脳下垂体, 顎下腺, 骨髄, リンパ節, 骨格筋, 精巣の放射能は弱く, 脳, 脊髄は痕跡程度であった。消化管内容物, 尿および胆汁は強い放射能を示した。1 時間の分布像は 30 分とほとんど同じであったが, 強度はやや弱くなった。4 時間では強度はさらに弱くなり, 腎, 眼球の一部が中程度の放射能を示し, ついで肝, 胸部大動脈, 椎弓間靭帯および皮膚の放射能がにつき, 肺, 血液, 甲状腺, 筋膜は非常に弱い放射能を示した。24 時間には腎, 肝が非常に弱い放射能を示す以外に, 甲状腺にきわめて微量の放射能が残存していた。48 時間では腎が非常に弱い

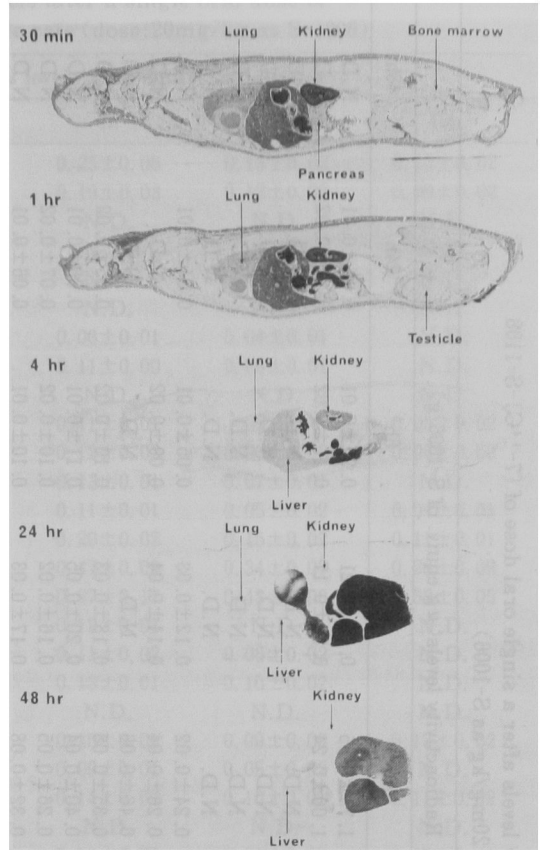


Fig. 2. Whole-body autoradiograms of male rats after a single oral dose of  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  (dose : 20 mg/kg as S-1006)

放射能を示し, 肝, 甲状腺, 肺が痕跡程度であったが, それ以外に放射能を示す組織は認められなかった。

### 2. $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$ を経口投与後の組織内放射能濃度

雄性および雌性ラットに  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を単回経口投与後の組織内放射能濃度を Table 1 および Table 2 に示す。雄性ラットでは, 主要臓器を含む大部分の組織が投与後 1 時間で最高濃度を示した。その中では, 胃, 小腸を除くと腎臓の濃度が最も高く, 15.24  $\mu\text{g equiv./g}$  (以下同) を示し, つぎに肝臓 (3.59) が高かった。その他の組織は血漿 (3.01) より低く, 肺 (1.24), 皮膚 (1.31) が比較的高濃度を示した以外はすべて 1 以下であり, 大脳, 小脳, 下垂

Table 1. Tissue radioactivity levels after a single oral dose of (7-<sup>14</sup>C)-S-1108 to male rats (dose:20mg/kg as S-1006)

Tissue	Radioactivity levels( $\mu\text{g}$ equiv. of S-1006/g)						
	30min	1h	2h	4h	8h	24h	48h
Plasma	2.25 ± 1.42	3.01 ± 0.91	1.75 ± 0.45	0.75 ± 0.21	0.20 ± 0.01	0.12 ± 0.01	N.D.
Blood	1.25 ± 0.80	1.75 ± 0.60	1.00 ± 0.24	0.50 ± 0.17	0.17 ± 0.02	0.11 ± 0.02	N.D.
Cerebrum	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Cerebellum	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Pituitary	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Spinal cord	N.D.	0.17 ± 0.21	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Eyeball	0.22 ± 0.20	0.34 ± 0.12	0.24 ± 0.02	0.12 ± 0.03	0.05 ± 0.01	0.04 ± 0.01	N.D.
Harderian gland	0.31 ± 0.22	0.36 ± 0.10	0.26 ± 0.04	0.14 ± 0.04	0.09 ± 0.02	N.D.	N.D.
Thyroid	N.D.	0.63 ± 0.19	0.46 ± 0.06	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Lymph nodes	0.41 ± 0.29	0.60 ± 0.19	0.35 ± 0.08	0.18 ± 0.03	0.10 ± 0.02	0.05 ± 0.02	N.D.
Submaxillary gland	0.50 ± 0.36	0.66 ± 0.20	0.40 ± 0.04	0.20 ± 0.05	0.11 ± 0.01	0.06 ± 0.01	N.D.
Thymus	0.23 ± 0.15	0.32 ± 0.07	0.26 ± 0.05	0.16 ± 0.02	0.10 ± 0.02	0.07 ± 0.02	N.D.
Heart	0.37 ± 0.25	0.48 ± 0.13	0.32 ± 0.08	0.17 ± 0.03	0.10 ± 0.01	0.06 ± 0.01	N.D.
Lung	0.73 ± 0.49	1.24 ± 0.37	0.72 ± 0.09	0.39 ± 0.10	0.19 ± 0.01	0.14 ± 0.02	0.06 ± 0.03
Liver	2.64 ± 1.58	3.59 ± 0.73	2.13 ± 0.29	1.07 ± 0.10	0.50 ± 0.03	0.35 ± 0.08	0.14 ± 0.01
Kidney	12.61 ± 11.44	15.24 ± 4.16	12.86 ± 4.92	5.51 ± 1.91	1.02 ± 0.14	0.50 ± 0.10	0.20 ± 0.03
Spleen	0.24 ± 0.16	0.34 ± 0.12	0.25 ± 0.05	0.15 ± 0.01	0.10 ± 0.00	N.D.	N.D.
Pancreas	0.48 ± 0.25	0.64 ± 0.22	0.40 ± 0.05	0.23 ± 0.09	0.11 ± 0.01	0.05 ± 0.00	N.D.
Adrenal	0.38 ± 0.12	0.34 ± 0.07	0.31 ± 0.03	0.19 ± 0.05	N.D.	N.D.	N.D.
Fat	0.10 ± 0.06	0.21 ± 0.21	0.13 ± 0.03	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Brown fat	0.34 ± 0.28	0.46 ± 0.14	0.35 ± 0.03	0.18 ± 0.04	0.09 ± 0.02	0.07 ± 0.02	N.D.
Skeletal muscle	0.20 ± 0.15	0.31 ± 0.14	0.19 ± 0.03	0.11 ± 0.03	0.07 ± 0.01	0.04 ± 0.01	N.D.
Skin	0.93 ± 0.76	1.31 ± 0.25	0.90 ± 0.27	0.47 ± 0.14	0.14 ± 0.02	0.08 ± 0.02	N.D.
Bone marrow	N.D.	0.37 ± 0.19	0.20 ± 0.02	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Testis	0.19 ± 0.11	0.36 ± 0.09	0.29 ± 0.03	0.13 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.07 ± 0.02	N.D.
Epididymis	0.40 ± 0.27	0.63 ± 0.15	0.52 ± 0.03	0.22 ± 0.06	0.09 ± 0.01	0.06 ± 0.01	N.D.
Prostate	0.24 ± 0.16	0.63 ± 0.09	0.44 ± 0.33	0.16 ± 0.03	0.12 ± 0.06	0.05 ± 0.02	N.D.
Stomach	42.47 ± 27.25	8.22 ± 1.72	11.30 ± 6.50	7.32 ± 1.27	0.48 ± 0.40	0.12 ± 0.06	N.D.
Small intestine	13.38 ± 9.07	16.25 ± 12.34	6.23 ± 2.10	2.70 ± 1.43	0.59 ± 0.48	0.07 ± 0.03	N.D.
Cecum	0.32 ± 0.14	0.82 ± 0.42	0.53 ± 0.13	5.50 ± 2.90	9.35 ± 2.38	1.56 ± 0.76	0.08 ± 0.09
Large intestine	0.56 ± 0.28	0.78 ± 0.61	0.39 ± 0.12	0.36 ± 0.17	4.90 ± 7.69	1.50 ± 0.56	0.13 ± 0.05

Each value represents the mean ± S.D. for three rats.  
N.D. : Not detected.

Table 2. Tissue radioactivity levels after a single oral dose of [ $^{14}\text{C}$ ]-S-1108 to female rats (dose: 20mg/kg as S-1006)

Tissue	Radioactivity levels ( $\mu\text{g equiv. of S-1006/g}$ )				
	1h	4h	8h	24h	48h
Plasma	2.92 $\pm$ 0.54	0.24 $\pm$ 0.01	0.25 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.02
Blood	1.70 $\pm$ 0.28	0.18 $\pm$ 0.01	0.19 $\pm$ 0.03	0.12 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.02
Cerebrum	0.07 $\pm$ 0.02	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Cerebellum	0.07 $\pm$ 0.01	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Pituitary	0.62 $\pm$ 0.13	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Spinal cord	0.10 $\pm$ 0.03	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Eyeball	0.39 $\pm$ 0.08	0.07 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	N.D.
Harderian gland	0.46 $\pm$ 0.13	0.11 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.00	0.08 $\pm$ 0.01	N.D.
Thyroid	0.64 $\pm$ 0.27	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Lymph nodes	0.59 $\pm$ 0.16	0.11 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.01	N.D.	0.05 $\pm$ 0.02
Submaxillary gland	0.60 $\pm$ 0.10	0.12 $\pm$ 0.01	0.12 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.02
Thymus	0.38 $\pm$ 0.09	0.12 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01	N.D.
Heart	0.53 $\pm$ 0.13	0.11 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01
Lung	1.20 $\pm$ 0.35	0.20 $\pm$ 0.02	0.20 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.01
Liver	3.47 $\pm$ 0.89	0.47 $\pm$ 0.02	0.47 $\pm$ 0.03	0.34 $\pm$ 0.07	0.20 $\pm$ 0.06
Kidney	17.08 $\pm$ 5.39	1.08 $\pm$ 0.17	0.97 $\pm$ 0.17	0.43 $\pm$ 0.06	0.33 $\pm$ 0.05
Spleen	0.34 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.03	0.12 $\pm$ 0.01	N.D.	N.D.
Pancreas	0.66 $\pm$ 0.15	0.11 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.02	N.D.
Adrenal	0.42 $\pm$ 0.11	0.14 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.02	N.D.
Fat	0.19 $\pm$ 0.03	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Brown fat	0.45 $\pm$ 0.16	0.13 $\pm$ 0.04	0.15 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.03	0.12 $\pm$ 0.02
Skeletal muscle	0.26 $\pm$ 0.05	0.10 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.02	N.D.
Skin	1.47 $\pm$ 0.43	0.15 $\pm$ 0.01	0.14 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.02
Bone marrow	0.41 $\pm$ 0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Uterus	1.33 $\pm$ 0.21	0.18 $\pm$ 0.05	0.18 $\pm$ 0.04	0.08 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01
Ovary	0.91 $\pm$ 0.20	0.21 $\pm$ 0.11	0.15 $\pm$ 0.03	N.D.	N.D.
Stomach	5.00 $\pm$ 3.23	0.27 $\pm$ 0.13	0.47 $\pm$ 0.29	0.21 $\pm$ 0.15	0.09 $\pm$ 0.05
Small intestine	6.75 $\pm$ 4.14	0.65 $\pm$ 0.28	0.44 $\pm$ 0.36	0.15 $\pm$ 0.15	0.06 $\pm$ 0.04
Cecum	1.18 $\pm$ 0.58	9.39 $\pm$ 1.70	9.18 $\pm$ 4.35	2.03 $\pm$ 0.77	0.46 $\pm$ 0.25
Large intestine	0.63 $\pm$ 0.15	5.72 $\pm$ 7.36	3.20 $\pm$ 2.99	1.48 $\pm$ 0.50	0.39 $\pm$ 0.19

Each value represents the mean  $\pm$  S.D. for three rats.

N.D. : Not detected.

体は定量限界以下の濃度であった。血液濃度 (1.75) は血漿濃度の 58% であり, 大部分の放射能が血漿中に存在することが示された。投与後 30 分の各組織の濃度はほとんどが 1 時間値の 70% 程度であり, 吸収は速く, 組織への分布も迅速であることが示唆された。2 時間および 4 時間では組織間の比率は 1 時間値と変わらなかったが, 濃度は低くなり, 4 時間では 1 時間値の約 30% に減少した。8 時間にはさらに低くなり, 24 時間には肝臓, 腎臓が約 0.5 を示した以外はほとんどが 0.1 以下であり, 48 時間には盲腸, 大腸と肺, 肝臓, 腎臓以外はすべて定量限界以下の濃度

となった。

雌性ラットでは, 投与後 1 時間の各組織の濃度は雌性ラットの濃度とほぼ同じであり, 他の時点でも, 4 時間値が低い濃度を示したものの, 雄性ラットに比べ顕著な差はみられなかった。投与後 1 時間に, 子宮 (1.33), 卵巣 (0.91) は血漿濃度 (2.92) の 46 および 31% を示し, 比較的高濃度であった。投与後 48 時間には, 約半数の組織が定量限界以下の濃度となり, それ以外の組織も低濃度に減少した。

雄性ラットに [ $^{14}\text{C}$ ]-S-1108 を 20 mg/kg 経口投与後の血液と血漿中の放射能濃度, およびその血液

のヘマトクリット値を用いて放射能の血球移行率を算定した。投与後 30 分では血球への移行は 0 であったが、4 時間には 10.5%，8 時間には 33.1% となり、移行率は経時的に増加した。

3. [7-<sup>14</sup>C]-S-1108 を反復経口投与期間中の血中放射能濃度

雄性ラットに [7-<sup>14</sup>C]-S-1108 を反復経口投与した (1日2回, 連続15回)。期間中の毎回投与後1および12時間の血液と血漿中の放射能濃度を Fig. 3 に示す。1時間値は、ともに投与回数に関わらず一定の濃度 (血液; 1.14~2.37, 血漿; 1.52~3.35 μg equiv./ml) を示した。しかし、12時間値は濃度は低いが投与の繰り返しとともに上昇し、15回投与後には1回投与後の濃度 (血液; 平均0.19 μg equiv./ml, 血漿; 平均0.21 μg equiv./ml) のそれぞれ3.9および2.9倍を示した。

4. [7-<sup>14</sup>C]-S-1108 を反復経口投与後の全身 ARG

雄性ラットに [7-<sup>14</sup>C]-S-1108 を反復経口投与後の ARG を Fig. 4 に示す。最終回 (15回) 投与後1時間では、腎が最も強い放射能を示し、ついで肝、動脈に強い放射能が、皮膚、肺、甲状腺、歯髄には血液と同程度の放射能が認められた。下垂体、顎下腺、膵、心、褐色脂肪、副腎、胸腺、脾、精巣、骨髄、眼球の放射能は血液より弱く、中枢神経系の放射能は最も弱かった。その後、放射能強度は時間経過とともに減弱したが、組織間の順位は1時間と変わらず、常に腎が最も強い放射能を示した。48時間には全体の放射能は減弱したものの、腎、甲状腺に強い放射能が、肝、肺、血液、皮膚、被毛、褐色脂肪、副腎に弱い放射能がみられた。

5. [7-<sup>14</sup>C]-S-1108 を反復経口投与後の組織内放射能濃度

雄性ラットに [7-<sup>14</sup>C]-S-1108 を反復経口投与後の組織内放射能濃度を Table 3 に示す。最終回投与後1時間の濃度は、甲状腺、副腎が単回投与時の約3倍を示し、ハーダー腺、胸腺、脾、褐色脂肪、皮膚、精巣なども若干高い濃度であったが、それ以外の組織は単回投与時と同程度の濃度であった。以後単回投与時の場合と同様に減少したが、24時間後の濃度はいずれの組織も単回投与時の2~5倍を示していた。しかし、30日後にはきわめて低濃度か、あるいは定量限界以下にまで減少した。血液の放射能濃度は、最終回投与直前値ですでに血漿より高く、5日後に3倍の濃度を示した。甲状腺、副腎中の放射能も消失は遅かったが、5日後あるいは10日後には定量限界以下

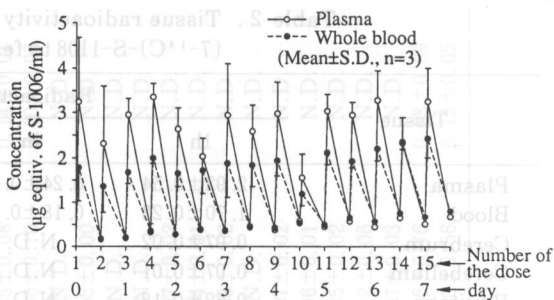


Fig. 3. Plasma and whole blood radioactivity levels 1h and 12 h after repeated oral administration of [7-<sup>14</sup>C]-S-1108 to male rats (dose: 20 mg/kg as S-1006, 12 h intervals, 15 doses)

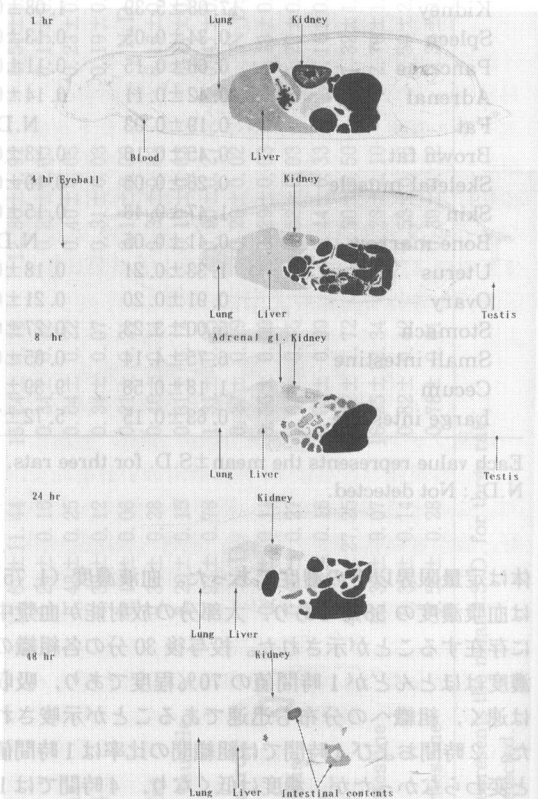


Fig. 4. Whole-body autoradiograms of male rats after repeated oral administration of [7-<sup>14</sup>C]-S-1108 twice a day, 15 doses (dose: 20 mg/kg as S-1006)

Table 3. Tissue radioactivity levels after repeated oral administration of [ $^{14}\text{C}$ ]-S-1108 to male rats twice a day, 15 doses (dose: 20 mg/kg as S-1006)

Tissue	Radioactivity levels ( $\mu\text{g}$ equiv. of S-1006/g)							
	14 doses			15 doses				
	12h	1h	4h	8h	day 1	day 5	day 10	day 30
Plasma	0.44 $\pm$ 0.05	3.30 $\pm$ 0.19	1.25 $\pm$ 0.12	0.47 $\pm$ 0.02	0.37 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.01	N.D.	N.D.
Blood	0.54 $\pm$ 0.03	2.16 $\pm$ 0.16	1.04 $\pm$ 0.08	0.59 $\pm$ 0.03	0.48 $\pm$ 0.03	0.29 $\pm$ 0.02	0.18 $\pm$ 0.03	0.12 $\pm$ 0.03
Cerebrum	N.D.	0.08 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Cerebellum	N.D.	0.08 $\pm$ 0.02	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Pituitary	N.D.	0.70 $\pm$ 0.07	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Spinal cord	N.D.	0.09 $\pm$ 0.01	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Eyeball	0.10 $\pm$ 0.01	0.48 $\pm$ 0.03	0.23 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.00	N.D.	N.D.
Harderian g.	0.19 $\pm$ 0.03	0.55 $\pm$ 0.06	0.35 $\pm$ 0.04	0.20 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.02	N.D.	N.D.
Thyroid	0.86 $\pm$ 0.25	1.92 $\pm$ 0.30	1.22 $\pm$ 0.10	1.00 $\pm$ 0.18	0.98 $\pm$ 0.20	0.52 $\pm$ 0.07	N.D.	N.D.
Lymph nodes	0.22 $\pm$ 0.04	0.95 $\pm$ 0.15	0.47 $\pm$ 0.03	0.21 $\pm$ 0.03	0.17 $\pm$ 0.04	N.D.	N.D.	N.D.
Submaxillary g.	0.21 $\pm$ 0.04	0.75 $\pm$ 0.03	0.43 $\pm$ 0.01	0.22 $\pm$ 0.01	0.18 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01	N.D.
Thymus	0.25 $\pm$ 0.04	0.58 $\pm$ 0.05	0.37 $\pm$ 0.04	0.30 $\pm$ 0.04	0.20 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	N.D.
Heart	0.18 $\pm$ 0.02	0.66 $\pm$ 0.03	0.36 $\pm$ 0.03	0.20 $\pm$ 0.01	0.15 $\pm$ 0.03	0.06 $\pm$ 0.02	N.D.	N.D.
Lung	0.53 $\pm$ 0.11	1.72 $\pm$ 0.11	0.89 $\pm$ 0.05	0.62 $\pm$ 0.05	0.55 $\pm$ 0.07	0.27 $\pm$ 0.02	0.16 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.00
Liver	0.97 $\pm$ 0.11	4.62 $\pm$ 0.04	2.12 $\pm$ 0.10	1.15 $\pm$ 0.08	0.77 $\pm$ 0.05	0.31 $\pm$ 0.05	0.14 $\pm$ 0.02	N.D.
Kidney	2.15 $\pm$ 0.42	19.83 $\pm$ 5.87	6.83 $\pm$ 1.52	2.72 $\pm$ 0.47	1.79 $\pm$ 0.10	0.84 $\pm$ 0.03	0.44 $\pm$ 0.09	0.11 $\pm$ 0.02
Spleen	0.24 $\pm$ 0.05	0.60 $\pm$ 0.06	0.37 $\pm$ 0.04	0.26 $\pm$ 0.01	0.21 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.02	N.D.
Pancreas	0.18 $\pm$ 0.03	0.86 $\pm$ 0.02	0.40 $\pm$ 0.02	0.20 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.02	N.D.	N.D.
Adrenal	0.32 $\pm$ 0.01	0.91 $\pm$ 0.09	0.52 $\pm$ 0.02	0.46 $\pm$ 0.08	0.34 $\pm$ 0.07	N.D.	N.D.	N.D.
Fat	N.D.	0.18 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.02	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Brown fat	0.44 $\pm$ 0.09	0.93 $\pm$ 0.06	0.56 $\pm$ 0.09	0.60 $\pm$ 0.05	0.36 $\pm$ 0.06	0.20 $\pm$ 0.04	0.10 $\pm$ 0.02	N.D.
Skeletal muscle	0.11 $\pm$ 0.01	0.36 $\pm$ 0.01	0.26 $\pm$ 0.13	0.15 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.02	N.D.	N.D.	N.D.
Skin	0.44 $\pm$ 0.05	1.95 $\pm$ 0.19	0.99 $\pm$ 0.08	0.48 $\pm$ 0.02	0.38 $\pm$ 0.05	0.23 $\pm$ 0.05	0.18 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.02
Bone marrow	N.D.	0.60 $\pm$ 0.03	0.32 $\pm$ 0.03	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Testis	0.16 $\pm$ 0.03	0.60 $\pm$ 0.02	0.28 $\pm$ 0.01	0.17 $\pm$ 0.01	0.14 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01	N.D.	N.D.
Epididymis	0.19 $\pm$ 0.03	0.90 $\pm$ 0.20	0.40 $\pm$ 0.04	0.20 $\pm$ 0.01	0.16 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	N.D.
Prostate	0.15 $\pm$ 0.01	0.92 $\pm$ 0.73	0.27 $\pm$ 0.05	0.16 $\pm$ 0.02	0.14 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	N.D.	N.D.
Stomach	0.62 $\pm$ 0.14	6.02 $\pm$ 2.29	8.90 $\pm$ 1.35	0.37 $\pm$ 0.09	0.44 $\pm$ 0.22	0.17 $\pm$ 0.09	0.08 $\pm$ 0.02	N.D.
Small intestine	0.26 $\pm$ 0.04	9.36 $\pm$ 5.65	3.78 $\pm$ 1.07	0.22 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.05	0.07 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.01	N.D.
Cecum	2.08 $\pm$ 0.23	3.65 $\pm$ 0.86	3.70 $\pm$ 1.96	4.88 $\pm$ 1.13	1.10 $\pm$ 0.38	0.07 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	N.D.
Large intestine	3.33 $\pm$ 1.08	6.93 $\pm$ 6.00	1.76 $\pm$ 0.21	4.17 $\pm$ 1.66	1.15 $\pm$ 0.54	0.08 $\pm$ 0.03	N.D.	N.D.

Each value represents the mean  $\pm$  S.D. for three rats.

N.D. : Not detected.

に減少した。

6.  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を反復経口投与期間中および投与後の尿糞中放射能排泄率

雄性ラットに  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を反復経口投与期間中、および投与後の尿、糞中放射能排泄率を Table 4 に示す。投与期間中放射能は尿、糞中に、毎日ほぼ一定の割合で排泄された。投与終了後 120 時間までの排泄は、累積投与量に対して尿に 29.3%、糞に 69.1%、合計 98.4% と投与量のはほぼ全量が排泄され、反復投与による排泄の遅延および体内への蓄積傾向は認められなかった。この時点の体内放射能残存率は累積投与量に対して 0.1% であった。

7.  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を妊娠ラットに経口投与後の全身 ARG

妊娠 19 日目のラットに  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を経口投与後の ARG を Fig. 5 に示す。投与後 1 時間における主要臓器、組織の放射能強度は、非妊娠ラットと同様に腎が最も強く、ついで動脈、肝、皮膚、子宮、肺、卵巣などの順であった。卵黄嚢には血液より強い放射能が認められたが、胎盤、乳腺の放射能は血液より弱かった。胎児では膀胱内尿に母体血液より弱い放射能が認められたが、他の組織の放射能は痕跡程度であった。これらの放射能は時間経過とともに減弱し、

投与後 48 時間には母体では卵黄嚢、胎膜に、胎児では膀胱内尿、腸内容物に放射能がみられるのみであった。

8.  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を妊娠ラットに経口投与後の組織内放射能濃度

妊娠 19 日目のラットに  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を経口投与後の組織内放射能濃度を Table 5 に示す。母体組織および胎盤は、いずれも 1 時間に最高濃度を示した。羊水および胎児各組織は、投与後 4 時間から 24 時間に最高濃度を示した。投与後 1 時間の母体血漿中濃度 (平均  $6.85 \mu\text{g equiv./g}$ ) および主要臓器中濃度は、非妊娠ラットの約 2 倍であったが、組織濃度の血漿濃度に対する比率は非妊娠ラットと同じであった。この時間における胎児組織はいずれも母体血漿濃度の 3% 以下であり、羊水は定量限界以下の濃度であった。投与後 4 および 8 時間には、母体組織中濃度は 1 時間値のほぼ 1/10 に減少したが、胎児組織中濃度は 1 時間値より高濃度となり、母体血漿中濃度 ( $0.55\sim 0.60 \mu\text{g equiv./g}$ ) の 15~64% を示した。母体および胎児組織ともに、48 時間にはいずれも低濃度に減少した。

9.  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を哺育ラットに経口投与後の乳汁中放射能濃度

Table 4. Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces during and after repeated oral administration of  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  to male rats twice a day, 15 doses (dose : 20 mg/kg as S-1006)

Administration		Excretion of radioactivity (% of cumulative dose)		
during (day)	after (h)	Urine	Feces	Total
1		28.7 ± 2.8	40.4 ± 3.0	69.1 ± 1.1
2		28.4 ± 2.0	50.0 ± 5.6	78.4 ± 3.8
3		28.0 ± 1.2	58.6 ± 3.6	86.6 ± 3.1
4		28.1 ± 0.7	62.3 ± 2.8	90.4 ± 2.1
5		28.9 ± 0.7	63.5 ± 2.3	92.4 ± 1.7
6		28.5 ± 1.2	64.7 ± 2.7	93.1 ± 1.6
7		28.9 ± 1.3	64.7 ± 2.7	93.6 ± 1.7
8	24	29.1 ± 1.3	67.2 ± 1.8	96.3 ± 0.6
	48	29.3 ± 1.3	68.7 ± 2.1	97.9 ± 0.8
	72	29.3 ± 1.3	69.0 ± 2.2	98.3 ± 0.9
	96	29.3 ± 1.3	69.1 ± 2.2	98.4 ± 1.0
	120	29.3 ± 1.3	69.1 ± 2.2	98.4 ± 0.9
Carcass (120 h after the final dose)				0.1 ± 0.0

Rats were given 15 doses at 12-h intervals.

All samples were collected at 24-h intervals during repeated administration and after the final dose.

Each value represents the mean ± S.D. for three rats.



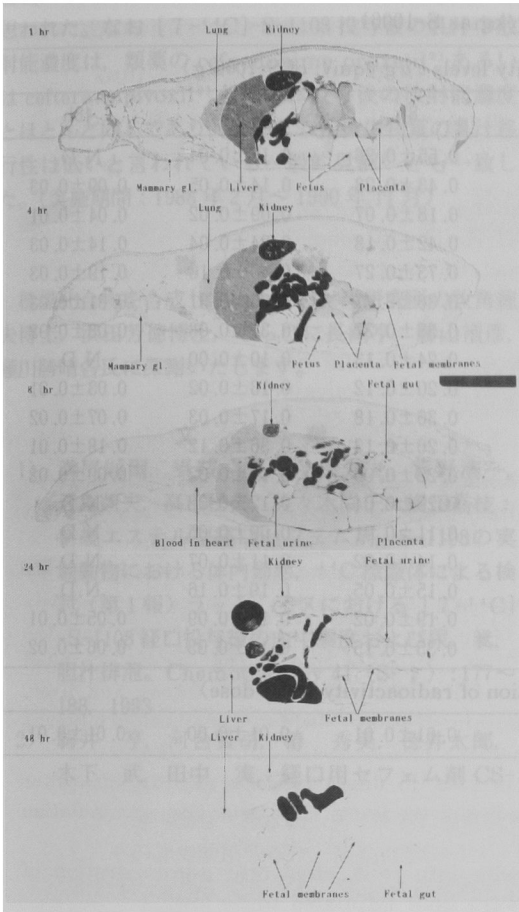


Fig. 5. Whole-body autoradiograms of pregnant rats after a single oral dose of  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  (dose: 20mg/kg as S-1006)

分娩後 11 日目のラットに  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を経口投与後の乳汁と血漿中の放射能濃度を Table 6 に示す。投与後 1 時間では、乳汁中放射能濃度 (平均  $0.31 \mu\text{g equiv./g}$ ) は、血漿中放射能濃度 (平均  $3.57 \mu\text{g equiv./g}$ ) の約  $1/10$  であった。乳汁中濃度は投与後 1 時間から 8 時間まではほぼ一定濃度を保ったが、24 時間および 48 時には定量限界以下となった。

### III. 考 察

雄性ラットに  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  を単回経口投与後の組織分布では、腎臓の濃度が顕著に高く、ついで肝

臓の濃度が高かったが、他の組織は血漿より低かった。盲腸、大腸組織を除くと、いずれの組織の放射能も 24 時間後にはきわめて低濃度に減少し、S-1108 は吸収後 S-1006 として体内に分布したのち、速やかに消失することを示していた。雌性ラットの場合も、組織分布は雄性ラットとほぼ等しく、雌雄差はないものと思われた。

組織分布について類薬と比較すると、組織中放射能濃度の対血漿濃度比は、S-1108 のほうが類薬の cefpodoxime proxetil<sup>2)</sup> や ceftoram pivoxil<sup>3)</sup> より高い値を示した。これは、活性体である S-1006 の血清蛋白結合率が、いずれの動物およびヒトにおいても低いことに基因していると考えられる。ラットにおける S-1006 の蛋白結合率は、 $37^\circ\text{C}$  *in vitro* では約 30% である<sup>1)</sup>。これは cefpodoxime の結合率、57.8%<sup>2)</sup> や ceftoram の結合率、96.1%<sup>4)</sup> より低く、S-1006 が良好な組織移行性を示す要因と考えられる。S-1108 では、ヒトの蛋白結合率も約 50%<sup>1)</sup> と比較的低い値であるので、組織内での有効な治療濃度の維持が期待できる。

ラットに 1 日 2 回、連続 15 回の反復投与を行ったときの体内動態に対する影響について検討した結果、血液中放射能濃度は、投与を重ねるにしたがって上昇する傾向を示したが、血漿中放射能濃度は投与期間を通してほぼ一定のパターンを保ち、反復投与による変化はみられなかった。尿、糞への毎日の排泄率も投与期間中一定であり、組織分布に関しても、組織内放射能濃度および全身 ARG 所見のいずれにおいても、単回投与と変わりはなく S-1006 の蓄積性は認められなかった。

妊娠ラットに投与後の、母ラットの組織中放射能濃度は、8 時間までいずれも非妊娠ラットの約 2 倍高い値を示した。しかし、それらの血漿濃度に対する比率は、非妊娠ラットの比率と大差なく、同様の分布パターンを示すものと思われた。なお、妊娠ラットの組織濃度が非妊娠ラットより高い値を示した一原因としては、妊娠ラットでは胎児やその他の受胎産物を含む体重をもとにした投与量が、それらの組織への移行率が小さいため、母体に対しては所定の投与量より過量となったことが考えられた。胎児中放射能濃度は、母ラットの血漿中最高放射能濃度の約  $1/30$  であり、ARG 所見でも胎児組織中の放射能濃度は母ラットの濃度に比べて非常に低いことから、S-1006 の胎児移行性は低いと考えられた。

乳汁中放射能濃度は、投与後初期は母ラット血漿中

Table 5. Tissue radioactivity levels after a single oral dose of  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  to pregnant rats (dose : 20mg/kg as S-1006)

Tissue	Radioactivity levels ( $\mu\text{g equiv. of S-1006/g}$ )				
	1h	4h	8h	24h	48h
Plasma	6.85 $\pm$ 3.39	0.60 $\pm$ 0.19	0.55 $\pm$ 0.36	0.15 $\pm$ 0.04	N.D.
Blood	4.25 $\pm$ 2.31	0.47 $\pm$ 0.13	0.43 $\pm$ 0.23	0.14 $\pm$ 0.05	0.09 $\pm$ 0.03
Heart	1.07 $\pm$ 0.57	0.19 $\pm$ 0.03	0.18 $\pm$ 0.07	0.09 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01
Lung	2.71 $\pm$ 1.05	0.44 $\pm$ 0.06	0.42 $\pm$ 0.18	0.24 $\pm$ 0.04	0.14 $\pm$ 0.03
Liver	7.26 $\pm$ 2.61	0.87 $\pm$ 0.26	0.73 $\pm$ 0.27	0.40 $\pm$ 0.10	0.19 $\pm$ 0.03
Kidney	38.02 $\pm$ 17.25	3.07 $\pm$ 1.08	3.36 $\pm$ 2.77	1.05 $\pm$ 0.31	0.51 $\pm$ 0.03
Uterus	3.75 $\pm$ 1.34	0.78 $\pm$ 0.29	0.58 $\pm$ 0.27	0.37 $\pm$ 0.08	0.08 $\pm$ 0.02
Ovary	2.00 $\pm$ 0.83	0.26 $\pm$ 0.04	0.24 $\pm$ 0.13	0.10 $\pm$ 0.00	N.D.
Mammary gland	1.11 $\pm$ 0.57	0.18 $\pm$ 0.06	0.20 $\pm$ 0.12	0.13 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.01
Placenta	1.70 $\pm$ 0.72	0.40 $\pm$ 0.03	0.36 $\pm$ 0.18	0.17 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.02
Amniotic fluid	N.D.	0.14 $\pm$ 0.02	0.26 $\pm$ 0.13	0.36 $\pm$ 0.12	0.18 $\pm$ 0.01
Fetus	0.12 $\pm$ 0.04	0.24 $\pm$ 0.06	0.22 $\pm$ 0.05	0.14 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.02
Fetal blood	0.18 $\pm$ 0.05	0.22 $\pm$ 0.02	0.23 $\pm$ 0.04	0.12 $\pm$ 0.02	N.D.
Fetal brain	0.04 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.05	N.D.
Fetal heart	0.08 $\pm$ 0.02	0.14 $\pm$ 0.02	0.14 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.07	N.D.
Fetal lung	0.09 $\pm$ 0.02	0.14 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.05	0.19 $\pm$ 0.16	N.D.
Fetal liver	0.08 $\pm$ 0.02	0.16 $\pm$ 0.04	0.19 $\pm$ 0.02	0.16 $\pm$ 0.09	0.05 $\pm$ 0.01
Fetal kidney	0.17 $\pm$ 0.04	0.30 $\pm$ 0.06	0.35 $\pm$ 0.15	0.15 $\pm$ 0.03	0.06 $\pm$ 0.02
	Distribution of radioactivity (% of dose)				
Fetus	0.00 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.01

Each value represents the mean  $\pm$  S.D. for three rats.

N.D. : Not detected.

Table 6. Milk and plasma radioactivity levels after a single oral dose of  $[7-^{14}\text{C}]\text{-S-1108}$  to lactating rats (dose: 20 mg/kg as S-1006)

Time (h)	Radioactivity levels ( $\mu\text{g equiv. of S-1006/g}$ milk or plasma)	
	Milk	Plasma
1	0.31 $\pm$ 0.23 (0.09)	3.57 $\pm$ 0.94
4	0.31 $\pm$ 0.04 (0.48)	0.64 $\pm$ 0.35
8	0.26 $\pm$ 0.05 (0.93)	0.28 $\pm$ 0.04
24	N.D.	0.13 $\pm$ 0.07
48	N.D.	N.D.

Each value represents the mean  $\pm$  S.D. for three rats.

Values in parentheses represent ratios to plasma levels.

N.D. : Not detected,  $< 0.20$  for milk and  $< 0.07$  for plasma.

濃度の 1/10 以下であることより乳汁移行性も低いと思われた。なお [7-<sup>14</sup>C]-S-1108 投与後の乳汁中放射能濃度は、類薬の cefpodoxime proxetil<sup>5)</sup> あるいは ceftoram pivoxil<sup>3)</sup> 各標識体投与後の放射能濃度とほとんど同じであり、セフェム系抗生物質の乳汁移行性は低いと言われている一般的見解<sup>6)</sup> と一致した。(実施期間: 1988 年 2 月~1990 年 11 月)

### 謝 辞

標識化合物を合成していただいた当研究所の牧角徳夫博士, 浜田芳徳博士, ならびに長崎亨, 勝山禎彦, 瀬川勝晴各氏に深謝いたします。

### 文 献

- 1) 溝尻頭爾, 乗鞍 良, 吉森丈夫, 菅野浩一, 江角凱夫, 高市松夫, 佐々木尚子, 横田喬枝: 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, <sup>14</sup>C 標識体による検討 (第 1 報) ラット, イヌにおける [7-<sup>14</sup>C]-S-1108 経口投与後の血中濃度および尿, 糞, 胆汁排泄。Chemotherapy 41 (S-1): 177~188, 1993
- 2) 駒井 亨, 河合賢司, 椿 秀美, 徳井太郎, 木下 武, 田中 実: 経口用セフェム剤 CS-807 の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 36 (S-1): 229~240, 1988
- 3) 才川 勇, 前田豊男, 中島良文, 酒井広志, 早川大善, 小野田誠, 松谷博子: <sup>14</sup>C 標識 Pivaloyloxymethyl (+)-(6*R*, 7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2*H*-tetrazol-2-yl) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate (<sup>14</sup>C-T-2588) のラット及びマウスにおける吸収, 分布及び排泄。Jpn. J. Antibiot. 39 (4): 979~990, 1986
- 4) 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用セフェム剤, T-2588 の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 34 (S-2): 122~133, 1986
- 5) 江角凱夫, 鷺野 亨, 堀 勝行, 渡辺勇夫, 横島徹熾, 駒井 亨, 田中 実: CS-807 のラットにおける体内動態 — 蓄積性, 胎盤通過性および乳汁移行について —。Chemotherapy 36 (S-1): 241~251, 1988
- 6) 菅原和信, 豊口禎子: セフェム系。薬剤の母乳への移行, p. 231~238, 南山堂, 東京, 1984

Disposition of S-1108, a new oral cefem antibiotic, in experimental animals (2) tissue distribution, fetal transfer and excretion into milk after oral administration of [7-<sup>14</sup>C]-S-1108 to rats

Kenji Mizojiri, Hideo Tanaka, Ryo Norikura,  
Takeo Yoshimori and Koichi Sugeno  
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.  
3-1-1, Futaba-cho, Toyonaka, Osaka 561, Japan

Yoshio Esumi, Matsuo Takaichi, Naoko Sasaki and Shinya Hanawa  
Tokai Research Laboratories, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.

Tissue distribution of radioactivity in male, female and pregnant rats, and its levels in the milk of lactating rats were investigated after single or repeated oral administration of <sup>14</sup>C-labeled S-1108, [7-<sup>14</sup>C]-S-1108, to rats.

Tissue concentration in non-fasted rats after a dose of 20 mg/kg was investigated by radioactivity determination and whole-body autoradiographic methods. Maximum radioactivity was obtained 1 h after administration in most of tissues. Excluding the intestinal tract the highest levels were in the kidney followed by the liver. All other tissues and organs exhibited lower levels than in plasma. Radioactivity in these tissues, including the kidney and liver, diminished to very low levels 24 or 48 h after administration. Similar distribution patterns were obtained in both males and females.

Repeated administration of [7-<sup>14</sup>C]-S-1108 to rats 15 doses twice a day did not alter urinary or fecal excretion, plasma or tissue radioactivity levels. Nor was any accumulation in tissue observed by whole-body autoradiography.

Placental transfer and secretion of radioactivity into milk after oral administration of [7-<sup>14</sup>C]-S-1108 to pregnant or lactating rats were both estimated to be low.