

[¹⁴C]SY5555のラットにおける体内動態

— 反復投与試験，胎児および乳汁移行性 —

諸住なおみ・小森谷和美・金井 靖・米本 儀之

杉田 修・大沼 規男

サントリー株式会社医薬センター*

菊 地 康 博

山之内製薬株式会社第四創薬研究所

SY5555 および[¹⁴C]SY5555 をラットに反復経口または静脈内投与した際の体内動態，胎児および乳汁への移行性ならびに薬物代謝酵素系に対する影響について検討した。

1. SY5555 を1日1回，14回反復経口投与 (57.1mg/kg) または静脈内投与 (11.4mg/kg) しても，[¹⁴C]SY5555 の吸収，分布，排泄および代謝はほとんど変化しなかった。

2. [¹⁴C]SY5555 を1日1回，14回反復経口投与 (57.1mg/kg) しても放射能の蓄積および残留はほとんど認められなかった。

3. 妊娠18日目のラットに[¹⁴C]SY5555 を静脈内投与 (20.0mg/kg) した時の胎児内放射能濃度は痕跡量 (0.2μg eq./g) で，放射能の移行はわずかであった。

4. 授乳中ラットに[¹⁴C]SY5555 を静脈内投与 (11.4mg/kg) した時の乳汁中放射能濃度は，投与後0.5時間に最高濃度 (1.31μg eq./ml) に達し，血漿中濃度の6.0%であった。

5. ラットにSY5555 を1日1回，14回反復静脈内投与 (11.4および114mg/kg) しても，肝のチトクローム P-450 比含量ならびに薬物代謝活性は影響を受けず，SY5555 には薬物代謝酵素誘導能は認められなかった。

Key words : [¹⁴C]SY5555, 体内動態, ラット

SY5555 はサントリー株式会社および山之内製薬株式会社で開発された経口投与可能な新規ペネム系β-ラクタム薬である。本薬はβ-ラクタマーゼに対して安定であり，ブドウ球菌を含むグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範囲の抗菌スペクトルを有している。

前報¹⁾で著者らは¹⁴Cで標識したSY5555 (以後，[¹⁴C]SY5555 と記す)をラットおよびイヌに単回投与した際の体内動態について報告した。今回，SY5555および[¹⁴C]SY5555 をラットに反復経口ないしは静脈内投与した際の体内動態，組織蓄積性および残留性，胎児および乳汁移行性ならびに酵素誘導能について検討したのでその結果を報告する。

I. 実験材料および方法

1. 標識化合物および試薬

標識化合物としてSY5555の2および10位の炭素を¹⁴Cで標識し，比放射能は0.91および1.75MBq/mg，放射化学的純度95%以上の[¹⁴C]SY5555 (第一化学薬品(株)および根本特殊化学(株)にて合成)を使用

した。代謝物(M-1, M-2)の標品はSY5555をアルカリ加水分解した後に単離・精製して得た。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)用試薬およびその他の試薬は市販の特級品を用いた。

[¹⁴C]SY5555, M-1 および M-2 の構造式を Fig. 1 に示した。

2. 実験動物

実験動物として以下のSD系ラット(日本チャールスリバー(株))を用いた。

雄ラット：生後6～8週齢，体重127～330g

妊娠ラット：妊娠18日目，体重248～270g

授乳中ラット：分娩後11～12日目，体重270～310g

3. 反復投与試験

1) 反復投与後の体内動態

非標識のSY5555を生理食塩水に溶解し，1日1回，6あるいは13回経口(57.1mg (200μmole)/2 ml/kg)または尾静脈内(11.4mg (40μmole)/1 ml/kg)投与した。最終投与日(1, 7および14回目)には，[¹⁴C]

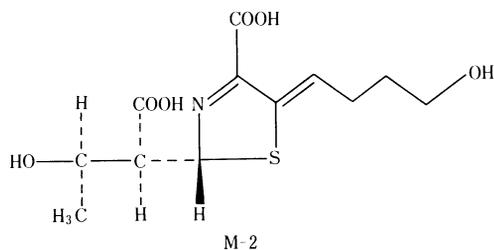
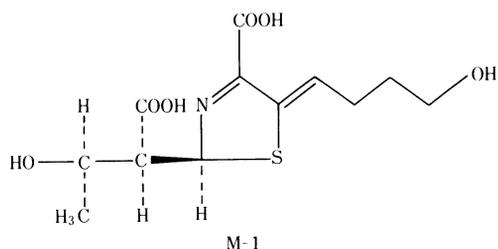
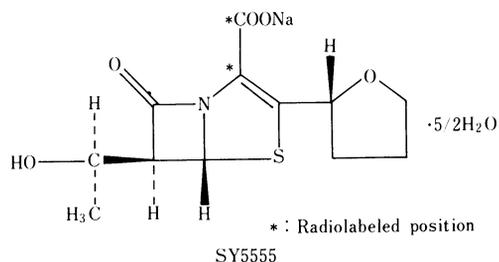


Fig. 1. Chemical structure of [^{14}C]SY5555 and its metabolites (M-1, M-2)

SY5555 を経口 (57.1mg/1.78MBq/2 ml/kg) または静脈内 (11.4mg/3.70MBq/1 ml/kg) 投与した。なお、非標識 SY5555 の投与は飽食条件で行い、 ^{14}C SY5555 の投与は前日夕方より絶食した条件で行った。

a) 血漿中濃度推移

ラットをエーテル麻酔後、大腿動脈内にポリエチレン製チューブ (PE-50, Clay Adams) を挿入し、本チューブより血液を経時的に採取した。血液は遠心 (7,000G×5分, 4℃) して血漿を分離し、血漿中の放射能濃度を測定するとともに、SY5555 および代謝物濃度を HPLC により測定した。

b) 組織内濃度推移

投与後 0.5, 2 および 8 時間に腹部大動脈から採血致死させたのちに組織を摘出し、生理食塩水にて洗浄後、

放射能測定用の試料とした。

c) 尿中排泄

ラットのペニスにチューブを装着した後にホルマリンに保定し、投与後 6 時間までの尿を採取した。尿中の放射能濃度を測定するとともに、SY5555 および代謝物濃度を HPLC により測定した。

2) 反復投与による組織蓄積性および残留性

^{14}C SY5555 を 1 日 1 回, 1, 7 および 14 回反復経口 (57.1mg/0.76MBq/2 ml/kg) 投与した。投与はいずれも飽食下に行った。

a) 組織内濃度

^{14}C SY5555 投与後 8 時間目に組織を摘出し放射能濃度を測定した。全身オートラジオグラムは 1, 7 回反復投与後 8 時間ならびに 14 回反復投与後 8, 48 および 168 時間にラットを犠牲して作製した。

b) 尿・糞中排泄

^{14}C SY5555 を反復経口投与し、投与期間中および 14 回投与後 168 時間までの尿・糞を代謝ケージを用いて分別採取し、尿・糞中の放射能を測定した。

4. 胎児および乳汁移行試験

1) 胎児移行試験

^{14}C SY5555 20.0mg/3.85MBq/ml/kg を妊娠 18 日目のラットに尾静脈内投与し、投与後 5 分, 30 分, 4 時間および 12 時間目にラットを犠牲し、全身オートラジオグラムを作製した。

2) 乳汁移行試験

^{14}C SY5555 11.4mg/4.22MBq/ml/kg を分娩後 11~12 日目の授乳中ラットに尾静脈から投与し、投与後 0.5, 1, 2, 4, 24 時間目に乳汁および尾静脈より血液を採取した。なお、乳汁採取前にオキシトシン (和光純薬工業 (株)) 0.5U/kg を腹腔内投与した。

5. 酵素誘導

ラットを 5 群に分け、I 群には生理食塩水を、II, III 群には SY5555 11.4 または 114mg/kg を 1 日 1 回, 14 回反復静脈内投与した。陽性対照群である IV および V 群にはそれぞれフェノバルビタール 100mg/kg, β -ナフトフラボン 40mg/kg を 1 日 1 回, 3 回腹腔内投与した。最終投与後約 24 時間にラットを放血致死させた後に肝を摘出し、組織重量を測定した。肝は水冷した生理食塩水にて灌流脱血し、2 倍量の 60mM リン酸緩衝液 (pH7.4) を加えてホモゲネートを調製した。次に、9,000G で 20 分間遠心分離し、さらにその上清を 105,000G で 60 分間遠心分離し、マイクロゾーム画分を得た。マイクロゾーム画分中のチトクローム P-450²⁾ およびチトクローム b5³⁾ 比含量ならびに薬物代謝活性としてアミノピリン N-脱メチル化活性⁴⁾ およびアニリン

p-位水酸化活性⁹⁾を測定した。

なお、蛋白濃度は蛋白定量用キット (Coomassie, Pierce) を用いて測定し、牛血清アルブミンを用いて検量線を作製した。

6. 全身オートラジオグラフィ

全身オートラジオグラムは Ullberg の方法⁹⁾に準じて行った。ラットをクロロホルムまたはエーテル麻酔により致死させ、5%カルボキシメチルセルロースペーストを全身に塗布した後、ドライアイス-ヘキサンに浸して凍結固定した。固定したラットは-20℃においてクライオミクローム (PMV 450MP, LKB) により厚さ50 μ mの全身切片を作製した。全身切片は凍結乾燥後、X-線フィルム (IX-150, 富士フィルム(株)) と4℃で4週間密着し、全身オートラジオグラムを得た。胎児移行試験においてはオートラジオグラムの黒化度を画像解析装置 (IBAS[®], Carl Zeiss) を用いて定量し、組織の放射能濃度を求めた。

7. 測定法

1) 血漿中 SY5555 および代謝物濃度

試料中の SY5555 および代謝物濃度は HPLC で測定した。試料は採取当日に測定する場合は4℃に保存し、それ以外は測定に供するまで-80℃に凍結保存した。

血漿は等量のアセトニトリルを加えて攪拌後遠心して除蛋白し、遠心上清を10mM酢酸アンモニウムにて5倍希釈して HPLC 用試料とした。尿は10mM酢酸アンモニウムにて適宜希釈して HPLC に注入した。分析用カラムには KASEISORB ODS-300-5 (5 μ m, 4.6 \times 150mm, 東京化成工業(株)) を、移動相には1mM 臭化テトラブチルアンモニウムを含む10mM酢酸アンモニウム/アセトニトリル(95/5 \rightarrow 45/55, 20分間)を用いた。検出波長を306nmに、流速を1.0ml/minに設定し、注入量を200 μ lとした。

2) 放射能濃度

血漿、尿および Protosol (Du Pont NEN Research Products) で溶解した乳汁にシンチレーター (クリアゾル I, ナカライテスク) を加えて放射能を測定した。糞は水を加えてホモゲネートしたものを、組織は秤量後 Combust-cone (Packard) に移した後に乾燥し、試料燃焼装置 (sample-oxidizer B306, Packard) にて処理して放射能を測定した。各試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター (Tricarb 2200CA, Packard) で計測した。なお、放射能濃度はすべて SY5555 力価に換算して表示した。

8. 薬動学的解析

経口投与後の薬動学的パラメータのうち Cmax

および最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) には実測値を採用し、T_{1/2,app} は消失相の最後の数点を用いて最小2乗法により算出した。AUC は台形法で算出した。静脈内投与後の血漿中濃度-時間曲線は Yamaoka et al.⁷⁾ の MULTI を用いて 2-コンパートメントモデルにより解析した。

II. 試験結果

1. 反復投与後の体内動態

1) 血漿中濃度推移

非標識の SY5555 を反復経口投与 (57.1mg/kg) または静脈内投与 (11.4mg/kg) した後に [¹⁴C]SY5555 を投与し、血漿中 SY5555, M-1, M-2 および放射能濃度を測定した。その成績を Fig. 2 に、SY5555 の薬動学的パラメータを Table 1 に示した。

1, 7 および14回反復経口投与した際の血漿中 SY5555 濃度は、いずれの場合にもほぼ同様に推移し、1回投与後の Cmax は 4.41 μ g/ml, Tmax は 0.37 時間、T_{1/2,app} は 0.36 時間であり、これら薬動学的パラメータは反復投与により変化しなかった。静脈内投与においても血漿中 SY5555 濃度推移に反復投与の影響は認められず、1, 7 および14回投与後の T_{1/2 β} はそれぞれ、0.268, 0.190, 0.181 時間であり、投与回数によらずほぼ一定の値を示した。

血漿中の M-1, M-2 および放射能濃度推移についても、経口および静脈内投与ともに、1, 7 および14回投与の間で顕著な差は認められなかった。

2) 組織内濃度推移

非標識の SY5555 を反復経口投与 (57.1mg/kg) した後に [¹⁴C]SY5555 を経口投与し、血液、血漿、腎、肝、脳、肺、心、筋および臓内放射能濃度を測定した。その成績を Fig. 3 に示した。

投与後 0.5, 2 および 8 時間の組織内濃度には、いずれの組織においても 1, 7 および14回投与の間で著しい差は観察されなかった。

3) 尿中排泄

非標識の SY5555 を反復静脈内投与 (11.4mg/kg) した後に [¹⁴C]SY5555 を静脈内投与したときの、6 時間までの尿中 SY5555, M-1, M-2 および放射能排泄率を Table 2 に示した。

1, 7 および14回投与後の SY5555 の排泄率は (0~6 時間) それぞれ 55.5%, 57.4%, 52.8% であり、投与回数によらずほぼ一定の値を示した。M-1, M-2 および放射能の尿中排泄率においても 1, 7 および14回投与の間でほとんど差は認められなかった。

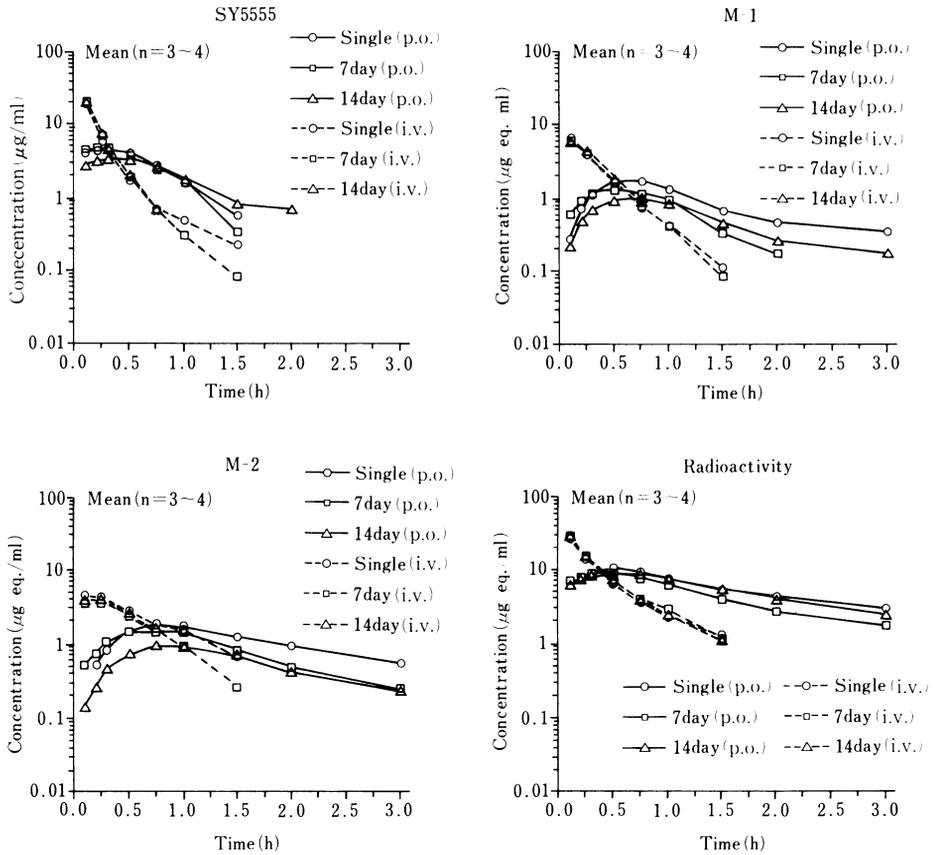


Fig. 2. Plasma concentration of SY5555, M-1, M-2 and radioactivity after oral (57.1mg/kg) or intravenous (11.4mg/kg) administration of [¹⁴C]SY5555 following multiple oral or intravenous administration of SY5555 for 0, 6 and 13days to male rats

Table 1. Pharmacokinetic parameters SY5555 after oral (57.1 mg/kg) or intravenous (11.4 mg/kg) administration of [¹⁴C] SY5555 following multiple oral or intravenous administration of SY5555 once a day for 0, 6 and 13 day to male rats

Times	Oral administration			Intravenous administration			
	Cmax (μg/ml)	Tmax (h)	T _{1/2, β} (h)	AUC (μg·h/ml)	T _{1/2, β} (h)	AUC (μg·h/ml)	Cl _{tot} (ml/min/kg)
Single	4.41±1.01	0.37±0.23	0.36±0.21	4.12±0.19	0.268±0.051	6.06±0.84	32.6±4.8
7	5.00±1.41	0.28±0.17	0.27±0.06	3.91±1.26	0.190±0.046	6.43±1.29	31.2±6.7
14	3.65±0.65	0.45±0.26	0.47±0.34	4.27±1.32	0.181±0.017	6.47±0.48	30.2±2.1

2. 反復投与後の組織蓄積性および残留性

1) 組織内濃度

ラットに[¹⁴C]SY5555を反復経口投与(57.1mg/kg)し、1, 7および14回投与後8時間の主要組織を含む全31組織の放射能濃度をTable 3に示した。

組織内放射能濃度は7回投与でほぼ定常状態に達し、7および14回反復投与後の組織内濃度は腎が8.46μg eq./g、肝が4.82μg eq./g、ハーダー氏腺、膀胱、および白色脂肪が3.16~3.81μg eq./g、腸間膜リンパ節、褐色脂肪および副腎が2.38~2.76μg eq./gであり、そ

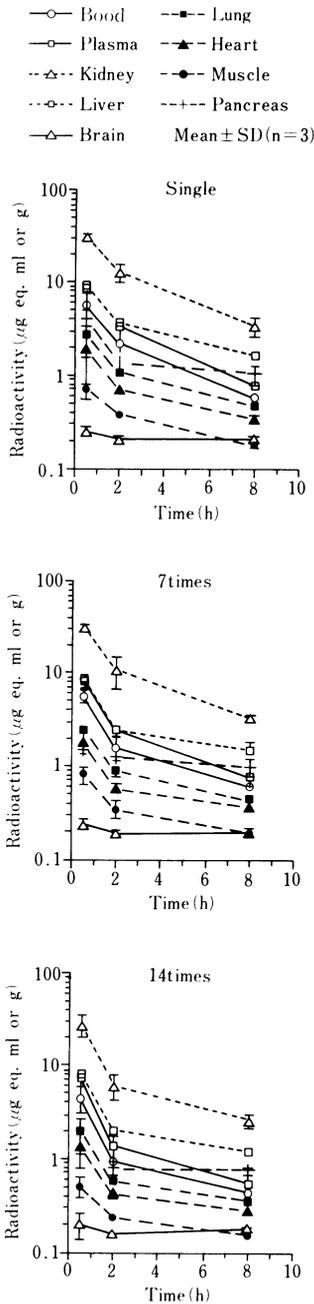


Fig. 3. Tissue concentration of radioactivity after oral 57.1mg/kg administration of $[^{14}\text{C}]$ SY5555 following multiple oral administration of SY5555 for 0, 6 and 13 days to male rats

Table 2. Urinary excretion (0~6 h) of SY5555, M-1, M-2 and radioactivity after intravenous administration of $[^{14}\text{C}]$ SY5555 (11.4 mg/kg) following multiple intravenous administration of SY5555 for once a day for 0, 6 and 13 days to male rats

Times	Mean \pm SD (n=3)			
	% of dose (0~6 h)			
	SY5555	M-1	M-2	Radioactivity
Single	55.5 \pm 3.5	18.7 \pm 2.4	7.1 \pm 2.0	95.3 \pm 4.9
7	57.4 \pm 7.6	16.4 \pm 2.3	5.5 \pm 0.7	91.5 \pm 12.4
14	52.8 \pm 2.7	18.0 \pm 0.9	6.9 \pm 0.2	90.5 \pm 3.1

Table 3. Radioactivity concentration in tissues 8h after multiple oral administration of $[^{14}\text{C}]$ SY5555 (57.1 mg/kg) once a day for 14 days to male rats

	Mean \pm SD (n=3)		
	Radioactivity concentration ($\mu\text{g eq./ml or g}$)		
	Single	7 times	14 times
Blood	0.43 \pm 0.04	1.60 \pm 0.20	1.55 \pm 0.09
Plasma	0.63 \pm 0.07	1.97 \pm 0.37	1.64 \pm 0.07
Cerebrum	0.14 \pm 0.03	0.67 \pm 0.06	0.89 \pm 0.27
Pituitary gland	<8.64	<7.53	<7.09
Eye ball	0.28	0.96 \pm 0.08	1.37 \pm 0.50
Harderian gland	0.96 \pm 0.31	3.81 \pm 0.51	3.31 \pm 0.63
Mandibular gland	0.51 \pm 0.15	1.62 \pm 0.24	1.76 \pm 0.27
Sublingual gland	<1.49	1.42 \pm 0.38	1.40 \pm 0.25
Trachea	<2.62	<0.89	<1.39
Thyroid gland	<9.81	<3.95	<3.71
Thymus	0.37 \pm 0.08	1.57 \pm 0.22	1.56 \pm 0.22
Heart	0.34 \pm 0.04	1.36 \pm 0.20	1.38 \pm 0.14
Lung	0.43 \pm 0.08	1.84 \pm 0.28	1.82 \pm 0.32
Liver	1.32 \pm 0.18	4.82 \pm 1.26	3.76 \pm 0.54
Kidney	4.12 \pm 0.73	8.46 \pm 1.79	7.63 \pm 0.33
Adrenal gland	<1.74	2.25	2.38 \pm 0.84
Spleen	0.46 \pm 0.06	1.70 \pm 0.43	1.76 \pm 0.32
Pancreas	0.80 \pm 0.16	3.24 \pm 0.68	3.36 \pm 0.60
Testis	0.22 \pm 0.03	1.06 \pm 0.21	1.02 \pm 0.11
Epididymis	<0.37	1.34 \pm 0.14	1.52 \pm 0.37
Prostate	0.66	1.71 \pm 0.71	1.88 \pm 0.13
Seminal vesicle	<0.70	1.68 \pm 0.20	1.51 \pm 0.17
Skin	0.45 \pm 0.12	2.00 \pm 0.32	1.89 \pm 0.15
Skeletal muscle	0.26	0.89 \pm 0.14	0.99 \pm 0.13
White fat	<0.58	1.98 \pm 0.49	3.16 \pm 2.34
Brown fat	0.52	2.19 \pm 0.48	2.59 \pm 0.68
Mesenteric lymph node	<0.63	2.02 \pm 0.24	2.76 \pm 0.45
Stomach	2.18 \pm 0.82	10.47 \pm 12.52	3.49 \pm 1.38
Jejunum	0.99 \pm 0.10	4.00 \pm 3.53	2.05 \pm 0.55
Colon	7.87 \pm 5.52	12.68 \pm 4.41	17.63 \pm 8.85
Bladder	<1.02	2.92 \pm 1.98	4.38 \pm 5.00

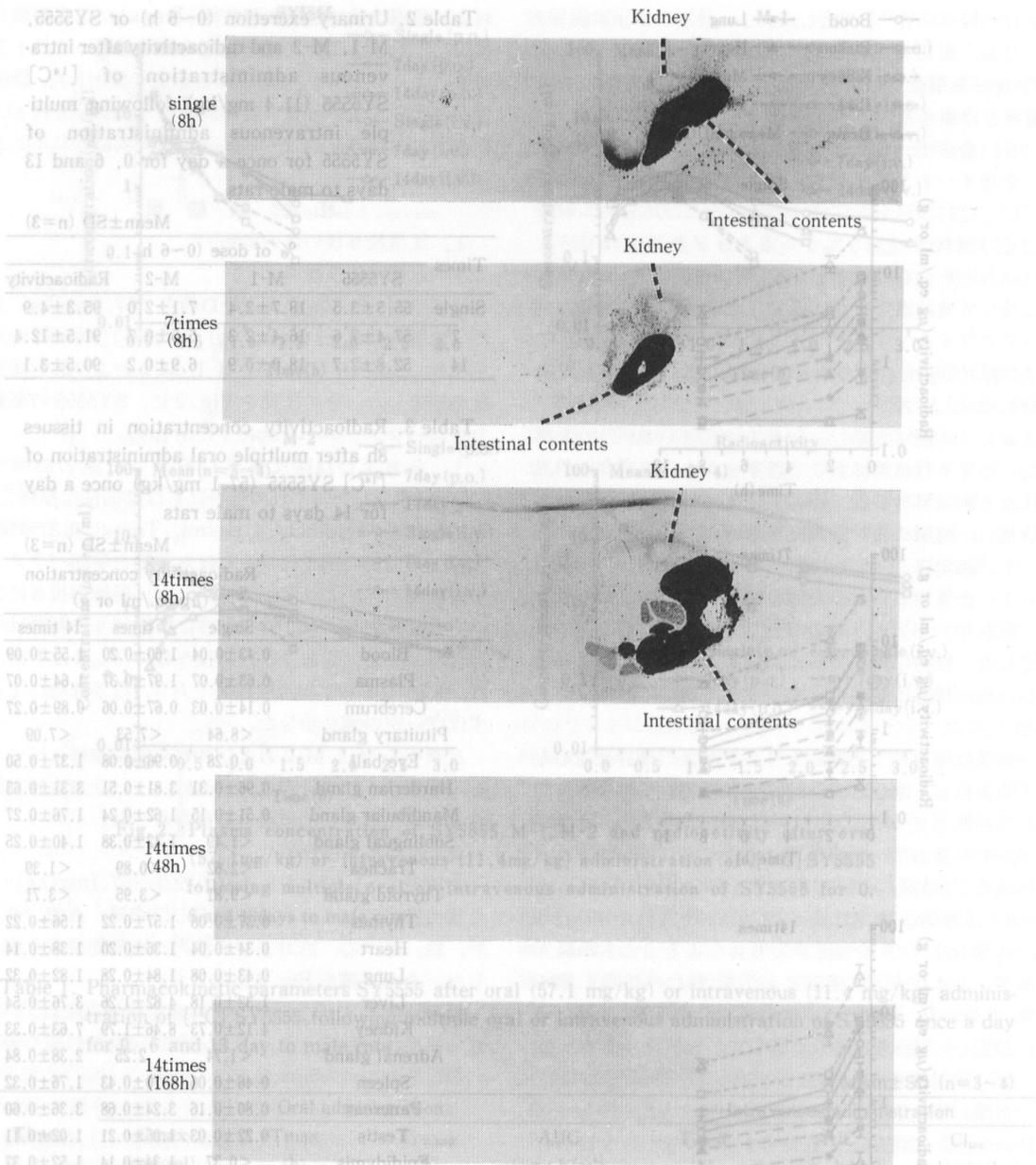


Fig. 4. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after multiple oral administration of [¹⁴C] SY5555 (57.1mg/kg) for 1, 7 14 days to male rats

他の組織は2.00μg eq./g以下であった。脳下垂体、気管および甲状腺はいずれの投与回数においても検出限界以下であった。
 ラットに¹⁴C SY5555を反復投与した際の全身オートラジオグラムをFig.4に示した。1, 7および14回反復投与後8時間の全身オートラジオグラムでは

消化管内に高濃度の放射能が、腎臓および肝臓に低濃度の放射能が観察された。14回投与後48時間では消化管内および腎に痕跡量の放射能が認められたが、168時間では全ての組織において放射能は検出されなかった。色脂肪が3.16~3.81μg eq./g、腸間膜リンパ節、褐色脂肪および副腎が2.38~2.76μg eq./gであり、そ

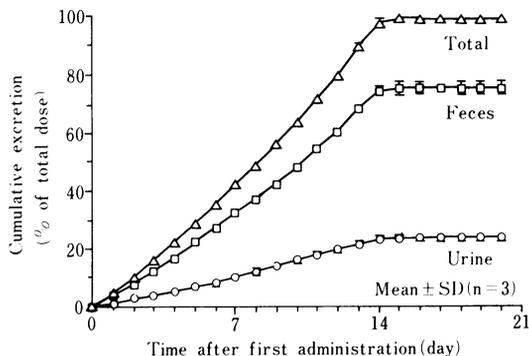


Fig. 5. Cumulative excretions of radioactivity in urine and feces during and after multiple oral administration of [¹⁴C]SY5555 (57.1 mg/kg) for 14 days to male rats

2) 尿・糞中排泄率

[¹⁴C]SY5555 を14回反復投与した際の、投与期間中および休薬期間中の尿・糞への放射能の排泄率を Fig. 5 に示した。

7日間の休薬期間を含めて尿中には総投与量の23.4%、糞中には75.5%がそれぞれ排泄され、尿・糞中にあわせて98.9%が回収された。また、尿・糞への排泄比率は投与期間中一定であった。

3. 胎児および乳汁移行試験

1) 胎児移行性

妊娠18日目のラットに [¹⁴C]SY5555 を静脈内投与 (20.0mg/kg) した際の全身オートラジオグラムを Fig. 6 に、また母動物および胎児組織の黒化度を定量した成績を Table 4 に示した。

母動物の放射能分布は、非妊娠ラット²⁾とほぼ同様な分布パターンを示し、投与後5分では腎に高い放射能が、ついで肝、血液および肺に中程度の放射能が観察されたが、投与後4および12時間では消化管内容物および腎皮質部を除きほとんどの組織で放射能は痕跡量まで低下した。胎盤、羊膜には母動物の血液とほぼ同等の放射能濃度が認められ、羊膜からの消失は母動物血液に比べて緩やかであった。

一方、胎児内の放射能は全身に一樣に分布し、投与後30分、4時間に痕跡量 (0.2 μ g eq./g) が検出され、母動物血液のそれぞれ1/50、1/2であった。これら胎児内の放射能は投与後12時間には検出限界以下に低下した。

2) 乳汁移行性

分娩後11~12日目の授乳中ラットに [¹⁴C]SY5555 を静脈内投与 (11.4mg/kg) した際の乳汁および血漿

中放射能濃度を Fig. 7 に示した。

乳汁中放射能濃度は投与後0.5時間に最高濃度1.31 μ g eq./mlに達し、その後、半減期8.9時間で消失した。血漿中濃度は投与後0.5、1.0、2.0時間にそれぞれ21.69、5.12、1.87 μ g eq./mlを示し、乳汁/血漿中放射能濃度比率は6.0、17.4、40.6%であった。投与後4時間目以降の乳汁中濃度は血漿とほぼ同じ濃度で推移した。

4. 酵素誘導

ラットに SY5555 を1日1回、14回反復静脈内投与 (11.4、114mg/kg) した際の肝薬物代謝酵素系に対する影響を検討し、その成績を Table 5 に示した。

SY5555 を反復投与した際の肝臓重量、チトクローム P-450 およびチトクローム b5 比含量、薬物代謝活性 (アミノピリン N-脱メチル化活性、アニリン p-位水酸化活性) は対照群との間に有意差は認められなかった。一方、フェノバルビタールおよび β -ナフトフラボン投与群においては肝重量の増加およびチトクローム P-450 比含量の増加が認められ、またフェノバルビタール投与によりアミノピリン N-脱メチル化活性、アニリン p-水酸化活性の増加が観察された。

III. 考 察

SY5555 反復投与時の体内動態を明らかにする目的で、ラットに SY5555 および [¹⁴C]SY5555 を反復投与し、体内動態、蓄積性および残留性について検討した。

1、7および14回反復経口投与または静脈内投与したとき、血漿中の SY5555 および代謝物 (M-1、M-2) 濃度は、SY5555 の投与回数によらずほぼ同様に推移し、組織内放射能濃度および尿中排泄率にも1、7および14回反復投与の間で差は認められなかった。以上のことから、SY5555 の吸収動態、M-1 および M-2 への代謝、組織分布ならびに排泄動態は SY5555 を反復投与しても変化しないことが示された。

[¹⁴C]SY5555 反復投与後8時間目の組織内放射能濃度を測定して、放射能の蓄積性および残留性を検討したが、この時間では血漿中の SY5555 および代謝物 (M-1、M-2) は痕跡量まで低下していることから (Fig. 2)、SY5555、M-1 および M-2 以外の代謝物の蓄積性および残留性が主に評価されているものと推定される。反復投与期間中の組織内放射能濃度は、ほとんどの組織において投与7回までにほぼ定常状態に達し、14回投与後168時間のオートラジオグラムでは全ての組織において放射能が検出されなかったこと、また尿・糞に排泄された放射能は投与放射能の98.9%とほぼ全量が体外に排泄されたことなどから、SY5555 の反復投与により SY5555 またはその代謝物が長期にわ

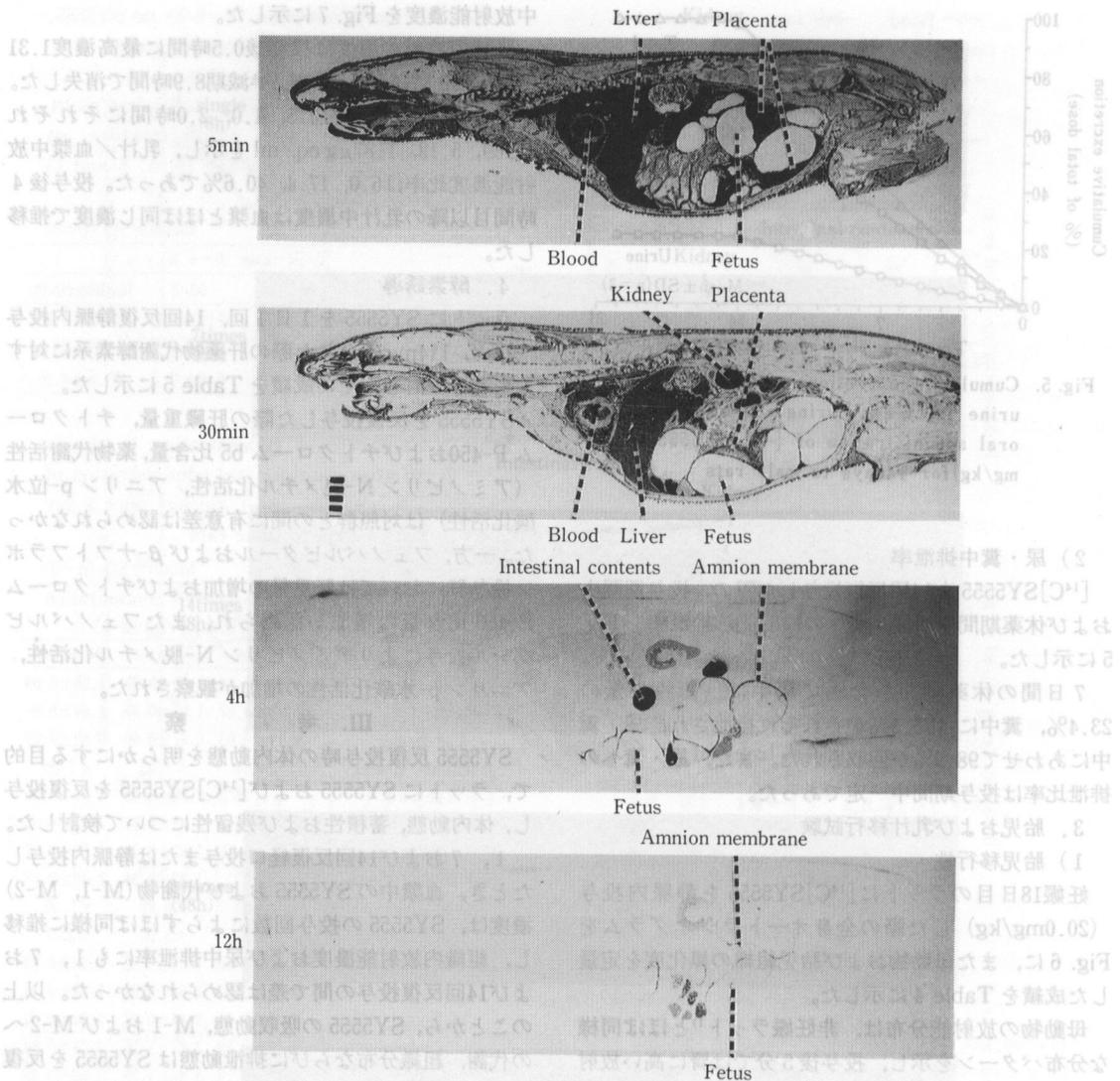


Fig. 6. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after single intravenous administration of [¹⁴C] SY5555 (20.0mg/kg) to 18-day pregnant rats

たって体内に蓄積および残留する可能性は低いと考えられた。

妊娠18日目のラットに[¹⁴C]SY5555を静脈内投与し、胎児移行性について検討した結果、放射能の胎児移行性は低く、胎児に移行したわずかな放射能もほとんど残留しないものと考えられた。授乳中ラットに[¹⁴C]SY5555を静脈内投与した時、乳汁中には最高1.31 μg eq./mlの放射能濃度が測定されたが、この濃度は血漿中濃度の6.0%であることから、放射能の乳汁移行性は低いものと考えられた。SY5555の T_{1/2β}は0.268

時間と短く、投与後1.5時間ではほぼ0.1μg/ml以下であること、また血漿中の主代謝物は抗菌活性⁹⁾を示さないM-1, M-2であることから、胎児および乳汁中に検出された放射能はSY5555以外の活性を有しない代謝物であると推察された。

ラットにSY5555 (11.4, 114mg/kg)を14回反復静脈内投与しても肝のチトクロームP-450比含量および薬物代謝活性に影響を受けず、SY5555に薬物代謝酵素誘導能は認められなかった。日日[1-12]日射会

Table 4. Radioactivity concentration in tissue after single intravenous administration of [¹⁴C] SY5555 (20.0 mg/kg) to 18 day pregnant rats (Quantitative autoradiography)

	Tissue	Radioactivity (μg eq./g or ml)			
		5 min	30 min	4 h	12 h
Dam	Blood	24.3	9.7	0.4	n.d.
	Liver	28.5	9.0	0.4	0.2
	Muscle	4.2	0.9	n.d.	n.d.
	Brain	0.4	n.d.	n.d.	n.d.
	Placenta	22.5	5.1	0.4	n.d.
	Amnion membrane	15.3	9.5	6.6	2.5
Fetus	Whole body	n.d.	0.2	0.2	n.d.

n.d.: <0.2μg eq./g or ml

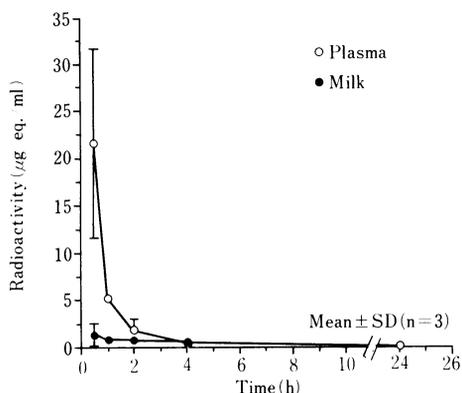


Fig. 7. Radioactivity concentration in milk and plasma after intravenous administration of [¹⁴C] SY5555 (11.4mg/kg) to nursig rats

Table 5. Effect of multiple intravenous administration of SY5555 on microsomal cytochrome b5 and P-450 contents and drug metabolic activity in male rats

Treatment	Body Weight (g)	Liver Weight (g)	Cytochrome content		Aminopyrine N-demethylation	Aniline p-hydroxylation
			b5	P-450	(nmole/min/mg protein)	(nmole/min/mg protein)
			(nmole/mg protein)		(nmole/min/mg protein)	
Control 2 ml/kg/day ×14 days, i.v.	273 ± 18 (100) ¹⁾	8.0 ± 0.5 (100)	0.35 ± 0.14 (100)	0.95 ± 0.13 (100)	4.85 ± 0.74 (100)	0.86 ± 0.09 (100)
SY5555 11.4 mg/kg/day ×14 days, i.v.	275 ± 13 (101)	7.7 ± 0.7 (96)	0.35 ± 0.05 (100)	1.03 ± 0.10 (107)	4.72 ± 0.98 (97)	0.91 ± 0.22 (107)
SY5555 114 mg/kg/day ×14 days, i.v.	274 ± 16 (100)	8.0 ± 0.5 (100)	0.36 ± 0.02 (103)	1.06 ± 0.10 (110)	5.21 ± 0.22 (107)	0.95 ± 0.21 (110)
Phenobarbital 100 mg/kg/day ×3 days, i.p.	275 ± 21 (100)	10.3 ± 0.9** (129)	0.31 ± 0.02 (89)	1.88 ± 0.23** (197)	7.27 ± 0.71** (150)	1.16 ± 0.15** (135)
β-Naphthoflavone 40 mg/kg/day ×3 days, i.p.	301 ± 19* (110)	11.0 ± 1.1** (138)	0.47 ± 0.12 (134)	1.68 ± 0.18** (175)	4.54 ± 1.16 (94)	1.33 ± 0.42 (155)

1) : % of control, * : p < 0.05, ** : p < 0.01

文 献

- 1) 金井 靖, 諸住なおみ, 米本儀之, 杉田 修, 大沼規男, 安達栄樹, 菊地康博: [¹⁴C]SY5555 の実験動物における体内動態—単回投与試験—. Chemotherapy 42 (S-1) : 254~268, 1994
- 2) Omura T, Sato R : The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. II. Solubilization, purification and properties. J Biol Chem 239 : 2379~2385, 1964
- 3) Omura T, Sato R : The carbon monoxide-binding

- 1) pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. J Biol Chem 239 : 2370~2378, 1964
- 4) Nash T : The colorimetric estimation of formaldehyde by means of the Hantzsch reaction. Biochem J 55 : 416~421, 1953
- 5) Imai Y, Ito A, Sato R : Evidence for biochemically different types of vesicles in the hepatic microsomal fraction. J Biochem 60 : 417~424, 1966

- 6) Ullberg S : Studies on the distribution and fate of ³⁵S-labeled benzylpenicillin in the body. *Acta Radiol Suppl* 118 : 1~110, 1954
- 7) Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T : A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J Pharm Dyn* 4 : 879~885, 1981
- 8) 金井 靖, 諸住なおみ, 米本儀之, 杉田 修, 大沼規男, 菊地康博 : SY5555 の実験動物における体内動態。 *Chemotherapy* 42 (S-1) : 243~253, 1994

Pharmacokinetics of SY5555, a novel oral penem antibiotic, in rats

— Studies on multiple administration pharmacokinetics,
placental transfer and excretion into milk using [¹⁴C]SY5555 —

Naomi Morozumi, Kazumi Komoriya, Yasushi Kanai, Yoshiyuki Yonemoto,
Osamu Sugita and Norio Ohnuma

Suntory Bio · Pharma Tech Center

2716-1 Kurakake, Akaiwa, Chiyoda-machi, Ohra-gun, Gunma 370-05, Japan

Yasuhiro Kikuchi

Infectious Disease and Immunology Research Laboratories,

Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

The pharmacokinetics of SY5555 after multiple administrations of SY5555 or [¹⁴C]SY5555, and the placental transfer and excretion into milk of [¹⁴C]SY5555 were studied in rats. The effects of SY5555 on the activities of drug metabolizing enzymes in liver microsomes were also assessed after 14 days, consecutive treatment of SY5555.

1. No marked changes were observed in the absorption, distribution, excretion and metabolism profiles of [¹⁴C]SY5555 after multiple oral or intravenous administrations of SY5555 once a day for 14 days.

2. No accumulation of radioactivity was observed in blood or tissue after multiple oral administrations of [¹⁴C]SY5555 once a day for 14 days.

3. Radioactivity was scarcely transferred to the fetus after a single intravenous administration of [¹⁴C]SY5555 to 18-day pregnant rats.

4. The concentration of radioactivity in milk was much lower than the plasma concentration after a single intravenous administration of [¹⁴C]SY5555 to nursing rats.

5. No marked changes were observed in the hepatic contents of cytochrome P-450 and b5 or the activities of drug metabolizing enzymes in rats after multiple intravenous administrations of SY5555 once a day for 14 days.