Cinoxacin の吸収・分布・代謝・排泄
第2報 各種動物における体内動態

菅野浩一・岡部 博・乗鞍 良・小池正博・川本敬子
塩野義製薬株式会社研究所

イヌ，サル，ウサギ，およびモルモットにおいて，経口投与後 Cinoxacin (CINX) はよく吸収され，排泄の主経路は，腎臓経由尿中への排泄であることが明らかになった。CINX 経口投与後の吸収過程では，胃内容物が CINX の吸収速度に大きく影響し，また排泄過程では，尿量と尿の pH がその排泄速度を左右する要因となっていることが示唆された。

イヌでは，投与した CINX の 100% 近くが，24 時間までの尿中に未変化体として排泄された。生物学的半減期は，平均 38 分，分布容積は 200 ml/kg 以下であり，ラットの場合と類似していた。

サルにおいては，かなり大きな個体差のあることが観察されたが，生物学的半減期は，平均 2.94 ± 1.24 時間，分布容積は 184 ml/kg 程度であった。尿中には，CINX 未変化体が多く排泄され，その他に抱合型 CINX も若干排泄されていたが，その生成量は，個体間でかなりの差が認められた。24 時間後における未変化体と抱合体の合計尿中排泄率は，40～90% であった。胆汁中には，投与量の 1.4% 程度が排泄され，そのうちの約 1/2 は抱合型 CINX であった。

ウサギ，およびモルモットでは，尿中にかなりの量 (20～30%) の抱合型 CINX が排泄され，CINX 未変化体と抱合体の合計排泄率は，投与量の 80～100% を占めていた。

以上の結果から，抱合型 CINX の生成量には，動物種によって差があることが明らかになったが，いずれの動物種においても，CINX が代謝される場合には，グルクロン酸抱合体への変換が主要反応であり，その他の代謝物は，きわめて微量か，ほとんどないものと考えられる。

緒 言

第1報[1]において，Cinoxacin (CINX) のラットにおける吸収・分布・代謝・排泄について，^{14}C 標識 CINX をも用いて，詳細な検討を行なった。その結果，CINX は腸管から速やかに吸収され，ほとんど完全に腎臓から排泄され蓄積性も少ないことが明らかにされた。本報では，ラットに見られるような，吸収，排泄が，他の実験動物において見られるかを知る目的で，さらに，イヌ，サル，ウサギおよびモルモットを用いて CINX の生体内運命に関する種差の検討を加えたので報告する。

実 験 方 法

1. 投与検体

CINX およびそのナトリウム塩は，いずれも Eli Lilly 社の製品を用いた。水溶液および懸濁液は，第1報[1]に記した方法により調製し，イヌの経口投与には，0号カプセルに所要量の原末をつめて投与検体とした。

2. 使用動物

イヌは体重 9.3～9.7 kg の雄性ビーグル成犬 3 頭を使用した。

サルは血中濃度，尿中排泄率の測定には，体重 8.1～10.3 kg の雄性アカゲザル 5 頭および体重 6.3～7.1 kg の雌性アカゲザル 3 頭を用い，胆汁中排泄率の測定には，体重 12.1 kg の雄性アカゲザル 1 頭および体重 5.0～8.7 kg の雌性アカゲザル 4 頭を用いた。

ウサギは体重 3.0 kg の雄性日本白色家兎 1 羽を用い，モルモットは体重 363 g および 390 g の Hartley 系雄性モルモット 2 匹を用いた。

3. 投与および分析試料の採取

3-1 イ ヌ

次の実験を各々 3 例ずつ，2 週間の間隔をあけて行な

った。

a) 経口投与—絶食時投与

投与前に24時間絶食した後，CINX 原末を0号カプセルにつめて，20 mg/kg を投与し，同時に水 100 ml を与え，投与8時間後に食餌を与えた。採血は，0，15，30 分，1，2，3，4，6，8，10，12，14，16，18，20，22，24 時間に前肢静脈より行ない，尿は −25〜−1 および −1〜0 時間の前尿と，投与後 30 分，1，2，3，4，6，8，10，12，16，20，24，48 時間にネラトンカテーテル（Argyle Rob-Nel Catheter Fr No. 8）による導尿により採取した。

b) 経口投与—食後 30 分投与

通常飼育の状態で，食後 30 分に 20 mg/kg を 0 号カプセルで投与し，絶食投与と同様に，採血，採尿を行なった。

c) 静脈内投与

食後30分に CINX 溶液 10 mg/kg を前肢静脈内に投与した。採血は，投与後 2，5，10，20，30，45 分，1，1.5，2，3，4，6 時間に投与に用いなかったもう一方の前肢静脈より行ない，尿は，15，30 分，1，2，4，6，22 時間に導尿により採取した。

3-2 サ ル

a) 経口投与

雄性サル3頭と雌性サル 3 頭の計6頭に，CINX の 20 mg/kg（4 mg/ml pH 7.14 リン酸緩衝溶液）を経口投与し，その後の血漿中濃度ならびに尿中排泄率について検討を行なった。

サルを投与前日に絶食し，投与1時間前に食餌を与えて，モンキーチェアーに拘束した。胃カテーテルを用いて CINX 溶液を投与した後，15，30 分，1，1.5，2，3，4，6，8，24 時間（1部は8時間まで）に，後肢伏在静脈より採血を行なった。尿は，雌性サルについては，膀胱内にバルーンカテーテル（Argyle Foley Catheter Fr No. 10）を挿入し 1，2，4，6，8，24，48 時間（1部は24時間まで）に採尿を行ない，雄性サルについては導尿が困難な為，自然排尿を集めた。

b) 静脈内投与

静脈内投与実験は，経口投与実験に用いたサル 6 頭に，更に雄性サル2頭を加え，計 8 頭について行なった。飼育条件，採血ならびに採尿方法は経口投与実験に準じ，投与検体には CINX・Na 塩の 50 mg/ml 生理食塩液溶液を用いて，投与量は CINX として 18.4 mg/kg（CINX・Na として 20 mg/kg）で行なった。投与は前肢静脈より行ない，投与後，2，5，10，20，30，45分，1，2，3，4，6，8 時間に採血し，尿は，雌については，30 分，1，2，4，6，8，24，48 時間に，雄については自然排尿を集めた。

c) 胆汁中排泄の検討

サルを sodium pentobarbital（ソムノペンチル，ピットマン・ムーア社）の 20 mg/kg 静注，あるいは，塩酸ケタミン（ケタラール 50，三共）の 10〜20 mg/kg 筋注により麻酔した後開腹した。胆嚢頸部を結紮した後，総胆管にポリエチレンチューブ（クレイアダムス，PE 190）を挿入固定し，腹壁を縫合した。また，膀胱には雌性サルについてはバルーンカテーテルを，雄性サルについてはネラトンカテーテルを挿入固定した。モンキーチェアーに拘束した状態で，麻酔から覚醒した後，CINX 溶液 10 mg/kg を後肢伏在静脈より投与し，投与後4時間まで経時的に胆汁および尿を採取した。

3-3 ウ サ ギ

24 時間絶食した後，stomach tube を用いて生理食塩液で胃洗浄を行ない，胃内残存物を完全に除去した。胃洗浄1時間後に CINX 20 mg/kg を懸濁液として経口投与した。尿は，投与前 −26〜−2 および −2〜0 時間と，投与後 2，4，6，8，72 時間に，ネラトンカテーテルによる導尿により採取した。

3-4 モルモット

24 時間絶食した後 CINX 58 mg/kg を懸濁液として経口投与し，投与後 3，19，27，42，50，72 時間の自然排尿を採取した。

4. ClNX の螢光定量法

生体試料中の CINX 未変化体の定量は，すべて第1報[1]に記した方法により行なった。

抱合型 CINX については，試料に 3 N塩酸を加えて終濃度 1 N とし，沸騰水浴中で 20 分間，加水分解した後，CINX 未変化体の場合と同様の操作で螢光定量を行なった。

5. 薄層クロマトグラフィー（TLC）

生体試料の薄層クロマトグラフィーには，シリカゲルプレート（Merck Silicagel 60 F_{254}，Layer thickness 0.25 mm）およびセルロースプレート（Merck Cellulose F，Layer thickness 0.10 mm）を使用した。展開溶媒系は，次に示す7種を用いた。

1) n-ブタノール：酢酸：水（3：1：1）
2) n-ブタノール・メタノール：1 N 蟻酸（3：1：1）
3) n-プロパノール：水：蟻酸（7：2：1）
4) イソ-プロパノール：水：蟻酸（7：2：1）
5) アセトン：クロロホルム：水（8：1：1.5）
6) アセトン：クロロホルム：水：蟻酸（8：4：2：1）

7) ジクロロメタン：酢酸エチル：酢酸：メタール：水 (2：2：3：1：1)

標準 CINX および 6-Methoxy CINX (MCINX) は，Eli Lilly 社の製品を用い，プレート上のそれぞれのスポットは，UV あるいは螢光法により検出した。グルクロン酸は，ナフトレゾルシン試薬（東京化成）あるいは硝酸銀試薬（関東化学）により検出した[2]。

6. 抱合型 CINX の酵素分解法

ウサギ尿試料 1.0 ml に 0.1 M 酢酸緩衝液 pH 5.0，または 0.1 M リン酸緩衝液 pH 6.8，1.0 ml を加え，次に示す 3 種の酵素標品の 2,000 あるいは 10,000 units をそれぞれ添加して，37℃ で 1～4 時間インキュベーションを行ない，主代謝物の加水分解を検討した。

a) IBF, β-Glucuronidase (100,000 units/ml)
Sulfatase (800,000 units/ml)

b) Tokyo-Zoki, β-Glucuronidase (13,000 units/ml)

c) Sigma, β-Glucuronidase Type 1 (10,000 units/100 mg)

実験結果

1. イヌにおける吸収，代謝，排泄

Table 1 Plasma levels of CINX after oral administration in dogs (20 mg/kg)

Time (hr)	Plasma levels (μg/ml)	
	Fasted	30 min. after feeding
0.25	1.69± 2.50	39.44±29.73
0.5	15.6 ± 6.35	54.23±28.86
1	32.6 ± 3.93	54.80±21.02
2	55.6 ± 4.61	31.33± 4.99
3	52.0 ± 4.76	13.07± 5.55
4	46.3 ± 6.71	5.97± 3.03
6	38.4 ±11.0	1.45± 1.03
8	29.1 ±14.3	1.05± 0.97
10	6.86± 5.65	1.45± 1.10
12	2.22± 1.92	1.54± 2.62
14	0.43± 0.18	1.27± 1.02
16	0.34± 0.22	0.76± 0.77
18	0.35± 0.30	—
20	0.54± 0.63	1.15± 1.91
22	1.09± 1.24	—
24	0.98± 1.13	0.32± 0.55

The data represent the mean ± S.D. of three animals.

1-1 血中濃度

経口投与後の血漿中濃度を Table 1 および Fig. 1 に示した。絶食時投与では，投与後 2～3 時間で，約 55 μg/ml のピーク値を示した。以後，ゆるやかに減少して 12～14 時間でほとんど消失した。食後 30 分の投与では，投与後 0.5～1 時間でピークに達し，ピーク時の濃度は，絶食時投与の場合と差がなかったが，その後急速に減少して，6 時間後にはほとんど消失した。CINX の吸収および消失におよぼす給食の影響が顕著に観察された。

食後 30 分に静脈内投与した場合の血漿中濃度を Table 2 に示した。この値を，食後 30 分経口投与した結果と共に，片対数グラフとして Fig. 2 に示した。この結果，血漿中からの CINX の消失過程が，一次速度であることが明らかになった。

食後 30 分に経口投与，あるいは静脈内投与した後の血漿中濃度から，pharmacokinetic parameter を算出し，Table 3 に示した。

1-2 尿中排泄率

経口投与後の尿中排泄率を Table 4，および Fig. 3 に示した。CINX 未変化体の累積尿中排泄率は，絶食時投与では 6 時間で 39.0%，24 時間で 85.4%，48 時間で 86.8% であったのに対し，食後 30 分の投与では，4 時間ですでに 90.3% を示し，6 時間では 97.5% に達した。これらの結果からも，吸収，排泄におよぼす給食の影響がきわめて大きいことが明らかになった。

Table 5 に，食後 30 分に静脈内投与した後の累積尿中排泄率を示したが，投与後 1 時間で 54.8%，2 時間で 82.1%，6 時間で 95.5% であり，6 時間までにほとんどが排泄された。

1-3 尿中代謝物

CINX の主排泄経路は，腎臓経由尿への排泄であり，しかも投与量の大部分が未変化体として回収されることが，前項の実験から明らかになった。さらに，尿中に排

Fig. 1 Plasma levels of CINX after oral administration in dogs

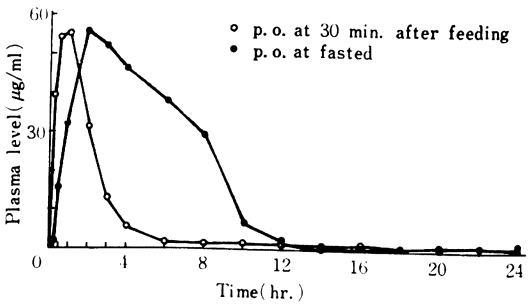


Table 2 Plasma levels of CINX after intravenous administration in dogs (10 mg/kg)

Time \ Dog No.	1	2	3	Mean ±S.D.
2 min	50.55	70.00	41.20	53.92±14.67
5	47.80	46.80	47.60	47.40± 0.53
10	41.20	38.40	39.00	39.53± 1.60
20	31.20	31.90	34.50	32.53± 1.83
30	23.00	32.70	29.20	28.30± 4.91
45	16.68	25.60	23.20	21.83± 4.59
1 hr.	15.58	17.40	14.90	15.96± 1.29
1.5	4.87	8.41	9.38	7.55± 2.39
2	3.52	4.10	5.71	4.44± 1.15
3	0.99	1.08	2.08	1.38± 0.62
4	0.43	0.32	0.93	0.56± 0.33
6	0.09	0.05	0.20	0.11± 0.08

μg/ml

Table 3 Pharmacokinetic parameter of CINX in dogs

Dog No.	i. v. 10 mg/kg		p. o. 20 mg/kg		
	T1/2 (min.)	V (ml/kg)	T1/2 (min.)	Ka ($hr.^{-1}$)	V (ml/kg)
1	28	189	—	—	—
2	31	169	33	2.123	75.2
3	41	212	58	2.859	42.2
Mean	33	190	46	2.491	58.7

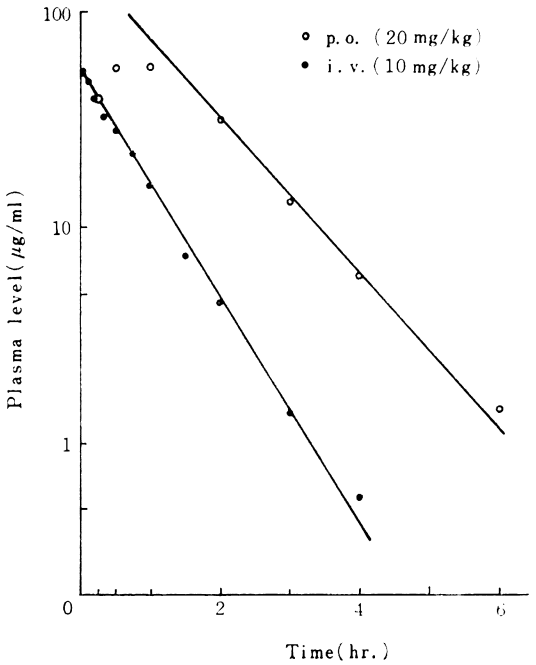
泄される抱合型 CINX について検討を加えた結果，CINX 経口投与後48時間までの累積排泄率は6例について，2～10% 程度と，多少のバラツキが認められた。Table 4 に示した食後経口投与の例のように，CINX 未変化体の回収率が100% を占める実験例もあり，これらのことからイヌにおいては CINX は，ほとんど代謝，分解されないか，あるいは代謝される場合でも，抗菌力を有しない抱合体への変換が主で，それも量的にはわずかであると考えられる。

2. サルにおける吸収，代謝，排泄

2-1 血中濃度

経口投与後の血漿中濃度を，Table 6 および Fig. 4 に示した。サルにおいては，投与後1～3時間で最高血漿中濃度に達するが，その濃度は 15～43 μg/ml と個体間にかなり大きな変動が認められた。また各個体について

Fig. 2 Semilogarithmic plot of plasma levels of CINX in dogs



ピーク以後の血漿中濃度の消失過程を比較してみると，No. 4～6 の雄性サルでは比較的穏やかに消失するのに対し，No. 1～3 の雌性サルでは4～6時間以後，再び血漿中濃度が上昇する傾向が認められた。No. 2, 3, 6 のサルについて，24 時間後の血漿中濃度は，いずれも1 μg/ml 以下であった。

Table 7 に静脈内投与後の血漿中濃度を示した。投与2分後の血漿中濃度は，およそ 130～200 μg/ml，8時間後では2～30 μg/ml であった。各個体の血漿中濃度を No. 1～6 のサルについては，経口投与の結果と共に，片対数グラフとして Fig. 5 に示した。いずれの個体についても，静脈内投与後初期には，血液中から他の組織への拡散を示すと考えれらる distribution phase が存在するが，その後の消失過程は一次速度であることが認められた。Table 8 に示すように，静脈内投与後の CINX の生物学的半減期は，平均 2.94 ± 1.24 時間であり，また分布容積は，平均183.9 ± 16.0 ml/kg であった。血漿中からの消失速度について，経口投与と静脈内投与とを比較すると，No. 1 のサルでは経口投与のほうが早く，また No. 4 のサルでは，経口投与のほうが遅いという結果を得たが，他のサルについては比較的よく一致した。

2-2 尿中排泄率

Table 4 Urinary excretion of CINX after oral administration in dogs (20 mg/kg)

Time (hr.)	Fasted		30 min. after feeding	
	Recovery	Cumulative recovery	Recovery	Cumulative recovery
0～0.5	0.80± 0.44		8.31± 4.72	
～1	4.28± 1.66	5.08± 2.09	20.67± 5.12	28.98± 9.80
～2	8.23± 2.39	13.31± 3.07	33.55± 3.02	62.53±10.78
～3	7.69± 2.31	21.00± 5.18	18.32± 4.07	80.85± 7.26
～4	6.88± 3.82	27.87± 7.89	9.40± 4.83	90.25± 8.00
～6	11.15± 5.42	39.02±15.29	7.25± 1.60	97.50± 2.50
～8	8.76± 5.25	47.79±18.11	1.04± 0.91	98.54± 2.55
～10	24.91± 6.64	72.70±17.20	0.48± 0.37	99.02± 2.86
～12	9.04± 7.70	81.74±12.08	0.19± 0.09	99.21± 2.78
～16	2.98± 1.04	84.71±11.85	0.42± 0.13	99.63± 2.57
～20	0.42± 0.14	85.13±11.70	0.83± 0.89	100.46± 1.96
～24	0.26± 0.23	85.39±11.46	0.47± 0.67	100.93± 1.43
～48	1.42± 1.69	86.81±10.36	0.65± 0.89	101.58± 1.60

All values are represented as percent of dose, mean ± S. D. of three animals.

Fig. 3 Urinary excretion of CINX after oral administration in dogs

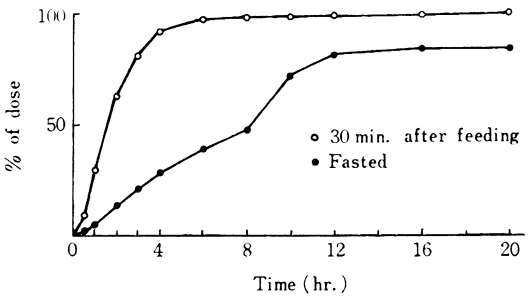


Table 5 Urinary excretion of CINX after intravenous administration in dogs (10 mg/kg)

Time (hr.)	Recovery	Cumulative recovery
0～0.25	12.57± 6.22	
～0.5	16.33± 4.04	28.90± 6.22
～1	25.91± 2.44	54.81± 3.75
～2	27.32± 5.44	82.13± 1.61
～4	11.98± 2.33	94.11± 2.98
～6	1.38± 0.37	95.49± 3.20
～22	1.21± 0.03	96.70± 3.03

All values are represented as percent of dose, mean ±S. D. of three animals.

経口投与後の尿中排泄率を Table 9 および Fig. 6 に，静脈内投与後の尿中排泄率を Table 10 および Fig. 7 にそれぞれ示した。

CINX 未変化体と抱合型 CINX の合計累積排泄率は，経口投与では 6 時間で平均 23.06 ± 3.86%，24 時間では 70.15 ± 15.26% であった。静脈内投与では，6 時間で平均 41.51 ± 15.61%，24 時間では 60.89 ± 7.63% であった。経口投与，静脈内投与共に，24 時間から 48 時間にかけて尿中排泄率は若干増加するが，大部分は 24 時間までに排泄されると考えられる。

抱合型 CINX の尿中排泄率については，個体間にかなりのバラツキが認められた。また，同一個体でも，経口投与，および静脈内投与後の結果は必ずしも一致した傾向ではなかった。

2-3 胆汁中排泄率

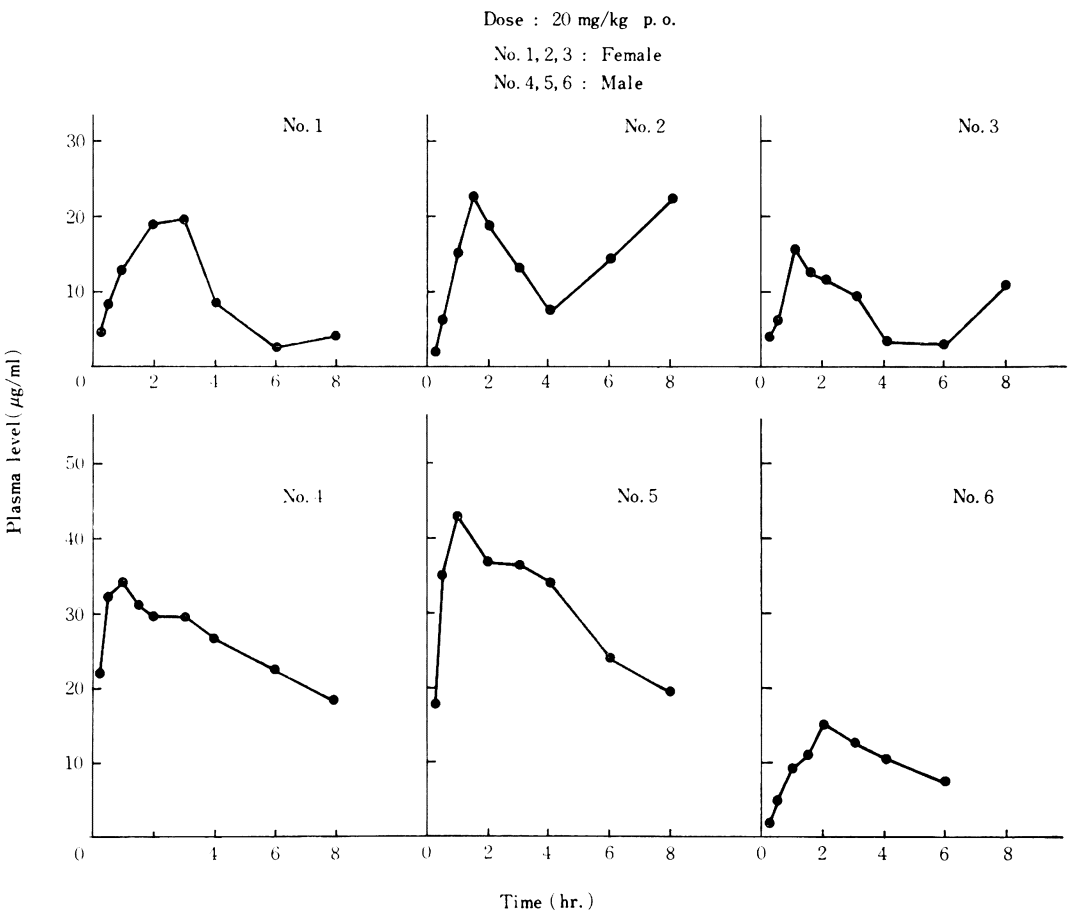
胆汁中への排泄を検討した結果を，Table 11 に示した。カニュレーション手術に用いた麻酔薬の影響を少なくするために，サルが麻酔からほぼ覚醒した後に CINX を静脈内投与したが，尿，胆汁中への排泄率には，かなりのバラツキが認められた。麻酔薬の影響以外に，サルによる個体差も大きく関与していると考えられる。投与後 4 時間までの胆汁中排泄率の 5 例の平均は，CINX 未変化体 0.79%，抱合型 CINX 0.64%，合計 1.43% 程度であった。投与量の大部分は尿中に排泄されており，胆汁中排泄は尿中排泄に比べると，少量であることが明らかになった。尿中には CINX 未変化体が多いが，胆汁中では未変化体と，ほぼ同量の抱合型 CINX の存

Table 6 Plasma levels of CINX in monkeys Dose : 20 mg/kg p. o.

Monkey No.	Plasma level (μg/ml)									
	15	30 min.	1	1.5	2	3	4	6	8	24 hr.
1	4.51	8.14	13.21	—	18.86	19.55	8.30	2.52	4.32	—
2	1.88	6.12	14.94	22.34	18.62	13.06	7.20	14.18	22.26	0.90
3	2.76	5.92	15.52	12.54	11.54	9.28	3.10	3.14	11.18	0.40
4	22.00	32.24	33.94	30.98	29.54	29.60	26.62	22.44	18.16	—
5	17.72	34.99	42.83	—	36.61	36.31	34.04	23.94	19.26	—
6	2.14	4.98	9.42	11.24	14.58	12.70	10.72	7.26	—	0.06

No. 1, 2, 3 : Female
No. 4, 5, 6 : Male

Fig. 4 Plasma levels of CINX in monkeys



在が認められたのが特徴的であった。

2-4 代謝物の検討

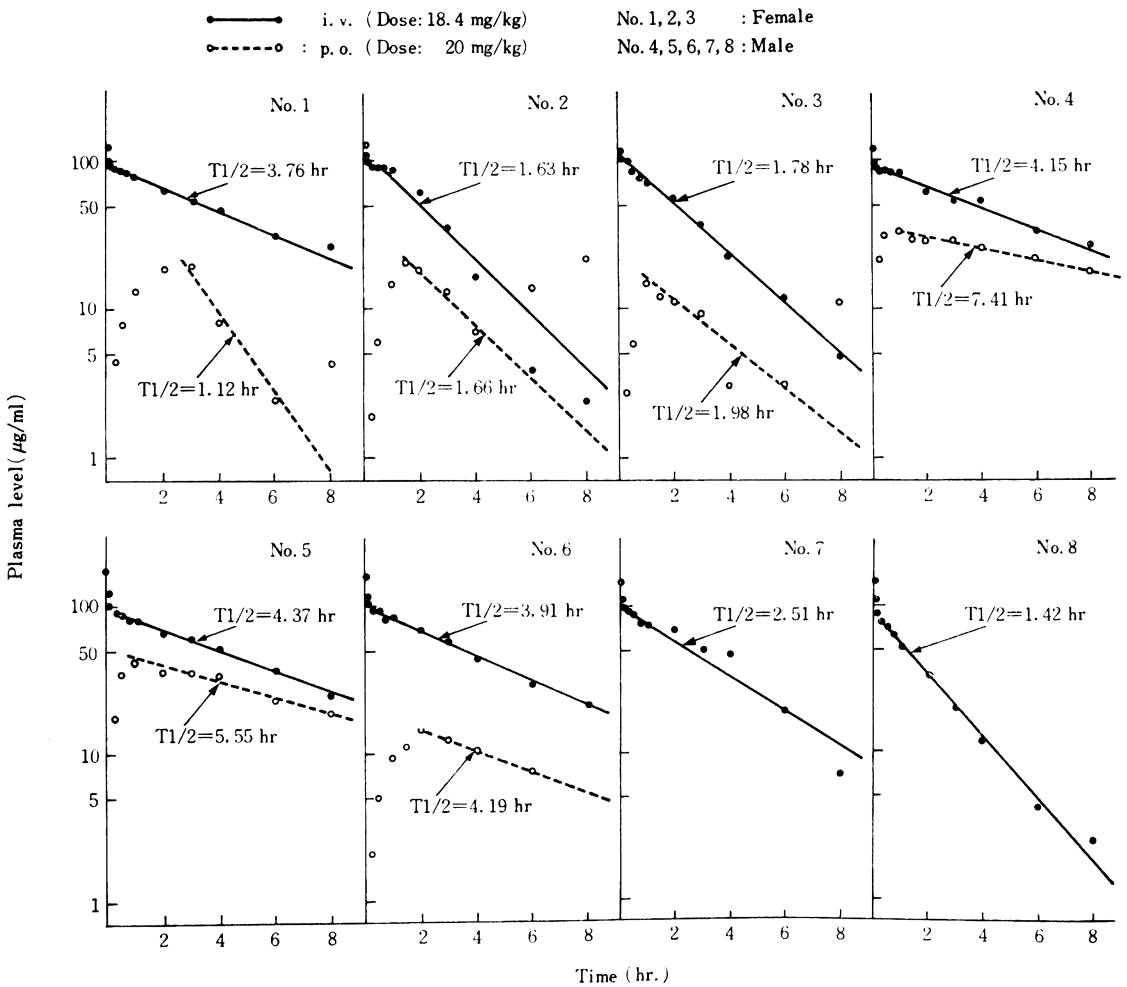
CINX 投与後のサル尿試料について，TLC により検討した結果，抱合型 CINX と思われるスポットが認められたが，6-Methoxy 体 (MCINX) は検出されなかった。大部分は，未変化の CINX であったが，サルの個体差により，抱合型 CINX を比較的多く含んでいる例もあった。

Table 7 Plasma levels of CINX in monkeys Dose : 18.4 mg/kg i. v.

Monkey No.	Plasma level (μg/ml)											
	2	5	10	20	30	45 min.	1	2	3	4	6	8 hr.
1	128.20	100.40	93.40	90.20	89.54	84.30	80.52	63.91	55.11	47.96	31.90	27.17
2	131.04	110.46	99.54	93.24	90.93	93.06	88.55	62.81	35.50	17.05	3.90	2.35
3	199.29	118.44	108.57	103.32	86.94	78.75	73.59	57.86	37.51	22.88	12.10	4.84
4	126.63	98.91	95.55	88.83	90.09	88.20	87.01	63.91	55.55	55.77	34.43	28.38
5	176.80	123.60	101.40	90.80	88.00	84.90	81.30	67.17	61.49	52.80	38.28	24.64
6	161.49	115.92	103.53	97.44	95.34	81.69	83.27	68.97	59.73	45.76	30.25	21.56
7	148.26	111.09	98.91	92.61	88.62	78.33	74.58	68.64	52.69	37.51	19.36	7.04
8	149.10	110.04	89.88	77.70	72.66	63.64	51.81	34.32	20.02	12.10	4.18	2.42

No. 1, 2, 3 : Female
No. 4, 5, 6, 7, 8 : Male

Fig. 5 Plasma levels of CINX in monkeys



サル血漿試料についても，アセトンで除蛋白した後，TLC で代謝物の検索を行なったが，CINX 未変化体以外には明確なスポットは検出されなかった。

サルにおいては，CINX の一部が抱合型 CINX に代謝されるが，その他の代謝，分解はほとんどないことが明らかになった。

3. ウサギ，およびモルモットにおける吸収，代謝，排泄

3-1 尿中排泄率

CINX の体内動態について，動物種差の有無を知る目的で，少数例ではあるが，ウサギ，およびモルモットについても検討を加えた。

予備実験の結果，ウサギではイヌと異なり，絶食時に胃洗浄を行なった後でないと，吸収がきわめて遅く，しかもバラツキが著しく大きいことが判明した。また，尿中にはかなりの量の抱合型 CINX が検出された。

Table 12, Fig. 8 に，ウサギにおける絶食時経口投与後の CINX 未変化体，および抱合型 CINX の尿中排泄率を示した。投与後 72 時間の累積排泄率は，未変化体 70.6%，抱合体 29.5% であった。

Table 8 Pharmacokinetic parameters of CINX in monkeys

Dose : 18.4 mg/kg i. v.

Monkey No.	T 1/2 (hr.)	V (ml/kg)
1	3.76	193.7
2	1.63	160.0
3	1.78	160.0
4	4.15	189.7
5	4.37	193.7
6	3.91	184.0
7	2.51	185.9
8	1.42	204.4
Mean	2.94	183.9
S. D.	±1.24	± 16.0

Fig. 6 Urinary excretion of CINX in monkeys

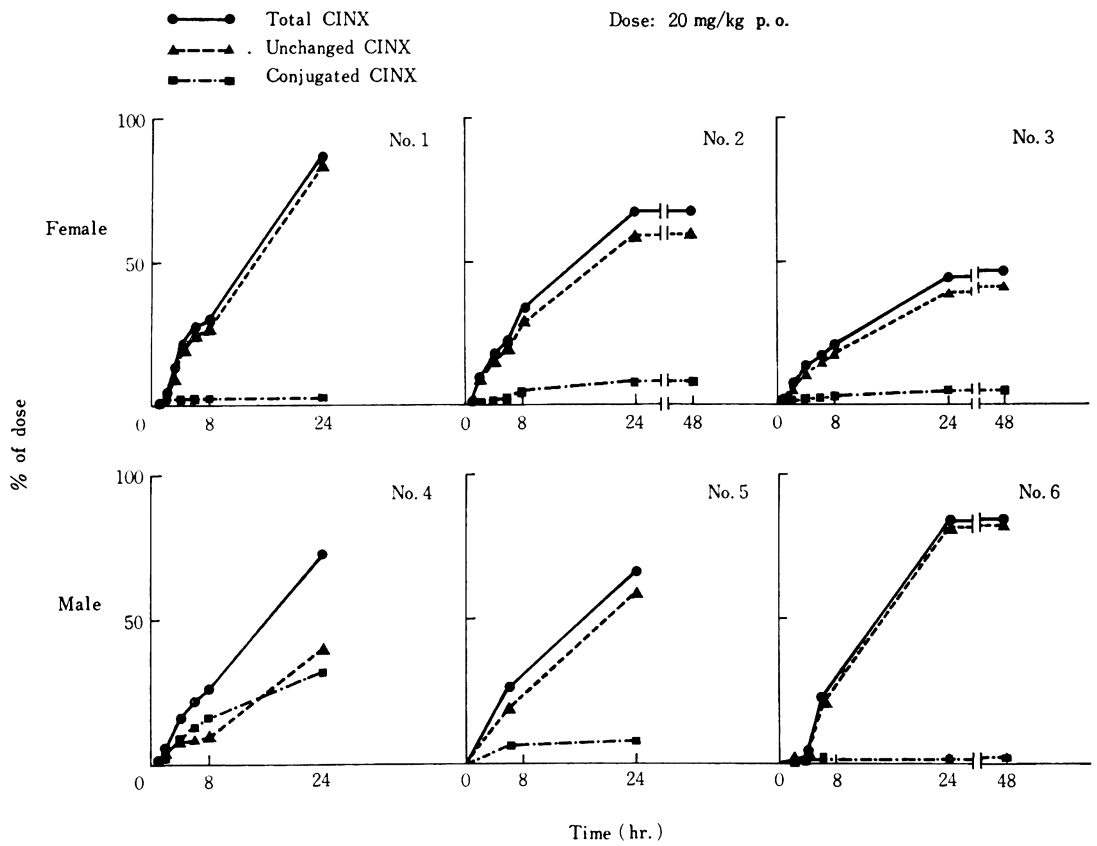


Table 9 Urinary excretion of CINX in monkeys Dose : 20 mg/kg p. o.

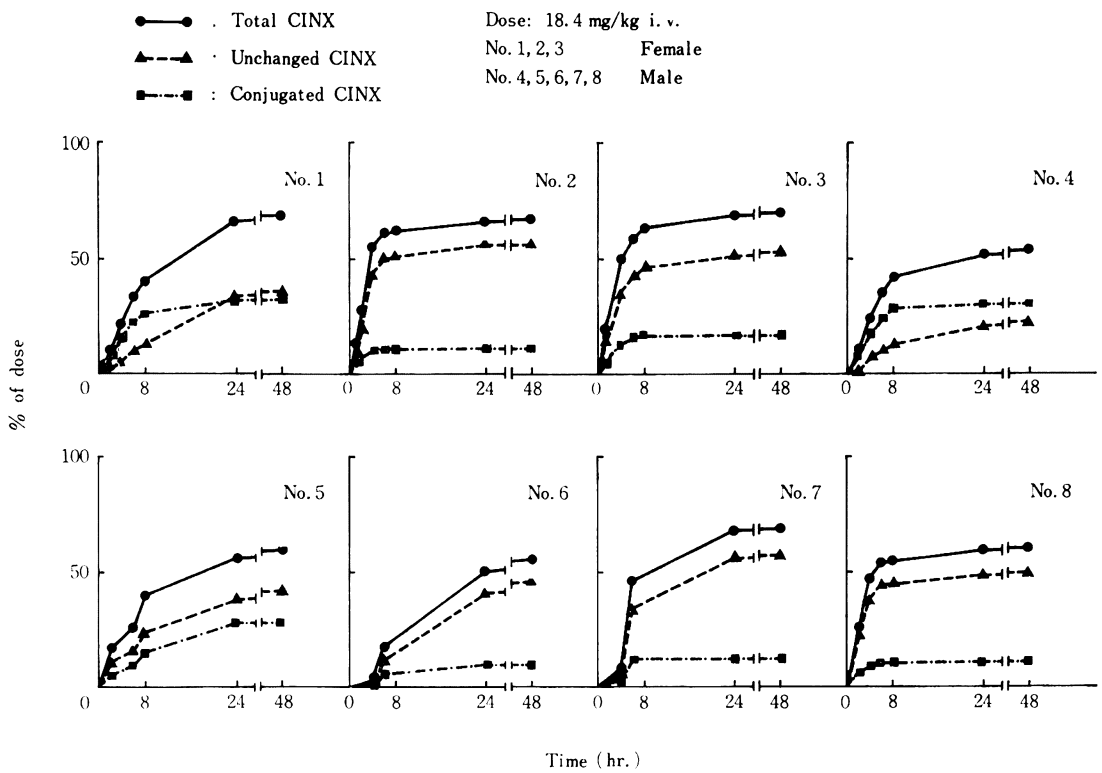
Monkey No.	CINX	% of dose						
		0～1	～2	～4	～6	～8	～24	～48 hr.
1	Unchanged	0.23	3.06	19.44	25.10	27.02	83.30	—
	Conjugated	0.33	1.37	2.70	2.93	3.05	3.21	
	Total	0.56	4.43	22.14	28.03	30.07	86.51	
2	Unchanged	0.98	8.06	15.72	20.03	28.34	59.16	59.44
	Conjugated	0.45	0.45	2.06	2.82	5.33	7.99	8.00
	Total	1.43	8.51	17.79	22.86	33.68	67.16	67.44
3	Unchanged	1.12	5.02	11.41	14.45	18.09	39.06	41.41
	Conjugated	0.26	1.26	2.02	2.33	2.91	5.00	5.09
	Total	1.38	6.28	13.43	16.78	21.00	44.06	46.50
4	Unchanged	0.58	1.86	7.51	9.24	10.02	40.70	—
	Conjugated	1.35	3.67	8.67	13.33	16.32	32.25	
	Total	1.93	5.53	16.18	22.57	26.34	72.95	
5	Unchanged	—	—	—	19.36	—	58.40	—
	Conjugated				6.70		8.07	
	Total				26.06		66.47	
6	Unchanged	0.01	0.80	2.13	20.29	—	81.98	82.86
	Conjugated	0.01	0.20	0.27	1.78		1.78	1.80
	Total	0.02	1.00	2.40	22.07		83.76	84.66
No. 1, 2, 3 : Female				Mean	23.06		70.15	
No. 4, 5, 6 : Male				S. D.	± 3.86		± 15.26	

モルモットにおける経口投与後の尿中排泄率を Table 13, Fig. 9 に示した。未変化体の累積尿中排泄率は，19 時間で 54.3%，42 時間で 59.8%，72 時間で 60.5% であった。また，抱合体の排泄率は，それぞれ，17.3, 18.3, 18.7% であった。未変化体と抱合体の排泄率を合計すると，約 80% になり，その大部分が 27 時間までに排泄された。

3-2 尿中代謝物

ウサギ，およびモルモットにおける尿中主代謝物は，前項の実験結果から抱合型 CINX であることが明らかになった。TLC における，この主代謝物の Rf 値を，CINX, 6-Methoxy 体 (MCINX)，グルクロン酸 (GA) の Rf 値と共に Table 14 に示した。この主代謝物のスポットは，UV，および螢光に関しては，CINX と同じ特性を示し，ナフトレゾルシン試薬に対して，グルクロン酸と同じ呈色反応を示した。尿中 CINX の定量操作によって，尿をクロロホルムで抽出すると，CINX, MCINX などは，クロロホルム層に移行するが，この主代謝物は水層に残り，水層に塩酸を加えて加熱すると，そのスポットは消失し，CINX のスポットが増大した。したがって，この代謝物は，CINX のグルクロン酸抱合体ではないかと推測されたので，加水分解の条件を検討した結果，1 N 塩酸で 95 ℃，10～20 分の加熱により，遊離 CINX の生成量が最高値に達することが確認された。また，容易にアルカリ分解を受けやすく，1 N NaOH で 37 ℃ において 10 分以内に，完全に分解することが判明した。酸分解，あるいはアルカリ分解後の TLC により，CINX およびグルクロン酸の生成が確認された。酸分解の後にアルカリ分解を，あるいはアルカリ分解の後に酸分解を行なっても，CINX の生成量は，最初の処理時の値以上には増大しなかった。また，3 種の β- グルクロニダーゼ標品を用いて検討を加えた結果，酵素的にも加水分解され，その分解率は，酸分解の値を 100% とすると，約 80% 程度であ

Fig. 7 Urinary excretion of CINX in monkeys



った。

CINX 投与後のウサギ，およびモルモットの尿試料中には抱合型 CINX のほかに，微量の MCINX も含まれていることが，TLC によって確認された。尿試料を酸性でクロロホルム抽出し，クロロホルム層を蒸発乾固すると，この中に MCINX が検出され，さらに，微量の未知代謝物が検出される例もあった。しかし，それらは，量的にはきわめて微量であり，単離するには至らなかった。

考　察

イヌにおいても，前報[1]のラットと同様に，CINX の排泄の主経路は，腎臓経由尿への排泄であることが明らかになった。Table 3 に示した T 1/2 の値が，静脈内投与と経口投与とで，若干異なっているようにみえるが，多少のバラツキがある為，実際には，ほぼ同程度と考えられる。CINX のイヌにおける生物学的半減期は，28～58 分，平均 38 分であり，ラットとほぼ同じであった。分布容積 V についても，静脈内投与と経口投与とでは，多少の差があり，静脈内投与では経口投与の約 3 倍であったが，それでも 200 ml/kg 以下という非常に小さい値が得られた。これは，前報[1]のラットにおける値よりも更に小さく，CINX が，イヌにおいても，他の組織へ移行しにくいことを示している。尿中代謝物についても抱合型 CINX が，わずかに認められるのみで，ラットと同様に大部分が未変化体として尿中に回収された。したがって，CINX の体内動態は，ラットとイヌでは，きわめてよく似ていると考えられる。

サルに CINX を経口投与した後の，吸収速度，および吸収量については，各個体間にかなりのバラツキが認められた。これは，これまでにも述べてきたように，各種動物における CINX の消化管吸収が，摂餌状態によって大きく変動するという点に，主に起因していると思われる。即ち，胃内に滞留している餌量が各個体によって異なり，その為に CINX の胃排出時間に差が生じるのではないかと考えられる。静脈内投与の結果，サルにおける CINX の分布容積は，平均 184 ml/kg 程度であり，これはイヌとほぼ同程度であった。サルにおいても，CINX が他の組織へ移行しにくいことがうかがえる。血漿中からの，CINX の生物学的半減期は，平均 2.94 ± 1.24 時間であるが，サルの個体別に見ると，2 時間前後の早いグループと，4 時間前後の遅いグループ

Table 10 Urinary excretion of CINX in monkeys Dose : 18.4 mg/kg i. v.

Monkey No.	CINX	% of dose							
		0～0.5	～1	～2	～4	～6	～8	～24	～48 hr.
1	Unchanged	0.35	1.08	2.65	6.58	10.99	13.84	34.34	36.27
	Conjugated	0.69	3.04	8.00	16.24	22.36	26.61	32.25	32.41
	Total	1.04	4.12	10.65	22.82	33.35	40.45	66.59	68.68
2	Unchanged	5.28	9.48	19.97	43.71	49.46	50.47	54.76	56.20
	Conjugated	1.52	3.41	7.41	10.50	11.19	11.36	11.52	11.54
	Total	6.80	12.89	27.38	54.21	60.65	61.83	66.28	67.74
3	Unchanged	8.93	16.38	18.52	36.32	42.69	46.42	51.84	53.37
	Conjugated	1.69	3.46	7.98	13.51	15.97	16.80	16.97	17.01
	Total	10.62	19.84	26.50	49.83	58.66	63.22	68.81	70.38
4	Unchanged	—	—	2.74	7.21	10.75	13.52	21.23	23.01
	Conjugated			7.80	17.79	24.19	28.56	30.33	30.51
	Total			10.54	25.00	34.94	42.08	51.56	53.52
5	Unchanged	—	—	11.48	—	16.63	24.28	38.28	41.84
	Conjugated			5.42		10.06	15.55	17.84	17.89
	Total			16.90		26.69	39.83	56.12	59.73
6	Unchanged	—	—	—	1.99	12.32	—	40.63	45.68
	Conjugated				1.13	5.81		9.50	9.50
	Total				3.12	18.13		50.13	55.18
7	Unchanged	1.52	—	—	5.76	34.31	—	56.38	57.81
	Conjugated	0.72			2.33	11.62		11.95	11.95
	Total	2.24			8.09	45.93		68.33	69.76
8	Unchanged	—	—	20.38	38.34	44.21	44.49	48.68	49.30
	Conjugated			5.91	8.54	9.54	10.06	10.64	10.71
	Total			26.29	46.88	53.75	54.55	59.32	60.01
No. 1, 2, 3 : Female					Mean	41.51		60.89	63.13
No. 4, 5, 6, 7, 8 : Male					S. D.	±15.61		± 7.63	± 6.82

との2つのグループに大別することができる。いずれにせよ，ラット，イヌに比べると，かなり長い生物学的半減期をもつことが明らかになった。静脈内投与と経口投与とで，消失速度の異なる個体が認められたが，QUAY ら[3]は，イヌにおいて，尿の pH をコントロールすることによって，CINX の消失速度，ならびに尿中排泄率が大きく変動することを報告している。サルにおいても，生理的状態の変化によって，CINX の体内動態が変動する可能性が十分考えられる。サルにおける CINX の尿中排泄率は，経口投与および静脈内投与のいずれにおいても，ラット，イヌに比べると，低い値であったが，サルでの胆汁中排泄率が，平均1.4％程度であることから，主排泄経路としては，やはり，腎臓経由の尿中排泄であると考えられる。また抱合型 CINX の尿中排泄率は，個体によってかなりのバラツキはあるが，ラット，イヌに比べると多いことが明らかになった。

ウサギ，およびモルモットにおいては，主代謝物として，尿中にかなりの量の，抱合型 CINX の排泄が認められた。加水分解による検討の結果，この主代謝物は，グルクロン酸抱合体であることが示唆され，アルカリに

Table 11 Urinary and biliary excretion of unchanged and conjugated CINX after intravenous administration in monkeys (10 mg/kg)

Route	% of dose		
	Unchanged CINX	Conjugated CINX	Total
Bile	0.79± 0.59	0.64± 0.78	1.43± 1.36
Urine	63.60±21.19	6.40± 3.99	70.00±17.92
Total	64.39±21.12	7.04± 4.60	71.43±17.84

The data represent the mean ± S.D. of five animals.

きわめて不安定であることから，CINX の3位のカルボン酸に，グルクロン酸がエステル型に抱合したものであろうと推定される。実際に，ウサギ，あるいはモルモット尿中に排泄される主代謝物は，アルカリ側 pH で不定安であり，通常飼育のウサギ尿（pH 8～9）では，絶食ウサギ尿（pH 6～7）に比べて含量が著しく低い。絶食ウサギの膀胱から，カテーテルで直接採尿した場合に含量が最も多く，遊離の CINX の約3倍も含まれている例があった。この主代謝物は，自然排尿では尿中でかなりの量が加水分解されてしまい，未変化の CINX として定量される可能性が考えられる為，正確な生成量を知るためには特に注意する必要がある。MCINX も

Table 12 Urinary excretion of CINX after oral administration in rabbits (20 mg/kg)

CINX form		% of dose					
		0～1	～2	～4	～6	～8	～72 hr.
Unchanged	Recovery	9.84	8.85	14.25	6.36	2.58	28.78
	Cumulative recovery		18.69	32.94	39.30	41.86	70.64
Conjugated	Recovery	4.31	3.51	3.98	6.36	5.25	6.12
	Cumulative recovery		7.82	11.80	18.16	23.41	29.53
Total	Recovery	14.15	12.36	18.23	12.72	7.81	34.90
	Cumulative recovery		26.51	44.77	57.46	65.27	100.17

Table 13 Urinary excretion of CINX after oral administration in guinea pigs (58 mg/kg)

Guinea pig	CINX form		0～3	～19	～27	～42	～50	～72 hr.
No. 1	Unchanged	Recovery	6.46	43.40	4.92	2.65	0.47	0.58
		Cumulative recovery		49.86	54.78	57.43	57.90	58.48
	Conjugated	Recovery	1.70	17.34	0.91	0.30	0.04	0.78
		Cumulative recovery		19.04	19.95	20.25	20.29	21.07
	Total		8.16	68.90	74.73	77.68	78.19	79.55
No. 2	Unchanged	Recovery	—	58.73	2.25	1.18	0.07	0.17
		Cumulative recovery			60.98	62.16	62.23	62.43
	Conjugated	Recovery	—	15.61	0.34	1.29	0.05	0.09
		Cumulative recovery			15.95	16.24	16.29	16.35
	Total			74.34	76.93	78.40	78.52	78.78
Mean	Unchanged	Recovery	—	54.30	3.59	1.92	0.27	0.38
		Cumulative recovery			57.88	59.80	60.07	60.46
	Conjugated	Recovery	—	17.33	0.63	0.80	0.05	0.44
		Cumulative recovery			17.95	18.25	18.29	18.71
	Total			71.62	75.83	78.04	78.36	79.17

All values are represented as percent of dose.

Fig. 8 Urinary excretion of CINX after oral administration in rabbit

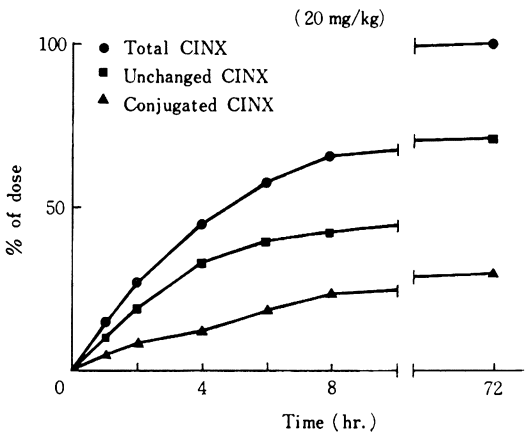


Fig. 9 Urinary excretion of CINX after oral administration in guinea pigs

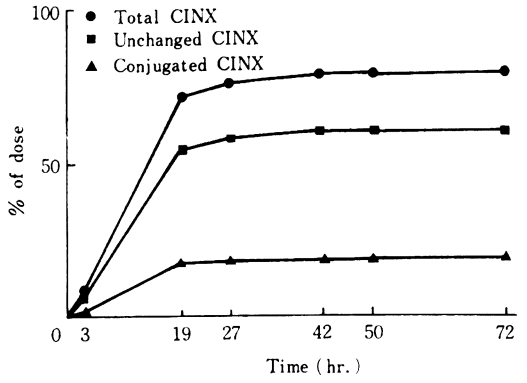


Table 14 Rf values of CINX, Conj. CINX, MCINX and Glucuronic acid (GA) on TLC

Solvent system	Plate	Rf value			
		CINX	Conj. CINX	MCINX	GA
1. nBuOH-AcOH-H_2O (3 : 1 : 1)	a*	0.41	0.20	0.50	0.12
	b*	0.81	0.44	0.81	0.18
2. nBuOH-MeOH-N HCOOH (3 : 1 : 1)	a	0.34	0.22	0.39	0.13
	b	0.75	0.42	0.80	0.20
3. nPrOH-H_2O-HCOOH (7 : 2 : 1)	a	0.50	0.22	0.61	0.23
	b	0.95	0.57	0.97	0.25
4. isoPrOH-H_2O-HCOOH (7 : 2 : 1)	a	0.45	0.39	0.60	0.34
	b	0.84	0.53	0.78	0.27
5. Acetone-$CHCl_3$-H_2O (8 : 1 : 1.5)	a	0.48	0.21	0.41	0.05
	b	0.35	0.12	0.35	0.00
6. Acetone-$CHCl_3$-H_2O-HCOOH (8 : 4 : 2 : 1)	a	0.62	0.07	0.56	0.00
	b	1.00	0.23	1.00	0.00
7. CH_2Cl_2-AcOEt-AcOH-MeOH-H_2O (2 : 2 : 3 : 1 : 1)	a	0.70	0.43	0.72	0.24
	b	0.93	0.56	0.89	0.16

*a : Merck precoated silicagel 60 F_{254}, layer thickness 0.25 mm
b : Merck precoated cellulose F , layer thickness 0.10 mm

代謝物の一つとして，ウサギ，モルモット尿中に存在することが判明したが，その生成量は，抱合型 CINX に比べて，きわめて少量であった。その他の未知代謝物についてはさらに微量であり，また比較的不安定でもあるために，その本質を解明するには至らなかったが，これらの実験結果から，CINX の代謝様式としては，ウサギとモルモットがよく類似していると考えられる。

謝　辞

本研究の実施に際しては，当社油日ラボラトリーズ，沢井守治，山下武夫，武藤通彦，根本良夫の各氏，また，当研究所の西山 進，東山 昇，二口真也，稲沢和博，中田玲子，中西真智子の各氏に多大なる御協力を得た。ここに記して深謝する次第である。

文 献

1) 栩野義博, 菅野浩一, 堤内正美, 岡部 博, 乗鞍良, 田中日出男 . Cinoxacin の吸収・分布・代謝・排泄 第1報 ラットにおける体内動態。 Chemotherapy 28 (S-4) : 73～89, 1980

2) SMITH, I. : Chromatographic Techniques. 168～169 : William Heinemann Medical Books LTD in London, 1958

3) QUAY, J. F.; R. F. CHILDERS, D. W. JONSON, J. F. NASH & J. F. STUCKY : Cinoxacin in female mongrel dogs : Effect of urine pH on urinary drug excretion and correlation of *in vitro* characteristics of oral dosage form with bioavailability. J. Pharm. Sci. 68(2) : 227～232, 1979

ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM AND EXCRETION OF CINOXACIN THE SECOND REPORT : COMPARATIVE METABOLISM AND DISPOSITION OF CINOXACIN IN DOG, RHESUS MONKEY, RABBIT AND GUINEA PIG

KOICHI SUGENO, HIROSHI OKABE, RYO NORIKURA, MASAHIRO KOIKE and KEIKO KAWAMOTO

Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

Comparative studies in dog, rhesus monkey, rabbit and guinea pig have shown that cinoxacin (CINX) is virtually completely absorbed by the oral route and rapidly excreted for the most part in the urine largely as the unchanged CINX. The results suggested that the gastric contents had marked influence on the absorption rate of CINX from the intestine, and the volume and pH of urine are important factors of the renal excretion rate of CINX in these animal species.

Dogs excreted approximately 100 % of the oral dose in urine within 24 hours almost exclusively as unchanged CINX, although a small amount of conjugated CINX was detected as a metabolite in a few cases. The biological half-life of CINX was estimated as 38 minutes and the apparent volume of distribution was less than 200 ml/kg in dogs. These pharmacokinetic parameters were very similar to those observed in rats.

There was significant variability among monkeys in the plasma concentration and urinary excretion rate of CINX. The biological half-life was 2.94 ± 1.24 hours and the apparent volume of distribution was 184 ml/kg in rhesus monkey. Urinary excretion was mainly as unchanged CINX, although some excretion of conjugated CINX was observed. Total urinary excretion of unchanged and conjugated CINX in 24 hours varied from 40 to 90% among monkeys. Biliary excretion was only about 1.4% on the average, which consisted of about equal amounts of unchanged and conjugated CINX.

In rabbits and guinea pigs, considerable amounts of conjugated CINX (20～30%) were excreted in the urine. Conjugated CINX might be an ester type of glucuronide on the basis of behavior on hydrolysis. Though a very small amount of 6-methoxy-CINX was detected in the urine of rabbit and guinea pig as a minor metabolite, total urinary recovery of unchanged and conjugated CINX accounted for 80～100% of the dose.

Comparative studies of urinary metabolites have indicated that large differences exist between animal species in the extent of biotransformation of CINX into conjugated CINX. However, glucuronidation of CINX is apparently the principal reaction in all animal species when CINX is metabolized.