

Oxacephem 系抗生物質 6059-S の各種動物における体内動態

吉田 正・木村靖雄・栩野義博

塩野義製薬株式会社研究所

6059-S をマウス、ラット、家兎、イヌおよびサルに各種の投与経路で 10~80 mg/kg 投与して、血中濃度、臓器内分布、胆汁または尿中への排泄率の推移を調べた。対照には、主として Cefazolin (CEZ) を用いて比較した。

6059-S は、経口投与では腸管からほとんど吸収されなかった。非経口投与では、6059-S は投与量に比例した血中濃度を示し、血中半減期（静注）は上記の動物種でそれぞれ 17 分、18 分、53 分、75 分、55 分を示して、CEZ と極めて類似した推移を示した。筋注、皮下注後の 6059-S の血中濃度は、15~30 分でピークに達し、以後は静注例と同じ推移で減少した。

6059-S の臓器への移行は速く、マウスでは肝、腎に、ラットでは腎に血中濃度より高い濃度を認められたが、イヌでは腎、肝内濃度は血中濃度と同等であり、次いで、肺、心、脾の順に減少した。ラットにおける 7 日間連続静注でこれらの臓器に蓄積傾向を認めなかった。

血清蛋白結合率は動物種によって 38~60% まで変動したが、CEZ よりも常に低値を示した。

6059-S は主として腎排泄型であるが、胆汁にも排泄され、胆汁中回収率はラットで 25~26%、マウス 11~17%、イヌで 6%、家兎では 2.1% を示した。尿、胆汁を合わせると投与量のほとんどは体外に回収された。プロベネシッド投与ラットにおける 6059-S 血中濃度推移は、無処置群と差が認められず、腎排泄は主として糸球体濾過によって行なわれると考えられた。体液中の活性は、ほとんどすべて未変化の 6059-S と同定された。これ以外では、6059-S の脱炭酸体が検出されたが、生体内で生成されたものではなく、投与標品中に微量に含まれていたものに由来している。

緒 言

6059-S は、従来の Penicillin 系、Cephalosporin 系と異なる、Oxacephem 骨格の化学構造を有する注射用の β -ラクタム系抗生物質である。6059-S は、とくにグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示し、緑膿菌や *Bacteroides fragilis* などの偏性嫌気性菌にも有効な広範囲スペクトルを示すことが明らかにされている^{1,2)}。一方、実験動物における毒性は極めて低く、とくに腎毒性はほとんど認められず、その安全性が高いことが示されている³⁻⁵⁾。

6059-S を投与したときの体内動態を調べるために、マウス、ラット、家兎、イヌおよびサルに各種実験動物を使用して、血中濃度の推移、各種臓器への分布、尿中、胆汁中への排泄について、とくに抗菌活性を指標として検討したので報告する。

なお、本薬は血中濃度が高く維持される特徴をもつことから⁶⁾、市販の注射用 β -ラクタム系薬剤のうち、血中半減期が長いとされる Cefazolin をとくに対照にして検討を行なった。

I. 材料および方法

1. 使用薬物：6059-S (Shionogi, Lot S042N, S020N, S017N, FD-4, X-III-B02), Cefazolin (CEZ, Fujisawa), Cefamandole (CMD, Eli Lilly) および Cephaloridine (CER, Eli Lilly) を使用した。

2. 実験動物：ICR 系雄性マウス、7~8 週令、体重

28~34 g; SD 系雄性ラット、7~8 週令、体重 250~300 g; 白色雄性家兎 (JW-NIBS-Rabito), 体重 2.1~2.4 kg; 雄性ビーグル犬、10~13 月令、体重 9.2~10.3 kg; 雄性および雌性赤毛サル (Rhesus), 体重 6.7~9.5 kg を使用した。

マウス、ラットは実験の前日よりグルコース・アミノ酸混液 (glucose 40 g, casamino acid 5 g, ポゾン液 (塩野義) 0.2 ml, 水 100 ml) のみを自由摂取させて飼育したものをを用いた。

3. 投与方法：投与溶液は、濃度が 40 mg/ml 以下のとき (マウス、ラット、家兎)、注射用生理食塩液に、40 mg/ml 以上のとき (サル、イヌ)、注射用蒸留水にそれぞれ溶解して調製した。マウスには、4、8 および 16 mg/ml の溶液を体重に応じた容量 (0.1 ml/20g 20~80 mg/kg) で尾静脈、または背部皮下に注射した。ラットには、8 および 16 mg/ml 溶液を 0.5 ml/200 g 体重の割合で (20 および 40 mg/kg) 尾静脈に注入した。筋注および皮下注射の場合は、10 mg/ml を 0.2 ml/200 g 体重の割合で (10 mg/ml) 腓腸筋、または背部皮下に注射した。家兎には、40 mg/ml 溶液を 1 ml/2 kg 体重の割合 (20 mg/kg) で耳静脈に注入した。イヌには、40 および 80 mg/ml 溶液を 5 ml/10 kg 体重で (20 および 40 mg/kg)、前肢正中皮静脈に

静注、または大腿四頭筋に筋注投与した。サルには、40 mg/ml 溶液を 5 ml/10 kg 体重の割合 (20 mg/kg) で後肢静脈に 5 ml/min の速度で注入した。家兎、イヌ、サルは、各投与群について、他剤と 1 週間隔をおいて交差投与した。

4. 血液の採取：マウス、ラットは採血時間毎に 1 群 5 匹を用意し、断頭放血してヘパリン処理した遠心管に採血した。ラットで Probenecid 500 mg/kg¹⁾ を経口投与した場合は、1 群 3 匹とし、眼窩静脈叢に毛細管を穿刺して経時的に採血した。家兎は 1 群 3 羽として、ヘパリン処理の注射器で耳静脈より経時的に採血した。イヌ、サルは、投与と反対側の前肢、または後肢静脈より、同様にして経時的に 1.5 ml ずつ採血した。

血液は、採取後、すぐに遠心分離 (2,500 rpm, 10 分間) を行ない、血漿試料として、bioassay に供するまで -20°C に凍結保存した。

5. 尿および胆汁の採取：マウスにおける採取法は Wheeler の方法²⁾ に従った。すなわち、採取時間毎に 1 群 5 匹を用意し、薬剤投与後、マウスをステンレス製金網を敷いたガラス容器に入れる。容器の金網下にはあらかじめ 20 ml の phosphate buffer (0.1 M, pH 7) を入れておく。希望する採取時間に尿道口を止血鉗子で挟んでから、マウスを屠殺したのち、摘出した膀胱をガラス容器中の尿を含む buffer とともに洗滌して、合わせて尿試料とした。

一方、消化管を十二指腸より盲腸直前まで摘出し、軸に沿って入録して開いたのち、3 ml の buffer に浸す。肝を胆嚢とともに摘出し、ドライアイス上で凍結させたのち、胆嚢のみをはずして、消化管の浸漬溶液中に加えて、合わせて抽出して、遠心分離上清を胆汁試料とした。

経口投与時の各部排泄量の測定は次のように行なった。マウスに 6059-S を 80 mg/kg 経口投与後、前記のガラス容器中に 3 時間おいてから、断頭放血し、胃腸管を取り出した。腸管は盲腸直前までを 2 分し、盲腸以降は糞便と合わせて、それぞれ適量の phosphate buffer (0.1 M, pH 7) を加え、これをホモゲナイズしたのち、遠心分離し、上清を試料とした。尿は前述した方法で試料とした。

ラットは 1 群 5 匹とし、エーテル麻酔下に、総胆管および膀胱へ polyethylené tube (Clay Adams 社, PE-10) をさし込み、tube の他端を体外へ導き、腹壁を縫合した後、ホルマンケージ (KN-326 III 型) に固定して、胆汁、尿をそれぞれ連続採取した。以後、5% sucrose 溶液のみを与えた。覚醒してから 1 時間後に薬物投与して、0~0.5, 0.5~1, 1~2, 2~4, 4~6 時

間の尿および胆汁を採取して、凍結保存したのち、測定に供した。

イヌは、胆汁採取しないときは、無麻酔で血液・尿を採取した。採尿時間毎に導尿カテーテルで膀胱から尿を採取し、微温の注射用生理食塩液 10 ml で膀胱洗滌した液を合わせて試料とした。イヌの胆汁試料採取は次の手順で行なった。Sodium pentobarbital による全身麻酔を施したイヌを手術台上に固定し、正中線に沿って開腹する。総胆管を十二指腸流入部付近で結紮し、また胆嚢頸部も結紮した。総輸胆管に polyethylene tube を挿入し、その他端を体外に誘導し、縫合後、氷冷した試験管内に胆汁を集めた。同一個体は胆汁採取とともに採血も行ない、尿は留置カテーテルで採取した。イヌは、実験中麻酔による体温低下を防ぐように保温した。

家兎は、sodium pentobarbital 麻酔下に固定台に保定し、イヌの場合と同様の手技で、膀胱に導尿カテーテル、総輸胆管にカニューレを施して、尿・胆汁を連続的に採取した。麻酔から醒めたのち、薬物を投与して、血液も経時的に採取した。

サルは 6 頭を用い、3 頭を血漿濃度測定に、残り 3 頭を尿中排泄測定用とした。

6. 臓器内濃度測定用試料の調製：臓器内分布はマウス、ラット、イヌで検討した。マウスは採取時間毎に 1 群 6 匹を用意し、2 匹ずつの臓器を合わせて 3 試料を調製した。投与後 5, 20, 40, 60, 90 分後に 6 匹ずつ断頭放血し、採血する一方、心、肺、肝、腎、脾を摘出し、生理食塩液で洗滌、脱湿後、臓器重量 1 g 当り 4 ml の phosphate buffer (0.1 M, pH 7) を加えて、Ultrax (Swiss, Kinematika 社製) で氷冷下にホモゲナイズした。遠心分離 (10,000×g, 0~4°C, 10 分) を行なったのち、その上清を採り、測定に供した。

ラットは 1 群 5 匹とし、個体毎に、マウスの場合と同様の手技で試料を調製した。

イヌは 3 頭を使用し、6059-S の 40 mg/kg を静注し、0.5, 2, 6 時間後に各 1 頭を頸動脈切断により放血し、採血するとともに、心、肺、肝、腎、脾を摘出した。同時に、脊髓液と腸内容物を採取した。臓器抽出は前述のように行なったが、腎は髄質と皮質に分離し、髄質は、さらに中心部・周辺部に 2 分して試料を調製した。腸内容物は、十二指腸から直腸に至るすべての内容を氷冷した 10L の phosphate buffer (0.1 M, pH 7) で洗滌、懸濁して、遠沈上清を測定試料とした。

以上のすべての試料は、測定に供するまで -20°C に凍結保存し、6 日以内に測定を終了した。

7 微生物学的定量法：試料中の薬物濃度測定は Band culture assay 法で行なった³⁾。6059-S は *E. coli*

7437 を検定菌として測定した。CEZ, CMD, CER には *B. subtilis* ATCC 6633 を使用した。測定用の標準溶液の濃度は、6059-S : 0.25~4 $\mu\text{g/ml}$, CEZ : 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$, CMD : 0.16~2.5 $\mu\text{g/ml}$, CER : 0.16~2.5 $\mu\text{g/ml}$ の範囲で phosphate buffer (0.1 M, pH 7) で 2 倍希釈した 5 段階で検量線を作成した。測定試料は、すべて buffer で適宜希釈して、この濃度範囲で測定した。試料中の各薬物濃度は、試料液を 10 倍以上に希釈すれば、体液は検量線に影響しなかった。とくに低濃度で希釈できない場合には、体液の影響をなくすように補正を行なった⁹⁾。

8. 活性代謝物の検索 : 6059-S 投与で得られた試料中に抗菌活性をもつ代謝物を検索するために、別報に述べる方法で TLC-Bioautograph 法を使用した⁹⁾。

9. 血清蛋白結合率の測定 : 結合率測定に用いた血清は、前記の実験に使用したのと同系の各種動物および健康人から新鮮に得られたものをプールして、使用直前に CO_2 ガスで pH 7 に修正した。血清 1 容に対して、薬物溶液 (10 mg/ml) の 1/1,000 容を加えて最終濃度を 100 $\mu\text{g/ml}$ とし、37°C, 30 分間反応させた。限外濾過膜 (Pellicon membrane disc PTGC 013, Millipore 社製) を加圧セル (Millipore 社製) に装着して、2.5 kg/cm^2 の圧搾空気により試料と同濃度の水溶液を通過させたのち (膜への非特異的吸着を飽和させる)、別の加圧セルに濾過膜を装着しなおしてから、反応後の血清試料を加え、攪拌しながら加圧濾過した。濾過液は 125 μl ずつ分取し、2 番目から 5 番目の分画を測定に供した。

血清試料中の濃度 (C) と濾過液分画中の濃度 (C_{fn}) は、buffer で 5 倍以上に希釈して、前述の Band culture assay 法で測定して次の計算式で蛋白結合率 (P) を求めた。

$$P = \left(1 - \frac{\sum C_{fn}}{n \times C} \right) \times 100 \quad (\%)$$

II. 成績

1. 血清蛋白結合率

限外濾過法によって測定した 6059-S の蛋白結合率は 38~60% の範囲にあり、動物種により差がみられたが、ヒト血清が最も高い値を示した (Table 1)。イヌ血清をのぞくと、6059-S の結合率は、CEZ よりも低く、CER よりも高いといえることができる。

2. マウスにおける体内動態

6059-S を 20, 40, 80 mg/kg 静注したときの成績を、CEZ と比較して Table 2 に示した。両剤とも血漿中濃度は投与量によく相関した。6059-S は、20, 40,

Table 1 Protein binding of 6059-S, CEZ and CER to serum from different animals determined by ultra-filtration method¹⁾

Serum ²⁾	Binding (%)		
	6059-S	CEZ	CER
Human	60	91	23
Monkey	47	81	32
Dog	45	33	20
Rabbit	56	94	28
Rat	49	81	23
Mouse	38	55	10

1) Test concentration : 100 $\mu\text{g/ml}$

2) The pH of the serum was adjusted to 7.0 with carbon dioxide before use.

80 mg/kg 投与後 2 分でそれぞれ 121, 212, 555 $\mu\text{g/ml}$, 10 分後にはそれぞれ 38, 93, 191 $\mu\text{g/ml}$ の血漿中濃度に達し、以後、約 17 分の半減期で減少し、CEZ の推移とよく類似していた (Table 2-a)。

主要臓器への移行は 40 mg/kg 静注例で調べた (Table 2-6)。血漿中濃度に対する比は各臓器とも 20 分以降で一定になり、同様の半減期で推移したが、肝濃度が最も高く血漿中濃度の 3.1~3.4 倍、次いで腎が高い (約 1.5 倍) が、その他は血中より低くなり、肺、脾、心の順であった。CEZ の場合、臓器内濃度の順位は同じであったが、6059-S に較べて血漿中濃度との比は小さくなる傾向がみられ、6059-S の組織内移行の優れていることを認めた。

排泄は速く、両剤とも投与後 1 時間でほとんど終了した (Table 2-c, 2-d)。6059-S は、投与量に対して胆汁中に 11~17%、尿中に 61~72% が回収された。一方、CEZ の排泄はそれぞれ 18~26%, 51~66% であり、6059-S のほうが胆汁への排泄がやや低かった。

6059-S の経口吸収性を検討するために、80 mg/kg を経口投与して、排泄分布を調べた結果を Table 3 に示した。投与後 3 時間で、尿中に投与量の約 1% が回収されたに過ぎず、総回収量 84% に較べても僅かであった。ほとんどは小腸下部以下に貯留しており、小腸上部からの吸収は極めて微量であることが認められた。

3. ラットにおける体内動態

6059-S を 20, 40 mg/kg 静注したときの成績を、CEZ と比較して Table 4 に示した。両剤とも血漿中濃度は投与量に相関した (Table 4-a)。6059-S の 40 mg/kg 投与 2 分後に 215 $\mu\text{g/ml}$, 10 分後に 122 $\mu\text{g/ml}$ の血漿中濃度を示し、初期の濃度は CEZ のそれと差が

Table 2. Distribution and excretion after intravenous injection of 6059-S and cefazolin in mice

(a) Plasma levels (n=5)

Drug	Dose (mg/kg)	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)								
		2	5	10	20	40	60	90	120	180 min
6059-S	20	121 \pm 11.7	61.7 \pm 9.7	38.1 \pm 2.6	17.1 \pm 2.2	6.0 \pm 1.9	2.7 \pm 0.3	0.9 \pm 0.4	<0.2	<0.2
	40	212 \pm 11.8	99.5 \pm 15.7	92.6 \pm 14.3	39.7 \pm 6.5	14.7 \pm 3.7	5.8 \pm 2.0	1.9 \pm 0.8	0.3 \pm 0.1	<0.2
	80	535 \pm 47.3	262 \pm 25.9	191 \pm 19.6	83.9 \pm 8.4	30.6 \pm 3.5	14.6 \pm 4.8	5.3 \pm 2.2	1.8 \pm 0.5	<0.6 \pm 0.3
CEZ	20	109 \pm 16.5	64.8 \pm 9.8	51.1 \pm 5.7	25.8 \pm 4.6	11.8 \pm 2.4	1.9 \pm 1.1	<2.0 \pm 1.2	<0.8	<0.8
	40	203 \pm 8.6	108 \pm 23.4	87.5 \pm 12.1	47.9 \pm 17.3	18.5 \pm 6.5	5.5 \pm 1.2	2.0 \pm 0.5	<1.5 \pm 0.5	<0.8
	80	361 \pm 28.9	245 \pm 31.3	176 \pm 24.0	68.0 \pm 15.1	45.1 \pm 6.7	12.6 \pm 1.8	4.8 \pm 1.3	<1.4 \pm 0.5	<1.7 \pm 0.8

(b) Tissue distribution (n=3)

Drug	Tissue	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)				
		5	20	40	60	90 min
6059-S (40 mg/kg)	Plasma	133 \pm 19	33.9 \pm 3.3	19.6 \pm 3.2	9.2 \pm 1.0	2.2 \pm 0.1
	Kidney	122 \pm 11	50.7 \pm 7.7	26.1 \pm 6.7	13.5 \pm 2.7	7.5 \pm 3.7
	Liver	143 \pm 6.6	104 \pm 15	62.2 \pm 10.3	31.7 \pm 12.7	5.6 \pm 1.6
	Lung	46.7 \pm 1.5	14.7 \pm 2.1	9.3 \pm 1.4	5.6 \pm 1.0	<1.3
	Spleen	17.5 \pm 1.1	8.0 \pm 1.7	5.0 \pm 0.6	<1.3	<1.3
	Heart	21.7 \pm 1.1	7.2 \pm 1.4	4.9 \pm 0.0	<1.3	<1.3
CEZ (40 mg/kg)	Plasma	96.7 \pm 7.0	50.7 \pm 8.9	28.5 \pm 8.5	6.7 \pm 3.5	2.2 \pm 0.5
	Kidney	110 \pm 7.5	48.9 \pm 9.3	23.4 \pm 6.6	10.3 \pm 3.8	<6.8
	Liver	216 \pm 29	81.8 \pm 9.3	38.8 \pm 1.8	7.6 \pm 1.5	<2.5
	Lung	35.4 \pm 1.6	15.4 \pm 0.9	10.5 \pm 1.0	<2.0	<2.0
	Spleen	10.0 \pm 0.2	<2.1 \pm 0.1	<2.0	<2.0	<2.0
	Heart	15.9 \pm 0.5	5.7 \pm 1.1	2.2 \pm 0.3	<2.0	<2.0

(c) Biliary excretion (n=5)

Drug	Dose (mg/kg)	Cumulative recovery (%)				
		0~10	0~20	0~40	0~60	0~120 min
6059-S	20	2.4 \pm 0.5	9.7 \pm 4.1	13.0 \pm 1.0	13.1 \pm 3.2	13.4 \pm 5.8
	40	1.8 \pm 0.9	7.4 \pm 2.2	7.8 \pm 2.1	10.7 \pm 4.3	11.5 \pm 6.6
	80	1.9 \pm 0.8	7.0 \pm 3.6	11.1 \pm 4.7	13.7 \pm 7.2	16.7 \pm 9.6
CEZ	20	5.6 \pm 1.5	14.3 \pm 4.3	20.0 \pm 2.3	18.3 \pm 3.1	19.6 \pm 3.3
	40	6.8 \pm 1.8	19.3 \pm 2.7	20.3 \pm 2.5	25.7 \pm 5.4	14.8 \pm 4.0
	80	6.3 \pm 1.9	12.7 \pm 3.3	16.1 \pm 2.9	18.5 \pm 5.6	8.1 \pm 2.2

(d) Urinary excretion (n=5)

Drug	Dose (mg/kg)	Cumulative recovery (%)				
		0~10	0~20	0~40	0~60	0~120 min
6059-S	20	26.5 \pm 5.8	46.6 \pm 6.7	53.0 \pm 3.7	59.3 \pm 10.6	60.9 \pm 9.8
	40	30.4 \pm 4.5	45.5 \pm 3.1	59.9 \pm 4.1	61.2 \pm 12.6	62.4 \pm 9.5
	80	27.2 \pm 1.4	46.7 \pm 4.8	62.0 \pm 6.9	75.9 \pm 7.2	71.8 \pm 7.0
CEZ	20	24.5 \pm 2.5	34.8 \pm 8.5	46.3 \pm 6.8	58.9 \pm 11.4	54.1 \pm 4.9
	40	16.4 \pm 4.7	25.5 \pm 6.3	43.1 \pm 8.2	41.5 \pm 12.5	50.8 \pm 8.0
	80	20.0 \pm 1.3	32.3 \pm 7.9	46.4 \pm 6.8	57.2 \pm 6.2	65.9 \pm 5.3

Table 3 Distribution of 6059-S in digestive tract at 3 hours after oral administration in mice (dose = 80 mg/kg)

Mouse No.	Stomach	Duodenum + Intestine		Caecum, rectum and feces	Urine	Total
		Upper ½	Lower ½			
1	0.2%	<0.1	10.6	81.2	0.7	92.7
2	0.2	0.1	6.1	55.8	1.1	63.3
3	0.5	1.6	110.3	<0.1	1.1	113.5
4	0.5	1.9	66.6	8.3	0.4	77.7
5	N.D.	0.1	68.4	3.9	1.6	74.0
Average	<0.28	<0.74	52.4	<29.8	0.98	84.2
±S.D.	—	—	±43.9	—	±0.45	±19.5

みられないが、10分以降の血中半減期は6059-Sが18.5分で、CEZの26分に較べると6059-Sのほうが消失が速い傾向にあった。6059-Sの10 mg/kg筋注および皮下注時の血中濃度推移は、Fig. 1に示したようになり、30分でpeakに達し、静注時の推移とよく平行した結果であった。

主要臓器への分布では、腎が最も高く、血中濃度の2倍以上の濃度に達し、その他の臓器は血中濃度の半分以下になり、肝、肺、心、脾の順であった (Table 4-b)。しかしながら、血中濃度比でみると、6059-SのほうがCEZよりも高い値を示し、組織移行性が僅かに高いことを認めた。また、両剤ともに、マウスの場合と同様に、組織内濃度の血中濃度比は経時的にほとんど変化しなかった。

6059-Sは胆汁中に約25%回収され、マウスに較べて多い傾向にある (Table 4-c)。一方、尿中には約82%が回収され (Table 4-d)、両者を合わせるとほとんど投与量のすべてが定量的に体外に排泄されることが明らかである。この排泄挙動は、CEZのそれとよく類似しており、有意の差は認められなかった。

4. 家兎における体内動態

6059-Sを20 mg/kg静注したときの成績を、CEZと比較してTable 5に示した。両剤は1群3羽について個体毎に交差投与した。6059-Sの血漿中濃度は、各時間でCEZのそれと極めて近似した値を示し、血中半減期も有意の差がなかった (6059-S: 53分, CEZ: 45分)。6059-Sは尿中にはほぼ全量が回収され、胆汁中には僅かに2.1%が回収されたにすぎなかった。排泄の推移についても両剤に差が認められなかった。

イヌにおける体内動態

6059-Sを20および40 mg/kgの投与量で静脈内あるいは筋肉内注射したときの成績を、CEZと比較して

Table 6に示した。6059-Sは、いずれの投与方法によっても用量に相関した血中濃度を示した。静注例では、初期濃度は両剤でよく近似したが、1時間以降の濃度は6059-Sのほうがやや高く、血中半減期は75分となり、CEZの60分と較べてやや長い傾向がみられた。6059-Sの筋注例では、投与後30分でpeak値に達し、以後は静注時と同等の濃度で減少した。一方、CEZは、peak値では6059-Sと同等であったが、静注例に較べてやや高い濃度を示す傾向がみられた。

主要臓器への移行を各時間1頭ずつ用いて測定した結果、Table 6-dに示したように、6059-Sは腎と肝において、血漿中濃度と同等、肺に約1/3程度、次いで、心、脾の順に分布濃度が低下した。CEZでは、血中濃度に比して腎と肝に2倍高く、肺に1/3程度、心、肺には分布濃度が低かった。6時間以降には腎以外の臓器には検出されなかった。腎には、両剤ともに皮質よりも髄質への移行濃度が高く、髄質中心部に特に多かった。6059-Sは、投与量の86%が6時間までに腎から尿中に排泄され、胆汁中に約6%が回収されるにとどまった (Table 6-c)。胆管カニューレを施さない個体でも、尿中への回収率は胆汁採取した場合と有意差が認められなかった (Table 6-b)。

以上の成績は、CEZについても同様であり、両剤は類似の挙動を示した。胆汁採取は麻酔下に行なったが、このときの血漿中濃度を同時に測定し、無麻酔の場合と比較した結果、Fig. 2に示したように、3時間まで等しい推移で変化したが、投与後4時間では有意差が認められ、麻酔イヌでは、両剤ともに血中濃度が低くなり、麻酔の影響が認められた。

臓器内濃度を測定した個体で、腸内容物および糞便中に回収された6059-Sは6時間値が6.2 mgとなり、投与量の1.5%に相当した。CEZでは17.5 mg (4.7

Table 4 Distribution and excretion after intravenous injection of 6059-S and cefazolin in rats

(a) Plasma levels (n=5)

Drug	Dose (mg/kg)	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)							
		2	5	10	20	30	60	120	180 min
6059-S	20	118 \pm 5.3	79.1 \pm 3.6	59.6 \pm 7.8	31.7 \pm 2.3	24.6 \pm 1.9	8.2 \pm 1.5	0.9 \pm 0.1	<0.1
	40	215 \pm 13.1	149 \pm 11.8	122 \pm 15.0	75.0 \pm 7.0	47.6 \pm 7.4	16.0 \pm 1.1	1.3 \pm 0.3	<0.17 \pm 0.14
CEZ	20	135 \pm 35.3	70.8 \pm 8.7	58.2 \pm 5.5	43.4 \pm 3.5	31.5 \pm 7.6	10.0 \pm 0.8	3.5 \pm 1.0	<0.5
	40	219 \pm 27.9	165 \pm 11.9	118 \pm 7.6	89.1 \pm 1.3	66.5 \pm 6.4	30.7 \pm 3.4	6.4 \pm 2.5	<0.6

(b) Tissue distribution (n=5)

Drug	Tissue	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)				
		5	30	60	120	180 min
6059-S (40 mg/kg)	Plasma	149 \pm 11.8	47.6 \pm 7.4	16.0 \pm 1.1	1.3 \pm 0.3	0.2 \pm 0.1
	Kidney	309 \pm 87.6	112 \pm 16.1	46.9 \pm 13.8	4.9 \pm 0.9	<1.3
	Liver	63.0 \pm 6.9	16.6 \pm 3.8	7.0 \pm 1.4	<1.3	
	Lung	45.5 \pm 13.1	17.0 \pm 2.8	6.7 \pm 0.7	<1.3	
	Spleen	12.7 \pm 0.7	5.5 \pm 0.9	<1.3	<1.3	
	Heart	22.9 \pm 4.3	7.8 \pm 1.2	<1.5 \pm 0.4	<1.3	
CEZ (40 mg/kg)	Plasma	165 \pm 11.8	66.5 \pm 6.4	30.7 \pm 3.4	6.4 \pm 2.5	<0.6
	Kidney	207 \pm 19.8	59.2 \pm 10.7	43.6 \pm 6.2	4.3 \pm 2.2	<1.6
	Liver	112 \pm 24.0	20.9 \pm 5.8	7.4 \pm 1.9	<1.5	
	Lung	36.8 \pm 4.7	18.2 \pm 2.8	11.9 \pm 2.5	<1.5	
	Spleen	14.9 \pm 0.4	5.7 \pm 0.8	2.7 \pm 0.3	<1.5	
	Heart	19.2 \pm 6.0	11.4 \pm 1.7	7.5 \pm 1.5	<1.5	

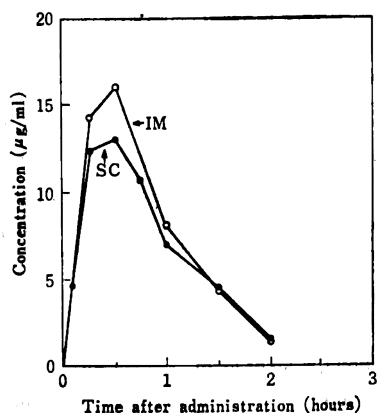
(c) Biliary excretion (n=5)

Drug	Dose (mg/kg)	Recovery (%)					Total in 6 hrs
		0~0.5	0.5~1	1~2	2~4	4~6 hrs	
6059-S	20	13.4 \pm 5.9	4.9 \pm 0.9	5.0 \pm 1.5	1.9 \pm 1.6	0.1	25.3 \pm 7.2
	40	11.3 \pm 6.6	7.7 \pm 3.2	4.5 \pm 0.6	2.3 \pm 0.7	0.1	25.9 \pm 5.6
CEZ	20	14.9 \pm 5.8	6.9 \pm 4.7	3.7 \pm 1.5	1.1 \pm 0.4	0.1	26.8 \pm 11.9
	40	20.8 \pm 6.8	5.4 \pm 0.7	2.6 \pm 1.2	0.9 \pm 0.6	<0.1	29.7 \pm 8.3

(d) Urinary excretion (n=5)

Drug	Dose (mg/kg)	Recovery (%)					Total in 6 hrs
		0~0.5	0.5~1	1~2	2~4	4~6 hrs	
6059-S	20	45.4 \pm 7.8	16.0 \pm 3.4	13.6 \pm 4.1	5.9 \pm 2.6	0.8 \pm 0.4	81.9 \pm 5.5
	40	42.7 \pm 8.0	16.4 \pm 3.8	15.3 \pm 3.7	5.7 \pm 1.5	1.4 \pm 0.4	81.6 \pm 9.1
CEZ	20	25.8 \pm 11.9	15.9 \pm 4.8	19.3 \pm 1.9	11.2 \pm 2.2	1.6 \pm 0.8	73.8 \pm 16.3
	40	40.7 \pm 11.8	12.5 \pm 3.2	12.6 \pm 1.7	9.3 \pm 2.5	0.9 \pm 0.4	76.0 \pm 12.0

Fig. 1 Plasma levels of 6059-S after intramuscular and subcutaneous injections in rats
10 mg/kg, n=3



%)であった。脊髄液への移行は、6時間までに6059-Sでは0.3~0.7 µg/mlであったが、CEZでは検出限界以下(<0.8 µg/ml)であった。

6. サルにおける体内動態

6059-Sを20 mg/kgの投与量で3頭に静注し、CEZおよびCMDと交差投与で比較した(Table 7)。CMDの血中半減期は19分を示し、他の2剤にくらべて速やかに減衰した。6059-Sは血中半減期が55分となり、CEZの49分より長くなる傾向がみられたが、6059-S

とCEZの各時間における血中濃度は有意の差が認められなかった。

尿中への排泄は、血中濃度の推移を反映してCMDが最も早く、CEZ、6059-Sがこれに次ぎ、投与量の80%以上が回収された。

7. 連続投与における組織移行の変化

6059-Sを連続投与したときの臓器内濃度の変化を調べて、蓄積傾向の有無を検討した。ラットに6059-Sを40 mg/kgの投与量で毎日1回、7日間静注を続けた。1, 4および7回目の投与後15, 30, 60分の濃度を測定した結果をTable 8に示した。Table 4の結果と同じ順位、すなわち、腎に多く分布し、血漿、肝、肺、心、脾の順位で減少しており、各臓器ともいずれの時間においても、反復投与4回と7回目の濃度は初回時の分布濃度との間に有意の差がみられず、蓄積傾向、消失推移の変化はとくに認められなかった。また、6059-Sの臓器内濃度は検出限界以下(<1.3 µg/ml)であった。

8. プロベネシッド投与による影響

ラットにprobenecidを500 mg/kgの投与量で経口投与し、その30分後に、6059-Sを20 mg/kg皮下注射したときの血漿中濃度を測定した結果をFig. 3に示した。対照には、probenecidを投与しない例において比較した。

6059-Sの血中濃度は、いずれの条件でもよく一致しており、probenecidの前投与によってほとんど変化しなかった。CER, CMDについて同様の検討を行なった

Table 5 Plasma levels and excretion after intravenous injection of 6059-S and cefazolin in rabbits (dose = 20 mg/kg)

Drug	Plasma levels (µg/ml)									
	2	5	10	20	30	60	120	180	240	360 min
6059-S	180±10.3	122±21.8	88.0±10.6	57.9±4.5	41.1±4.8	19.7±4.4	6.6±4.7	2.3±1.3	1.2±0.9	0.7±0.5
CEZ	193±13.6	137±14.0	106±24.4	65.4±6.5	44.9±4.8	19.4±4.9	4.7±2.8	<2.4±0.7	<2.0	<2.0

Biliary excretion (n=4 for 6059-S, n=3 for CEZ)

Drug	Recovery (%)							Total in 6 hrs
	0~0.5	0.5~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6 hrs	
6059-S	1.03±0.40	0.61±0.12	0.30±0.10	0.12±0.04	0.55±0.02	0.03±0.02	0.02±0.001	2.1±0.7
CEZ	0.77±0.66	0.13±0.03	0.07±0.04	0.02±0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<1.0±0.7

Urinary excretion (n=4 for 6059-S, n=3 for CEZ)

Drug	Recovery (%)							Total in 6 hrs
	0~0.5	0.5~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6 hrs	
6059-S	46.6±3.9	25.0±3.3	20.0±3.9	8.0±1.0	4.1±0.4	2.0±0.2	1.3±0.2	107±3.4
CEZ	42.5±21.5	21.9±3.3	22.3±18.0	7.8±4.3	3.8±2.3	2.1±1.3	1.4±0.9	102±2.5

Table 6 Absorption, distribution and excretion of 6059-S and cefazolin after intravenous and intramuscular injection in dogs

(a) Plasma levels (n=4, cross over)

Drug	Route	Dose (mg/kg)	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)									
			2	5	15	30	60	120	180	240	360	480 min
6059-S	I.V.	20	118 \pm 2.9	91.8 \pm 13.2	64.8 \pm 4.8	47.7 \pm 1.5	35.2 \pm 3.3	17.6 \pm 1.8	9.8 \pm 1.5	5.6 \pm 1.3	2.3 \pm 0.6	1.0 \pm 0.4
		40	209 \pm 19.6	162 \pm 16.6	107 \pm 13.4	86.8 \pm 5.2	64.0 \pm 4.5	30.1 \pm 2.8	16.8 \pm 2.3	9.3 \pm 1.5	3.5 \pm 0.9	1.3 \pm 0.4
	I.M.	20			42.4 \pm 8.3	47.8 \pm 6.3	37.5 \pm 3.7	20.5 \pm 1.2	11.7 \pm 2.0	6.6 \pm 1.7	2.4 \pm 0.7	0.9 \pm 0.4
		40			72.9 \pm 11.6	79.9 \pm 5.7	71.0 \pm 3.6	39.4 \pm 4.1	21.9 \pm 3.3	11.6 \pm 2.6	3.8 \pm 1.3	1.6 \pm 0.7
CEZ	I.V.	20	105 \pm 29.2	85.3 \pm 19.2	68.2 \pm 7.0	49.0 \pm 2.0	29.7 \pm 3.3	12.2 \pm 2.5	6.8 \pm 1.6	4.0 \pm 1.2	<1.7 \pm 0.2	<1.0
		40	224 \pm 41.3	150 \pm 19.2	104 \pm 5.3	83.7 \pm 3.7	57.1 \pm 4.7	24.8 \pm 2.6	11.4 \pm 2.0	6.0 \pm 1.4	<2.6 \pm 0.4	<1.0
	I.M.	20			47.5 \pm 16.6	51.1 \pm 8.2	42.7 \pm 8.3	25.7 \pm 4.8	11.8 \pm 0.8	6.1 \pm 1.3	2.2 \pm 0.7	<1.0
		40			78.1 \pm 30.1	82.3 \pm 19.1	70.2 \pm 4.3	40.8 \pm 11.8	23.1 \pm 11.4	11.8 \pm 7.4	4.3 \pm 1.8	1.4 \pm 0.7

(b) Urinary excretion (n=4, cross over)

Drug	Route	Dose (mg/kg)	Recovery (%)								Total in 24 hrs
			0~0.5	0.5~1	1~2	2~3	3~4	4~6	6~8	8~24 hrs	
6059-S	I.V.	20	31.5 \pm 1.9	24.8 \pm 0.9	19.2 \pm 1.9	11.0 \pm 1.7	5.9 \pm 1.0	5.1 \pm 1.2	1.9 \pm 0.5	0.7 \pm 0.4	89.9 \pm 6.0
		40	34.2 \pm 1.7	16.3 \pm 4.4	18.2 \pm 2.0	8.7 \pm 0.5	6.1 \pm 3.3	4.4 \pm 1.0	1.5 \pm 0.3	0.6 \pm 0.2	89.9 \pm 5.4
	I.M.	20	16.4 \pm 2.9	16.4 \pm 2.0	22.6 \pm 3.4	12.8 \pm 2.9	5.5 \pm 2.5	5.8 \pm 1.7	1.8 \pm 0.7	0.9 \pm 0.4	82.6 \pm 6.8
		40	12.0 \pm 0.6	19.1 \pm 5.6	24.0 \pm 6.1	10.9 \pm 1.0	6.7 \pm 1.3	5.9 \pm 1.1	1.7 \pm 0.6	0.7 \pm 0.3	80.9 \pm 3.0
CEZ	I.V.	20	37.5 \pm 2.8	16.9 \pm 0.7	17.0 \pm 3.8	10.8 \pm 2.0	5.9 \pm 1.3	4.0 \pm 1.5	1.2 \pm 0.4	0.8 \pm 0.3	94.0 \pm 7.5
		40	33.0 \pm 4.8	16.2 \pm 0.9	16.7 \pm 1.4	8.4 \pm 1.1	4.1 \pm 0.8	3.1 \pm 0.6	1.0 \pm 0.4	1.0 \pm 0.3	83.6 \pm 5.3
	I.M.	20	19.3 \pm 6.7	19.8 \pm 3.0	24.5 \pm 4.2	12.2 \pm 2.8	6.8 \pm 1.6	5.4 \pm 1.8	1.4 \pm 0.3	0.7 \pm 0.6	90.2 \pm 7.2
		40	16.2 \pm 9.1	18.3 \pm 6.1	23.1 \pm 4.6	10.7 \pm 2.1	6.2 \pm 1.6	5.0 \pm 2.1	1.5 \pm 0.8	1.2 \pm 0.5	82.2 \pm 13.0

(c) Urinary and biliary excretion (n=3)¹⁾

Drug	Route	Dose (mg/kg)	Body fluid	Recovery (%)						Total in 6 hrs
				0~0.5	0.5~1	1~2	2~3	3~4	4~6 hrs	
6059-S	I.V.	40	Urine	34.1 \pm 4.1	15.5 \pm 2.1	17.7 \pm 2.7	10.8 \pm 5.8	4.7 \pm 1.0	3.4 \pm 1.3	85.8 \pm 9.6
			Bile	0.4 \pm 0.3	1.4 \pm 0.5	1.6 \pm 0.2	1.6 \pm 0.8	0.8 \pm 0.7	0.7 \pm 0.2	6.0 \pm 2.0
CEZ	I.V.	40	Urine	37.0 \pm 9.8	17.7 \pm 2.8	19.7 \pm 3.7	9.5 \pm 2.8	4.7 \pm 1.6	4.2 \pm 1.4	92.8 \pm 6.6
			Bile	1.1 \pm 0.7	2.5 \pm 1.4	2.4 \pm 1.5	0.5 \pm 0.3	0.1 \pm 0.05	0.1 \pm 0.05	6.6 \pm 2.9

(d) Tissue distribution (n=1)

Drug	Time (hours)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)									
		Plasma	Liver	Lung	Spleen	Heart	Kidney				
							Cortex	Inner medulla	Outer medulla	Whole	
6059-S (40 mg/kg)	0.5	83.1	83.5	32.5	12.3	17.3	46.0	420	96.5	88.9	
	2	29.2	30.5	11.7	1.75	4.00	21.3	128	53.3	34.0	
	6	3.4	<1.3	<1.3	<1.3	<1.3	4.50	20.6	15.0	7.20	
CEZ (40 mg/kg)	0.5	119	167	46.4	14.8	16.1	155	612	234	205	
	2	26.9	46.5	10.0	<3.0	<3.0	35.2	177	66.8	51.5	
	6	3.4	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	14.4	27.9	17.2	16.2	

ところ、CER では 6059-S と同様に probenecid による影響がなかったが、CMD では probenecid 併用時に peak 値が増加し、半減期の延長が認められ、両剤は顕著な差を示した。

9. 活性代謝物の検索

6059-S を 20 mg/kg 静注投与したラットの血漿、胆汁、尿について、*E. coli* 7437 を試験菌とする TLC-

Bioautography を行ない、活性代謝物の有無を調べた。血漿中には、未変化の 6059-S のほかに活性スポットは検出されなかった。尿、胆汁中には、6059-S 未変化のほかに、1 つの活性スポットが検出され、いずれも 6059-S の側鎖にあるカルボン酸が脱炭酸した化合物と同定された。この脱炭酸体は、6059-S の濃度が 500 $\mu\text{g/ml}$ 以上になったときに認められ、それ以下の低濃度で

Fig. 2. Influence of anesthesia on plasma levels in dogs

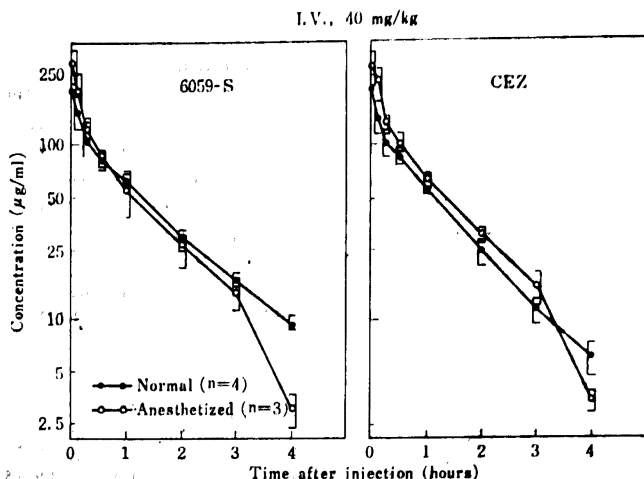


Table 7 Plasma levels and excretion of 6059-S, CEZ and CMD after intravenous injection in Rhesus monkey (dose = 20 mg/kg, cross over)

Drug	Plasma levels (µg/ml)									
	5	10	20	30	45	60	120	180	240	360 min
6059-S	187±37.2	126±15.7	99.3±12.0	83.3±4.4	67.1±5.1	47.8±6.0	25.1±3.4	11.6±2.3	4.8±1.5	1.4±0.6
CEZ	212±40.5	151±19.9	116±15.3	92.3±5.1	69.8±5.6	57.8±5.2	25.0±1.3	10.5±1.7	4.0±2.0	3.0
CMD	167±21.6	102±16.0	42.4±6.3	22.6±2.5	11.9±1.3	6.3±1.2	0.9±0.2	<0.6	<0.6	0.6

Drug	Recovery (%)						Total in 24 hrs
	0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~24 hrs	
6059-S	32.6	28.8	15.5	3.2	2.7	0.7	83.5
CEZ	49.6	17.4	11.4	2.0	0.6	0.4	81.5
CMD	63.1	16.0 ¹⁾		0.2	0.05	0.05	79.4

1) Fractional recovery between 1 to 4 hrs

は検出されなかった。Table 9は、胆汁および尿分画中の6059-S濃度に対する脱炭酸体の含有比を示した成績である。尿中には約1%認められ、投与に使用した6059-S標品中に含まれる量(0.9±0.1%)と差がなかった。一方、胆汁中の脱炭酸体は2.1%に達し、やや多く、投与後の時間経過とともに低下した。ラットでは、6059-Sはほとんど尿中に回収され、胆汁中には尿中の約1/3であるから、総回収量における脱炭酸体の含有比は投与標品中のそれとくらべて有意の差が認められなかった。また、6059-Sをラットの各種体液中に37°C、pH 7の条件で3時間保ったとき、脱炭酸は起

なかった。従って、体外に回収された脱炭酸体は、はじめから投与標品中に含まれていたものであり、生体中で生成されたものとは考えられない。

Ⅴ. 考 察

6059-Sの注射薬としての特徴を明らかにする目的で、マウス、ラット、家兎、イヌ、サルの実験動物を用いて、CEZと比較しながら体内動態を調べた。予備検討として、6059-Sの腸管からの吸収をみたとする、経口投与による吸収は期待できないことが明らかになったので(Table 3)、非経口投与について検討した。

Table 8 Tissue distribution after daily repeated intravenous injection of 6059-S in rats (dose = 40 mg/kg)

Tissue	Time (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)		
		1st	4th	7th injection
Plasma	15	62.0 \pm 4.7	62.3 \pm 3.3	70.7 \pm 14.7
	30	33.4 \pm 2.1	33.2 \pm 4.4	40.9 \pm 11.3
	60	11.0 \pm 2.2	11.4 \pm 2.1	10.6 \pm 2.8
Liver	15	23.9 \pm 4.8	28.2 \pm 3.7	31.5 \pm 5.0
	30	13.4 \pm 4.2	15.7 \pm 1.3	20.2 \pm 4.1
	60	5.9 \pm 1.3	5.8 \pm 0.7	6.2 \pm 1.9
Kidney	15	110 \pm 60.0	106 \pm 32.7	205 \pm 82.8
	30	79.6 \pm 15.9	52.7 \pm 12.3	104 \pm 38.1
	60	30.0 \pm 8.5	20.4 \pm 5.0	25.3 \pm 14.9
Lung	15	20.2 \pm 2.1	19.5 \pm 1.8	21.1 \pm 3.4
	30	12.0 \pm 1.0	11.3 \pm 1.2	14.0 \pm 3.7
	60	5.5 \pm 1.4	4.8 \pm 0.7	4.9 \pm 1.3
Spleen	15	6.2 \pm 0.4	6.6 \pm 0.5	6.7 \pm 0.8
	30	3.6 \pm 0.2	3.8 \pm 0.6	5.2 \pm 0.8
	60	<1.3	<1.3	<1.3
Heart	15	10.5 \pm 2.6	10.6 \pm 1.9	9.0 \pm 0.6
	30	6.3 \pm 0.9	4.8 \pm 0.8	5.4 \pm 1.3
	60	<1.3	<1.3	<1.3
Brain	15	<1.3	<1.3	<1.3
	30	<1.3	<1.3	<1.3
	60	<1.3	<1.3	<1.3

Fig. 3 Effect of probenecid on plasma levels of 6059-S, CER and CMD in rats

Rat : JCL-SD, Male, 200~220 g, n= 3

Antibiotics : 20 mg/kg, S. C.

Probenecid : 500 mg/kg, P. O., before 30 min. of antibiotics injection

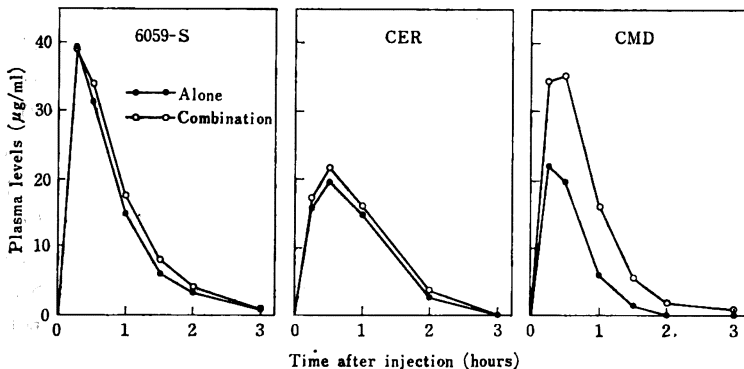


Table 9 Content of decarboxylated product in bile and urine after intravenous injection of 6059-S in rats (dose = 20 mg/kg, n=3)

Time (min)	Decarboxylated product of 6059-S (%) ¹⁾	
	Bile	Urine
0~15	2.1±0	1.1±0.1
15~30	1.9±0.4	1.0±0.2
30~60	1.5±0.1	1.0±0.1
60~180	nil	<0.9

1) Content of decarboxylated product was determined by TLC-Bioautograph method and expressed as a ratio to 6059-S (w/w, %). Decarboxylated product was contaminated by 0.9±0.1% in 6059-S preparation used for the experiments.

6059-S の血中濃度推移は、各動物において CEZ のそれに極めて類似していた。Table 10-a に両剤の 20 mg/kg 静注例についてまとめたように、血中半減期は、ラット以外の動物で 6059-S のほうが長くなる傾向があるが、大きな違いはみられず、血中濃度も 1 時間値で示されるように両者は同程度であった。

CEZ は、Cephalosporin 剤の中でも高い血中濃度が長く維持される特徴をもつとされており¹⁰⁾、このことは動物でも明らかにされている¹¹⁾。また、本報告で示した動物の血中濃度推移における両者の類似性はヒトにおいても同様に認められている¹²⁾。従って、6059-S は、従来の市販 Cephalosporin 剤とくらべても特に高い血中濃度を与える部類に属する薬物と考えられる。

6059-S の排泄様式は主として腎排泄型であるが、胆汁中にも回収され、ラットで CEZ と同等の 25~26% の最高を示し、マウス (11~17%)、イヌ (6%) がこれにつき、家兎では低く 2.1% であった (Table 10-b)。菅野らは、サルで胆汁中への回収量は 1~2% と報告している¹³⁾。尿と胆汁を合わせると、6059-S の体外への回収量はマウスで 90% に満たないが、ラット、家兎、イヌではほとんど定量的に行なわれた。サルは尿中に 77.2% 回収されてやや低かったが、回収法がケージ内自然放尿によるもので回収効率が悪かったことによると考えられる。菅野らは、膀胱カニューレによる回収では、6059-S は投与量が定量的に尿中に排泄されると報告している¹³⁾。このように、6059-S と CEZ とは極め

て類似した排泄挙動を示しているが、腎排泄の様式において性質を異にしている。なぜならば、6059-S は CER と同様に probenecid によってラットの血中濃度推移がまったく影響されないことから、主として、糸球体濾過で排泄が行なわれると考えられる (Fig. 3)。一方、CEZ の血中濃度は probenecid によって上昇し、延長することが知られており、尿管経路で排泄されると解されている¹⁴⁾。6059-S の糸球体濾過による排泄はイヌにおける stop-flow 法による実験からも証明されている¹⁵⁾。

6059-S の主要臓器への移行は、ラット (Table 2-b)、マウス (Table 4-b)、イヌ (Table 6-d) の 3 種で調べたが、血中濃度より高い臓器は、マウスの肝、腎、ラットの腎であり、イヌでは腎、肝に血中濃度と同程度の移行を示した。その他の臓器への分布濃度は血中濃度より低かった。しかしながら、各動物において、いずれの臓器も血中濃度比が時間経過にかかわらず一定していることから、特定の臓器に蓄積傾向はないと考えられる。このことは、ラットに 7 日間連続投与したときの成績でも臓器蓄積がみられなかったことから裏づけられた (Table 8)。投与経路の比較では、6059-S は経口投与では腸管からほとんど吸収されないことは前述したとおりであるが、筋注投与では速やかに血中 peak 値に達し、その後、静注と同様の血中濃度推移を示すことがイヌ (Table 6) およびラット (Fig. 1) の実験から明らかであった。皮下注射でも、同様に 6059-S の吸収性はすぐれており (Fig. 1)、注射投与では投与経路に影響されずに高い血中濃度を維持すると考えられる。

6059-S を投与した動物から体外に回収される抗菌活性はほとんどすべて未変化の 6059-S と同定されたが、排泄濃度が高いときに限って、このほかに脱炭酸された化合物を検出することがあった。これは、投与標品中に含まれる脱炭酸体がそのまま回収されたものであり、体内で新たに生成されたものではないと考えられた。本報告で使用された bioassay 法では、6059-S と脱炭酸体との検量線がよく一致することから、脱炭酸体も 6059-S と等価に検定されることになる⁹⁾。体液試料中の脱炭酸体の 6059-S に対して占める割合は、尿よりも胆汁にやや多く認められ (Table 9)、6059-S よりいくぶん胆汁に排泄されやすいことによると考えられるが、いずれも極めて低率であり、脱炭酸体は 6059-S の体内濃度にはほとんど寄与していないと考えられる。回収総量をかえないことと、脱炭酸体以外には活性スポットが認められないことから、6059-S は活性代謝物を生成することなく未変化のまま体外に排泄されると考えられる。

Table 10 Comparison of plasma levels and excretion between 6059-S and cefazolin after intravenous injection in different animals

a) Plasma levels and half-life (dose = 20 mg/kg)

Animal	T/2 (min)		Plasma levels at 1 hour ($\mu\text{g/ml}$)	
	6059-S	CEZ	6059-S	CEZ
Mouse	17	16	2.7	2.9
Rat	18	26	8.2	10.0
Rabbit	53	45	19.7	19.4
Dog	75	60	35.2	29.7
Monkey	55	49	47.8	52.8

b) Urinary and biliary excretion

Animal	Dose (mg/kg)	Interval (hours)	Recovery (%)					
			6059-S			Cefazolin		
			Urine	Bile	Total	Urine	Bile	Total
Mouse	20 n=5	0~2	58.8	13.4	72.2 \pm 10.7	54.1	19.6	73.7 \pm 3.1
	40 n=5	0~2	62.4	11.5	73.9 \pm 5.8	50.8	14.8	65.6 \pm 9.0
	80 n=5	0~2	71.8	16.7	88.5 \pm 10.0	65.9	8.1	74.0 \pm 5.6
Rat	20 n=5 ¹⁾	0~6	81.9	25.3	107.2 \pm 5.9	73.8	26.8	100.6 \pm 13.0
	40 n=5 ¹⁾	0~6	81.6	25.9	107.5 \pm 7.7	76.0	29.7	105.7 \pm 4.0
Rabbit	20 n=4 ¹⁾	0~6	107.0	2.1	109.1 \pm 2.9	101.7	1.0	102.7 \pm 2.6
Dog	20 n=4	0~24	89.9	NT ²⁾		90.2	NT	
	40 n=3 ¹⁾	0~6	85.8	6.0	91.8 \pm 7.6	92.8	6.6	99.4 \pm 5.9
Monkey	20 n=2	0~24	77.5	NT		81.3	NT	

1) Animals bearing with bile-duct cannulation

2) NT = Not tested

文 献

- 1) 吉田 正, 亀田康雄, 元川清司: Oxacepham 系抗生物質 6059 S の *in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy*, 28 (S-7): 86~131, 1980
- 2) 真山三賀雄, 永田 弘, 大瀬満寿代: 6059 S の 嫌気性菌 に対する *in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 28 (S-7): 139~162, 1980
- 3) 原田喜男, 豊島久美子: 腎毒性を指標にした 6059 S の 家 兔における腎毒性試験. *Chemotherapy* 28 (S-7): 1202~ 1225, 1980
- 4) 山本研一, ほか: Oxacephem 系抗生物質 6059-S の 一般 薬理作用. *Chemotherapy* 28(S-7): 1158~1190, 1980
- 5) 小林文彦, 古川 仁, 長谷川紀昭, 吉崎敏夫, 原田喜男:

6059-S のラットにおける亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 28 (S-7): 1007~1028, 1980

- 6) MATSUURA S.; T. YOSHIDA, K. SUGENO, Y. HARADA, M. HARADA & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active 1-oxacephalosporin (2). *Pharmacological studies*. 18th ICAAC, Oct. 2, 1978 (Atlanta)
- 7) WHEELER, W. J.; W. E. WRIGHT, V. D. LINE & J. A. FRODGE: Orally active esters of cephalosporin antibiotics. Synthesis and biological properties of acyloxymethyl esters of 7-(D-2-amino-2-phenylacetamido)-3-[5-methyl-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid. *J. Med. Chem.* 20: 1159~1164, 1977
- 8) 木村靖雄, 吉田 正: 6059-S の 微生物学的定量法による

- 体液内濃度測定法。Chemotherapy 28 (S-7) : 178~188, 1980
- 9) 吉田 正, 木村増雄, 土肥正善, 中清水 弘, 棚野義博 : Cefamandole の動物における体内動態。Chemotherapy 27 (S-5) : 112~119, 1979
- 10) BROGARD, J. M.; F. COMTE & M. PINGET : Pharmacokinetics of cephalosporin antibiotics. Antibiotics Chemother. 25 : 123~163, 1978
- 11) LOUIS, L. R.; P. ACTOR, C. SACHS, L. PHILLIPS, M. JOLOZA, J. F. PAULS & J. A. WEISSBACH : Comparative serum levels and protective activity of parenterally administered cephalosporins in experimental animals. Antimicrob. Agents & Chemoth. 6 : 150~155, 1974
- 12) 山田秀雄, ほか : 6059-S の健康成人における吸収・排泄。Chemotherapy 28 (S-7) : 251~262, 1980
- 13) 菅野浩一, 岡部 博, 田中日出男, 乗鞍 良 : 6059-S のラット, イヌ, サルにおける体内挙動。Chemotherapy 28 (S-7) : 207~235, 1980
- 14) KIRBY, W. M. M.; & C. REGAMY : Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. J. Infect. Dis. 128 (Suppl) : 341~346, 1973
- 15) 中村益久, 川畑友二, 安部陽一 : 6059-S のイヌにおける腎排泄機序。Chemotherapy 28 (S-7) : 226~243, 1980

PHARMACOKINETICS OF 6059-S IN EXPERIMENTAL ANIMALS

TADASHI YOSHIDA, YASUO KIMURA and YOSHIHIRO TOCHINO
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

6059-S, a new parenteral oxacephem derivative antibiotic, was administered to mice, rats, rabbits, dogs and monkeys in either single or multiple doses ranging 10 to 80 mg/kg, and the time courses of excretion and distribution to the body fluids and various tissues were compared with those of cefazolin (CEZ).

Oral absorption of 6059-S was practically nil. After parenteral dosing, 6059-S and CEZ produced similar plasma concentrations, which were proportional to doses. The biological half-life values of 6059-S after i. v. administrations were also similar to those of CEZ and found to be 17, 18, 53, 75 and 55 minutes in the above-named animals, respectively. The plasma concentration of 6059-S after i. m. dosing reached to peak in 15 to 30 minutes and decreased at the rate similar to those of i. v. dosing.

6059-S was rapidly distributed into various tissues and the higher concentrations over the plasma levels were observed in the liver and kidney of mice, in the kidney of rats. In dogs, however, the distributions into these tissues were about the same to the plasma levels, which were followed by the lung, heart and spleen. The repeated i. v. administration in rats failed to show any accumulation of the drug in any tissues. Serum protein binding of 6059-S varied among species, ranged from 38 to 60%, which were consistently lower than those of CEZ.

6059-S was mainly eliminated by renal excretion, although some biliary excretion was observed (25 to 26% in rats, 11 to 17% in mice, 6% in dogs and 2.1% in rabbits). The given doses were excreted almost completely in rats, rabbits and dogs. The renal elimination appears not to be proceeded by the tubular excretion but by the glomerular filtration, which was evidenced by probenecid administration in rats.

Antibiotic activity found in the body fluids was that of the unaltered 6059-S. In some cases, an additional active product was detected in the bile and the urine and identified to be the decarboxylated product of 6059-S. However, its amount was only minute and exclusively derived from the impurity contaminated in the sample employed for the administrations.