

Oxacephem系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の 各種動物における体内動態

木村靖雄・中清水弘・中野雅夫
大坪 龍・松原尚志・吉田 正
塩野義製薬株式会社研究所

6315-S (Flomoxef) をマウス, ラット, ウサギ, イヌおよびサル各種実験動物に 20~100 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 Latamoxef (LMOX) を用いて比較した。

6315-S は, 経口投与ではほとんど吸収されなかった。静注で投与したとき血中半減期は, 上記動物種で, それぞれ, 16 分, 11 分, 29 分, 50 分および 32 分を示し, LMOX に比べて, 消失が速かった。サルに筋注したとき, ピーク後の血中濃度推移は静注時と差がなかった。

6315-S のラットにおける臓器への移行は速く, 血中濃度と同様に推移し特定臓器に蓄積することはなかった。肝, 腎に血中濃度より高く分布し, 肺, 心, 脾の順位で減少した。

ラットにおける髄液移行は, LMOX に劣ったが, 無菌炎症部位への移行は LMOX と同等にすぐれていた。

血清蛋白結合率は, ウサギで最も高く (84%), 次いでラット (54%), マウス, ヒト, サルでは 37~32%, イヌでは最も低かった (8%)。

6315-S はラット, マウスで胆汁回収率がそれぞれ 48%, 22% を示したが, 他の動物種では投与量の大部分が尿中に回収され腎排泄型であった。プロベネシド投与したサルとラットでは, 血中濃度が増加し, 尿管分泌でも排泄されることを示唆した。

活性代謝物は血中に認められないが, 一部の動物種で尿と胆汁中に微量に検出され, この活性代謝物は S-oxide と同定された。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は, 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。6315-S は, 緑膿菌に無効でエンテロバクターなどに弱い, その他のグラム陰性菌に対しては LMOX¹⁾ と同等, しかも, グラム陽性菌には, Cefazolin (CEZ) と同等の強い抗菌活性をあわせもつ特徴がある²⁾。また, disulfiram 作用をもたない点で LMOX より改良されている³⁾。

6315-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, ウサギ, イヌおよびサル各種動物を使用して, 血中濃度推移, 各種臓器への分布, 尿中と胆汁中への排泄について検討したので報告する。

I. 材料および方法

1. 使用薬物

6315-S (塩野義製薬, Lot F002NN), Latamoxef (LMOX, 塩野義製薬), Cefmetazole (CMZ, 三共), Cefazolin (CEZ, 藤沢薬品), Cephaloridine (CER,

塩野義製薬), Probenecid (Sigma), Pentobarbital (Pitman Moor), 塩酸ケタミン (三共) を使用した。

2. 実験動物

ICR 系雄性マウス, 7~8 週齢, 体重 28~34g; SD 系雄性ラット, 7~8 週齢, 体重 230~270g; SD 系幼若ラット, 4 日齢, 体重 10~12g; 白色系雄性ウサギ (JW-NIBS/Rabiton), 体重 2.1~2.2 kg; 雄性ビーグル犬, 10ヶ月齢, 体重 7.3~9.2 kg; 雌性カニクイザル, 体重 2.1~3.1 kg を使用した。

マウスは実験の前日よりグルコース・アミノ酸混液 [Glucose 40g, Casamino 酸 5g, ビタミン混液 (ポポン液, 塩野義製薬) 0.2 ml, 水 100 ml] のみを自由摂取させて飼育した。ラット, ウサギ, イヌ, サルは実験前日から飼料を与えず給水のみとした。

3. 投与方法

薬物の投与溶液は, 注射用蒸留水に溶解してそれぞれの濃度に調製した。マウスには, 4 mg/ml の溶液を体重に応じた容量で (0.1 ml/20g, 20 mg/kg) 尾静脈に

注射した。ラットには、8 mg/ml または 16 mg/ml 溶液を 0.5 ml/200 g 体重の割合で (20 mg/kg および 40 mg/kg) 尾静脈、または背部皮下に注射した。幼若ラットの場合は、20 mg/ml 溶液を 0.05 ml/10 g 体重の割合で (100 mg/kg) 皮下注射した。ウサギには、40 mg/ml 溶液を 1 ml/2 kg の体重の割合で (20 mg/kg) 耳静脈に注入した。イヌには、40 mg/ml 溶液を 5 ml/10 kg の割合で (20 mg/kg) 前肢正中皮静脈に注射した。サルに静注または筋注するときは、20 mg/ml および 40 mg/ml 溶液を 1 ml/kg 体重の割合で (20 mg/kg および 40 mg/kg) 前肢上腕静脈または筋肉内に注射した。別の群のサルには経口投与も行なった。イヌとサルについて他剤との比較を行なうに際しては、交差投与を行なった。このとき各投与群について次回投与迄の間隔は一週間とした。

4. 血液の採取

マウスとラットは、採血時間毎に一群 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。ラットについてプロベネシッド前投与の影響を調べる実験は、一群 3 匹として眼下静脈叢にヘパリン処理した毛細管を穿刺して経時的に 0.2 ml 宛採血した。ウサギは、一群 5 羽としてヘパリン処理した注射器で投与と反対側の耳静脈から経時的に 1 ml 宛採血した。イヌとサルは、投与と反対側の前肢または後肢静脈から同様にして経時的に 1 ml 宛採血した。血液は採取後、すぐに遠心分離して (2,500 rpm, 10分)、血漿試料として、bioassay に供する迄、 -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、WHEELER⁴⁾の方法に従った。すなわち、採取時間毎に一群 5 匹を用意し、薬剤投与後、マウスを個体毎にステンレス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 (0.1M, pH7) を入れておく。採取時間にマウスの尿道口を止血鉗子で挟んでからマウスを屠殺し、開腹する。膀胱を摘出し、これを buffer で洗浄してガラス容器の中の尿に合せて尿試料とした。一方、消化管を十二指腸から盲腸手前まで摘出し、軸に沿って入缺して開いたのち、3 ml の buffer 中に浸す。次いで肝を胆のうとともに摘出し、ドライアイス上で凍結する。凍結した胆のうをとりはずし、消化管の浸漬溶液中に加えて、合せて抽出して遠心分離上清を胆汁試料とした。

ラットは一群 5 匹とし、エーテル麻酔下に総胆管および膀胱に polyethylene tube (Clay Adams, PE-10) をさしこみ、tube の他端を体外へ導き、腹壁を縫合し、

ボールマンケージ (夏目製作所, KN-326, III型) に保定した。覚醒後、薬物の投与を行ない経時的に尿と胆汁を採取した。

ウサギは、ペントバルビタール麻酔下に保定し、膀胱に導尿カテーテルを施した。覚醒後、薬物を投与して血液と尿を経時的に採取した。

イヌは無麻酔で血液と尿を採取した。採尿時間のたびに導尿カテーテル (日本シャウッド, アーガイルロブネルカテーテル, 8Fr) で膀胱から尿を採取し、微温の注射用生理食塩液 10 ml で膀胱内を洗浄した液を合せて尿試料とした。

サルは薬物投与後 8 時間までモンキーチェアに拘束した。無麻酔で膀胱に採尿カテーテル (日本シャウッド, アーガイルフォーリーカテーテル, バルンタイプ, 8Fr) を装着した。薬物投与後、経時的に採尿した。血液は、前肢または後肢静脈から同時に採取した。投与 6 時間後拘束を解き、ケージ内で自然排泄した尿を集めた。胆汁排泄の測定には別群のサル 2 頭を用いた。塩酸ケタミン麻酔下で開腹し、胆嚢を結紮後総胆管に polyethylene tube (Clay Adams, PE-190) を施し、他端を体外へ導き腹壁を縫合した。覚醒後、モンキーチェアに保定し、血液、尿についても前群と同様にして連続的に採取した。

6. 臓器内濃度測定用試料の調製

臓器内分布はラットで検討した。採取時間毎に 1 群 5 匹として、薬物を静注後、5, 10, 30, 60 分に断頭、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浄、脱湿後、臓器 1 g に対して 4 ml の phosphate buffer (0.1M, pH7) を加えて、Ultrax (Kinematika, スイス) で水冷しながらホモゲナイズした。遠心分離した上清 (10,000×G, 0~4°C, 10分) を測定に供した。

7. プロベネシッドの影響

プロベネシッド併用時の本薬の吸収、排泄への影響について、ラットとサルを用いて検討した。プロベネシッドは蒸留水に 100 mg/ml の濃度で懸濁し、試験薬注射投与の 30 分前に経口投与 (ラット: 500 mg/kg, サル: 100 mg/kg) した。

8. ラット背部皮下無菌炎症ポーチ浸出液への移行

無菌炎症ポーチの作製は、SELYE⁵⁾の方法に準じて行なった。まず、ラット背部の毛を刈り、背部皮下に 20 ml の空気を注入し直径 3 cm 程度の air pouch を作る。ついで、クロトン油 1% を含有するオリーブ油を 1 ml 注入する。2 日後に、ポーチ内の空気を抜き、7 日目に実験に供した。試験薬の皮下投与 (20 mg/kg) 後、

経時的に浸出液と血液を採取した。浸出液は、注射針 (27 G) を用いて 0.3 ml 宛採取した。血液と浸出液試料は、遠心分離 (2,500rpm, 10分) 後、その上清を測定に供した。

9. 髄液移行

生後 4 日目の幼若ラットを 1 群 5 匹ずつ測定時間毎に用意し、MOXON らの方法⁹⁾ に準じて後頭下穿刺法で髄液を採取した。すなわち、ラットをエーテル麻酔下で頭部を前屈させて、外後頭下の最も陥没するところに、虫針の先端 3 mm 程度を軽く挿入し、抜くと同時に流出する髄液 (20 μ l) をマイクロピペットで吸いとる。血液の混入した髄液は試料から除外する。髄液の採取後、速やかに開胸し心臓から血液を採取した。

10. 微生物学的定量法

試料中の薬物濃度の測定は、band-culture 法⁷⁾ で行なった。6315-S, LMOX, CMZ については、*E. coli* 7437 を検定菌として測定した⁸⁾。CEZ, CER は、*B. subtilis* ATCC-6633 を使用した。いずれの場合も Tryptone-soy 寒天培地 (栄研) を用いた。測定時の標準溶液の濃度は、6315-S, LMOX, CMZ, CER を 0.16 ~ 10 μ g/ml, CEZ を 0.78 ~ 10 μ g/ml の範囲で、測定試料と同一組成の体液中に調製した。ただし、尿と胆汁については、phosphate buffer (0.1M, pH7) で 10 倍以上に希釈して、同 buffer 中に調製した標準希釈系列を用いて測定した。いずれの試料についても標準液の濃度範囲を超える場合は、同 buffer で希釈した。

11. 活性代謝物の検索

薄層クロマト (TLC)-bioautograph 法により、6315-S 投与で得られた試料中の抗菌活性をもつ代謝物の検索を行なった。TLC-plate は、cellulose F254 (Merck) を用い、展開溶媒は n-propanol/water (7:3) を用いた。Bioautogram の試験菌は、*E. coli* 7437 で Tryptone-soy 寒天培地を用いた。

12. 血清蛋白結合率

各種動物血清は、前項の実験に使用したのと同系の動物から得た新鮮血清である。ヒト血清は、数名の健康人から得られた新鮮血清をプールして用いた。血清は使用前に炭酸ガスを通気して、pH7 に調製した。血清 1 容に対して薬物溶液 (10 mg/ml) 1/100 容を加えて最終濃度を 100 μ g/ml とし、37°C 温浴内に 30 分間保ち反応させた。限外濾過膜 (Pellicon membrane disc, PTGC 013, Millipore) を加圧セル (Millipore) に装着して、反応後の血清試料を加えて攪拌しながら加圧濾過 (2.2 kg/cm²) を行なった。濾過液は、125 μ l ずつ分取して 2 ~ 5 番目の分画 (n) を測定に供した。血清試料

の濃度 (C), 限外濾液の濃度 (Cfn) の測定は、いずれも phosphate buffer (0.1M, pH7) で 5 倍以上に希釈して、前述の band-culture 法で測定した。次式より蛋白結合率 (P) を求めた。

$$P = 1 - \frac{\Sigma C \cdot fn}{n \times C} \times 100 (\%)$$

13. 体液中での安定性

6315-S の標準原液を、各種動物血漿およびヒト血漿とヒト尿で希釈して、100 μ g/ml および 2,000 μ g/ml (ヒト尿のみ) の希釈液を調製した。これらの希釈液を、各 0.5 ml 宛分注、密栓して、37°C, 25°C, 4°C, -20°C に保存し、経時的に取り出し、残存活性を前述の band-culture 法で測定した。

14. 薬動力学的解析

静注時の血漿中濃度 - 時間曲線の薬動力学的解析は、two-compartment open model に従って解析した。非線形最小二乗法は、NONLIN⁹⁾ を用いて行なった。

II. 成績

1. 血清蛋白結合率

限外濾過法によって測定した 6315-S の血清蛋白結合率について、LMOX, CEZ, CER の場合と比較して Table 1 に示した。

Table 1 Binding to serum protein from different species of animals

Antibiotic	Binding (%)					
	Human	Monkey	Rabbit	Dog	Rat	Mouse
6315-S	35	32	84	8	54	37
LMOX	60	55	56	45	49	38
CEZ	91	81	94	45	81	55
CER	23	32	28	20	23	10

Method: Ultra-filtration

Drug concentration: 100 μ g/ml

6315-S の血清蛋白結合率は、動物種差が認められる。ウサギで最も高く (84%)、イヌで最も低い (8%)。ヒト血清蛋白への結合率は 35% で、CER と LMOX の中間の値を示した。

2. 体液中での安定性

6315-S のヒトおよび各種動物血漿中、ヒト尿における安定性について検討した成績を Table 2, 3 に示し

Table 2 Stability of 6315-S in plasma and urine (short term).
Test concentration : 100 μ g/ml.

Solution	Temperature (°C)	Remaining activity (%)					
		0	1	2	3	4	6 hr.
Human plasma	37	100	91	90	88	83	72
Human urine	37	100	95	91	87	86	87
Rat plasma	37	100	103	103	92	81	70
Mouse plasma	37	100	95	91	89	—	87
Rabbit plasma	37	100	98	101	98	103	90
Dog plasma	37	100	90	82	72	65	44
Monkey plasma	37	100	99	94	97	90	85
Human plasma	25	100	97	101	100	100	97
Human urine	25	100	102	105	102	100	100
Human plasma	4	100	101	103	106	101	101
Human urine	4	100	98	100	96	98	97

Table 3 Stability of 6315-S in plasma and urine (long term)

Solution	Test Concentration (μ g/ml)	Temperature (°C)	Remaining activity (%)						
			0	1	2	4	7	14	28 day
Human plasma	100	4	100	99	98	99	90	90	—
		-20	100	109	102	112	109	101	—
Human urine	100	4	100	102	94	107	97	103	—
		-20	100	93	90	87	91	96	—
	2000	4	100	—	—	—	92	91	94
		-20	100	—	—	—	98	98	105
Dog plasma	100	4	100	99	99	92	106	99	—
		-20	100	107	104	107	104	104	—

た。37°C条件下 (Table 2) では、血漿溶液の場合、イヌでは失活が速かったが、その他は6時間後でも力価の失活は10~30%程度であった。室温 (25°C) 以下であれば、6時間迄ほとんど力価の変化はなかった。尿においても同様である。凍結 (-20°C) すれば安定化され、血漿中、尿中のいずれの場合も28日間後も力価はほとんど変らなかった。

3. マウスにおける体内動態

6315-S を20 mg/kg 静注したときの成績を、LMOX、CMZと比較してTable 4に示した。6315-Sの血漿中濃度は、LMOXとCMZの中間の濃度推移を示した。

β 相での半減期は、16分でLMOX (22分) よりも速く、CMZ (10分) よりも遅かった。排泄は速く、3剤ともに投与後40分で、ほとんど終了した。6315-Sは、投与量に対して尿中に52.0%、胆汁中に20.6%が回収された。一方、LMOXは、尿中に51.2%、胆汁中に16.8%で、CMZは、尿中に27.2%、胆汁中に47.4%であった。胆汁への排泄は、CMZよりも低いのがLMOXとほぼ近似的であった。

4. ラットにおける体内動態

6315-S を20 mg/kg、40 mg/kg 静注したときの成績を、LMOX、CMZと比較してTable 5に示した。

Table 4 Plasma levels and excretion after intravenous injection in mice.
 Mouse : Jcl-ICR, Male, 8 Weeks aged, Fasting, n=5
 Dose : 20 mg/kg, i.v.

(1) Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$, Mean \pm S.D.)

Antibiotic	2	5	10	20	40	60	90	120 min.
6315-S	59.6 \pm 3.80	30.2 \pm 3.29	18.5 \pm 2.66	8.56 \pm 1.07	2.53 \pm 0.38	0.86 \pm 0.13	0.28 \pm 0.06	<0.2
LMOX	111 \pm 13.3	55.5 \pm 1.80	29.9 \pm 1.72	14.9 \pm 2.36	6.52 \pm 0.80	2.62 \pm 0.36	1.10 \pm 0.08	0.47 \pm 0.14
CMZ	44.5 \pm 4.39	20.1 \pm 1.47	10.3 \pm 0.79	4.31 \pm 0.45	1.09 \pm 0.19	<0.9	<0.9	<0.9

(2) Urinary and Biliary excretion (Cumulative recovery %, Mean \pm S.D.)

Antibiotic	Urine (%)			Bile (%)		
	0-20	0-40	0-120 min.	0-20	0-40	0-120 min.
6315-S	46.7 \pm 5.7	52.0 \pm 5.6	51.6 \pm 5.3	16.2 \pm 3.0	20.6 \pm 2.9	21.5 \pm 6.0
LMOX	42.7 \pm 6.8	51.2 \pm 6.8	55.5 \pm 4.4	13.0 \pm 2.9	16.8 \pm 3.7	22.8 \pm 3.0
CMZ	25.0 \pm 5.7	27.2 \pm 3.9	24.5 \pm 8.1	34.4 \pm 4.4	47.4 \pm 5.1	48.8 \pm 8.2

6315-S の血漿中濃度は、投与量に相関した。LMOX の血漿中濃度に比較して低く、 β 相の半減期は 11.3 分で、LMOX の 3 倍の速度で減衰した。

主要臓器への移行は、40 mg/kg 静注投与で調べた (Table 5)。6315-S は、肝 \approx 腎>血漿>肺>心>脾の順位の移行性を示した。臓器内濃度の対血中濃度比は、経時的にほとんど変化しないことから、特定臓器への蓄積はないと考えられた。

6315-S の胆汁への排泄は、投与量に対して 47.6% を示したが、CMZ の胆汁中排泄率 (86.1%) よりも低かった。尿への排泄は、未処置群が 51.6% で、胆管カニューレ施術群の尿中排泄率、36.5% よりやや高いが有意差ではなかった。CMZ の尿中への排泄率 (7.8%) に比べると、6315-S の尿中排泄は高かった。

5. ウサギにおける体内動態

6315-S を 20 mg/kg 静注したときの成績を、LMOX と比較して Table 6 に示した。6315-S の血漿中濃度は、投与後 10 分迄は LMOX と近似した濃度を示したが、その後の減衰は 6315-S の方が速く、投与後 3 時間で検出限界以下となった。 β 相の半減期は、6315-S が 28.6 分で LMOX (86.4 分) より 1/3 短かった。尿中への排泄は、102.2 \pm 8.6% でほぼ全量が尿中に回収された。胆汁への移行は極めて少ないと考えられた。

6. イヌにおける体内動態

6315-S を 20 mg/kg 静注したときの成績を、交差投与した LMOX、CMZ と比較して Table 7 に示した。

6315-S の血漿中濃度は、CMZ より高く推移した。初期濃度は LMOX と近似するが、その後の減衰はやや速かった。 β 相の半減期は、6315-S : 50.1 分、LMOX : 62.5 分、CMZ : 49.6 分であった。一方、尿中への排泄は、投与後 24 時間迄に投与量の 97.7% を示した。LMOX は 101.2%、CMZ は 76.6% であった。

7. サルにおける体内動態

6315-S を 20 mg/kg および 40 mg/kg 静注あるいは筋注したときの成績を、LMOX と交差投与で比較して Table 8 に示した。6315-S は、静注時、筋注時ともに用量に相関した血漿中濃度を示した。6315-S の静注例の血漿中濃度は、LMOX よりも低く推移し、半減期は 31.5 分で、LMOX (46.2 分) よりも速く減衰した。筋注例では、投与後 15 分に Peak に達し、以後は静注時と同じ速度で減衰した。その濃度は静注例よりも高い傾向がみられた。

尿への排泄率は、投与量、投与経路によってほとんど変わらず、投与後 24 時間迄に 88.5~93.1% が回収された。

胆汁への排泄は、別群の 2 頭のサルに総胆管カニューレ施術を行ない、6315-S を 20 mg/kg 静注して調べた成績を Table 9 に示した。

胆汁への排泄率は、2.2~2.3% でラット、マウスの場合よりも著しく低かった。

6315-S を経口投与したところ、Table 10 に示すように、その血中濃度は極めて低く、ほとんどの時点で検出限界 (0.1 $\mu\text{g/ml}$) 以下であった。また、尿中回収率は、

Table 5 Plasma levels, distribution and excretion of 6315-S in rats.
 Rat : Jcl-SD, Male, 230-270 g, n = 5 - 6

Antibiotic	Dose (mg/kg)	Route	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)							
			2	5	10	20	30	60	90	120 min.
6315-S	20	i.v.	90.9 \pm 6.1	55.4 \pm 4.7	33.5 \pm 6.4	12.9 \pm 1.9	7.14 \pm 2.25	0.87 \pm 0.12	0.20 \pm 0.05	<0.1
	40	i.v.	-	99.1 \pm 6.1	54.1 \pm 6.1	-	12.9 \pm 2.8	2.05 \pm 0.72	-	-
LMOX	20	i.v.	99.9 \pm 7.4	69.2 \pm 6.5	49.4 \pm 3.4	28.4 \pm 2.8	19.4 \pm 2.4	4.60 \pm 0.54	2.23 \pm 0.25	0.99 \pm 0.22

(2) Tissue distribution (n = 5)

Antibiotic	Dose	Route	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)					
			5	10	30	60 min.		
6315-S	40	i.v.	Plasma	99.1 \pm 6.1	54.1 \pm 6.1	12.9 \pm 2.8	2.05 \pm 0.72	
			Liver	112 \pm 30.1(1.1)	73.8 \pm 11.5(1.4)	19.0 \pm 3.8(1.5)	1.71 \pm 0.52(0.8)	
			Kidney	113 \pm 20.6(1.1)	59.9 \pm 14.2(1.1)	19.9 \pm 4.0(1.5)	2.48 \pm 0.52(1.2)	
			Lung	25.2 \pm 2.8 (0.3)	16.0 \pm 1.9 (0.3)	4.39 \pm 0.94(0.3)	<0.69 \pm 0.29(<0.3)	
			Spleen	7.52 \pm 0.73(0.08)	4.19 \pm 0.82(0.08)	<0.97 \pm 0.32(0.08)	<0.5	
			Heart	14.3 \pm 0.8(0.14)	8.42 \pm 1.21(0.16)	2.08 \pm 0.60(0.16)	<0.5	

() : Plasma ratio

(3) Excretion (n = 5-6)

Antibiotic	Dose	Route	Excretion	Recovery (%)				Total in 4 hr.
				0-0.5	0.5-1	1-2	2-4 hr.	
6315-S	20	i.v.	Simultaneous collection	21.0 \pm 13.3	7.8 \pm 4.8	5.5 \pm 1.7	2.2 \pm 1.3	36.5 \pm 16.1
			Urine (Bile)	30.0 \pm 9.4	10.6 \pm 4.9	5.7 \pm 1.3	1.3 \pm 0.7	47.6 \pm 15.7
CMZ	20	i.v.	Sole collection	39.2 \pm 4.9	6.8 \pm 1.3	4.3 \pm 1.7	1.3 \pm 0.8	51.6 \pm 3.0
			Urine (Bile)	7.2 \pm 4.9	0.2 \pm 0.3	0.2 \pm 0.2	0.2 \pm 0.1	7.8 \pm 4.5
			Simultaneous collection	62.1 \pm 4.8	16.1 \pm 4.2	6.3 \pm 1.1	1.7 \pm 0.6	86.1 \pm 7.9

Table 6 Plasma levels and excretion of 6315-S in rabbits
Rabbit : JW-NIBS/RABITON, Male, 2.1-2.2 kg n=5

(1) Plasma levels

Antibiotic	Dose (mg/kg)	Route	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)								
			2	5	10	20	30	60	120	180	240 min.
6315-S	20	i.v.	157 \pm 21.9	97.9 \pm 6.5	56.6 \pm 6.2	27.0 \pm 4.9	13.7 \pm 4.1	4.3 \pm 1.6	0.8 \pm 0.3	<0.1	
LMOX	20	i.v.	156 \pm 14.8	92.3 \pm 13.5	61.1 \pm 11.2	41.1 \pm 10.2	26.9 \pm 7.7	10.7 \pm 3.1	3.9 \pm 0.8	2.5 \pm 0.9	1.5 \pm 0.5

(2) Urinary recovery

Antibiotic	Dose (mg/kg)	Route	Fractional recovery (%)					Total in 24 hr.	
			0-0.5	0.5-1	1-2	2-3	3-4		4-24 hr.
6315-S	20	i.v.	71.6 \pm 10.8	19.8 \pm 8.9	7.8 \pm 1.4	1.9 \pm 0.7	0.7 \pm 0.1	0.5 \pm 0.2	102.2 \pm 8.6
LMOX	20	i.v.	50.6 \pm 8.7	18.3 \pm 3.4	12.2 \pm 4.2	3.9 \pm 0.6	2.3 \pm 0.8	2.7 \pm 0.6	90.0 \pm 3.2

Table 7 Plasma levels and excretion of 6315-S in dogs
Dog : Mate beagle, 8-9 kg, n=5 (cross-over)

(1) Plasma levels

Antibiotic	Dose (mg/kg)	Route	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)								
			2	5	15	30	60	120	180	240	360 min.
6315-S	20	i.v.	103 \pm 16.1	81.6 \pm 9.3	51.1 \pm 0.9	34.2 \pm 4.7	19.3 \pm 2.4	7.58 \pm 2.49	5.03 \pm 3.29	1.55 \pm 0.73	<0.27 \pm 0.21
LMOX	20	i.v.	118 \pm 24.4	78.6 \pm 10.7	54.3 \pm 4.8	40.1 \pm 4.2	25.8 \pm 2.3	12.9 \pm 2.3	6.43 \pm 1.71	3.60 \pm 0.74	1.65 \pm 0.73
CMZ	20	i.v.	80.0 \pm 24.2	64.2 \pm 11.3	43.4 \pm 4.1	30.8 \pm 3.2	17.8 \pm 3.3	6.94 \pm 1.70	3.11 \pm 1.23	<1.3 \pm 6.7	<0.5

(2) Urinary recovery (sole collection)

Antibiotic	Dose (mg/kg)	Route	Fractional recovery (%)						Total in 24 hr.	
			0-0.5	0.5-1	1-2	2-3	3-4	4-6		6-24 hr.
6315-S	20	i.v.	47.6 \pm 5.5	16.1 \pm 8.4	19.4 \pm 3.1	8.1 \pm 1.1	3.4 \pm 1.8	2.3 \pm 0.5	0.8 \pm 0.3	97.7 \pm 5.3
LMOX	20	i.v.	44.7 \pm 6.7	17.8 \pm 2.8	19.1 \pm 3.1	8.1 \pm 2.5	5.7 \pm 2.0	4.4 \pm 1.6	1.4 \pm 0.7	101.2 \pm 2.8
CMZ	20	i.v.	35.9 \pm 6.3	14.7 \pm 2.5	14.4 \pm 2.0	5.4 \pm 1.1	2.9 \pm 0.9	1.6 \pm 0.4	1.7 \pm 0.5	76.6 \pm 9.5

Table 8 Plasma levels and excretion of 6315-S in monkeys (cross-over test)
 Monkey : Cynomolgus monkey, female, 2.1-3.1 kg, n=5

Plasma levels		Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)									
		5	15	30	60	90	120	150	180 min.		
Antibiotic	Dose (mg/kg)	Route									
6315-S	20	i.v.		80.1 \pm 15.7	39.2 \pm 10.4	22.8 \pm 5.1	10.8 \pm 3.2	5.63 \pm 2.00	2.91 \pm 0.91	1.84 \pm 1.34	0.81 \pm 0.45
	40	i.v.		157 \pm 15.7	77.9 \pm 14.3	38.6 \pm 7.3	17.6 \pm 4.1	8.65 \pm 2.51	5.10 \pm 1.86	2.91 \pm 1.50	1.90 \pm 0.92
	20	i.m.		17.2 \pm 4.6	28.2 \pm 3.4	21.2 \pm 3.6	11.7 \pm 2.2	6.23 \pm 1.24	3.72 \pm 1.20	2.26 \pm 0.99	1.52 \pm 0.82
	40	i.m.		53.4 \pm 5.4	57.8 \pm 7.3	46.1 \pm 2.1	25.7 \pm 3.8	14.2 \pm 3.4	9.82 \pm 3.81	7.16 \pm 3.78	4.32 \pm 2.43
LMOX	20	i.v.		94.2 \pm 11.6	59.9 \pm 6.7	39.1 \pm 7.0	21.4 \pm 4.1	14.1 \pm 4.4	8.0 \pm 1.95	5.38 \pm 1.73	3.28 \pm 1.19

Urinary excretion (sole collection)		Fractional recovery (%)							Total in 24 hr.
		0-1	1-2	2-4	4-6	6-24 hr.			
Antibiotic	Dose (mg/kg)	Route							
6315-S	20	i.v.		59.8 \pm 3.7	21.9 \pm 6.0	5.7 \pm 1.5	0.7 \pm 0.4	0.5 \pm 0.2	88.5 \pm 7.8
	40	i.v.		65.3 \pm 15.3	17.4 \pm 2.1	5.4 \pm 1.6	0.5 \pm 0.2	0.2 \pm 0.1	88.9 \pm 15.6
	20	i.m.		50.9 \pm 13.5	26.0 \pm 6.4	13.5 \pm 5.5	1.9 \pm 1.4	0.8 \pm 0.7	93.1 \pm 4.7
	40	i.m.		46.4 \pm 13.6	29.3 \pm 9.1	12.2 \pm 4.9	1.3 \pm 0.8	<0.3 \pm 0.2	89.5 \pm 8.9
LMOX	20	i.v.		43.8 \pm 8.7	31.6 \pm 9.7	19.6 \pm 3.5	3.8 \pm 1.2	1.5 \pm 0.7	100.1 \pm 6.5

Table 9 Biliary and urinary excretion after intravenous injection of 6315-S in monkeys
 Dosage : 20 mg/kg
 Monkey : Cynomolgus monkey, female

Monkey No.	Body weight	Biliary recovery (%)				Urinary recovery (%)				Bile + Urine
		0-2	2-4	4-6	Total	0-2	2-4	4-6	Total	
270	2.6 kg	2.0	0.2	0.04	2.24	78.7	10.8	3.1	92.5	94.7
280	3.1	2.1	0.2	0.03	2.33	52.3	45.6	2.7	100.6	102.9

Table 10 Oral administration of 6315-S in monkeys
 Dosage ; 20 mg/kg
 Monkey ; Cynomolgus monkey, Female, n=3

(1) Plasma levels

Monkey No.	Body weight	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)							
		0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	6.0 hr.
249	2.15 kg	<0.1	0.2	0.3	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1
272	3.30	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
273	3.30	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1

(2) Urinary recovery

Monkey No.	Fractional recovery (%)				Total recovery
	0-2	2-4	4-6	6-24 hr.	
249	1.2	1.2	0.7	0.5	3.6
262	0.7	0.7	0.3	0.5	2.2
273	0.6	0.9	0.2	0.7	2.4
Mean \pm S.D.	0.8	0.9	0.4	0.6	2.7
	0.3	0.3	0.3	0.1	0.8

2.7%で極めて少量であり、腸管からほとんど吸収されなかった。

8. プロベネシッド投与の影響

ラットを用いた実験では、6315-Sの血中濃度は、プロベネシッド併用で対照群の2倍程度の上昇がみられた。しかも血中半減期の延長が認められた (Fig. 1)。

しかしながら、LMOXの場合には、プロベネシッドを併用してもその血中濃度はほとんど変化しない。

サルの場合も Fig. 2 に示すように、プロベネシッド併用によって6315-Sの血中濃度は対照群の2倍以上となり、しかも半減期の延長を認めた。尿中排泄速度は、対照群よりややおくれる傾向にあり、血中濃度推移をよく反映していた。しかしながら、総排泄量については有意差は認められなかった。

9. 髄液中移行

幼若ラット(生後4日齢)に6315-Sを100 mg/kg皮下投与して、その髄液中濃度を測定し、LMOXと比較した (Fig. 3)。

髄液中の6315-S濃度は、投与後まもなく上昇し、血中濃度のピーク(15分)よりやや遅れて、投与後1時間にピークに達した。LMOXにおいても6315-Sと同様に、髄液中濃度は投与後1時間にピークになる。6315-Sのピーク値は、LMOXの値に比較して約1/2であった。その後の減衰は、LMOXよりも速く、血中濃度の減衰と平行した。

10. 無菌炎症浸出液への移行

ラット5匹の血液および浸出液の特性を Table 11 に示した。起炎後7日目のポーチ内浸出液は赤褐色半透明

Fig. 1 Influence of probenecid for plasma levels of 6315-S in rats

Antibiotics : 20 mg/kg, sc, n=4

Probenecid : 500 mg/kg, oral, 30 min. prior to antibiotics injection (s.c.)

○ ; Alone ● ; With Probenecid

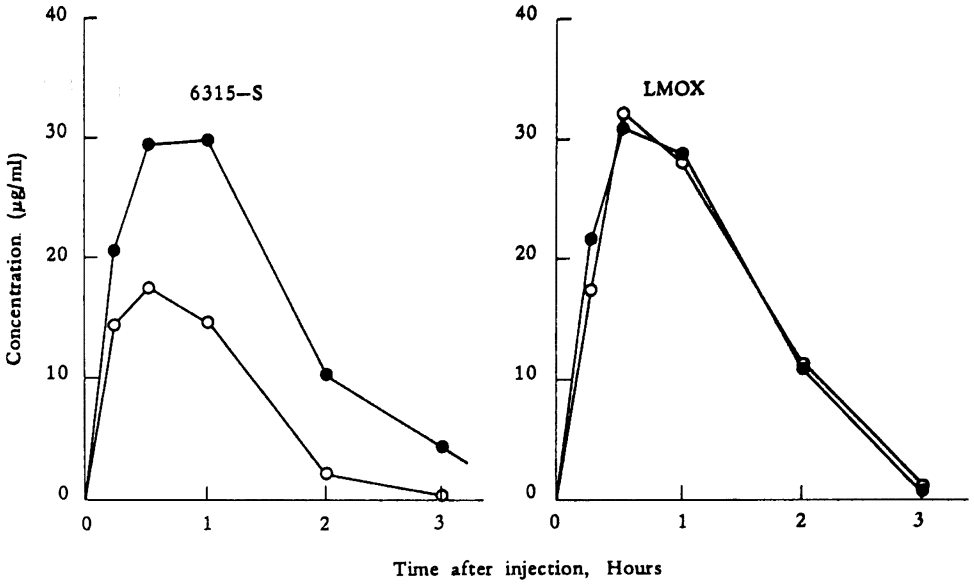


Fig. 2 Influence of probenecid for plasma levels and urinary excretion of 6315-S in cynomolgus monkeys

6315-S : 20 mg/kg, iv, n=3

Probenecid : 100 mg/kg, oral, 30 min, prior to 6315-S injection (i.v.)

○ ; Alone ● ; With Probenecid

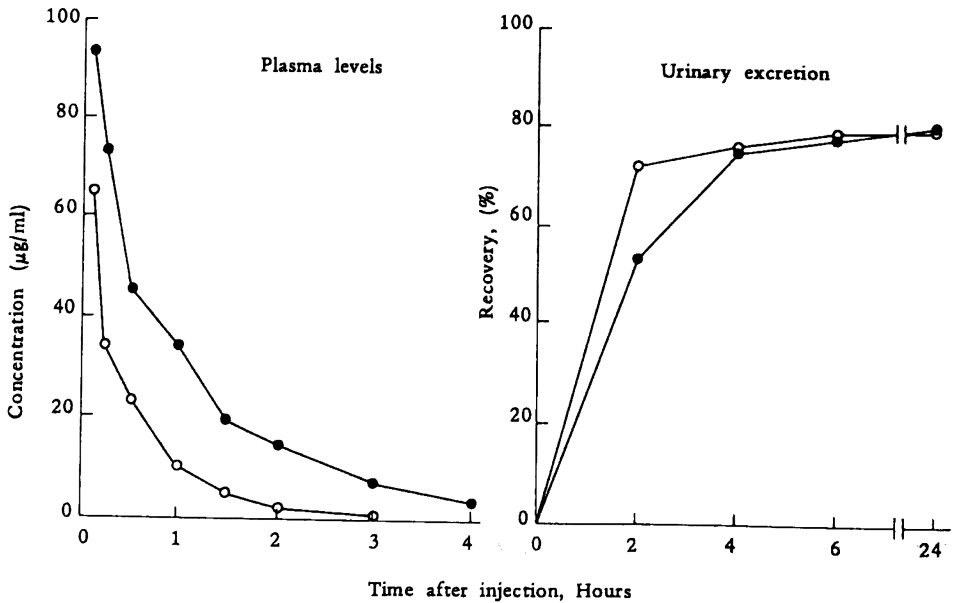


Fig. 3 Penetration of 6315-S and LMOX into cerebrospinal fluid in rats

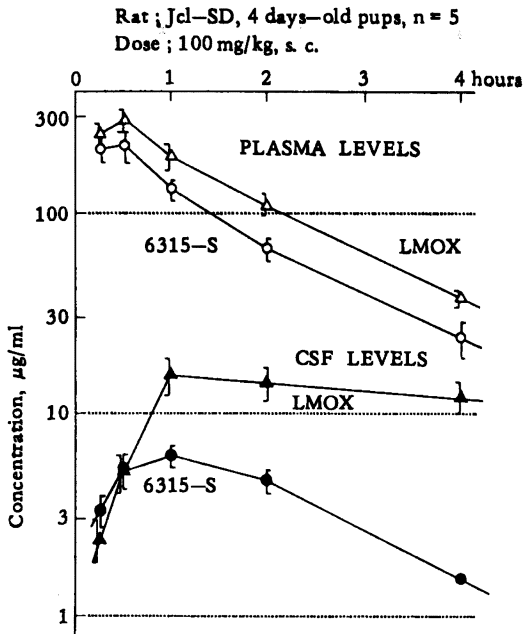


Fig. 4 Penetration of 6315-S and LMOX into exudate of granuloma pouch of rats

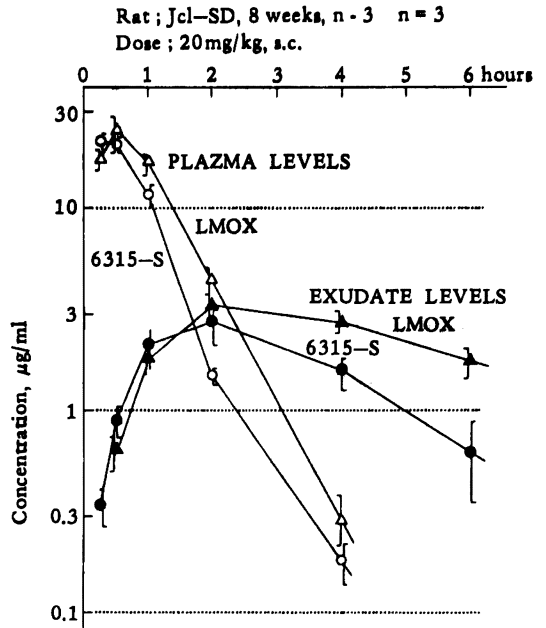


Table 11 Analysis value of exudate in granulomapouches in rats
(Mean \pm SD, n=5)

	Exudate	Serum	Blood
Erythrocytes ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	120 \pm 11		571 \pm 39
Leukocytes ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	21 \pm 4		32 \pm 5
Total protein (g/dl)	4.1 \pm 0.7	5.6 \pm 0.3	
Albumin (g/dl)	2.5 \pm 0.4	3.1 \pm 0.2	
pH	7.4 \pm 0.0	7.4 \pm 0.0	

を呈し、容量は約 10 ml となる。浸出液の赤血球数、白血球数、総蛋白含量およびアルブミン含量は血液または血清より低いが、PH は血液とほぼ同じであった。なお、これらの値は NISHIDA ら¹⁰⁾の実験結果と近似した。

ラットに作製したポーチ浸出液中および血漿中の薬物濃度を経時的に測定して Fig. 4 に示した。6315-S の浸出液中濃度は、緩やかに上昇し、血中濃度のピーク (15 分) よりかなり遅れて投与後 2 時間にピークとなる。投

与初期 (1 時間まで) の 6315-S 濃度は、LMOX よりも高い。6315-S のピーク値は、2.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で LMOX のピーク値 (3.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$) よりやや低い有意差は認められなかった。投与後 6 時間においても 0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示したが、LMOX よりも速く減衰した。

11. 活性代謝物の検索

6315-S を 20 mg/kg 静注投与したマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、の血漿、胆汁、尿について、TLC-bioautography を行ない活性代謝物の検索を行なった。

Fig. 5 Bioautograms of urine and bile specimens

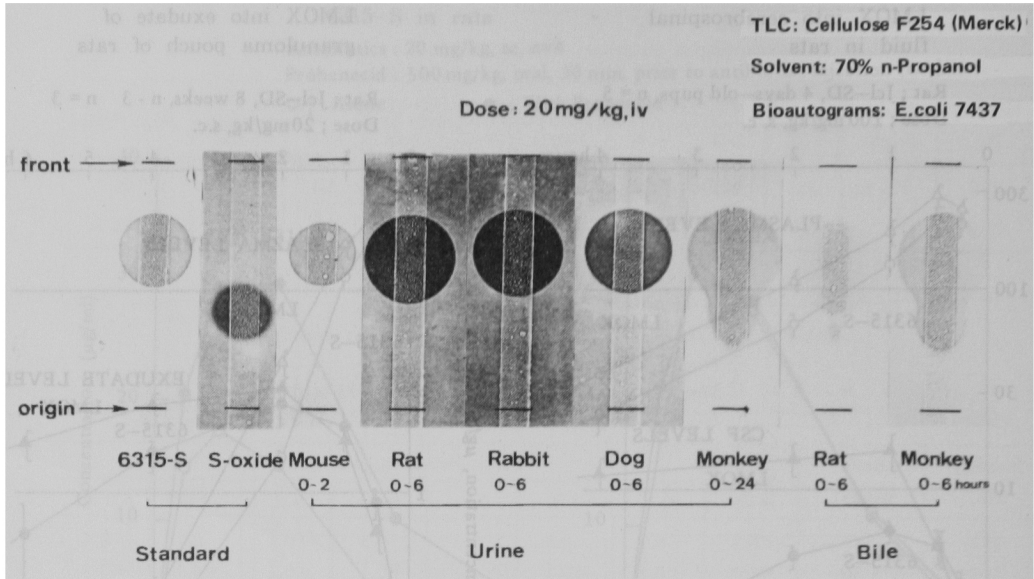


Fig. 6 Structural formulas of 6315-S(I) and 6315-S oxide(II)

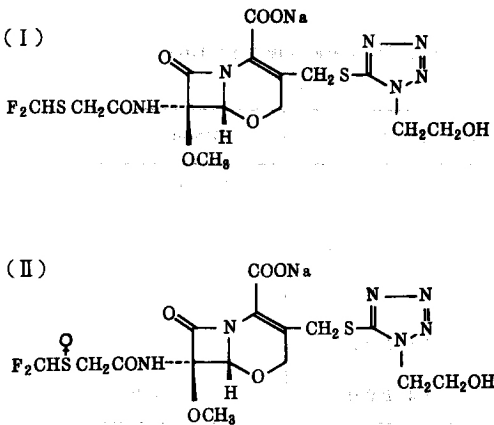


Table 12 Agar dilution MIC ($\mu\text{g/ml}$) against bacteria Inoculum ; One loopful of 10^6 cells/ml

Organism	6315-S	S-oxide
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.2	1.56
<i>S. aureus</i> Smith	0.39	3.13
<i>S. pyogenes</i> C-203	0.39	3.13
<i>S. pneumoniae</i> Type-1	0.1	0.78
<hr/>		
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.1	0.39
<i>E. coli</i> EC-14	0.05	0.39
<i>E. coli</i> 73	0.1	0.39
<i>K. pneumoniae</i> SRL-1	0.05	0.39
<i>K. pneumoniae</i> 363	0.05	0.39
<i>P. mirabilis</i> PR-4	0.2	1.56
<i>P. vulgaris</i> CN-329	0.39	3.13
<i>P. morganii</i> MOR-9	0.78	6.25
<i>E. cloacae</i> 233	12.5	25
<i>S. marcescens</i> ATCC13880	0.78	3.13

血漿試料には、いずれの動物の場合も未変化の 6315-S の他に抗菌活性を示すスポットは検出されなかった。尿と胆汁試料については、Fig. 5 に成績を示した。尿試料では、サルにおいて、胆汁試料では、ラットとサルにおいて 6315-S 以外に親水性の高い活性スポット (Rf=0.4) が 1 種検出された。この活性スポットは、6315-S oxide で、Fig. 6 に示す構造と同定された。6315-S oxide の抗菌活性は、Table 12 に示す通り、

原化合物よりも弱い。6315-S oxide を活性から測定すると、その回収率は極微量で、ラット、サルともに 1~2% 以下であった。

III. 考 察

マウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルの実験動物における 6315-S の体内動態について調べた。本剤は、経口的に投与しても腸管からほとんど吸収されなかつ

Table 13 Comparison of plasma levels and excretion between 6315-S and other antibiotics after intravenous injection in different animals

(1) Mean half life and AUC (dose = 20 mg/kg, n = 5)

Animal	Half life (min.)			AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$)		
	6315-S	LMOX	CMZ	6315-S	LMOX	CMZ
Mouse	15.8	21.5	9.8	10.6	20.6	6.9
Rat	11.3	29.9	NT	17.7	30.5	NT
Rabbit	28.6	86.4	NT	34.0	54.4	NT
Dog	50.1	62.5	49.6	63.9	84.2	55.7
Monkey	31.5	46.2	NT	41.5	71.2	NT

(2) Mean urinary and biliary excretion (dose = 20 mg/kg, n = 5)

Animal	Interval	Total recovery (%)								
		6315-S			LMOX			CMZ		
		Urine	Bile	Total	Urine	Bile	Total	Urine	Bile	Total
Mouse	0-2 hr.	51.6	21.5	73.1	55.5	22.8	78.3	24.5	48.8	73.3
Rat	0-4 *	36.5	47.6	84.1	NT**	NT		7.8	86.1	93.9
	0-4	51.6	NT		NT	NT		NT	NT	
Rabbit	0-24	102.2	NT		90.0	NT		NT	NT	
Dog	0-24	97.7	NT		101.2	NT		76.6	NT	
Monkey	0-6 *	96.6	2.3	98.9	NT	NT		NT	NT	
	0-24	88.5	NT		100.1	NT		NT	NT	

* Animals bearing with bile-duct cannulation

** NT = Not tested

た。非経口投与を行なって、その体内動態について、主として oxacephem 系の LMOX, cephamycin 系の CMZ と比較検討した。

6315-S の血漿中濃度は、Table 13 にまとめているように、20 mg/kg 静注時の血中濃度曲線下面積 (AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) は、マウス: 10.6, ラット: 17.7, ウサギ: 34.0, サル: 41.5, イヌ: 63.9 で、大動物になるほど増大した。

血中半減期 (min) は、マウス: 15.8, ラット: 11.3, ウサギ: 28.6, サル: 31.5, イヌ: 50.1 で AUC と同様に、大動物の方が持続性を示した。この傾向は、LMOX と同様である。本剤は、筋注投与でもすみやかにその血中濃度は上昇しピークに達する。その後の減衰は、静注時と同じ推移を示すことがサルの成績から明らかとなった (Table 8)。他剤とその血漿中濃度を比較すると、いずれの実験動物の場合も、LMOX よりも低い、CMZ より高い推移を示した。

6315-S の血清蛋白結合率は、8 (イヌ) ~84% (ウサギ) で、LMOX と異なり動物種差が大きい。ウサギ

の場合を除外すれば、その結合率は CER よりは高いが、LMOX と同程度 (マウス, ラット) またはそれ以下 (ヒト, サル, イヌ) である。この蛋白結合率と各種動物での 6315-S の血中濃度推移との間に関連は見い出せない。

6315-S の排泄は、主として腎排泄型であるが、胆汁中にも回収される。マウスでの胆汁中回収率は、21.5% で LMOX と同程度である。ラットでは、47.6% と比較的多いが、サルでは 2.3% と低い。ウサギとイヌについては、胆汁中排泄について検討していないが、尿中回収率が各々、102.2%, 97.7% でほとんど定量的に回収されていることから、胆汁中への排泄は極めてわずかであると考えられる。マウス, ラットの場合、尿中回収率と合せても 90% 未満であったが、ウサギ, イヌ, サルでは、ほとんど定量的に回収された。このように 6315-S の排泄は、LMOX¹¹⁾ と同様に腎排泄型であるが、その排泄様式において性質を異にしている。すなわち、6315-S の血中濃度はプロベネシドによって上昇し、半減期が延長することがラット (Fig. 1) とサル (Fig. 2) で示された。このことより 6315-S は、CET,

CEZ¹²⁾などと同様尿細管經由でも排泄されると考えられた。一方、LMOXは、プロベネシドによって、その血中濃度はほとんど影響を受けないことから、CERと同様に糸球体濾過で排泄されると考えられている。SHIMADAら¹³⁾は、イヌにおけるstop-flow法で、LMOXの排泄機序が糸球体濾過によることを明らかにしている。

6315-Sの主要臓器への移行は、ラットで検討しているように、肝>腎>血漿>肺>心>脾の順に分布し、肝と腎は血漿中濃度よりも高く、その他の臓器へは血漿中濃度より低い。いずれの臓器内濃度も時間経過に関係なく、その血中濃度比はほとんど一定で変化しないことから、特定臓器への蓄積傾向はないものと考えられる。

髄液への移行について、幼若ラットでしらべたところ(Fig. 3)、6315-S投与後、ゆるやかに上昇し、血中濃度のピークよりややおくれ、ピークに達した。その後の減衰は、血中濃度推移に平行していたが、LMOXより低濃度であった。

ラットを用いた無菌炎症ポーチ内浸出液への移行は、6315-S皮下投与後、ゆるやかに上昇し血中濃度のピークよりかなり遅れてピークとなる。ピークになる迄の初期濃度は、LMOXよりもやや高く、ピークでもLMOXとの間に濃度の有意差はなく、炎症部位への移行にすぐれていると考えられた。

活性代謝物は、血漿試料中には全く検出されなかったが、尿試料(サル)と胆汁試料(サル、ラット)に1種が検出された。この活性代謝物は、6315-Sの7位側鎖がS-oxideに変化した化学構造と同定された。原物質よりも、その抗菌活性は弱く(Table 12)、また、回収量はわずかであった。安永ら¹⁴⁾によれば、この活性代謝物は、ヒト尿中にも検出されるが、その回収量はわずかに総投与量の0.1~0.3%当量であったと報告されている。

文 献

- 1) 吉田 正, 亀田康雄, 元川清司: Oxacephem系抗生物質 6059-Sの*in vitro*抗菌作用。Chemotherapy 28 (S-7): 86~131, 1980
- 2) 亀田康雄, 永田 弘, 元川清司, 深尾 孝, 中本省三, 渡辺芳浩, 吉田 正: Oxacephem系抗生物質 6315-S (Flomoxef)の*in vitro*抗菌作用。Chemotherapy 35 (S-1): 76~107, 1987
- 3) 松原尚志, 大坪 龍, 小川文字: ラットのアルコール代謝系に対するOxacephem系抗生物質 6315-S (Flomoxef)の影響。Chemotherapy 35 (S-1): 460~469, 1987
- 4) WHEELER, W. J.; W. E. WRIGHT, V. D. L. INE & J. A. FRODGE: Orally active ester of cephalosporin antibiotics. Synthesis and biological properties of acyloymethyl ester of 7-(D-2-amino-2-phenylacetamide)-3-[5-methyl-(1, 3, 4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid. J. Med. Chem. 20: 1159~1164, 1977
- 5) SELYE, H.: Use of "Granuloma pouch" technic in the study of antiphlogistic corticoids. Proc. Soc. Exp. Biol & Med. 82: 328~333, 1953
- 6) MOXAN, E. R. & P. T. OSTROW: Haemophilus influenzae meningitis in infant rats. J. Infect. Dis. 135: 303~307, 1977
- 7) 木村靖雄, 土肥正善, 吉田 正: 抗生剤の微量定量法-帯培養法の応用。Chemotherapy 25: 449~450, 1977
- 8) 木村靖雄, 吉田 正: 6059-Sの微生物学的定量法による体内濃度測定法。Chemotherapy 28 (S-7): 178~188, 1980
- 9) METZLER, C. M.; G. R. ELFRING & A. J. MCEWEN: A paccage of computer programs for pharmacokinetics modeling. Biometrics 130: 560~563, 1974
- 10) NISHIDA, M. & T. MURAKAWA: Exudate levels and bactericidal activity of cefazolin in a new local infection system using rat grauloma pouches. Antimicrob. Agent Chemotherapy 11: 1042~1048, 1977
- 11) 吉田 正, 木村靖雄, 榎野義博: Oxacephem系抗生物質 6059-Sの各種動物における体内動態。Chemotherapy 28 (S-7): 194~206, 1980
- 12) KIRBY, W. M. M. & C. REGAMY: Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. J. Infect. Dis. 128 (Suppl): 341~346, 1973
- 13) SHIMADA, J., T. YAMAJI, T. MIYAHARA, Y. UEDA, T. KAWABATA, K. SUGENO, T. YOSHIDA & M. NAKAMARA: Renal disposition of moxalactam in experimental animals as revealed by stop-flow analysis. Antimicrob. Agent Chemotherapy 23: 8~14, 1983.
- 14) 安永幸二郎, 岡本緩子, 前原敬悟, 間瀬勘史,

飯田 夕, 吉岡 宗, 山田秀雄, 吉田 正, 尾熊
隆嘉, 木村靖雄, 平内三政, 内田清久, 嘉久志
寿人, 松原尚志, 小中隆盛: 6315-S (Flomoxef)

の臨床第一相試験。Chemotherapy 35 (S-1) :
494~517, 1987

PHARMACOKINETIC CHARACTERIZATION OF 6315-S (FLOMOXEF) IN EXPERIMENTAL ANIMALS

YASUO KIMURA, HIROMU NAKASHIMIZU, MASAO NAKANO,
RYU OTSUBO, HISASHI MATSUBARA and TADASHI YOSHIDA
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

6315-S (Flomoxef), a new parenteral oxacephem antibiotic, was administered to mice, rats, rabbits, dogs and monkeys at doses ranging from 20 to 100 mg/kg, and the time courses of distribution in various body fluids and tissues and of excretion were studied.

After oral administration of 6315-S little absorption was noted. After i. v. injection biological half-life in blood plasma was 16, 11, 29, 50 and 32 min respectively, in the above-mentioned species. These values were significantly lower than those of LMOX in all the species except mice. Plasma concentrations of 6315-S in monkeys after i. m. injection reached a peak in 15 min and decreased at a rate similar to that after i. v. administration. 6315-S was rapidly distributed to various tissues in rats with a half-life similar to that of the plasma levels. Concentrations were higher in the liver and kidneys, but lower in the lungs, heart and spleen. The drug penetrated into CSF fluid in rat pups and attained a level of % one-tenth that in plasma. Concentrations of 6315-S in the exudate of inflamed granuloma pouch in rats reached a peak at 2 h and declined slowly maintaining higher levels than in plasma. Protein-binding in serum varied according to species and was highest in rabbits (84%), intermediate in mice, humans, and monkeys (37~32%) and lowest in dogs (8%).

Biliary excretion of 6315-S was high in rodents (i. e. 22% in mice and 48% in rats), but the drug was eliminated largely via urine in the other (animal) species tested. Since plasma levels were prolonged significantly in rats and monkeys, by pre-dosing probenecid tubular secretion as well as glomerular filtration appear to be the mechanism of renal elimination. One active metabolite was detected in bile and urine of some animals, but its amount was only 1~2% of the dose given. This metabolite was identified as the S-oxide of 6315-S, which is only a quarter as active as 6315-S.