

6315-S (Flomoxef) のラットにおける体内動態 (第1報)

^{14}C -6315-S の静脈内投与後の血中濃度, 尿, 糞,
胆汁中排泄および全身オートラジオグラフィー

溝尻顕爾・岡部 博・田中日出男・菅野浩一
塩野義製薬株式会社研究所

6315-S (Flomoxef) のラットにおける体内動態を2種類の ^{14}C -6315-S ($7\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S, $3\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S) を用いて検討した。

いずれの ^{14}C -6315-S も, 20 mg/kg 静脈内投与後の6315-Sの生物学的半減期 ($T_{1/2\beta}$) は11分, 全身クリアランスは19 ml/kg/minであった。血漿中の分解物1-(2-hydroxyethyl)-1H-tetrazole-5-thiol (HTT) は6315-Sより低い濃度であったが, その消失は6315-Sより遅かった。 $7\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-Sの投与において, 血漿中放射能濃度の消失が遅延する傾向が認められたが, それは脱HTT部分の消失の遅れによるものであった。

$7\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-Sおよび $3\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S投与後の尿中放射能排泄率は, 24時間までにそれぞれ投与量の64.2%および80.2%であった。それらの中では6315-Sが主成分として排泄されていたが, $3\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S投与の場合は22%のHTT排泄も認められた。胆管カニューレラットにおける胆汁中放射能排泄率は, いずれの場合も24時間までに投与量の23-32%であり, その中の大部分は6315-Sで, HTTは極く少量であった。それらのラットでの尿中放射能排泄率は, $7\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-Sの投与で74.5%, $3\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-Sの投与で65.4%であり, いずれもその中の大部分は6315-Sであるが, $3\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S投与の場合は7.2%のHTTも検出された。これらの排泄挙動より, 6315-Sは尿および胆汁を介して排泄されるが, 胆汁中に排泄された6315-Sの一部は腸管で分解を受けてHTTを生成し, そのHTTは吸収された後尿中へ排泄される機構が推察された。

全身オートラジオグラフィーによる各組織の放射能の強さは, 腎臓>肝臓>筋臓≧血液, 肺, 皮膚>脾臓, 脾臓, 甲状腺, 脳下垂体, 骨髄等の順となり, ほとんどの組織中の放射能は血液より低かった。これらはいずれも時間の経過とともに急速に減弱したが, $7\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S投与では $3\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S投与よりやや緩やかに減少した。

HTT以外の代謝物としてTLCにより胆汁中に極く微量の6315-S oxideと思われる化合物を検出した。 $7\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-Sを投与した血漿, 胆汁では, 脱HTT部分のスポットも確認した。

6315-S (Flomoxef: FMOX) は, 当研究所で合成されたグラム陰性菌, 陽性菌に対し強力な幅広い抗菌スペクトルを有する新しいオキサセフェム系抗生物質である^{1~3)}。

木村等は抗菌活性による濃度測定を行ない, 各種動物における体内動態を検討したが⁴⁾, 我々はさらにオキサセフェム環の3位および7位側鎖を ^{14}C 標識した2種類の ^{14}C -6315-Sを用いて, ラットでの6315-Sと代謝物であるHTTの挙動を詳細に検討したので, その結果を報告する。

I. 実験方法

1. 使用薬剤

1) 非標識6315-S

6315-S, すなわち sodium (6R, 7R) -7-[2-(difluoromethylthio)acetamido]-7-methoxy-3-[[1-(2-hydroxyethyl)-1H-tetrazol-5-yl]thiomethyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo [4. 2. 0] oct-2-ene-2-carboxylate (分子式 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N}_4\text{S}_2\text{F}_2\text{Na}$, 分子量 518.47) は当研究所で合成された凍結乾

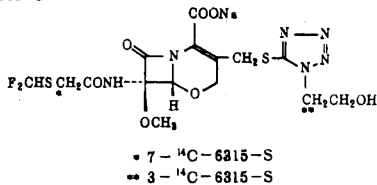
燥製剤 Lot No.F 062 NN および F 075 NN を使用した。

2) ^{14}C -6315-S

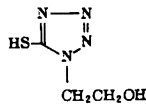
当研究所で合成された 7 位標識体 (7- ^{14}C -6315-S) および 3 位標識体 (3- ^{14}C -6315-S) の 2 種を用いた (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structures of ^{14}C -6315-S and its related compounds

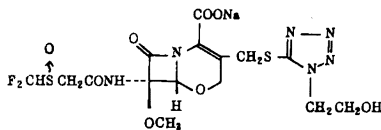
(I) 6315-S



(II) HTT



(III) 6315-S oxide



7- ^{14}C -6315-S の比放射能は 40 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 、放射化学的純度は 97.9% であり、3- ^{14}C -6315-S ではそれぞれ 33.9 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 、98.5% であり、いずれも凍結乾燥製剤を用いた。使用時に薄層クロマトグラフィー (TLC) (Silicagel F₂₅₄, Merck; 酢酸エチル: 酢酸: 水 = 6:1:1) で測定したこれらの放射化学的純度は、いずれも 95% 以上であった。

3) 6315-S 関連化合物

HTT (Na 塩の 25% 水溶液) および 6315-S oxide は当研究所で調製および合成された (Fig. 1)。

2. 投与検液の調製

7- ^{14}C -6315-S あるいは 3- ^{14}C -6315-S に非標識 6315-S を加え、生理食塩水に溶解し、100 mg/25 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ とした。また、全身オートラジオグラフィー実験では 10 mg/50 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ に調製した。これらの投与検液はすべて投与直前に調製したものを使用した。

3. 使用動物および投与量

日本クレア(株)より 6 週齢で購入した SD 系雄性ラット

を 1 週間予備飼育した後、7~8 週齢 (体重 240~340g) で使用した。

投与量は 20 mg/50 $\mu\text{Ci}/2\text{ ml}/\text{kg}$ 、全身オートラジオグラフィー実験では 20 mg/100 $\mu\text{Ci}/2\text{ ml}/\text{kg}$ とし、いずれも尾静脈より投与した。

4. 試料の採取

1) 血液

^{14}C -6315-S を投与後 2, 5, 10, 20, 30, 45 分, 1, 2, 4, 6, 24, 48, 72 時間に、各時点 3 匹ずつのラットをエーテル麻酔下にて、腹部下行大動脈からの採血により致死させた。血液の一部は全血中放射能測定に使用し、残りは遠心分離して血漿を採取した。

2) 尿、糞

ラットをボールマンケージ (夏目) に拘束し、 ^{14}C -6315-S を投与した。投与後 30 分, 1, 2, 4, 6, 24, 48, 72 時間にエーテルを吸入させて強制的に排尿させた尿を集めた。糞は投与後 24, 48 時間に集めた。24 時間以後は個別代謝ケージ (シナノ) に移して飼育した。実験期間中、水、飼料は自由に摂取させた。

3) 胆汁

ラットの総胆管にエーテル麻酔下ポリエチレンチューブ (PE10) を挿入し、ボールマンケージに拘束した。麻酔覚醒後 ^{14}C -6315-S を投与し、投与後 15 分に胆汁だけを、30 分, 1, 2, 4, 6, 24, 48 時間に胆汁と尿を採取した。糞は投与後 24, 48 時間に集めた。実験期間中、水、飼料は自由に摂取させた。

5. 測定法

1) 試料中放射能の測定

血漿、尿および胆汁は 100~200 μl をバイアル瓶にとり、エマルジョン系シンチレーションカクテル (シンチゾール EX-H, 和光) 10 ml を加えて液体シンチレーションカウンター (Rackbeta 1215, LKB Wallac) で放射能を測定した。全血は 100~200 mg をコーンカップ (Packard) にとり、自動試料燃焼装置 (Sample oxidizer 306, Packard) で測定試料を調製し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。糞は蒸留水を加えて均一に練り、その一部をコーンカップにとって燃焼した。

すべての試料は、その重量を精秤し、重量法によって放射能濃度あるいは排泄率を求めた。

2) 試料中 6315-S および HTT の分離測定

血漿 1 ml に、7- ^{14}C -6315-S 投与の場合は 0.1 N 塩酸、3- ^{14}C -6315-S 投与の場合は 0.2 N 塩酸各 1 ml を加え、酢酸エチル 5 ml で前者は 2 回、後者は 3 回くりかえし抽出した。酢酸エチル抽出液を蒸発乾固し、前

Table 1 Concentrations of radioactivity in whole blood and plasma after intravenous administration of 7-¹⁴C-6315-S and 3-¹⁴C-6315-S in male rats (Dose : 20 mg/kg)

Time	7- ¹⁴ C-6315-S Administration					3- ¹⁴ C-6315-S Administration				
	Whole blood (B)		Plasma (P)		(B)/(P)	Whole blood (B)		Plasma (P)		(B)/(P)
	nmol/ml	(μ g/ml)	nmol/ml	(μ g/ml)		nmol/ml	(μ g/ml)	nmol/ml	(μ g/ml)	
2 min	107.2 \pm 9.0	(55.6)	183.0 \pm 17.0	(94.8)	0.57	109.0 \pm 8.6	(56.4)	189.9 \pm 18.3	(98.4)	0.57
5	69.8 \pm 6.1	(36.2)	120.9 \pm 28.3	(62.6)	0.58	74.8 \pm 5.5	(38.7)	137.7 \pm 7.1	(71.4)	0.54
10	47.6 \pm 6.1	(24.7)	82.9 \pm 9.3	(42.9)	0.57	45.2 \pm 4.9	(23.4)	77.7 \pm 9.3	(40.2)	0.58
20	17.6 \pm 1.9	(9.1)	30.6 \pm 3.3	(15.8)	0.58	24.4 \pm 0.5	(12.7)	41.1 \pm 2.3	(21.3)	0.59
30	14.1 \pm 3.6	(7.3)	23.4 \pm 6.4	(12.1)	0.60	10.0 \pm 2.6	(5.2)	16.8 \pm 4.8	(8.7)	0.60
45	7.6 \pm 0.8	(4.0)	12.6 \pm 1.7	(6.6)	0.61	4.1 \pm 0.4	(2.1)	7.0 \pm 0.6	(3.6)	0.58
1 hr	4.4	(2.3) ^{a)}	7.5	(3.9) ^{a)}	0.61	1.9 \pm 0.5	(1.0)	2.9 \pm 0.7	(1.5)	0.65
2	3.6 \pm 0.0	(1.9)	5.8 \pm 0.2	(3.0)	0.62	0.6 \pm 0.1	(0.3)	0.9 \pm 0.1	(0.5)	0.63
4	2.6 \pm 0.1	(1.4)	4.2 \pm 0.3	(2.2)	0.63	0.4 \pm 0.1	(0.2)	0.6 \pm 0.1	(0.3)	0.72
6	2.4 \pm 0.1	(1.2)	3.7 \pm 0.3	(1.9)	0.63	0.4 \pm 0.1	(0.2)	0.6 \pm 0.0	(0.3)	0.69
24	1.5 \pm 0.0	(0.8)	2.1 \pm 0.1	(1.1)	0.70	0.3 \pm 0.0	(0.1)	0.3 \pm 0.0	(0.2)	0.93
48	1.0 \pm 0.0	(0.5)	1.3 \pm 0.1	(0.7)	0.75	0.2 \pm 0.0	(0.1)	0.1 \pm 0.0	(0.1)	1.60
72	0.8 \pm 0.1	(0.4)	0.9 \pm 0.0	(0.5)	0.85	0.1 \pm 0.0	(0.1)	0.1 \pm 0.0	(0.0)	1.75

The data represent the mean \pm S.D. or the mean of three rats. a) : n = 2

者の残渣にはエタノール 100 μ l, 後者の残渣には HTT の分解防止のためジチオスレイトール (DTT) 5 mg/ml を含むエタノール 100 μ l を加えて溶解し, いずれもその 10~50 μ l を TLC プレート (Silicagel F₂₅₄, Merck) にスポットした。尿, 胆汁は, 7-¹⁴C-6315-S 投与試料はそのまま, 3-¹⁴C-6315-S 投与試料には 1/10 容量の前記 DTT エタノール溶液を混合して, いずれも 10~20 μ l を TLC プレートにスポットした。酢酸エチル:酢酸:水=6:1:1 で展開後常法により TLC-オートラジオグラム (TLC-ARG) を得, その黒化部分を指標にして TLC プレートのシリカゲルをかきとり, 水 0.7 ml とシンチゾール EX-H 10 ml を加えて放射能を測定した。血漿中の 6315-S と HTT の濃度は, TLC で分離測定した各スポットの放射能量比に, 血漿中の放射能濃度と, その酢酸エチルによる抽出率を掛けることにより算出した。なお対照血漿に既知量を添加したときのこの方法による抽出率は, 6315-S が 98% 以上, HTT が 97% 以上であった。

6. 全身オートラジオグラフィー

¹⁴C-6315-S を投与後 5, 30 分, 1, 24 時間にラットをエーテル麻酔し, 呼吸停止後液体窒素中に浸漬して凍結した。クライオミクロトーム (450MP, PMV) で厚さ 40 μ m に薄切し, 切片を凍結乾燥後ルミラー膜 (4 μ m, 東レ) で被覆密封して工業用 X 線フィルム (IX-150, 富士) と密着し, 4 $^{\circ}$ C で 4 週間露出させた。露出終了後, 自動現像機 (IX-17, 小西六) でスーパードー

ル I (富士) による現像を行なった。

7. Pharmacokinetic parameter の算出

¹⁴C-6315-S 投与後の血漿中 6315-S 濃度をそれぞれ two-compartment open model にあてはめ, パーソナルコンピューターで最小二乗法⁵⁾により計算した。なお, あてはめ計算には投与後 1 時間までの測定値を用い, その濃度の逆数を重みとして使用した。

II. 実験結果

1. 血中濃度

1) 放射能濃度

7-¹⁴C-6315-S および 3-¹⁴C-6315-S 投与後の全血, 血漿中放射能濃度を Table 1, Fig. 2 に示した。

血漿中放射能濃度は, 両¹⁴C-6315-S とともに投与後 2 分で約 190 nmol/ml であった。その後放射能はいずれの場合も急速に減少したが, 1 時間前後からは緩やかになる 2 相性の消失パターンを示した。特に 7-¹⁴C-6315-S 投与での消失は緩やかであった。

全血中放射能濃度も血漿と同様に 2 相性の消失パターンを示した。全血中濃度の血漿中濃度に対する割合は, 投与後 24 時間まではいずれも投与量の 60% 前後で, 放射能の大部分は血漿中に存在することを示唆していた。

2) 6315-S および HTT 濃度

血漿中での 6315-S および HTT 濃度を Table 2, Fig. 2 に示した。

血漿中 6315-S 濃度は, いずれの¹⁴C-6315-S でも

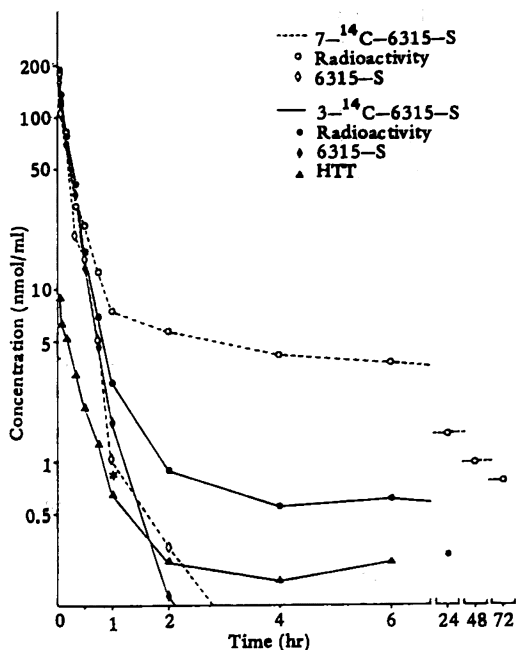
Table 2 Concentrations of 6315-S and HTT in plasma after intravenous administration of $7-^{14}\text{C}$ -6315-S and $3-^{14}\text{C}$ -6315-S in male rats (Dose : 20 mg/kg)

Time	$7-^{14}\text{C}$ -6315-S Ad.		$3-^{14}\text{C}$ -6315-S Ad.			
	6315-S		6315-S		HTT	
	nmol/ml	($\mu\text{g/ml}$)	nmol/ml	($\mu\text{g/ml}$)	nmol/ml	($\mu\text{g/ml}$)
2 min	160.2 \pm 14.8	(83.0)	173.4 \pm 16.9	(89.8)	9.0 \pm 0.8	(1.3)
5	104.2 \pm 25.4	(54.0)	126.0 \pm 6.5	(65.3)	6.4 \pm 0.4	(0.9)
10	69.6 \pm 9.0	(36.1)	69.3 \pm 8.4	(35.9)	5.3 \pm 0.7	(0.8)
20	20.6 \pm 3.3	(10.7)	35.8 \pm 2.0	(18.5)	3.2 \pm 0.2	(0.5)
30	15.2 \pm 5.4	(7.9)	13.5 \pm 4.5	(7.0)	2.1 \pm 0.2	(0.3)
45	5.2 \pm 0.4	(2.7)	4.7 \pm 0.6	(2.4)	1.3 \pm 0.0	(0.2)
1 hr	1.5	(0.8) ^{a)}	1.7 \pm 0.5	(0.9)	0.7 \pm 0.1	(0.1)
2	0.3 \pm 0.1	(0.2)	0.2 \pm 0.1	(0.1)	0.3 \pm 0.0	(0.0)
4	0.1 \pm 0.0	(0.0)	0.0 \pm 0.0	(0.0)	0.2 \pm 0.1	(0.0)
6	0.0 \pm 0.0	(0.0)	0.3 \pm 0.0	(0.0)	0.3 \pm 0.0	(0.0)

The data represent the mean \pm S.D. or the mean of three rats.

a) : n = 2

Fig. 2 Plasma levels of radioactivity, 6315-S and HTT
Each plot represents the mean of three rats except for * (n=2).



ほぼ一致した値を示した。すなわち、投与後2分では160~170 nmol/mlとなり、放射能濃度の大部分を占めたが、その後急速に減少し、2時間後には0.2~0.3 nmol/mlにまで低下した。一方 $3-^{14}\text{C}$ -6315-S投与時のHTT濃度は、2分後でも9 nmol/gと低かった。しかしその後の消失は緩やかで、2時間後には6315-Sより高濃度となった。なお、1)で述べたように、 $7-^{14}\text{C}$ -6315-S投与後の血漿中放射能濃度は $3-^{14}\text{C}$ -6315-S投与に比べ消失が遅れる傾向が認められたが、これは脱HTT部分の消失の遅延を表わしていると思われる。

Table 3に6315-SのPharmacokinetic parameterを示した。

いずれの投与でも $T_{1/2\beta}$ は約11分、全身クリアランス(CLp)は約19 ml/kg/minであり、抗菌活性測定法⁴⁾による値とも良く一致した。また、そのときの濃度もほぼ一致していることから血漿中の抗菌活性は6315-Sのみに由来し、活性代謝物はほとんど存在しないと考えられた。

2. 排泄

1) 尿、糞中排泄率

(1) 放射能排泄率

尿、糞中放射能排泄率をTable 4, Fig. 3に示した。尿中には、 $7-^{14}\text{C}$ -6315-Sおよび $3-^{14}\text{C}$ -6315-S投与とも2時間までに投与量の約60%が排泄され、その後少なくなったが、 $3-^{14}\text{C}$ -6315-S投与では6~24

Table 3 Pharmacokinetic parameters of 6315-S in male rats

Parameter		7- ¹⁴ C-6315-S Ad.	3- ¹⁴ C-6315-S Ad.
α	(1/hr)	14.2	8.26
A	(μ g/ml)	70.7	67.1
β	(1/hr)	3.91	3.96
B	(μ g/ml)	42.8	41.7
T $\frac{1}{2}\beta$	(min)	10.6	10.5
K ₁₂	(1/hr)	3.18	0.778
K ₂₁	(1/hr)	7.78	5.61
Kel	(1/hr)	7.12	5.83
Vc	(ml/kg)	176	183
Vd, ss	(ml/kg)	248	209
Vd, area	(ml/kg)	321	271
AUC	(μ g/hr/ml)	15.9	18.6
CLp	(ml/kg/min)	20.9	17.9

Table 4 Urinary and fecal excretion of radioactivity after intravenous administration of 7-¹⁴C-6315-S and 3-¹⁴C-6315-S in intact male rats (Dose : 20 mg/kg)

Time	% of Dose excreted			
	7- ¹⁴ C-6315-S Administration		3- ¹⁴ C-6315-S Administration	
	Urine	Feces	Urine	Feces
30 min	50.6 \pm 2.5	—	49.0 \pm 4.4	—
1 hr	6.1 \pm 0.6	—	10.0 \pm 2.7	—
2	2.0 \pm 0.3	—	2.2 \pm 0.8	—
4	0.9 \pm 0.2	—	2.0 \pm 0.8	—
6	0.5 \pm 0.1	—	0.9 \pm 0.4	—
24	4.1 \pm 1.6	28.7 \pm 2.6	16.1 \pm 2.8	13.6 \pm 4.0
48	1.0 \pm 0.3	3.3 \pm 1.9	1.9 \pm 0.7	1.4 \pm 0.5
72	0.5 \pm 0.2	1.4 \pm 0.4	0.4 \pm 0.2	0.7 \pm 0.7
0-24 hr	64.2 \pm 2.2	28.7 \pm 2.6	80.2 \pm 5.6	13.6 \pm 4.0
0-72 hr	65.7 \pm 1.8	33.4 \pm 1.9	82.4 \pm 5.4	15.7 \pm 4.5

The data represent the mean \pm S.D. of four or five rats.

時間に 16.1%と増加し、7-¹⁴C-6315-S 投与とは異なる値を示した。24 時間までの累積排泄率は 7-¹⁴C-6315-S 投与で 64.2%、3-¹⁴C-6315-S 投与で 80.2%であった。

糞中への排泄率は、7-¹⁴C-6315-S 投与では 24 時間までに 28.7%、72 時間までに 33.4%であり、3-¹⁴C-6315-S 投与ではそれぞれ 13.6%および 15.7%であった。

(2) 6315-S および HTT 排泄率

尿中への 6315-S および HTT の排泄率を Table 5, Fig. 3 に示した。

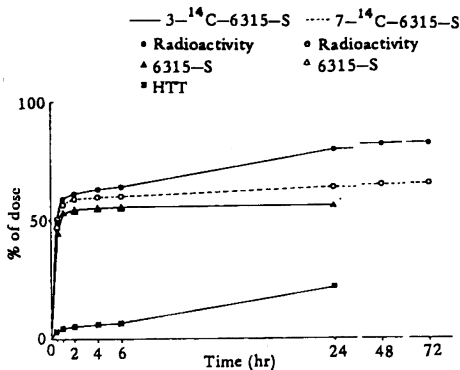
6315-S の 24 時間までの尿中排泄率は、7-¹⁴C-6315-S あるいは 3-¹⁴C-6315-S 投与のいずれでも投与量の約 55%であり、その大部分は 1 時間までに排泄された。一方 3-¹⁴C-6315-S 投与における HTT 排泄は、24 時間までに投与量の 22.0%であったが、そのう

Table 5 Urinary excretion of 6315-S and HTT after intravenous administration of $7-^{14}\text{C}$ -6315-S and $3-^{14}\text{C}$ -6315-S in intact male rats (Dose : 20 mg/kg)

Time	% of Dose excreted		
	$7-^{14}\text{C}$ -6315-S Administration		$3-^{14}\text{C}$ -6315-S Administration
	6315-S	6315-S	HTT
30 min	47.3 ± 2.3	44.5 ± 3.6	3.1 ± 0.8
1 hr	5.3 ± 0.6	8.2 ± 2.3	1.4 ± 0.3
2	1.5 ± 0.2	1.4 ± 0.6	0.6 ± 0.2
4	0.4 ± 0.2	0.9 ± 0.6	0.9 ± 0.3
6	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.7 ± 0.4
24	—	0.2 ± 0.1	15.4 ± 2.8
0-24 hr	54.6 ± 2.4	55.3 ± 2.6	22.0 ± 3.8

The data represent the mean ± S.D. of four or five rats.

Fig. 3 Urinary excretion of radioactivity, 6315-S and HTT in intact rats. Each plot represents the mean of four or five rats.



ち6~24時間には15.4%が排泄された。(1)で、 $3-^{14}\text{C}$ -6315-S投与での尿中放射能排泄率が6~24時間では16.1%に増加することを述べたが、それはHTTの増加によることが明らかになった。

2) 胆汁, 尿中排泄

(1) 放射能排泄率

胆管カニューレションラットでの胆汁, 尿中放射能排泄率をTable 6, Fig. 4に示した。

胆汁中には24時間までに、 $7-^{14}\text{C}$ -6315-S投与では投与量の22.4%、 $3-^{14}\text{C}$ -6315-S投与では31.8%、尿中にはそれぞれ74.5%、65.5%が排泄された。いずれも投与後2時間までにそのほとんどが排泄され、遅い時

間での特異的な増加は認められなかった。また糞中への排泄は極めて少なかった。

(2) 6315-SおよびHTT排泄率

胆汁, 尿中への6315-SおよびHTTの排泄率をTable 7, Fig. 4に示した。

6315-Sの24時間までの胆汁中排泄率は、 $7-^{14}\text{C}$ -6315-S投与では投与量の18.7%、 $3-^{14}\text{C}$ -6315-S投与では26.0%であった。 $3-^{14}\text{C}$ -6315-S投与でのHTT排泄は、24時間までに4.2%であった。

このときの6315-Sの尿中排泄率は、 $7-^{14}\text{C}$ -6315-S投与では投与量の65.0%、 $3-^{14}\text{C}$ -6315-S投与では55.4%であり、HTTの排泄は7.2%であった。

3. 全身オートラジオグラフィ

$7-^{14}\text{C}$ -6315-Sあるいは $3-^{14}\text{C}$ -6315-S投与後のオートラジオグラムをFig. 5, Fig. 6に示した。

全体の分布像は、両 ^{14}C -6315-Sではほぼ一致していた。いずれも投与後5分では腎臓の黒化が最も強く、以下肝臓>筋膜≧血液, 肺, 皮膚, リンパ液, 心臓>脾臓, 脾臓, 唾液腺, リンパ節, 甲状腺, 脳下垂体, 骨格筋, 骨髄, 精巣等の順であった。脳には放射能はほとんど認められなかった。

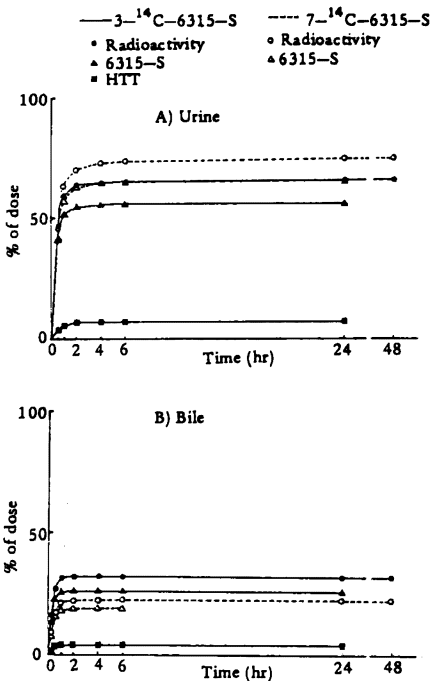
これらの放射能は時間の経過とともに急速に減弱したが、 $7-^{14}\text{C}$ -6315-S投与では $3-^{14}\text{C}$ -6315-S投与に比べ放射能の減弱はやや遅かった。すなわち24時間後には $3-^{14}\text{C}$ -6315-S投与で腎臓には痕跡程度の放射能が認められたにすぎなかったが、 $7-^{14}\text{C}$ -6315-S投与では腎臓, 肝臓, ハーダー氏腺にも弱いながら放射能

Table 6 Biliary, urinary and fecal excretion of radioactivity after intravenous administration of $7\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S and $3\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S in bile-duct cannulated male rats (Dose 20 mg/kg)

Time	% of Dose excreted					
	$7\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S Administration			$3\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S Administration		
	Bile	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces
15 min	9.0 ± 6.0	—	—	16.5 ± 6.6	—	—
30	7.8 ± 4.4	46.1 ± 6.3	—	10.5 ± 3.8	46.6 ± 11.5	—
1 hr	4.3 ± 0.2	17.0 ± 8.8	—	4.4 ± 1.6	12.6 ± 5.4	—
2	1.1 ± 0.6	6.6 ± 3.6	—	0.4 ± 0.2	4.3 ± 2.0	—
4	0.1 ± 0.1	2.8 ± 1.6	—	0.1 ± 0.0	1.0 ± 0.2	—
6	0.0 ± 0.0	0.8 ± 0.4	—	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.2	—
24	0.1 ± 0.1	1.1 ± 0.4	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.2	—
48	0.1 ± 0.0	0.3 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1
0-24 hr	22.4 ± 10.1	74.5 ± 10.5	0.1 ± 0.0	31.8 ± 8.4	65.4 ± 9.5	—
0-48 hr	22.5 ± 10.1	74.8 ± 10.5	0.1 ± 0.0	31.8 ± 8.3	65.5 ± 9.4	0.1 ± 0.1

The data represent the mean ± S.D. of four rats.

Fig. 4 Biliary and urinary excretion of radioactivity, 6315-S and HTT in bile-duct cannulated rats. Each plot represents the mean of four rats.



が認められた。

4. 代謝物

$7\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-Sあるいは $3\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S投与後の血漿、尿、胆汁についてのTLC-ARGをFig. 7, Fig. 8, Fig. 9に示した。

いずれの試料中にも未変化6315-Sが最も多く認められたが、 $3\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S投与の試料ではHTTも比較的少量検出された。また、胆汁中にはいずれの投与でも6315-S oxideと思われる物質が認められたが、その量は少なく、24時間までの排泄は投与量の0.5%にすぎなかった。 $7\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S投与の血漿と胆汁中には、6315-Sより低い展開位置や原点に黒化がみられたが、これらは主に脱HTT部分の存在を示していると思われる。

III. 考 察

今報での検討は、6315-Sのラットにおける体内動態を調べることを主目的としたが、6315-Sの代謝物としてHTTの生成が予測されたので、 $7\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-Sとともに $3\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-Sを投与して、HTTの動態を明らかにすることも目的とした。

$7\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-Sあるいは $3\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-Sを20 mg/kgラットに静脈内投与したときの血漿、尿、胆汁中の主要物質は未変化の6315-Sであった。いずれの投与でも6315-Sの血漿からの半減期($T_{1/2\beta}$)は約11分、

Table 7 Biliary and urinary excretion of 6315-S and HTT after intravenous administration of 7-¹⁴C-6315-S and 3-¹⁴C-6315-S in bile-duct cannulated male rats (Dose : 20 mg/kg)

Time	% of Dose excreted					
	7- ¹⁴ C-6315-S Administration		3- ¹⁴ C-6315-S Administration			
	Bile	Urine	Bile		Urine	
	6315-S	6315-S	6315-S	HTT	6315-S	HTT
15 min	7.7 ± 5.1	—	13.8 ± 5.5	1.8 ± 1.0	—	—
30	6.7 ± 3.7	42.2 ± 5.3	8.5 ± 3.2	1.5 ± 0.6	41.3 ± 10.5	3.7 ± 0.7
1 hr	3.5 ± 0.1	15.1 ± 8.0	3.4 ± 1.1	0.7 ± 0.6	10.2 ± 4.6	1.8 ± 0.6
2	0.8 ± 0.5	5.4 ± 3.1	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1	3.1 ± 1.7	0.9 ± 0.3
4	0.0 ± 0.0	1.9 ± 1.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.1
6	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1
24	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.2
0-24 hr	18.7 ± 8.6	65.0 ± 8.9	26.0 ± 7.0	4.2 ± 1.4	55.4 ± 9.0	7.2 ± 0.3

The data represent the mean ± S.D. of four rats.

Fig. 5 Autoradiograms of male rats after intravenous administration of 7-¹⁴C-6315-S (Dose : 20 mg/kg)

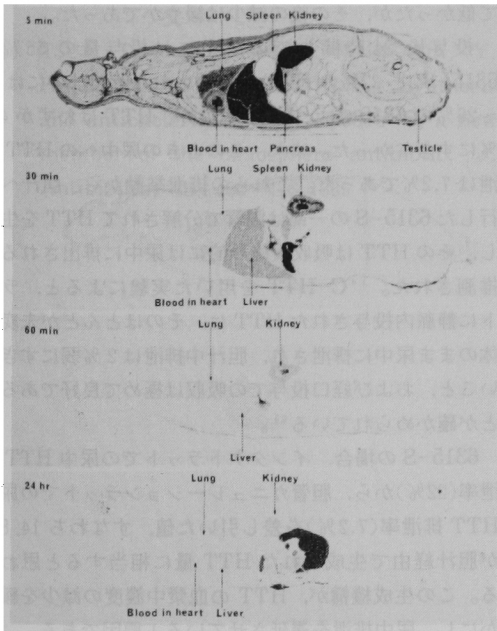


Fig. 6 Autoradiograms of male rats after intravenous administration of 3-¹⁴C-6315-S (Dose : 20 mg/kg)

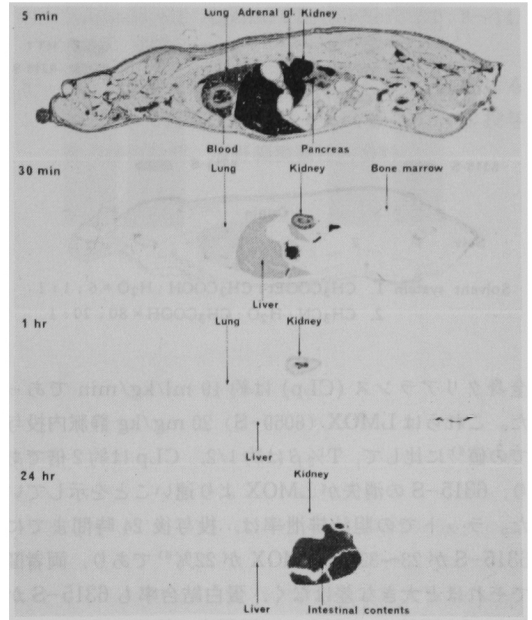
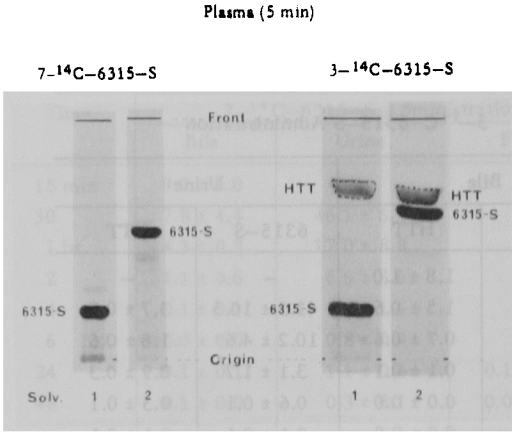
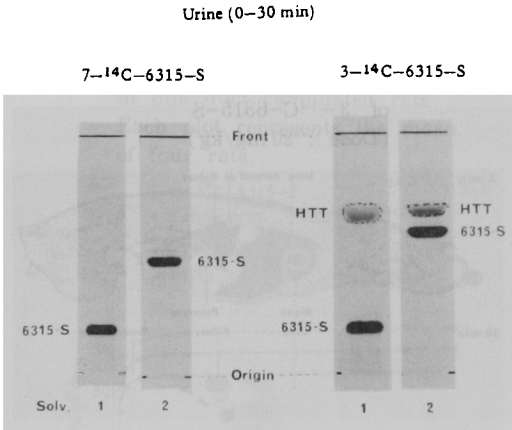


Fig. 7 TLC-ARG of rat plasma



Solvent system 1. $\text{CH}_3\text{COOEt} : \text{CH}_3\text{COOH} : \text{H}_2\text{O} = 6 : 1 : 1$
 2. $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} : \text{CH}_3\text{COOH} = 80 : 20 : 1$

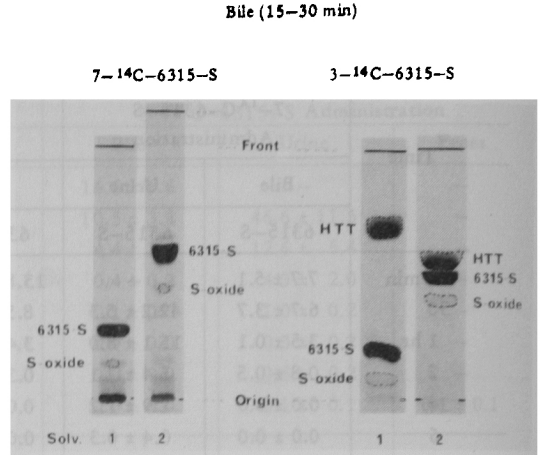
Fig. 8 TLC-ARG of rat urine



Solvent system 1. $\text{CH}_3\text{COOEt} : \text{CH}_3\text{COOH} : \text{H}_2\text{O} = 6 : 1 : 1$
 2. $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} : \text{CH}_3\text{COOH} = 80 : 20 : 1$

全身クリアランス (CLp) は約 19 ml/kg/min であった。これらは LMOX (6059-S) 20 mg/kg 静脈内投与での値⁶⁾に比して、 $T_{1/2}\beta$ は約 1/2、CLp は約 2 倍であり、6315-S の消失が LMOX より速いことを示していた。ラットでの胆汁排泄率は、投与後 24 時間までに 6315-S が 23~32%、LMOX が 22%⁶⁾であり、両者間でそれほど大きな差はなく、蛋白結合率も 6315-S が 54%、LMOX が 49% とほぼ同程度の値⁴⁾であるので、ほとんどが糸球体濾過により排泄される LMOX⁷⁾と同様に、6315-S の場合も糸球体濾過の寄与が大きいと思

Fig. 9 TLC-ARG of rat bile



Solvent system 1. $\text{CH}_3\text{COOEt} : \text{CH}_3\text{COOH} : \text{H}_2\text{O} = 6 : 1 : 1$
 2. $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} : \text{CH}_3\text{COOH} = 80 : 20 : 1$

われる。ただし、血漿中 6315-S 濃度がプロベネシド同時投与により上昇することから⁴⁾、ある程度は尿細管分泌によって排泄される可能性も考えられる。

3-¹⁴C-6315-S を投与したときの血漿中 HTT 濃度は、最も高い値を示した投与後 2 分でも 9 nmol/ml (1.3 μg/ml) であり、未変化 6315-S 濃度に比べると極めて低かったが、その後の減少は緩やかであった。

投与後 24 時間までの尿中には投与量の 55% の 6315-S と 22% の HTT が排泄された。胆汁中には 19~26% の 6315-S が排泄されたが、HTT はわずか 4.2% にすぎなかった。また、このときの尿中への HTT 排泄は 7.2% であった。これらの排泄挙動から、胆汁へ移行した 6315-S の一部は腸管で分解されて HTT を生成し、その HTT は吸収後終局的には尿中に排出されると推測された。¹⁴C-HTT を用いた実験によると、ラットに静脈内投与された HTT は、そのほとんどが未変化体のまま尿中に排泄され、胆汁中排泄は 2% 弱にすぎないこと、および経口投与での吸収は極めて良好であることが確かめられている⁶⁾。

6315-S の場合、インタクトラットでの尿中 HTT 排泄率 (22%) から、胆管カニューレラットでの尿中 HTT 排泄率 (7.2%) を差し引いた値、すなわち 14.8% が胆汁経由で生成された HTT 量に相当すると思われる。この生成機構が、HTT の血漿中濃度の減少を緩やかにし、尿中排泄を遅延させている 1 原因である。

なお、胆汁経由で排泄された未変化 6315-S の一部と、HTT が分離した脱 HTT 部分、およびその他の代謝

物は糞中に排泄されたと考えられる。

全身オートラジオグラフィによる組織分布所見で、いずれの ^{14}C -6315-S投与の場合も血液より強い分布を示した組織は腎臓と肝臓であり、それ以外の組織は一部が血液と同程度で、大部分は血液より弱い分布であった。各組織の放射能は、いずれも時間とともに急速に減弱し、6315-Sの体内からの消失が速かったが、 $7\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S投与の場合は、24時間後でも腎臓、肝臓等にわずかな放射能がみられ、その消失が遅れることを示していた。これは血漿中の放射能についてもみられた現象であるが、 $3\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S投与の場合には認められないので、脱HTT部分の消失の遅延を表わしていると思われる。

HTT以外の代謝物としては、胆汁中に微量の6315-S oxideがみられた。その他 $7\text{-}^{14}\text{C}$ -6315-S投与時の血漿、胆汁中に脱HTT部分の存在も認めたが、その構造等についての詳細は不明である。(実験期間：1983年11月～1984年10月)

謝 辞

稿を終るに際し、標識化合物を合成していただきました当研究所の吉岡美鶴博士ならびに長崎 亨、勝山禎彦両氏に深謝いたします。

文 献

- 1) TSUJI, T. ; H. SATO, M. NARISADA, Y. HAMASHIMA & T. YOSHIDA : Synthesis and antibacterial activity of 6315-S, a new member of the oxacephem antibiotic. J. Antibiotics, 38 : 466~476, 1985
- 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) 三和秀明, 堀 賢司, 松田早人, 松浦真三 : Oxacephem系抗生物質6315-S (Flomoxef)の*in vivo*抗菌作用. Chemotherapy 35 (S-1) : 121~128, 1987
- 4) 木村靖雄, 中清水 弘, 中野雅夫, 大坪 龍, 松原尚志, 吉田 正 : Oxacephem系抗生物質6315-S (Flomoxef)の各種動物における体内動態. Chemotherapy 35 (S-1) : 161~175, 1987
- 5) YAMAOKA, K. ; Y. TANIGAWARA, T. NAKAGAWA & T. UNO : A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. J. Pharmacobio-Dyn. 4 : 879, 1981
- 6) 菅野浩一, 岡部 博, 乗鞍 良, 田中日出男 : 6059-Sのラット, イヌ, サルにおける体内挙動. Chemotherapy 28 (S-7) : 207~234, 1980
- 7) SHIMADA, J. ; T. YAMAJI, T. MIYATA, Y. UEDA, T. KAWABATA, K. SUGENO, T. YOSHIDA & M. NAKAMURA : Renal disposition of moxalactam in experimental animals as revealed by stop-flow analysis. Antimicrob. Agents Chemother. 23 : 8~14, 1983
- 8) 溝尻顕爾, 乗鞍 良, 吉森文男 : ラットにおける6315-S-HTT- ^{14}C およびHTT-Na- ^{14}C 投与後の体内動態. 塩野義製薬社内資料

DISPOSITION OF 6315-S (FLOMOXEF) IN RATS (I)

KENJI MIZOJIRI, HIROSHI OKABE, HIDEO TANAKA and KOICHI SUGENO
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

The distribution, metabolism and excretion of 6315-S (flomoxef) were studied in male rats using two kinds of ^{14}C -labeled compounds ($7\text{-}^{14}\text{C}\text{-6315-S}$ and $3\text{-}^{14}\text{C}\text{-6315-S}$).

After i. v. administration of each labeled compound at 20 mg/kg, unchanged 6315-S was eliminated rapidly from plasma with $T_{1/2\beta}$ of c. 11 min and a total body clearance of 19 ml/kg/min. Plasma concentration of 1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-tetrazole-5-thiol (HTT), one of the metabolites of 6315-S, was notably low, but it disappeared more slowly than 6315-S. When $7\text{-}^{14}\text{C}\text{-6315-S}$ was administered, unknown radioactive metabolites decreased more slowly than 6315-S or HTT from plasma.

In intact rats, urinary recovery of radioactivity within 72 h was 85.7% after $7\text{-}^{14}\text{C}\text{-6315-S}$ injection and 82.4% after $3\text{-}^{14}\text{C}\text{-6315-S}$ injection. Unaltered 6315-S was excreted main by in urine and 22% of the dose was excreted as HTT in the case of $3\text{-}^{14}\text{C}\text{-6315-S}$ injection. On the other hand, urinary recovery in bile-duct cannulated rats was 74.8% with $7\text{-}^{14}\text{C}\text{-6315-S}$ and 65.5% with $3\text{-}^{14}\text{C}\text{-6315-S}$, while only 7.2% of the dose was recovered as HTT with the $3\text{-}^{14}\text{C}$ compound. Biliary excretion of radioactivity was 23~32% in both labeled compounds, most radioactivity being excreted as 6315-S, while excretion of HTT was very small. From these excretion profiles, we suppose that 6315-S is transported via bile to the intestinal tract where it is partly decomposed to HTT which is then reabsorbed and excreted in urine.

Radioactive intensity in tissues by whole body autoradiography was in the order : kidney > liver > connective tissue > blood, lung, skin > pancreas, spleen, thyroid, hypophysis, bone marrow and others. Radioactivity in all tissues declined rapidly with administration of both compounds, but disappearance of $7\text{-}^{14}\text{C}\text{-6315-S}$ was slightly slower.

TLC survey detected a small radioactive spot corresponding to 6315-S oxide as another metabolite. We detected yet another radioactive spot corresponding to des-HTT $7\text{-}^{14}\text{C}\text{-6315-S}$. We did not, however, elucidate their structures.