

## Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の

## イヌおよびウサギでの腎排泄機序

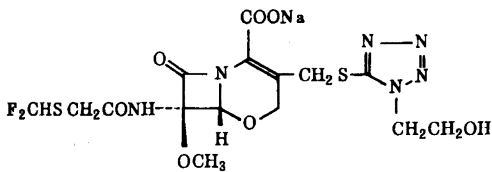
中村益久・川畑友二

塩野義製薬株式会社研究所

雌性ビーグル犬5頭および雄性ウサギ9羽を用い 6315-S (Flomoxef)の腎排泄についてクリアランス法および stop-flow 法によって検討した。イヌでは 6315-S の腎クリアランスはクレアチニン・クリアランスの 0.89 倍でほぼ等しく、プロベネシド投与時にもわずかに低下したのみであった。stop-flow analysis では近位尿管管部位で弱い分泌と再吸収のあることが示唆された。6315-S のイヌでの血漿蛋白結合率は  $12 \pm 2\%$  (mean  $\pm$  S. E.  $n=5$ ) と低く、したがって 6315-S はイヌでは主として糸球体濾過により尿中に排泄されると思われる。ウサギでは 6315-S の腎クリアランスはクレアチニン・クリアランスの 2.6 倍の高値を示し、それは p-aminohippuric acid (PAH) クリアランスの 76% に相当した。プロベネシド投与 (30 mg/kg, 静注) により 6315-S クリアランスはクレアチニン・クリアランスの 81% にまで低下した。stop-flow analysis では近位尿管管部に PAH に匹敵する高いピークを認め、またプロベネシド投与により同ピークは消失した。ウサギでの 6315-S の血漿蛋白結合率は  $65 \pm 4\%$  ( $n=9$ ) であった。これらの成績は 6315-S がウサギでは主として近位尿管管からの分泌により尿中に排泄されることを示している。すなわち 6315-S はイヌでは糸球体濾過、ウサギでは尿管管分泌のごとく、動物種により、異った腎排泄機序を示した。

6315-S (Flomoxef: FMOX) (Fig.1) は、新たに塩野義製薬研究所で合成された注射用の oxacephem 系抗生物質で、グラム陰性菌および嫌気性菌の他に、グラム陽性菌にもすぐれた抗菌力を示す<sup>1)</sup>。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



6315-S はイヌ、ウサギおよびサルに静脈内投与した時、いずれも尿中に 88% 以上が回収され、主として腎臓から排泄されることが示されている。またその血中半減期はイヌで 50 分、サルで 32 分、ウサギで 29 分と若干異った<sup>2)</sup>。今回はイヌおよびウサギを用い、6315-S の腎排泄機序を検討した結果を報告する。

## I. 実験材料および実験方法

## 1. 実験動物

ビーグル犬はシオノギ油日ラボラトリーズで自家繁殖した 9~10kg 体重の雌 5 頭を用いた。ウサギは NIBS

日本白色種 (ラビトン牧場) の体重約 2 kg の雄 9 羽を用いた。各動物とも寄生虫陰性、生化学検査値正常の健康個体であった。

## 2. 手術処置

ビーグル犬は、pentobarbital sodium (Somnopentyl, 30 mg/kg B. W.) を前肢静脈に投与し麻酔し、気管切開後、左側腹切開により、後腹腔腔に入り、左輸尿管を分離し、尿を体外に導き採取した。採血は右腕頭動脈より行なった。検体の投与は infusion で右腕頭静脈より行なった。

ウサギは pentobarbital sodium (Somnopentyl, 30 mg/kg B. W.) を耳静脈より投与し麻酔し、ビーグル犬と同じ方法で尿を採取した。採血は頸動脈より行なった。検体の投与は infusion で頸静脈より行なった。

## 3. 使用薬物および調製法

1) 6315-S (Flomoxef sodium) は Lot No. 3601 (10 g 力価/vial, -20°C 保存) を用いた。使用直前に、生理食塩液に溶解し、10% % 溶液とした。

2) イヌリン (特級, 和光純薬) は、暖めつつ生理食塩液に溶解し 5% % 溶液とした。

3) マンニトール (特級) は、暖めつつ 15% % 濃度に生理食塩液にて溶解した。

4) クレアチニン(特級, 東京化成)は, 暖めつつ生理食塩液に溶解し, 10% 溶液とした。

5) プロベネシド(GR. Sigma Chem. Co)はナトリウム塩としたのち, 生理食塩液に溶解して3% 溶液とした。

6) パラアミノ馬尿酸(PAH)は, 第一製薬の sodium paraaminohippurate 10% 注射液を用いた。

#### 4. 分析方法

##### 1) 6315-S の bioassay

*Escherichia coli* 7437 株による band-culture 法で測定した<sup>3)</sup>。

##### 2) イヌリンの定量

尿試料は 36 倍稀釈尿 0.2 ml, 標準溶液はイヌリン 100  $\mu$ g/ml 溶液 0.2 ml, blank は水 0.2 ml に, トリクロル酢酸(特級, 関東化学)の 10% 水溶液 1.4 ml を加え, さらに, ジフェニルアミン試薬 3.2 ml を加え攪拌し, 煮沸浴中に 30 分間放置, ついで室温に 10 分間放置後 620 nm で吸光度を測定した。ジフェニルアミン試薬は, diphenylamine (特級, 半井化学) 18 g を水酢酸(特級, 和光純薬) 600 ml に溶解し, 濃塩酸(特級, 米山薬品) 360 ml を加えて調整し, 冷暗所に保存して, 1 ヶ月以内に使用した<sup>4)</sup>。

##### 3) パラアミノ馬尿酸(PAH)の定量

BRATTON-MARCHALLI 法により行なった。血漿 0.1 ml をとり, 10% トリクロル酢酸 1.5 ml を加え, さらに精製水 3.4 ml を加えてよく攪拌した後, 10 分間放置し, 室温で 3,000 rpm 10 分間遠心した。上清 2.0 ml をとり, 0.1%  $\text{NaNO}_2$  0.2 ml を加えた。0.1%  $\text{NaNO}_2$  溶液は, sodium nitrite (特級, 関東化学)の 50% 保存液(冷所安定) 0.2 ml に精製水を加え, 全容量 100 ml にしたものをを用いた(冷所保存, 一週間安定)。 $\text{NaNO}_2$  を加えた上清は, 攪拌して室温で 15 分間放置後スルファミン酸アンモニウム(特級, 和光純薬)の 0.5% 水溶液 0.2 ml を加え, 2~5 分間室温放置後, さらに, 津田試薬(特級, 和光純薬)の 0.1% 水溶液 0.2 ml を加え攪拌し, 10 分間室温に放置後, 555 nm で吸光度を測定した。尿試料は 36 倍稀釈尿 0.2 ml, 標準溶液は PAH 25  $\mu$ g/ml 溶液 0.2 ml, blank は水 0.2 ml に 10% トリクロル酢酸 0.6 ml, 精製水 1.2 ml の順で加え, 10 分間室温放置後, 血漿の場合と同様に 0.1%  $\text{NaNO}_2$  0.2 ml, 0.5% スルファミン酸アンモニウム 0.2 ml, 0.1% 津田試薬 0.2 ml の順で加えて 555 nm で比色定量した<sup>5)</sup>。

##### 4) クレアチニンの定量

クレアチニン測定キット(クレアチニンテストワコー,

和光純薬)を用いて測定した。

##### 5) $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ の定量

原子吸光法 (Toshiba Beckman NF-IB) により測定した。

#### 5. Stop-flow 実験

Priming dose として, PAH 20 mg/kg B. W. (10% 溶液 0.2 ml/kg B. W.) およびクレアチニン 100 mg/kg B. W. (10% 溶液 1.0 ml/kg B. W.) をビーグル犬は, 腕頭静脈より, ウサギは頸静脈より投与し, sustaining 溶液には, 15% マンニトール-0.9%  $\text{NaCl}$ -0.25% クレアチニン-0.1% PAH を用い, 0.5 ml/min/kg B. W. の速度で注入した。6315-S の priming dose は 10 mg/kg B. W. (10% 溶液 0.1 ml/kg B. W.), sustaining dose は 5 mg/hr/kg B. W. (10% 溶液 1.67 ml/ $\ell$ ) で行なった。注入を開始して, 約 1 時間後, 尿流量がビーグル犬で 3~5 ml/min, ウサギで 1~2 ml/min になり, ほぼ安定したら, 3 分間隔で 2 回採尿し, 同時に血液も採取して free-flow クリアランスを測定した。ついで輸尿管に付けたカニューレを止血鉗子ではさみ, 尿流を停止させた。止血鉗子は 6 分間で開放し, 噴出する尿を 0.5 ml ずつポリアクリル樹脂製のサンプラーに連続的に, ビーグル犬の場合 25~35 本, ウサギの場合 20 本採取した。開放の 1 分前にイヌリン 50 mg/kg B. W. (5% 溶液 1.0 ml/kg B. W.) を静脈内投与した。尿サンプルを 0.5 ml ずつ採取して 20 分後, 再び free-flow クリアランスを 2 回測定した。引き続き, プロベネシド 30 mg/kg B. W. (3% 溶液 1.0 ml/kg B. W.) を静脈内投与し, 20 分後同じ操作を行なった。

#### 6. 血漿蛋白結合率の測定

限外濾過による bound/free separation を行なった。ペリコン加圧セル (13 mm, ミリポア) に, メンブラン PTG 013 (ミリポア) をセットし, 血漿 2.0 ml を入れ, 攪拌しながら 5.4%  $\text{CO}_2$  混合空気で加圧濾過した。初留の 3 滴は捨て, 次の 200  $\mu$ l をサンプルとして 6315-S を測定した。この操作は室温で行なった。血漿蛋白結合率は次の式により算出した。

$$\text{血漿蛋白結合率(\%)} = \frac{[\text{血漿中濃度}] - [\text{濾液濃度}]}{[\text{血漿中濃度}]} \times 100$$

## II. 実験結果

### 1. 6315-S のイヌにおける腎クリアランスおよび stop-flow pattern

6315-S の血漿蛋白結合率は, 本実験条件下で 12.4% またプロベネシド存在下でも 10.8% と低値を示した

Table 1 Concentration of total and unbound 6315-S in plasma of beagle dogs under constant intravenous infusion

Dog No.	Before probenecid			After probenecid		
	Plasma 6315-S ( $\mu\text{g/ml}$ )		% Binding	Plasma 6315-S ( $\mu\text{g/ml}$ )		% Binding
	Total	Unbound		Total	Unbound	
1	18.60 $\pm$ 0.48	17.46 $\pm$ 0.41	6.2 $\pm$ 0.4	19.69 $\pm$ 0.86	16.84 $\pm$ 0.55	17.0 $\pm$ 2.8
2	18.06 $\pm$ 0.18	15.88 $\pm$ 1.05	12.1 $\pm$ 5.2	21.98 $\pm$ 1.16	19.98 $\pm$ 0.88	4.8 $\pm$ 2.9
3	25.26 $\pm$ 0.85	22.98 $\pm$ 0.54	9.1 $\pm$ 0.9	27.08 $\pm$ 0.72	25.72 $\pm$ 0.14	4.9 $\pm$ 3.0
4	18.61 $\pm$ 0.24	15.87 $\pm$ 0.55	17.4 $\pm$ 2.0	19.82 $\pm$ 0.71	16.61 $\pm$ 0.87	18.9 $\pm$ 2.4
5	17.75 $\pm$ 0.18	14.69 $\pm$ 0.19	17.2 $\pm$ 0.5	18.58 $\pm$ 0.62	15.96 $\pm$ 0.75	14.0 $\pm$ 1.5
Average $\pm$ SEM	19.65 $\pm$ 1.41	17.27 $\pm$ 1.50	12.4 $\pm$ 2.2	21.11 $\pm$ 1.54	18.92 $\pm$ 1.85	10.8 $\pm$ 2.6

A 15% mannitol-0.9% NaCl-0.25% creatinine-0.1% PAH-6315-S solution was intravenously infused at a rate of 0.50 ml/min per kg. The 6315-S infusion rate was 5.0 mg per kg per h.

Table 2 Urinary excretion of 6315-S by beagle dogs

Dog No.	Urine flow (ml/min)	Ccr (ml/min)	PAH clearance (ml/min)	C <sub>6315-S</sub> (ml/min)		C <sub>6315-S</sub> /Ccr	
				Total	Unbound	Total	Unbound
1	5.3 $\pm$ 0.12	17.5 $\pm$ 0.30	41.7 $\pm$ 0.17	16.2 $\pm$ 0.35	17.2 $\pm$ 0.31	0.98 $\pm$ 0.01	0.98 $\pm$ 0.01
2	5.1 $\pm$ 0.12	21.8 $\pm$ 0.23	46.4 $\pm$ 0.29	18.2 $\pm$ 0.81	21.7 $\pm$ 2.07	0.84 $\pm$ 0.04	1.00 $\pm$ 0.09
3	7.1 $\pm$ 0.75	27.2 $\pm$ 2.35	97.2 $\pm$ 7.66	25.0 $\pm$ 1.98	27.6 $\pm$ 1.97	0.92 $\pm$ 0.01	1.02 $\pm$ 0.02
4	5.9 $\pm$ 0.36	24.3 $\pm$ 0.12	49.3 $\pm$ 0.35	21.1 $\pm$ 0.48	26.1 $\pm$ 0.93	0.87 $\pm$ 0.02	1.07 $\pm$ 0.43
5	5.6 $\pm$ 0.35	25.2 $\pm$ 0.48	56.2 $\pm$ 1.29	22.4 $\pm$ 0.60	27.2 $\pm$ 0.73	0.89 $\pm$ 0.02	1.08 $\pm$ 0.02
Average $\pm$ SEM	5.8 $\pm$ 0.34	23.2 $\pm$ 1.66	58.2 $\pm$ 10.04	20.6 $\pm$ 1.55	24.0 $\pm$ 1.98	0.89 $\pm$ 0.02	1.03 $\pm$ 0.02

a) Each value represents mean  $\pm$  S.E. (4)

Table 3 Absence of an effect of probenecid on urinary excretion of 6315-S in beagle dogs<sup>a)</sup>

Dog No.	Urine flow (ml/min)	Ccr clearance (ml/min)	PAH (ml/min)	C <sub>6315-S</sub> (ml/min)		C <sub>6315-S</sub> /Ccr	
				Total	Unbound	Total	Unbound
1	3.6 $\pm$ 0.22	12.5 $\pm$ 0.71	13.8 $\pm$ 0.63	10.1 $\pm$ 0.68	11.7 $\pm$ 0.62	0.80 $\pm$ 0.01	0.94 $\pm$ 0.01
2	3.7 $\pm$ 0.23	14.9 $\pm$ 1.08	15.7 $\pm$ 0.74	12.1 $\pm$ 0.94	12.9 $\pm$ 0.74	0.81 $\pm$ 0.02	0.87 $\pm$ 0.02
3	3.8 $\pm$ 0.18	14.4 $\pm$ 0.49	18.3 $\pm$ 0.97	10.6 $\pm$ 0.24	10.9 $\pm$ 0.18	0.74 $\pm$ 0.02	0.76 $\pm$ 0.03
4	5.1 $\pm$ 0.64	18.4 $\pm$ 1.68	20.2 $\pm$ 1.53	14.5 $\pm$ 2.08	17.1 $\pm$ 2.20	0.78 $\pm$ 0.04	0.92 $\pm$ 0.04
5	5.6 $\pm$ 0.32	20.1 $\pm$ 1.37	21.6 $\pm$ 0.87	16.6 $\pm$ 1.22	19.6 $\pm$ 1.64	0.82 $\pm$ 0.01	0.97 $\pm$ 0.02
Average $\pm$ SEM	4.4 $\pm$ 0.41	16.1 $\pm$ 1.40	17.9 $\pm$ 1.42	12.8 $\pm$ 1.23	14.4 $\pm$ 1.68	0.79 $\pm$ 0.01	0.89 $\pm$ 0.04

a) Each value represents mean  $\pm$  S.E. (4)

(Table 1).

6315-S の free-flow クリアランスは 6315-S の全血中濃度を用いて求めた時、20.6 $\pm$ 1.6 ml/min で、これはクレアチニン・クリアランスの 89%、PAH クリアランスのわずか 37%であった (Table 2)。

プロベネシド存在下でも全 6315-S クリアランスは、クレアチニン・クリアランスの 79%であった (Table

3)。

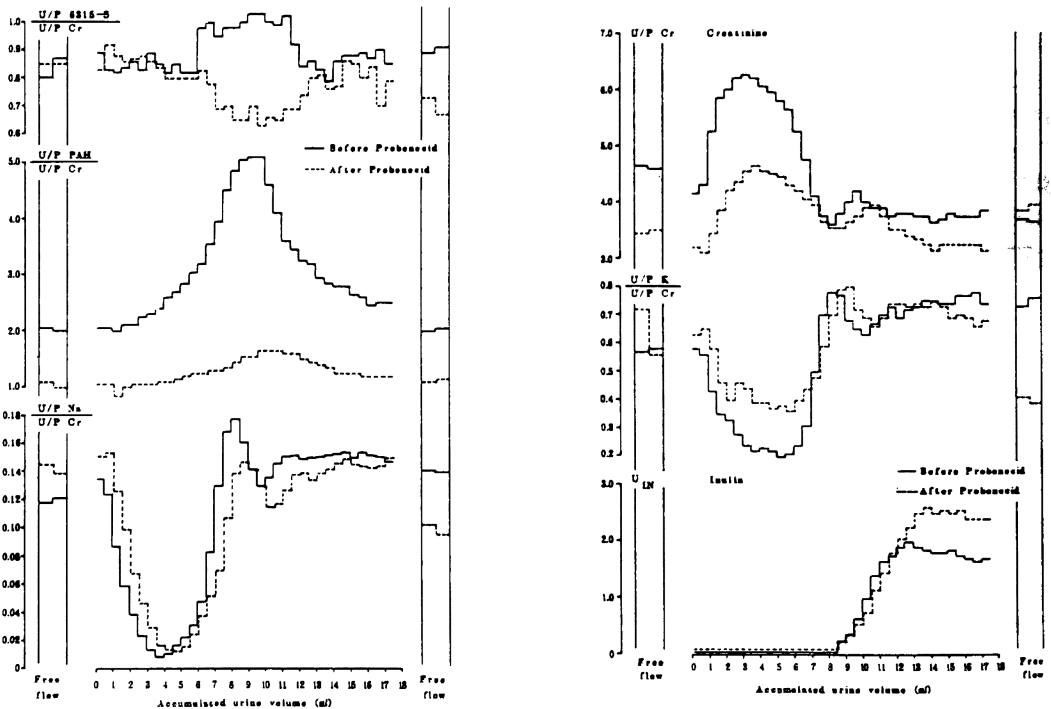
要約すると、Table 4 の如くなり、6315-S の尿中排泄量は、糸球体濾過量にほぼ相当した。

なお、stop-flow pattern では、明確な尿管分泌のピークは見られなかったが、プロベネシド投与により、僅かに再吸収の谷が近位尿管部位に見られた (Fig. 2)。

Table 4 Renal clearance of 6315-S in beagle dogs

	Probenecid		P value
	(-)	(+)	
C <sub>cr</sub> (ml/min)	28.2 ± 1.66	16.1 ± 1.40	0.05
C <sub>PAH</sub> (ml/min)	58.2 ± 10.04	17.9 ± 1.40	0.05
C <sub>6315-S</sub> <sup>total</sup> (ml/min)	20.6 ± 1.55	12.8 ± 1.23	0.01
C <sub>6315-S</sub> <sup>unbound</sup> (ml/min)	24.0 ± 1.98	14.4 ± 1.68	0.01
C <sub>PAH</sub> / C <sub>cr</sub>	2.47 ± 0.28	1.12 ± 0.04	0.01
C <sub>6315-S</sub> <sup>total</sup> / C <sub>cr</sub>	0.89 ± 0.02	0.79 ± 0.01	0.01
C <sub>6315-S</sub> <sup>unbound</sup> / C <sub>cr</sub>	1.08 ± 0.02	0.89 ± 0.04	0.05
C <sub>6315-S</sub> <sup>total</sup> / C <sub>PAH</sub>	0.37 ± 0.03	0.71 ± 0.03	0.001
C <sub>6315-S</sub> <sup>unbound</sup> / C <sub>PAH</sub>	0.44 ± 0.04	0.80 ± 0.05	0.001

Fig. 2 6315-S stop-flow pattern in dogs



2. 6315-Sのウサギにおける腎クリアランスおよび stop-flow pattern

6315-Sの血漿蛋白結合率は、本実験条件下で65.4%

またプロベネシド存在下でも55.7%と高値を示した (Table 5)。

6315-Sの free-flow クリアランスは6315-Sの全

Table 5 Concentration of total and unbound 6315-S in plasma of rabbits under constant intravenous infusion

Rabbit No.	Before probenecid			After probenecid		
	Plasma 6315-S ( $\mu\text{g/ml}$ )		% Binding	Plasma 6315-S ( $\mu\text{g/ml}$ )		% Binding
	Total	Unbound		Total	Unbound	
1	4.38	2.20	49.8	14.76	9.71	84.2
2	4.29	1.50	65.0	10.47	8.85	68.0
3	4.78	1.85	61.8	15.82	8.65	45.3
4	5.81	1.88	77.1	16.85	5.14	69.5
5	5.59	1.82	67.4	14.69	5.95	59.5
6	5.47	1.81	76.1	16.02	5.91	68.1
7	6.08	1.45	76.0	15.58	6.54	57.9
8	6.34	3.27	48.4	18.95	7.27	47.9
9	4.19	1.88	67.1	15.21	6.76	55.6
Average $\pm$ S.E.M.	5.21 $\pm$ 0.27	1.79 $\pm$ 0.21	65.4 $\pm$ 8.6	14.81 $\pm$ 0.61	6.59 $\pm$ 0.62	55.7 $\pm$ 8.8

A 15% mannitol-0.9% NaCl-0.25% creatinine-0.1% PAH-6315-S solution was intravenously infused at rate of 0.50 ml/min per kg. The 6315-S infusion rate was 5.0 mg per kg per h.

Table 6 Urinary excretion 6315-S by rabbits<sup>a)</sup>

Rabbit No.	Urine flow (ml/min)	Ccr (ml/min)	PAH clearance (ml/min)	C <sub>6315-S</sub> (ml/min)		C <sub>6315-S</sub> / Ccr	
				Total	Unbound	Total	Unbound
1	0.8 $\pm$ 0.02	5.3 $\pm$ 0.15	27.3 $\pm$ 1.36	22.2 $\pm$ 1.90	44.2 $\pm$ 3.79	4.16 $\pm$ 0.29	8.29 $\pm$ 0.59
2	1.2 $\pm$ 0.13	6.4 $\pm$ 0.86	27.8 $\pm$ 1.42	18.3 $\pm$ 1.53	52.3 $\pm$ 4.88	2.84 $\pm$ 0.11	8.12 $\pm$ 0.30
3	1.7 $\pm$ 0.02	7.1 $\pm$ 0.09	14.5 $\pm$ 2.40	17.1 $\pm$ 0.60	44.2 $\pm$ 1.55	2.41 $\pm$ 0.08	6.22 $\pm$ 0.22
4	1.4 $\pm$ 0.01	6.1 $\pm$ 0.10	28.6 $\pm$ 0.65	14.5 $\pm$ 0.54	63.2 $\pm$ 2.34	2.37 $\pm$ 0.12	10.37 $\pm$ 0.53
5	1.4 $\pm$ 0.15	8.0 $\pm$ 0.42	23.2 $\pm$ 1.93	17.4 $\pm$ 0.75	53.3 $\pm$ 2.31	2.18 $\pm$ 0.08	6.69 $\pm$ 0.09
6	1.4 $\pm$ 0.13	6.2 $\pm$ 0.32	26.2 $\pm$ 0.98	18.7 $\pm$ 1.51	57.2 $\pm$ 6.80	2.18 $\pm$ 0.14	9.12 $\pm$ 0.56
7	1.5 $\pm$ 0.16	7.7 $\pm$ 0.48	23.9 $\pm$ 0.99	14.9 $\pm$ 1.46	61.9 $\pm$ 6.08	1.98 $\pm$ 0.07	8.02 $\pm$ 0.29
8	1.4 $\pm$ 0.29	5.4 $\pm$ 1.08	20.0 $\pm$ 3.49	15.2 $\pm$ 4.36	29.5 $\pm$ 8.45	2.66 $\pm$ 0.29	5.15 $\pm$ 0.56
9	1.2 $\pm$ 0.04	6.5 $\pm$ 0.13	21.9 $\pm$ 0.89	19.4 $\pm$ 0.86	59.0 $\pm$ 1.08	8.00 $\pm$ 0.04	9.12 $\pm$ 0.13
Average $\pm$ S.E.M.	1.3 $\pm$ 0.08	6.5 $\pm$ 0.31	23.1 $\pm$ 1.37	17.0 $\pm$ 0.91	51.6 $\pm$ 3.59	2.64 $\pm$ 0.22	7.90 $\pm$ 0.54

a) Each value represents mean  $\pm$  S.E. (4)

血中濃度を用いて求めたとき 17.0 ml/min で、これはクレアチニン・クリアランスの 264%, PAH クリアランスの 76% であった (Table 6)。

プロベネシド存在下では、全 6315-S のクリアランスは、クレアチニン・クリアランスの 81%, PAH クリアランスの 23% と著しく低下した (Table 7)。

これらの成績を要約して Table 8 に示した。

Stop-flow pattern (Fig. 3) では、PAH と同じ部位、すなわち近位尿管部位に著しい 6315-S のピークが認められた。また、このピークはプロベネシド投与

により消失した (Fig. 3)。

### III. 考 察

6315-S (20mg/kg, 静注) はイヌで 98%, ウサギで 102%, サルで 89% が 1 日尿に回収されている<sup>2)</sup>。すなわち、これらの動物では 6315-S は腎臓によって体外に排泄されることが明らかである。一方、その血中半減期 (20mg/kg, 静注) はイヌでは 50 分、ウサギでは 29 分、サルでは 32 分であった<sup>2)</sup>。このことは 6315-S の腎臓からの排泄速度がイヌとウサギでは大きく違い、し

Table 7 Effect of probenecid on urinary excretion of 6315-S by rabbits<sup>a)</sup>

Rabbit No.	Urine flow (ml/min)	C <sub>cr</sub> (ml/min)	PAH clearance (ml/min)	C <sub>6315-S</sub> (ml/min)		C <sub>6315-S</sub> / C <sub>cr</sub>	
				Total	Unbound	Total	Unbound
1	0.7±0.04	8.4±0.08	16.5±0.91	4.0±0.68	6.1±0.96	1.19±0.19	1.81±0.29
2	0.9±0.04	6.8±0.80	28.2±2.27	5.8±1.28	16.5±3.99	0.88±0.17	2.59±0.58
3	1.8±0.07	4.6±0.08	14.2±0.47	8.1±0.48	5.7±0.79	0.68±0.10	1.24±0.19
4	1.1±0.02	4.2±0.06	18.8±0.59	2.5±0.37	8.4±1.21	0.61±0.08	2.00±0.28
5	1.0±0.06	6.0±0.18	20.8±0.60	4.4±0.59	10.9±1.45	0.74±0.11	1.84±0.27
6	1.1±0.10	4.4±0.27	16.0±0.91	2.8±0.29	7.5±0.79	0.64±0.09	1.74±0.26
7	1.1±0.05	5.2±0.09	18.5±0.82	8.2±0.26	7.5±0.62	0.61±0.06	1.46±0.14
8	0.9±0.02	8.2±0.07	12.4±0.58	4.0±1.18	7.7±2.26	1.26±0.85	2.41±0.67
9	0.9±0.07	4.8±0.18	18.7±0.22	8.4±0.41	7.6±0.92	0.79±0.13	1.79±0.28
Average ± S.E.M	1.0±0.06	4.6±0.85	16.0±1.20	8.6±0.29	8.7±1.09	0.82±0.08	1.87±0.14

a) Each value represents mean ± S.E. (4)

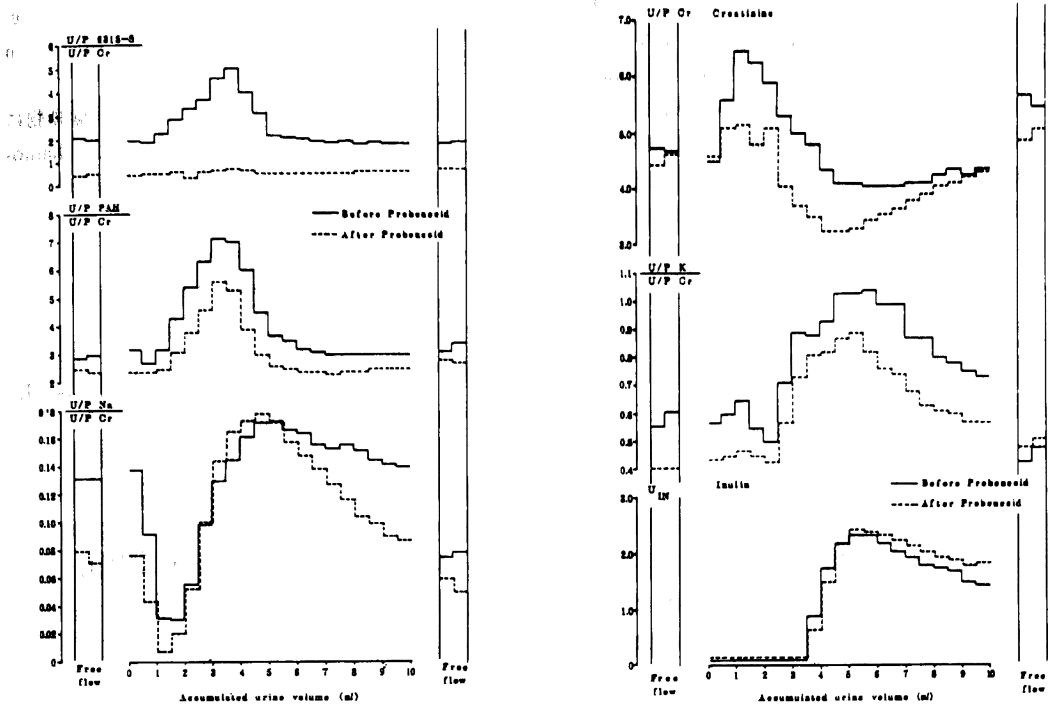
Table 8 Renal clearance of 6315-S in rabbits

	Probenecid		P value
	(-)	(+)	
C <sub>cr</sub> (ml/min)	6.5 ± 0.31	4.6 ± 0.85	0.001
C <sub>PAH</sub> (ml/min)	23.1 ± 1.37	16.0 ± 1.20	0.01
C <sub>6315-S</sub> <sup>total</sup> (ml/min)	17.0 ± 0.91	3.6 ± 0.29	0.001
C <sub>6315-S</sub> <sup>unbound</sup> (ml/min)	51.6 ± 3.59	8.7 ± 1.09	0.001
C <sub>PAH</sub> / C <sub>cr</sub>	3.6 ± 0.30	3.5 ± 0.21	N. S.
C <sub>6315-S</sub> <sup>total</sup> / C <sub>cr</sub>	2.64 ± 0.22	0.82 ± 0.08	0.001
C <sub>6315-S</sub> <sup>unbound</sup> / C <sub>cr</sub>	7.90 ± 0.54	1.87 ± 0.14	0.001
C <sub>6315-S</sub> <sup>total</sup> / C <sub>PAH</sub>	0.77 ± 0.08	0.23 ± 0.01	0.001
C <sub>6315-S</sub> <sup>unbound</sup> / C <sub>PAH</sub>	2.31 ± 0.21	0.54 ± 0.04	0.001

たがってその排泄機序も異なるのであろうことを示唆している。In vitro の成績では 6315-S の血漿蛋白結合率 (100 μg/ml) は、イヌでは 8%、ウサギで 84% であり、またサルでは 32%、ヒトで 35% であった<sup>2)</sup>。今回の infusion 条件下でもほぼ同様でイヌで 12% (6315-S 16~24 μg/ml)、ウサギで 65% (4~6 μg/ml) であった。すなわち糸球体濾過による 6315-S の尿中への排泄はイヌの方がサギより高率であることが明らかである。イヌでは 6315-S のクレアチニンに対するクリア

ランスの比は、全 6315-S 濃度を用いたとき 0.89、非結合体濃度で求めたとき 1.03 であり、その腎クリアランスは、大部分糸球体濾過によることを示している。一方、ウサギにおける 6315-S とクレアチニンのクリアランス比は 6315-S の全濃度で求めたとき 2.64、非結合体濃度を用いたとき 7.90 の高値になった。このことはウサギでは 6315-S の腎排泄が糸球体濾過だけでは説明できず、糸球体濾過による排泄量の約 6.9 倍の尿管分泌があることを示している。このように 6315-S

Fig. 3 6315-S stop-flow pattern in rabbits



がイヌに比べウサギで腎クリアランスが高いことは6315-Sの血中半減期がイヌに比べウサギで短いこととよく対応している。なお6315-Sはラットでその血中半減期がプロベネシド投与で延びることから尿細管分泌を受けている可能性がある<sup>2)</sup>。動物種によって腎排泄機序が異なることが、Latamoxef (LMOX)についても見られている<sup>6, 7)</sup>。LMOXはイヌでは主として糸球体濾過、ウサギではさらに尿細管分泌が認められる。ただし、LMOX:クレアチニンのクリアランス比は非結合LMOX濃度を用いても1.6であり、わずかである。またCeftizoxime (CZX)もイヌでは糸球体濾過、ウサギでは尿細管分泌を示すstop-flow patternが見られている<sup>8)</sup>。この他、ウサギではCefmenoxime (CMX), Cefazolin (CEZ), Cefotiam (CTM), Cefo-taxime (CTX)等に尿細管分泌があることが示されている<sup>9)</sup>。

要約すると6315-Sはウサギではイヌに比べ血漿蛋白結合率が著しく高いにもかかわらず、その血中半減期が短いのは、腎排泄において著しい尿細管分泌が行なわれていることによることが明らかである。

(実験期間: 1983年11月~1983年12月)

#### 謝 辞

本実験に御協力いただいた吉田 正, 堀 賢司, 木村 靖雄, 山本研一, 越田 光, 伊藤孝子, 西嶋紀子の諸氏に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) TSUJI, T ; Y. SATOH, M. NARISADA, Y. HAMASHIMA & T. YOSHIDA : Synthesis and antibacterial activity of 6315-S, a new member of the oxacephem antibiotic. *The Journal of Antibiotics* 38 : 466~476, 1985
- 2) 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
- 3) 木村靖雄, 中野雅夫, 吉田 正 : 微生物学的定量法によるOxacephem系抗生物質6315-S (Flomoxef)の体液内濃度測定法に関する検討. *Chemotherapy* 35 (S-1) : 129~136, 1987
- 4) HARRISON, H. E. : A modification of the diphenylamine method for determination of inulin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 49 : 111~

- 114, 1942
- 5) SMITH, H. W. ; N. FINKELSTEIN, L. ALIMINOSA, B. CRAWFORD & M. GRABER : The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* 24 : 388~404, 1945
- 6) SHIMADA, J. ; T. YAMAJI, T. MIYAHARA, 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 Chemotherapy* 23 : 8~14, 1983
- 7) NAKAMURA, M. ; K. SUGENO, R. KONAKA, H. YAMADA & T. YOSHIDA : Renal excretion of R- and S-epimers of moxalactam in dogs. *J. Pharm. Sci.* 71 : 1188~1189, 1982
- 8) 村川武雄, 中本昭治, 西田 実 : 実験動物における FK749 の腎排泄機序について。 *Chemotherapy* 28 : 1266, 1980
- 9) YAMAZAKI, I. ; Y. SHIRAKAWA & T. FUGONO : Comparison of the renal excretory mechanisms of cefmenoxime and other cephalosporins : Effect of para-aminohippurate on renal clearance and intrarenal distribution of cephalosporins in rabbits. *J. Antibiotics* 34 : 1476~1485, 1981

## MECHANISM OF RENAL EXCRETION OF 6315-S (FLOMOXEF), A NEW SEMISYNTHETIC OXACEPHEM IN DOGS AND RABBITS

MASUHISA NAKAMURA and TOMOJI KAWABATA  
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

The mechanism of renal excretion of 6315-S (flomoxef) was studied in beagles and rabbits by stop-flow analysis and renal clearance methods.

In dogs, total excretion of 6315-S into urine was c. 104% of that estimated for glomerular filtration (GFR). The stop-flow pattern of 6315-S showed no peak corresponding to the p-aminohippuric acid (PAH) peak which is an indicator of proximal tubular secretion. However, a trough corresponding to the PAH location appeared after pre-treatment with probenecid. This observation suggests that there is bidirectional transport of 6315-S in the proximal tubules and that probenecid inhibits secretion, resulting in a trough due to reabsorption.

In rabbits, total excretion of 6315-S into urine was c. 794% of that estimated for GFR. The stop-flow pattern showed a peak which corresponded to PAH and the peak disappeared with probenecid-treatment.

These results indicate that renal excretion of 6315-S takes place primarily through glomerular filtration in beagles. In rabbits, however, 6315-S is excreted mostly by renal tubular secretion.