

新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 の各種動物における 吸収・分布・代謝および排泄

保田 隆・渡辺泰雄・南 新三郎・熊野克彦
高木伸一・恒田礼子・金山淳子
富山化学工業株式会社総合研究所*

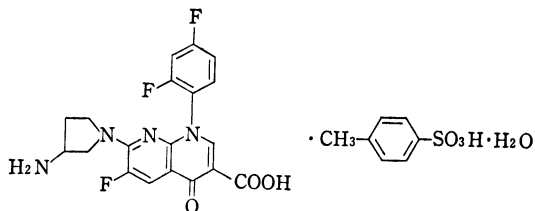
各種実験動物における T-3262 の吸収・分布・代謝および排泄について検討した結果、以下の成績が得られた。

各種動物に T-3262 100 mg/kg を経口投与した時の最高血中濃度はマウス>イヌ>ウサギ>ラットの順に高く、いずれも持続的に推移した。ラットの各種組織中へも良好に移行し、血中濃度と同様持続的に推移したが、脳には検出されなかった。ウサギ髄液中移行は他剤に比べ低く、その血清比は enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX) の 1/3~1/4 であった。尿中排泄率はマウスで 21.1%, ラットで 11.5%, ウサギで 15.2%, イヌで 2.7% であった。またラットにおける胆汁中排泄率は活性体として 0.13% であった。本剤の吸収には食事の影響がみられ、摂餌群の方が絶食群に比べ若干高値を示した。ラットに本剤を連続投与 (100 mg/kg × 2/day) した時の血中濃度、尿中排泄率および組織内濃度には、初回投与時と 12 回投与時の間に差は認められなかった。D-ガラクトサミンで作製した肝障害ラットにおける血中濃度および尿中排泄率は正常群に比べ高値を示した。一方、塩化第二水銀で作製した腎障害ラットにおける血中濃度は正常群に比べ高く持続的であったが、尿中排泄率は低値を示した。なお、尿のバイオオートグラムでは T-3262 以外の抗菌活性物質は認められなかった。

Key words : T-3262, 吸収, 分布, 代謝, 排泄

富山化学工業(株)総合研究所で新しく開発された新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 は Fig. 1 に示すように 1,8-ナフチリジン環の 1,7 位にそれぞれ 2,4-ジフルオロフェニル基及び 3-アミノピロリジニル基を有す。

T-3262 はグラム陽性菌をはじめ、グラム陰性菌、嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し、特に従来の新キノロン剤と比べグラム陽性菌、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、嫌気性菌に対する抗菌力



(±)-7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid *p*-toluenesulfonate hydrate

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

は優れている。今回、各種動物を用い本剤の吸収、分布、代謝および排泄について bioassay 法で検討したのでその成績を報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

T-3262 (Lot. AP 001~AP 005, 富山化学工業(株)総合研究所), enoxacin (ENX, 大日本製薬), ofloxacin (OFLX, 第一製薬), norfloxacin (NFLX, 杏林製薬), nalidixic acid (NA, 第一製薬) を用いた。なお ENX, OFLX, NFLX および NA はいずれも市販品から抽出した。

2. 使用動物

実験動物として以下のものを用いた。

マウス: ICR 系, 雄, 18~24g。ラット: Wistar 系, 雄, 250~390g。ウサギ: 日本白色在来種, 雄, 2.4~3.7kg。イヌ: ビーグル種, 雄, 10.5~12.5kg。

3. 薬液の調製および投与方法

薬剤を 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し、各種動物用経口ゾンデを用い、20~200 mg/kg で投与を行った。

4. 検体の採取

血液：薬剤投与後、マウスでは断頭により、ラットでは頸静脈、ウサギでは耳静脈、イヌでは前腕静脈から採血を行った。血液は室温に1時間放置後、遠心(1,200 g×15 min)により血清を分離し測定まで-20°Cで凍結保存した。

尿および胆汁：マウスでは背位に固定し、24時間までの自然排尿および膀胱尿を採取した。ラットではマウスと同様背位に固定する方法あるいは代謝ケージを用いる方法で24時間までの自然排尿および膀胱尿を採取した。ウサギ、イヌでは代謝ケージに入れ、自然排尿と投与8時間および24時間後に尿道カテーテルで膀胱尿を採取した。またラットの胆汁採取は背位固定後エーテル麻酔下、総胆管カニューレションで行った。尿および胆汁は採取後、適当量の1/15 M phosphate buffer (P. B., pH 8.0)で希釈し測定まで-20°Cで凍結保存した。

髄液：ウサギ髄液はペントバルビタール(東京化成, 30 mg/kg, 静注)麻酔下、翼状針(21 G×3/4")を髄腔内に穿刺することにより採取した。

組織内濃度測定用試料：ラットに薬剤を投与し経時的に断頭、放血死させた後、腎臓、肝臓、心臓、肺臓、脾臓、副腎、筋肉、眼球、小腸、脂肪および脳を採取した。各組織は1/15 M P. B. (pH 8.0)で洗浄後、4倍量の同P. B.を加えてホモジナイズし、その遠心(1,200 g×15 min)上清中濃度を測定した。

5. 連続投与

ラットにT-3262の100 mg/kgを毎日午前9時と午後6時の2回経口投与し、初回および12回投与後の血中濃度、尿中排泄率および組織内濃度を測定した。

6. 肝障害時の吸収、排泄

ラットにD-ガラクトサミン塩酸塩(東京化成)400 mg/kgを1日1回、2日間背部皮下投与を行い肝障害を作製した後、T-3262の100 mg/kgを経口投与し、血中濃度および尿中排泄率を測定した。

7. 腎障害時の吸収、排泄

実験前日ラットに塩化第二水銀(和光純薬)3 mg/kgを筋注して腎障害を作製した後、T-3262の100 mg/kgを経口投与し、血中濃度および尿中排泄率を測定した。

8. 尿中活性体の検索

T-3262をマウスに50 mg/kg、ラット、ウサギ、イヌに100 mg/kg経口投与した時に採取した尿をシリカゲルプレート(Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck)にスポットし、n-C₄H₉OH:CH₃COOH:H₂O(5:1:2)の溶媒系で展開した。展開後充分に風乾したプレートに1/15 M P. B. (pH 7.0)を噴霧し、*Escherichia coli* Kpを検定菌としてバイオオートグラフィーを行った。またヒ

トについてもphase I study時²⁾の150 mg投与尿を用い同様に検討した。

9. 血清蛋白結合率

各種動物およびヒト血清蛋白との結合率を遠心限外濾過法により測定した。即ち、各薬剤の20 μg/ml溶液を調製し、薬液1容と血清(pH 7.4)9容を混合し、37°C、1時間インキュベートした後、セルロースチューブ(Visking company: size 8/32)に入れ、1,000 g×30 minの遠心を行い、得られた濾液中の薬剤濃度を測定した。この測定値をX、対照として血清の代わりに1/15 M P. B. (pH 7.4)で同様の処理をして得られた値をYとして次式により結合率を算出した。

$$\text{結合率(\%)} = \frac{Y-X}{Y} \times 100$$

10. 薬剤濃度測定法³⁾

T-3262, ENX, OFLXともに*E. coli* Kpを検定菌とするペーパーディスク法で測定した。なお、T-3262濃度はT-3262 baseとして求めた。血清中濃度測定には各種動物血清で、尿、胆汁、髄液中および組織内濃度測定には1/15 M P. B. (pH 8.0)で作成した検量線を用いた。T-3262, ENX, OFLXの濃度測定可能領域はそれぞれ10~0.039 μg/ml (P. B., 血清), 20~0.156 (P. B.), 0.313 (血清) μg/ml, 20~0.078 (P. B.), 0.156 (血清) μg/mlであった。また、蛋白結合率は高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

11. 分配係数測定法

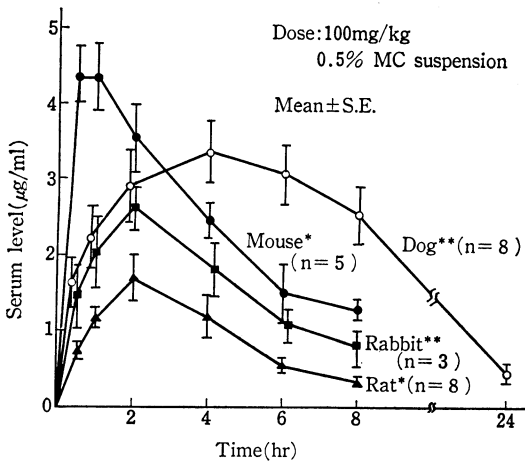
各薬剤の水溶液(0.1 M リン酸塩緩衝液(pH 7.4)に10 μg/mlになるように溶解)に等量のクロロホルムを加え、25°Cで激しく攪拌した後、遠心(3,000 rpm×10 min)し、水層の薬剤濃度を分光光度計で測定し、分配係数を算出した。

II. 実験結果

1. 血中濃度

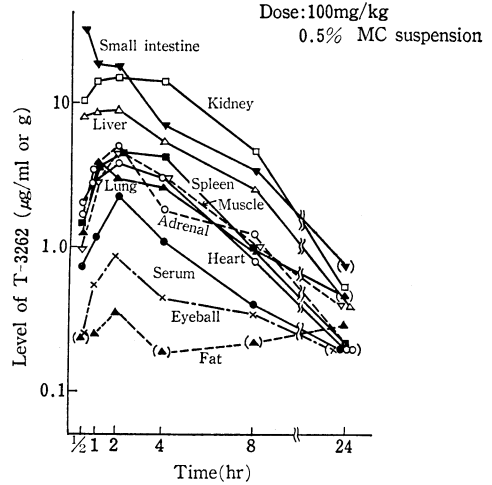
マウス、ラット、ウサギ、イヌにT-3262を100 mg/kg経口投与した時の血中濃度の推移をFig. 2に示す。最高血中濃度はマウスが最も高く、次いでイヌ、ウサギ、ラットの順であり、それぞれ4.40 μg/ml (30分), 3.36 μg/ml (4時間), 2.61 μg/ml (2時間), 1.70 μg/ml (2時間)であった。半減期はイヌで最も長く6.5時間、マウスで4.0時間、ウサギで3.3時間、ラットで2.5時間であり、血中濃度曲線下面積(AUC)はイヌで50.3 μg·hr/ml、マウスで26.8 μg·hr/ml、ウサギで16.3 μg·hr/ml、ラットで8.9 μg·hr/mlであった。

次に、ラットにT-3262を20, 50および100 mg/kg経口投与時の血中濃度の推移をFig. 3に示す。いずれも投与2時間後に最高濃度に達し、それぞれ0.48 μg/



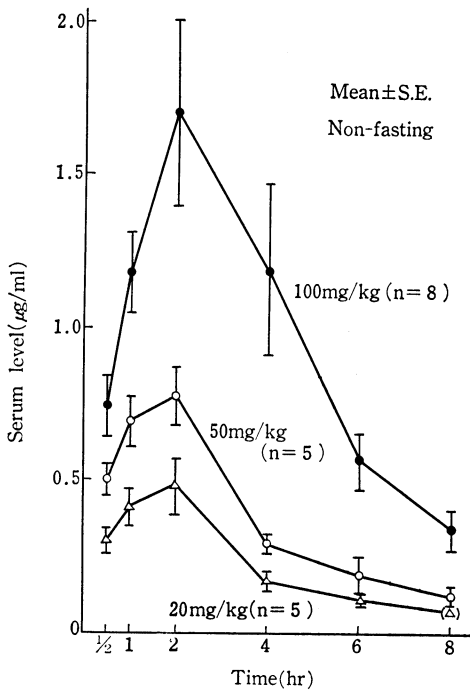
*Mouse, Rat: non-fasting
 **Rabbit, Dog: fasting

Fig. 2. Serum levels of T-3262 after oral administration to various animals.



Each value indicates the mean of five rats (non-fasting). The value in parentheses indicates the tentative mean, in which the detectable limit was tentatively used for the calculation if the value was under the detectable limit.

Fig. 4. Tissue distribution after oral administration of T-3262 to rats.



The value in parentheses indicates the tentative mean, in which the detectable limit was tentatively used for the calculation if the value was under the detectable limit.

Fig. 3. Serum levels of T-3262 after oral administration of 20, 50 or 100 mg/kg to rats.

ml, 0.77 µg/ml, 1.70 µg/ml であり, 投与量の増加に伴い血中濃度も高く推移した。

2. 組織内濃度

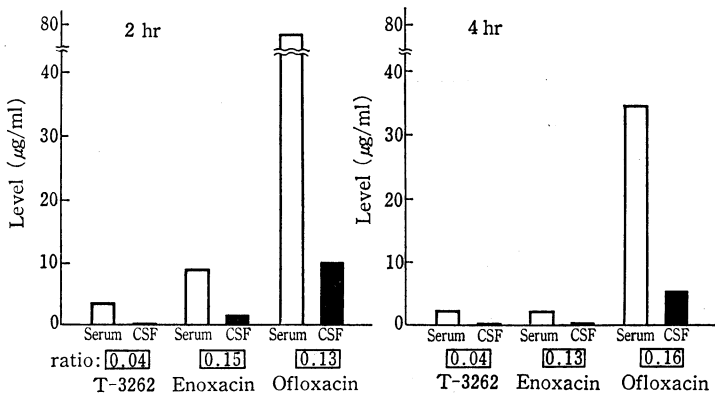
ラットに T-3262 を 100 mg/kg 経口投与した時の各組織内濃度を測定した。その結果を Fig. 4 に示す。T-3262 は各組織に速やかに分布し, 眼球, 脂肪を除く他の組織では血清よりも高く推移した。また結果は示さなかったが, 脳への移行は低くいずれの測定点においても < 0.2 µg/g (検出限界) であった。2 時間値の血清比を比較すると, 小腸, 腎臓, 肝臓が高くそれぞれ 8.2, 7.2, 4.0 であり, 次いで副腎 2.2, 脾臓 2.1, 筋肉 2.0, 心臓 1.7, 肺臓 1.4 の順であった。しかし, 眼球, 脂肪, 脳は血清よりも低値を示し, 血清比はそれぞれ 0.39, 0.16, < 0.10 であった。また, 各組織では血中と同様に持続的に推移したが, 24 時間では全ての組織で 1 µg/g 以下であった。

3. 髄液中移行

ウサギに T-3262, ENX, OFLX を 200 mg/kg 経口投与後 2 時間および 4 時間目の血中濃度および髄液中濃度を測定した。Fig. 5 に示すように各薬剤の 2 時間および 4 時間目における血清比を比較すると T-3262 はともに 0.04 であったが, ENX は 0.15 および 0.13, OFLX は 0.13 および 0.16 であり, T-3262 が ENX, OFLX に比べ低い移行性を示した。

4. 尿中および胆汁中排泄

T-3262 を 100 mg/kg 経口投与した時の尿中排泄率



Each point represents the mean for three rabbits (fasting)

Fig. 5. Cerebrospinal fluid levels of T-3262, enoxacin and ofloxacin after oral administration of 200 mg/kg to rabbits.

Table 1. Urinary and biliary excretion after oral administration of T-3262 at a dose of 100 mg/kg

Animal	Sample	No. of animals	Sampling time	Excretion (%)
Mouse*	Urine	10	0~24 hr	21.1 ± 1.6
Rat*	Urine	10	0~24 hr	11.5 ± 0.6
	Bile	4	0~24 hr	0.13 ± 0.03
Rabbit**	Urine	3	0~ 8 hr	15.2 ± 4.5
Dog**	Urine	8	0~24 hr	2.7 ± 0.6

* Mouse, Rat : non-fasting

(Mean ± S.E.)

** Rabbit, Dog : fasting

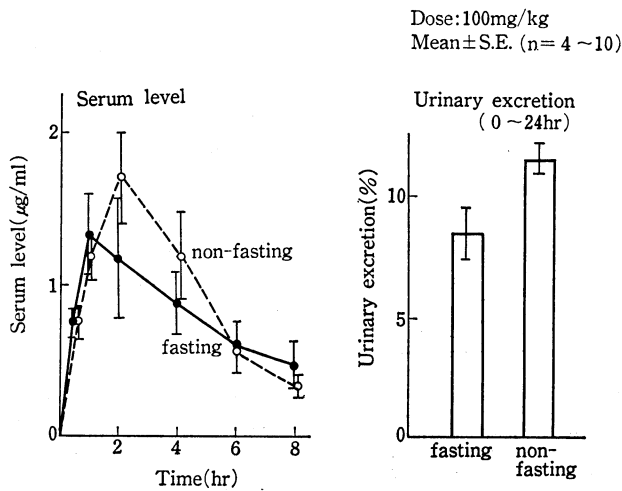


Fig. 6. Serum levels and urinary excretion after oral administration of T-3262 to fasting and non-fasting rats.

Dose: 100mg/kg × 2/day

Mean ± S.E. (n = 5 ~ 10), non-fasting

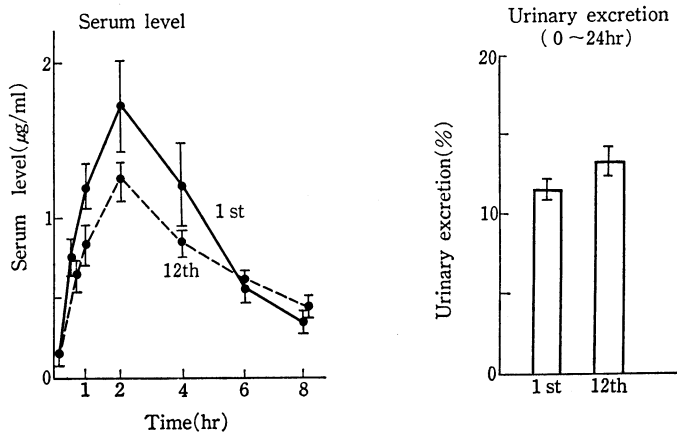


Fig. 7. Serum levels and urinary excretion after multiple oral administration of T-3262 to rats.

Table 2. Tissue distribution of T-3262 after multiple oral administration to rats

Tissue	Tissue concentration (µg/ml or g)			
	1 hr		4 hr	
	1st	12th	1st	12th
Serum	1.2 ± 0.1	1.5 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.1
Heart	2.8 ± 0.2	4.0 ± 0.6	3.0 ± 0.1	2.8 ± 0.4
Lung	3.9 ± 1.1	3.6 ± 0.8	2.7 ± 0.2	2.9 ± 0.2
Liver	8.8 ± 1.6	8.2 ± 0.4	5.5 ± 1.1	4.7 ± 0.6
Kidney	14.6 ± 1.4	15.3 ± 2.4	15.7 ± 2.2	14.9 ± 2.1
Spleen	3.4 ± 0.2	5.3 ± 0.4	4.2 ± 4.4	4.4 ± 0.3
Small intestine	20.3 ± 3.7	33.8 ± 10.5	7.1 ± 1.1	9.4 ± 2.5
Brain	≤ 0.2	0.32 ± 0.03	≤ 0.2	≤ 0.28
Adrenal	3.3 ± 0.1	3.6 ± 0.8	1.4 ± 0.4	2.7 ± 0.6
Muscle	2.8 ± 0.3	3.4 ± 0.3	2.9 ± 0.2	2.7 ± 0.1
Eyeball	0.53 ± 0.09	0.67 ± 0.05	0.47 ± 0.04	0.77 ± 0.32
Fat	0.24 ± 0.03	0.25 ± 0.06	≤ 0.19	≤ 0.16

Dose : 100 mg/kg × 2/day, non-fasting

Mean ± S.E. (1st, n=5; 12th, n=3)

(マウス, ラット, ウサギ, イヌ) および胆汁中排泄率 (ラット) を Table 1 に示す。T-3262 の尿中排泄率はマウスで最も高く 21.1% (0~24 時間) を示し、次いでウサギで 15.2% (0~8 時間), ラットで 11.5% (0~24 時間), イヌで 2.7% (0~24 時間) の順であった。また, ラットにおける胆汁中排泄は 24 時間までに活性体として 0.13% であり, その値は尿中排泄率の約 1% であった。

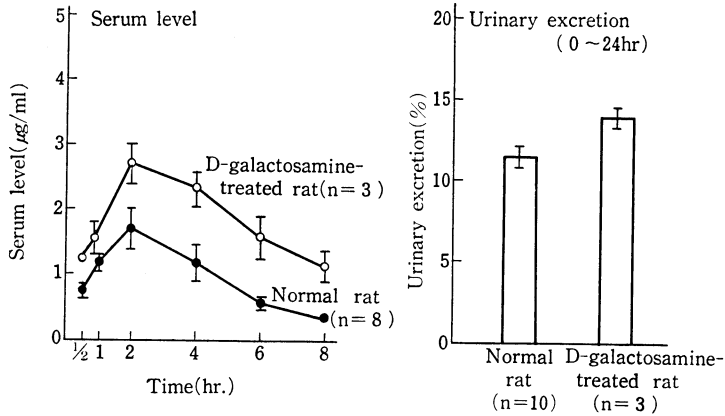
5. 食事の影響

絶食および非絶食下のラットに T-3262 を 100 mg/kg 経口投与した時の血中濃度ならびに尿中排泄率を Fig. 6

に示す。血中濃度は非絶食群 (摂餌群) の方が絶食群に比べやや吸収に遅れは認められるものの若干高濃度で推移した。また, 24 時間までの尿中排泄率は摂餌群が 11.5%, 絶食群が 8.3% であり, 摂餌群の方が絶食群に比べ高値を示した。

6. 連続投与

ラットに T-3262 の 100 mg/kg を 1 日 2 回連続投与した時の初回および 12 回目投与時の血中濃度, 尿中排泄率および組織内濃度をそれぞれ Fig. 7 および Table 2 に示す。初回投与時と 12 回目投与時の血中濃度を比較すると, 両者に有意な差は認められず, むしろ 12 回目

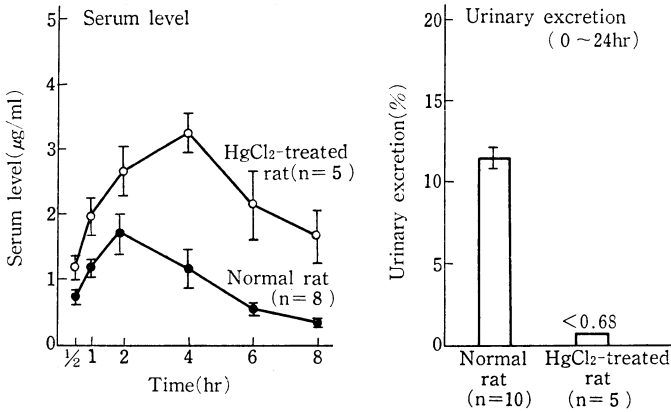


Laboratory findings

	GOT (U/L)	GPT (U/L)	ALP (U/L)	BUN (mg/dL)	Bilirubin (mg/dL)
D-galactosamine-treated rat(n=3)	3986±787	1573±138	135.5±6.5	19.2±2.5	2.4±0.2
Normal rat(n=3)	123±14	21±2	43.9±10.3	19.1±2.4	0.3±0.1

Mean±S.E.

Fig. 8. Serum levels and urinary excretion of T-3262 after oral administration of 100 mg/kg to D-galactosamine-treated rats.



Laboratory findings

	GOT (U/L)	GPT (U/L)	ALP (U/L)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)
HgCl ₂ -treated rat(n=3)	280±22	18±3	43.7±0.6	74.3±8.5	2.7±0.2
Normal rat(n=3)	123±14	21±2	43.9±10.3	19.1±2.4	0.5±0.0

Mean±S.E.

Fig. 9. Serum levels and urinary excretion of T-3262 after oral administration of 100 mg/kg to HgCl₂-treated rats.

投与時の方が、初回投与時に比べ若干低い推移を示した。12 回目投与時の 24 時間までの尿中排泄率は 13.2 % であり、初回投与時の 11.5% と比べ有意な差は認められなかった。また、投与後 1 時間および 4 時間の各組織内濃度を測定した結果、いずれの組織においても両投与群間に大きな濃度差は認められなかった。

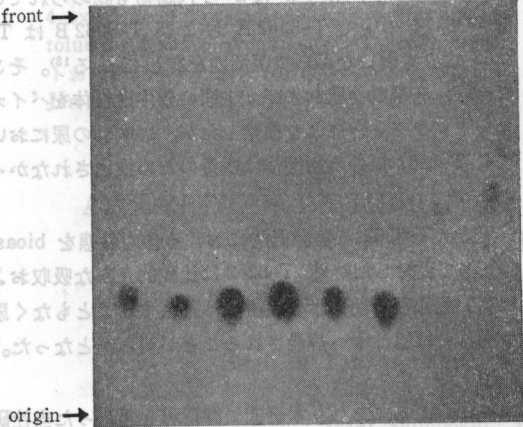
7. 肝障害時の吸収、排泄

D-ガラクトサミンで作製した肝障害ラットに T-3262 を 100 mg/kg 経口投与した時の血中濃度および尿中排泄率を Fig. 8 に示す。D-ガラクトサミン投与により、GOT、GPT、ALP および bilirubin の有意な上昇がみられ肝障害が惹起されていることが確認された。肝障害群の最高血中濃度は 2.72 µg/ml、正常群では 1.70 µg/ml を示した。また半減期は肝障害群で 3.9 時間、正常

Table 3. Extent of binding to serum protein from various animals

Drug \ Serum	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Human
T-3262	54.6%	51.8%	34.9%	27.1%	37.4%
Norfloxacin	6.1	15.0	2.0	1.6	10.2
Nalidixic acid	72.0	91.2	91.9	96.0	96.5

Serum : pH 7.4
 Drug concentration : 2 μg/ml
 Method : Centrifugal ultrafiltration
 Assay : High performance liquid chromatography



Human Dog Rabbit Rat Mouse T-3262 T-3262A T-3262B
 TLC plate: silica gel
 Solvent : n-C₄H₉OH:CH₃COOH:H₂O(5:1:2)
 Test strain: *Escherichia coli* Kp

Fig. 10. Bioautogram of urine after oral administration of T-3262.

群で2.5時間であり、肝障害群では正常群に比べ明らかに高い血中濃度推移を示した。一方、24時間までの尿中排泄率は肝障害群の方が正常群に比べ若干高値を示した。

8. 腎障害時の吸収、排泄

塩化第二水銀で作製した腎障害ラットに T-3262 を 100 mg/kg 経口投与した時の血中濃度および尿中排泄率を Fig.9 に示す。塩化第二水銀の投与により BUN および creatinine の有意な上昇がみられ、腎障害が惹起されていることが確認された。腎障害群における最高血中濃度は 3.26 μg/ml、半減期は 4.2 時間であり、正常群に比べ明らかに高く、かつ持続的な推移を示した。一方、腎障害群における 24 時間までの尿中排泄率は 0.68% 未満であり、正常群に比べ極めて低値を示した。

9. 尿中活性体の検索

T-3262 経口投与後のマウス、ラット、ウサギ、イヌ

Table 4. Partition coefficient of pyridone-carboxylic acid derivative

Drug	Partition coefficient (CHCl ₃ /H ₂ O*)
T-3262 base	7.60
Nalidixic acid	18.57
Norfloxacin	0.36
Enoxacin	1.16
Ofloxacin	5.10

* 0.1 M phosphate buffer (pH7.4) 10 μg/ml, 25°C

およびヒトの尿のバイオオートグラフィーを行った。Fig. 10 に示すようにいずれの尿からも T-3262 以外の抗菌活性物質は検出されなかった。

10. 血清蛋白結合率

T-3262 の各種動物およびヒト血清蛋白との結合率を測定し、NFLX および NA と比較した。Table 3 に示すように T-3262 はヒトで 37.4%、動物ではマウス 54.6%、ラット 51.8%、ウサギ 34.9%、イヌ 27.1% の結合率を示し、いずれにおいても NA よりも低く NFLX よりも高値を示した。

11. 分配係数

T-3262 の分配係数は OFLX と類似しており、NA よりも低く、NFLX, ENX よりも高かった (Table 4)。

III. 考察

T-3262 経口投与後の最高血中濃度はマウス>イヌ>ウサギ>ラットの順であり、いずれも持続的に推移し緩やかに消失した。この持続的な推移は他の新キノロン剤と類似していた^{4,5,6}。

ラットに T-3262 経口投与時の各組織内濃度を検討した結果、眼球、脂肪、脳を除く他の組織では血清比が 1 以上であり、特に腎臓、肝臓内への移行は良好であった。24 時間後には全ての組織で 1 μg/g 以下となり、特異的に蓄積する組織は認められなかった。また、脳内移行に関しては薬剤の脂溶性との関連が示唆されており、分配係数の大きい薬剤ほど脳内移行率が高くなる傾向が

あると考えられている⁷⁾。ところで、中村らはラットに T-3262 より分配係数の小さい ENX を 50 mg/kg 経口投与した時の組織移行性について検討し、最高脳内濃度は 0.164 $\mu\text{g/g}$ (血漿比: 0.07) であると報告している⁸⁾。また、T-3262 100 mg/kg 経口投与時の最高脳内濃度は <0.2 $\mu\text{g/g}$ (血清比: <0.10) であり、脳内移行に関しては両剤ともに低く、分配係数との関係はみられなかった。本剤の脳内移行は低いが、他のキノロン剤と同様、中枢神経系に対する作用には充分注意を要することは言うまでもない。

またウサギに T-3262 経口投与時の髄液中移行を検討した結果、T-3262 の血清比は 2,4 時間ともに 0.04 であり比較薬剤中最も低値を示した。T-3262 より分配係数の小さい ENX と類似した OFLX はいずれも血清比で T-3262 の 3~4 倍の値を示し、髄液中移行に関しても分配係数と移行性との間に相関は認められなかった。

T-3262 の尿中排泄率を NFLX の 50 mg/kg 経口投与時の成績⁹⁾と比較すると、イヌでは NFLX よりも低かったものの、マウス、ラット、ウサギでは NFLX に比べ 2~4 倍と高値を示した。

ラットに T-3262 を経口投与した時の吸収に及ぼす食事の影響について検討した結果、絶食群に比べ摂餌群の方が若干高い血中濃度および尿中排泄率を示した。食事による吸収率変化の要因としては胃酸度、胃排泄速度、胆汁酸、食物の界面活性作用等が考えられているが、本剤においては T-2588^{8,9)}と同様、絶食群では吸収部位と考えられる小腸上部¹⁰⁾を速やかに通過するのに対し、摂餌群では食物のために胃液が増え、その結果溶解度が増加するとともに小腸上部に長く滞留し、腸管との接触時間が長くなるため吸収が高まったと考えられる。

ラットに連続投与した時の血中濃度および尿中排泄率には初回投与時との間に有意な差は認められず、連続投与による T-3262 の蓄積性はないものと考えられた。

また、肝機能低下時の T-3262 の吸収、排泄を知るために D-ガラクトサミンでラットに実験的急性肝障害を作製し、T-3262 経口投与時の血中濃度および尿中排泄率について検討したところ、肝障害群の方が正常群に比べ高い血中濃度の推移および尿中排泄率を示した。この肝障害ラットにおける吸収、排泄の変化には肝の薬物代謝酵素の関与が考えられたので、肝障害群ラットにおける肝の薬物代謝酵素活性 (アミノピリンの N-脱メチル化活性) を測定したところ正常群に比べ低い活性であった (未発表データ)。ところで、本剤の胆汁中には T-3262 以外に T-3262 抱合体、T-3262 A およびその抱合体等が排泄されることが報告されている^{11,12)}。即ち、肝障害群における高い血中濃度は肝機能低下により肝の

薬物代謝酵素活性が低下したことが一因として考えられる。

一方、腎機能低下時の T-3262 の吸収、排泄を知るために、尿細管に障害を起こすことが知られている塩化第二水銀でラットに実験的腎障害を作製し、T-3262 経口投与時の吸収、排泄について検討したところ、腎障害群では正常群に比べ高く持続的な血中濃度の推移および低い尿中排泄率を示した。この血中濃度の持続は腎からの排泄が抑制されたためである。

T-3262 の代謝については各種動物およびヒトの尿で検討されており、わずかながら代謝物も認められている^{11,12)}。その中で T-3262 A および T-3262 B は T-3262 よりも弱いながら抗菌活性を有している¹³⁾。そこで今回、各種動物尿およびヒト尿の尿中活性体をバイオオートグラフィーにより検索したが、いずれの尿においても T-3262 以外の活性体は微量のため検出されなかった。

以上、T-3262 の実験動物における体内動態を bioassay 法で検討した結果、T-3262 は比較的良好的な吸収および高い組織移行性を示し、組織へ蓄積することもなく尿中あるいは胆汁中へ排泄されることが明らかとなった。

謝 辞

稿を終えるにあたり本研究に御指導を賜った当社研究開発本部長才川 勇博士に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 保田 隆, 渡辺泰雄, 四辻 彰, 林 敏雄, 南新三郎, 岡本世紀, 山城芳子, 荒木春美, 伊東優子, 本村桂子: 新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 の細菌学的評価。Chemotherapy 36 (S-9): 95~109, 1988
- 2) 中島光好, 植松俊彦, 保田 隆, 渡辺泰雄, 田井賢: T-3262 の臨床第 I 相試験。Chemotherapy 36(S-9): 158~180, 1988.
- 3) 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 熊野克彦, 恒田礼子, 金山淳子: 新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 の体液内濃度測定法。Chemotherapy 36(S-9): 137~142, 1988
- 4) 村山 哲, 平井敬二, 伊藤 明, 阿部泰夫, 入倉勉: 各種動物における AM-715 の Bioassay による体内動態に関する研究。Chemotherapy 29 (S-4): 98~104, 1981
- 5) 中村信一, 黒部暢之, 柏本茂樹, 大植富夫, 高瀬善行, 清水富尚: AT-2266 の実験動物における吸収・分布・排泄および代謝。Chemotherapy 32 (S-3): 86~94, 1984
- 6) 岡崎 治, 倉田忠司, 橋本浩一, 須藤賢一, 津村光義, 立澤晴男: DL-8280 の体内動態, 第 2 報, ¹⁴C-DL-8280 の各種動物における吸収, 分布, 排泄。Chemotherapy 32(S-1): 1185~1202, 1984
- 7) 松本文夫: シンポジウム (III) New Quinolones,

- その臨床応用と展望。3. 吸収・排泄・体内分布。Chemotherapy 34 : 1321~1322, 1986
- 8) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 高橋礼子, 貞木 浩: 新しいエステル型経口用セフェム剤, T-2588 の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 34(S-2) : 122~133, 1986
- 9) 長谷川真常, 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 野口雅志, 貞木 浩: T-2588 の吸収におよぼす食事の影響。Chemotherapy 34 (S-2) : 144~149, 1986
- 10) 前田豊男, 酒井広志, 早川大善, 林 清範, 米田清美: ^{14}C 標識(±)-7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2, 4-difluorophenyl)-1, 4-dihydro-4-oxo-1, 8-naphthyridine-3-carboxylic acid *p*-toluenesulfonate hydrate (^{14}C -T-3262) のラットおよびマウスにおける吸収・分布および排泄。Jan J Antibiot 42(4) 掲載予定
- 11) 田井 賢, 小西義憲, 杉本由美子, 出町久美子, 前田豊男: ピリドンカルボン酸系抗菌剤の代謝研究, (第1報) (±)-7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2, 4-difluorophenyl)-1, 4-dihydro-4-oxo-1, 8-naphthyridine-3-carboxylic acid *p*-toluenesulfonate hydrate (T-3262) の尿中代謝物の単離及び同定。Jpn J Antibiot 投稿中
- 12) 田井 賢, 酒井広志, 新田 純, 早川大善, 杉本由美子, 林 清範, 前田豊男: ピリドンカルボン酸系抗菌剤の代謝研究, (第2報) (±)-7-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2, 4-difluorophenyl)-1, 4-dihydro-4-oxo-1, 8-naphthyridine-3-carboxylic acid *p*-toluenesulfonate hydrate (T-3262) の血中, 尿中及び胆汁中代謝物の定量。Jpn J Antibiot 投稿中
- 13) 四辻 彰, 伊東優子: T-3262 A および T-3262 B の抗菌力。富山化学工業株式会社社内報

ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM AND EXCRETION OF T-3262 IN EXPERIMENTAL ANIMALS

TAKASHI YASUDA, YASUO WATANABE, SHINZABUROU MINAMI, KATSUHIKO KUMANO

SHINICHI TAKAGI, REIKO TSUNEDA and, JUNKO KANAYAMA

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

2-4-1 Shimookui, Toyama-shi 930, Japan

We studied the absorption, distribution, metabolism and excretion of T-3262, a new pyridone-carboxylic acid derivative, in experimental animals after oral administration. The following results were obtained.

1. The peak serum levels of T-3262 after a single oral administration to various animals at a dose of 100 mg/kg were high in the order of mice, rabbits, rats, and showed slow elimination from serum in all these animals.
2. T-3262 was well distributed to the various tissues except to brain in rats.
3. The transfer of T-3262 into cerebrospinal fluid in rabbits was lower than that of enoxacin or ofloxacin.
4. Urinary excretion of T-3262 was highest in mice (21.1%), followed by rabbits (15.2%), rats (11.5%), and dogs (2.7%).
5. Biliary excretion of T-3262 in rats was 0.13% as the active form.
6. When T-3262 was administered to rats in a non-fasting state, serum levels and urinary excretion were somewhat greater than in a fasting state.
7. In rats, given 100 mg/kg of T-3262 twice a day for twelve doses, there was no significant difference in serum levels and urinary excretion between the first and twelfth doses, showing no accumulation of T-3262.
8. The serum levels and urinary excretion of T-3262 in rats with liver dysfunction induced by D-galactosamine were higher than in normal rats.
9. In rats with kidney dysfunction induced by HgCl_2 , the serum levels of T-3262 were higher and persisted longer, while urinary excretion of T-3262 was significantly lower than in normal rats.
10. The bioautographic study of animals and humans given T-3262 revealed that the main active form *in vivo* was unchanged T-3262.