

<sup>14</sup>C-Fleroxacinのラット及びウサギにおける吸収、分布、排泄

永津芳雄・向井正明・高木皓一・内田 広  
杏林製薬株式会社 中央研究所\*

Fleroxacinのラット及びウサギにおける体内動態を<sup>14</sup>C標識fleroxacinを用いて検討した。

Fleroxacinは小腸よりほぼ完全に吸収され、胃からの吸収はほとんどなかった。吸収されたfleroxacinは種々の組織に広く分布し、特に膀胱、腎臓、肝臓に高かったが、中枢神経系や眼組織への移行は極めて低かった。ラットでは胆汁中へ排泄された約50%が再吸収され、腸肝循環した。ラット及びウサギにおける主排泄経路は尿中であった。ラットにおける血漿蛋白結合率は36~60%であった。

Fleroxacinは胎盤を通過し、胎児へ移行することが認められ、また、乳汁移行性も比較的高かった。ウサギの耳鼻咽喉部への分布パターンはfleroxacinがこの領域の治療に有用であることを示唆した。

ラットに<sup>14</sup>C-fleroxacinを10mg/kg 1日1回、21日間連続経口投与したところ、全血中濃度、組織内濃度、尿糞中排泄はいずれも単回投与時のそれとおおむね同一であり、連続投与による体内への蓄積や排泄遅延は認められなかった。

**Key words** : <sup>14</sup>C-Fleroxacin, 吸収, 分布, 排泄

6,8-Difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (Fleroxacin)は杏林製薬株式会社で開発された新キノロン系抗菌剤で、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を有している<sup>1)</sup>。本研究では、<sup>14</sup>C標識fleroxacinを用いてラット及びウサギにおける吸収、分布、排泄について検討したので、その結果を報告する。

## I. 実験材料及び方法

## 1. 標識化合物

<sup>14</sup>C標識fleroxacin(<sup>14</sup>C-fleroxacin)はFig. 1の合成ルートにより1,2-dibromoethane-1,2-<sup>14</sup>C(I; 185MBq)を出発原料としてKAGEMOTOらの方法<sup>2)</sup>に準じpiperazine-2,3-<sup>14</sup>C(IV)を合成し、<sup>14</sup>C-fleroxacinを39.4MBq得た。比放射能は0.91MBq/mgであり、放射化学的純度はTLC及び逆希釈分析で98%以上であった。これをそのまま、あるいは非標識fleroxacin(Lot No.830311)で37~377KBq/mgに希釈して用いた。

## 2. 使用動物及び投与量

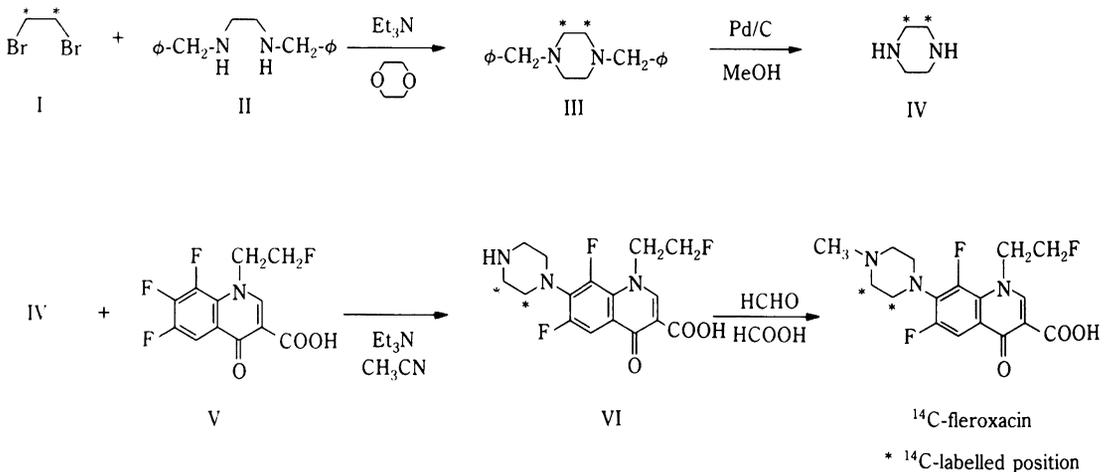


Fig. 1. Synthetic route of <sup>14</sup>C-fleroxacin.

特記しない限りWistar系雄性ラット(7~8週齢)及び雌性ラット(妊娠18日目及び出産10日目)を1群3~5匹として用いた。経口投与時には一夜(約16h)絶食し、静脈内投与(静注)時には絶食しなかった。<sup>14</sup>C-Fleroxacinを0.3%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁し、10又は50mg/kgの用量を経口投与した。ラットにおける連続投与は実験開始時の体重当り10mg/kgの用量を1日1回、一定時刻に飽食下で21日間経口投与した。静注では<sup>14</sup>C-fleroxacinを生理食塩水に加え、0.1N NaOHで溶かし、HClでpHを6.5~9.5として5又は10mg/kgの用量をラットの場合は尾静脈より投与した。ウサギの場合は日本白色在来種雄性ウサギ(体重1.0, 2.8kg)を用い、10mg/kgを耳介静脈より投与した。

### 3. 血中濃度

<sup>14</sup>C-Fleroxacinを投与後、所定時間にヘパリン処理したキャピラリーで尾静脈より100~200 µlずつ採血し、これにソルエン-350<sup>B</sup> (Packard)/イソプロパノール(1:1 v/v)1mlを加えて溶かし、35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>で脱色後、ACS-II<sup>B</sup> (Amersham)/0.5N HCl(9:1 v/v)10~15mlを加え<sup>14</sup>C活性を測定した。

### 4. 吸収部位

ラットをエーテル麻酔下a)噴門から幽門, b)幽門からTreiz靱帯, c)Treiz靱帯から盲腸入口, d)盲腸入口から直腸までの各ループを作製し、各々に<sup>14</sup>C-fleroxacinの0.3%CMC懸濁液を10mg/kg注入した。b)及びc)の場合には総胆管を結紮した。閉腹後、金属製固定器に入れ、所定時間に尾静脈より100 µlずつ採血し、6h後にCHCl<sub>3</sub>で麻酔死させ、各ループを摘出した。各ループに水を加え10mlのホモジネート液とし、その300~600mgをサンプリングして、前述の血液と同様に可溶化し、<sup>14</sup>C測定試料を調製した。

### 5. 組織内濃度

<sup>14</sup>C-Fleroxacinを10mg/kg経口投与したラットを所定時間の5min前にエーテルで麻酔させ、大腿静脈よりヘパリン注射液を1000unit/ml/kgを注入し、腹大静脈より採血して致死させた。各組織を摘出し、生理食塩水で軽く洗い、付着する血液を拭き取った後、各組織の湿重量を秤量した。摘出した組織はその一部又は全体をサンプルオキシダイザー-Tri-Carb 306(Packard)で燃焼し、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>として回収し<sup>14</sup>C測定試料を調製した。

### 6. 全身オートラジオグラフィ

ラット及びウサギに<sup>14</sup>C-fleroxacinをそれぞれ5及び10mg/kg静注後所定時間にCHCl<sub>3</sub>で麻酔死させ、ドライアイス/n-ヘキサン浴で凍結した。クリオミクロトーム450(PMV)で厚さ30~50 µmの全身切片又は部分切片を作製し、常法によりオートラジオグラム(ARG)を得た。

### 7. 尿糞中排泄

<sup>14</sup>C-Fleroxacin 50及び5mg/kgをラットにそれぞれ経口投与及び静注、10mg/kgをウサギに静注した後、尿と糞を別々に採集出来る代謝ケージに入れ、24h毎に尿と糞を集め、ケージの洗浄水は尿に合わせた。尿は一定量とした後その0.5~1mlを、糞は1~2倍量の水と乳鉢で均一とし、その200~600mgをサンプリングした。尿にはACS-II 10~15mlを加え、糞はサンプルオキシダイザーで燃焼し<sup>14</sup>C測定試料とした。

### 8. 胆汁中排泄及び腸肝循環

エーテル麻酔下で、ラットの総胆管にポリエチレンチューブ(PE-10, Intramedic<sup>B</sup>)を挿入した。麻酔が覚めてから<sup>14</sup>C-fleroxacinを10mg/kg経口投与し、ボールマンケージに入れ、経時的に胆汁を採集し、その50~100 µlをサンプリングしてACS-II 10mlを加えて<sup>14</sup>C測定試料とした。ここで得られた0~8hの3匹分をプールの胆汁0.5ml(88702dpm, 33.9 µg eq. to fleroxacin)を別の胆管カニューレを施したラットの十二指腸内へ幽門部より注入し、閉腹後、ボールマンケージに入れ胆汁を集めた。同時に24h毎に尿を集め、胆汁及び尿中の<sup>14</sup>C活性を測定した。

### 9. 血漿蛋白結合率

前述のラットにおける組織内濃度測定実験で得られた血漿を試料とした。遠心限外ろ過法により、YMTメンブレン膜(MPS-1, アミコン社)を用いて、4℃, 3000rpm, 0.5h遠心して原血漿中濃度A(dpm/ml)とろ液中濃度B(dpm/ml)を測定し、次式より血漿蛋白結合率を求めた。

$$\text{結合率(\%)} = (1 - B/A) \times 100$$

### 10. 胎盤通過性

妊娠18日目の雌ラットに<sup>14</sup>C-fleroxacinを5mg/kg静注し、0.5h後にARGを作製した。また、10mg/kgを経口投与し、6, 24h後に母体血液、肺臓、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、胎盤、羊膜、羊水及び胎仔を摘出して燃焼法によりその<sup>14</sup>C活性を求めた。

### 11. 乳汁移行

出産10日目の授乳期雌性ラットに飽食下で<sup>14</sup>C-fleroxacinを10mg/kg経口投与し、エーテル麻酔下で乳汁及び血液を経時的に採取して、可溶化後<sup>14</sup>C活性を測定した。乳汁採取0.5h前には乳汁分泌を促すためオキシトシン(日局, 5単位/ml, 帝國臓器)を1単位/kgで腹腔内投与した。また実験中母獣1匹当り乳仔3匹を同居させ、授乳させた。

### 12. ウサギにおける頭部及び関節への移行

若齢雌性ウサギ(体重1.0kg, 7週齢)を飽食下で使用した。<sup>14</sup>C-Fleroxacinを10mg/9.1MBq/kgの用量で耳介静脈より投与し、0.5h後CHCl<sub>3</sub>で麻酔死させ、その頭部及び関節部を試料とした。頭部は下顎骨を底部として村井

らの方法<sup>3)</sup>及び藤井らの方法<sup>4)</sup>に準じて試料を作製した(CMCの充填にあたっては内部構造が損傷されないよう配慮した)。関節部は小室らの方法<sup>5)</sup>に準じて大腿骨と脛骨部の50 $\mu$ mの凍結切片を作製し、常法によりARGを得た。

### 13. <sup>14</sup>C活性の測定

<sup>14</sup>C活性は液体シンチレーションスペクトルメータ Tri-Carb 3385又は2425(Packard)で測定し、クエンチングの補正は外部標準線源法により行った。

### 14. 薬物速度論的解析

<sup>14</sup>C-Floxacinをラットに10mg/kg経口投与及びウサギに10mg/kg 静注した際の血中濃度推移をone-compartment open modelを用いて解析し、薬物速度論的パラメータを求めた。

## II. 実験結果

### I. <sup>14</sup>C-Floxacin単回投与時の吸収、分布、排泄

#### 1. 血中濃度

Table 1に示したように、ラットに10mg/kg経口投与した場合、1h後に血中濃度は最大(3.22 $\pm$ 0.29  $\mu$ g eq. to floxacin/ml)に達し、以後2.3hの半減期で低下した。24h後には5例中4例が測定限度(130dpm, 0.05  $\mu$ g/ml)以下となった。ウサギに10mg/kg静注すると血中濃度は半減期2.9hで減少し、血中濃度曲線下面積AUC<sub>0- $\infty$</sub> は15.3h $\cdot$  $\mu$ g/mlで、分布容積は2.72 l/kgであった。

#### 2. 吸収部位

Table 2に要約したように、胃、十二指腸、空・回腸及び大腸の各ループ内に残った<sup>14</sup>C活性は6h後でそれぞれ79.08, 5.53, 8.34及び58.50%であった。血中濃度推移は、Fig. 2に示すように十二指腸及び空・回腸では大腸及び胃のループと比べて吸収は速く、吸収率は大きかった。

#### 3. 体内分布

##### 1) ARG

ラットに5mg/kgを静注後0.5hのARGをFig. 3に示したが胃、腸内容物、腎臓、肋間、椎間、上腕、大腿骨、腸骨等の軟骨部、筋肉、肝臓、脾臓、心臓、顎下腺、精巣上体で、血中濃度より高い濃度を示した。褐色脂肪、肺臓、副腎、精巣は血中濃度と同程度であり、眼球や脳、脊髄等の中枢神経系は血中濃度よりはるかに低かった。6h後(Fig. 4)には小腸、大腸内容物に<sup>14</sup>C活性が高濃度に認められたが、他の組織内濃度は0.5hのそれより低下した。24h後(Fig. 4)では<sup>14</sup>C活性は大腸内容物以外に認められず、floxacinは体内から比較的速やかに消失することが示唆された。

##### 2) 組織内濃度

Table 3に示すように、10mg/kgを経口投与後のラット組織内濃度は0.5~1hで最大に達し、この時点では膀

胱、腎臓、肝臓が10~20  $\mu$ g/gで高く、次いで顎下腺、リンパ節、胸腺、心臓、睪臓、脾臓、筋肉、前立腺、骨が5~10  $\mu$ g/gであり、血液、血漿、赤血球、気管支、肺臓、副腎、精巣上体、皮膚(3~5  $\mu$ g/g)が続く、下垂体、精巣、褐色脂肪1~3  $\mu$ g/gで、脳、レンズ、脂肪は1  $\mu$ g/g以下であった。

#### 4. 尿糞中排泄

Table 4にラットにおける経口投与(50mg/kg)と静注(5mg/kg)時の尿糞中への<sup>14</sup>C活性の排泄及びウサギにおける静注(10mg/kg)時のそれをまとめた。尿糞中排泄はほとんど投与後2日間で完了し、ラット静注時の尿及び糞中排泄はそれぞれ67.82%及び29.48%であった。ラット経口投与の同時点の尿及び糞中排泄はそれぞれ投与量の54.21%、45.73%であり、5日間総排泄量の99%が2日間に排泄された。経口投与及び静注いずれにおいても投与後5日間でfloxacinは体内からほぼ完全に排泄された。ウサギ静注時には投与後、2日間で尿及び糞中にそれぞれ68.74%及び22.48%が排泄されラットの場合

Table 1. Blood levels of radioactivity after oral administration of <sup>14</sup>C-floxacin at a dose of 10 mg/kg in rats

Time (h)	Blood level ( $\mu$ g eq. to floxacin/ml)
0.25	2.50 $\pm$ 0.37
0.5	3.02 $\pm$ 0.36
1	3.22 $\pm$ 0.29
2	2.71 $\pm$ 0.15
3	1.84 $\pm$ 0.16
4	1.24 $\pm$ 0.12
6	0.69 $\pm$ 0.08
8	0.40 $\pm$ 0.06
10	0.22 $\pm$ 0.04
24	ND
48	ND

ND: not detectable (<0.05  $\mu$ g/ml)

Each value represents the mean  $\pm$  SE (n=5)

Table 2. Radioactivity remaining in gastrointestinal contents at 6 h after injection of <sup>14</sup>C-floxacin to digestive tract loops at a dose of 10 mg/kg in rats

Site	Radioactivity (% of dose)
Stomach	79.08 $\pm$ 0.72
Duodenum	5.53 $\pm$ 0.23
Jejunum, ileum	8.34 $\pm$ 1.45
Large intestine	58.50 $\pm$ 1.08

Each value represents the mean  $\pm$  SE (n=4)

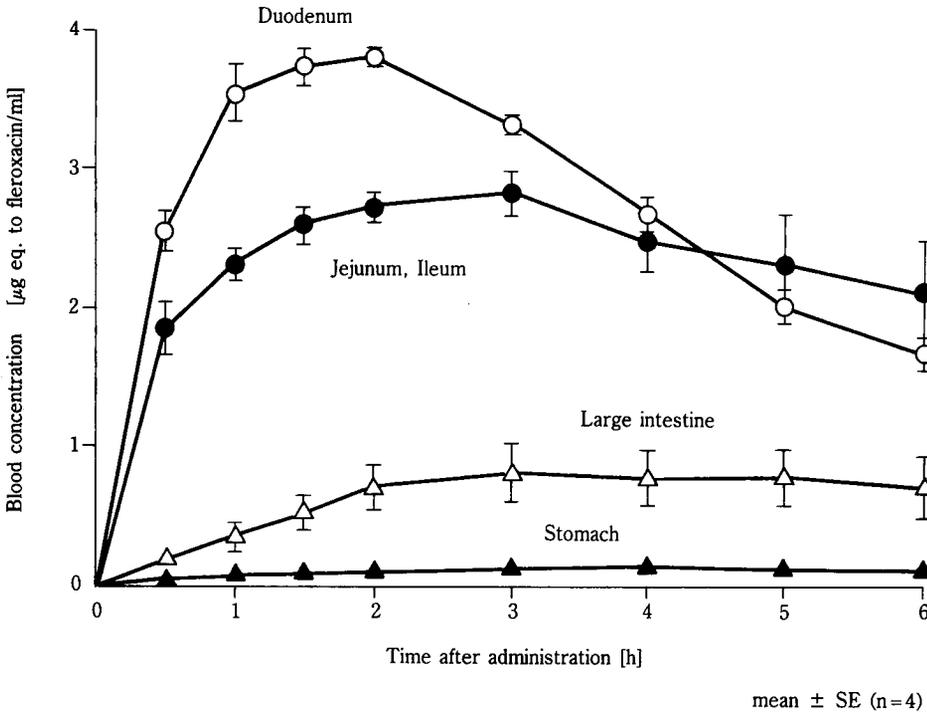


Fig. 2. Blood concentrations of radioactivity after injection of <sup>14</sup>C-floxacin to various digestive tract loops at a dose of 10 mg/kg in rats.

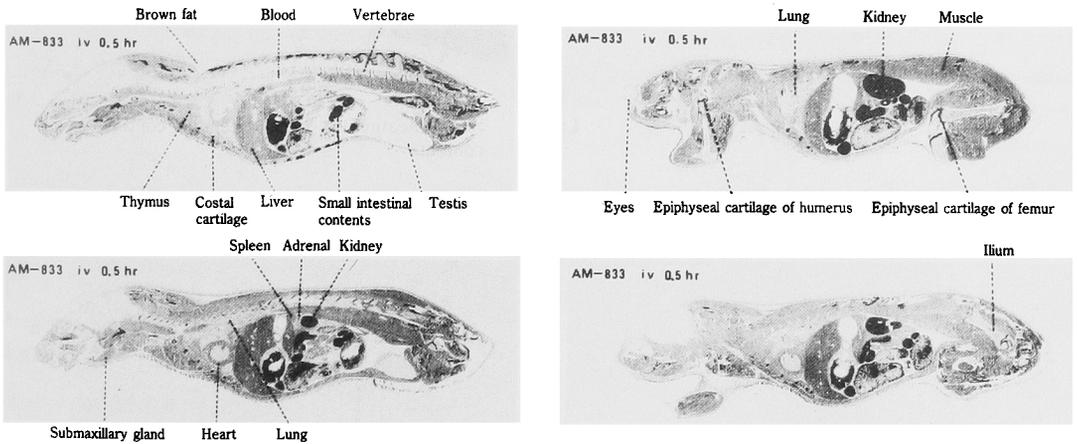


Fig. 3. Autoradiogram showing distribution of radioactivity at 0.5 h after a single intravenous administration of <sup>14</sup>C-floxacin at a dose of 5 mg/kg in rat.

と類似しており、両者における $^{14}\text{C}$ -floxacinの主排泄経路は尿中であった。しかし、いずれも静注の場合は糞中へ23~30%排泄されることより比較的多くの胆汁中排泄が推測される。

#### 5. 胆汁中排泄と腸肝循環

Table 5に示すようにラットに10mg/kgを経口投与した場合、24hまでに投与量の19.82%が胆汁中に排泄された。排泄速度のピークは2~3hに観測され、総排泄量の80%以上が10hまでに排泄された。0~8hに排泄された胆汁を別のラットに投与すると、Table 6に示したように、48hまでに投与した $^{14}\text{C}$ 活性の20.67%が再び胆汁中に排泄され、腸肝循環が認められた。また、尿中へ48hまでに28.80%が排泄され、胆汁中 $^{14}\text{C}$ 活性の再吸収は良好であった。

#### 6. 血漿蛋白結合率

Table 7に示すように、ラット血漿中濃度4.49~0.29  $\mu\text{g eq. to floxacin/ml}$ (0.5~6h)の範囲における蛋白結合率は35.9~59.8%で、中程度であった。経時的に大きな差はなく、結合は可逆的であると推察される。

#### 7. 胎盤通過性

##### 1) ARG

妊娠18日目に $^{14}\text{C}$ -floxacinを5mg/kg静注して得られた0.5hのARGをFig. 5に示した。0.5hでfloxacinは全身にはほぼ均一に分布することが知れた。胆汁中排泄によると思われる小腸内が一番高く、次いで腎臓、肝臓、顎下腺、筋肉、舌、皮膚、心臓、脾臓、肺臓、副腎に分布し、雄性ラットのARG(Fig. 3)と類似していた。胎仔及び胎盤へは低く分布し、floxacinは胎盤を通過することが明らかとなった。

##### 2) 組織内濃度

$^{14}\text{C}$ -Floxacinを妊娠ラットに10mg/kg経口投与後の母体の主要臓器、卵巣、子宮、胎盤、羊膜、羊水及び胎仔中濃度をTable 8に示した。母体における主要組織内濃度は雄性ラットのそれ(Table 3)とほぼ一致し、両者の分布に相違は認められなかった。投与後1hで母体血中濃度より高かった組織は腎臓、肝臓、子宮、卵巣、肺臓、胎盤、胎仔の順で、羊膜には血中濃度と同程度の $^{14}\text{C}$ 活性が認められ、羊水は1/2以下であった。これらの

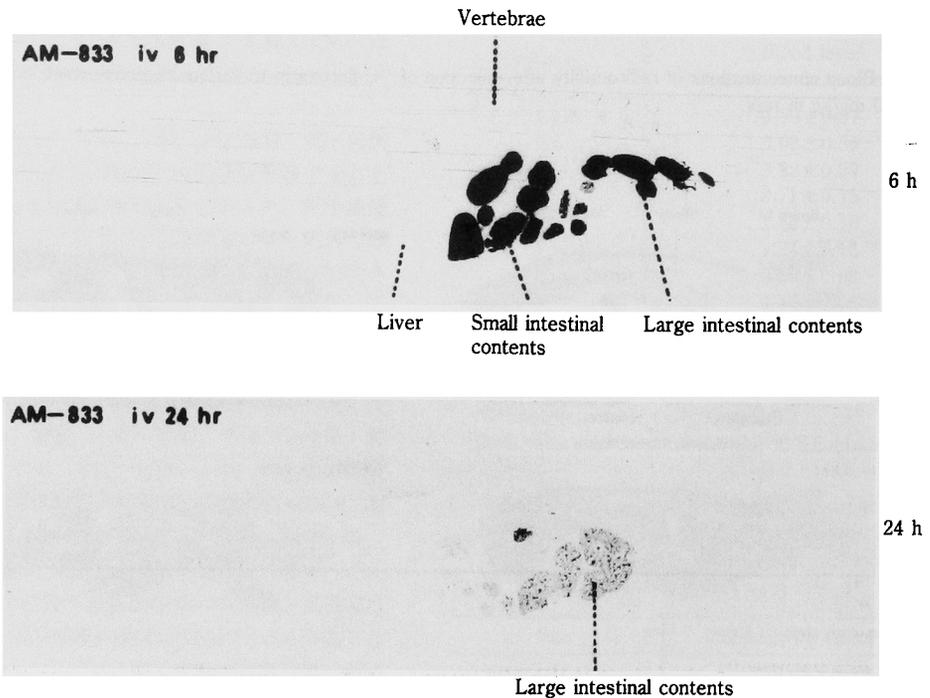


Fig. 4. Autoradiograms showing distribution of radioactivity at 6 h (upper) and 24 h (lower) after a single intravenous administration of  $^{14}\text{C}$ -floxacin at a dose of 5 mg/kg in rat.

Table 3. Tissue levels of radioactivity after oral administration of <sup>14</sup>C-floxacin at a dose of 10 mg/kg in rats

Tissue	Tissue concentration [ $\mu$ g eq. to floxacin/ml or g]				
	0.5 h	1 h	3 h	6 h	24 h
Blood	5.02 ± 0.24	3.83 ± 0.34	1.48 ± 0.11	0.85 ± 0.10	0.03 ± 0.01
Plasma	4.62 ± 0.11	3.38 ± 0.52	1.23 ± 0.11	0.66 ± 0.09	0.06 ± 0.02
Red blood cells	5.44 ± 0.39	4.43 ± 0.68	1.73 ± 0.12	1.03 ± 0.15	0.01 ± 0.01
Brain	1.03 ± 0.05	0.97 ± 0.11	0.46 ± 0.03	0.40 ± 0.06	ND
Lens	0.76 ± 0.13	0.69 ± 0.24	0.52 ± 0.12	0.21 ± 0.03	ND
Hypophysis	4.26 ± 1.34	2.37 ± 0.52	0.42 ± 0.13	1.19 ± 0.31	ND
Submaxillary gl.	9.17 ± 1.19	6.96 ± 0.52	1.95 ± 0.29	0.85 ± 0.18	0.07 ± 0.01
Lymph node	6.33 ± 0.62	5.08 ± 0.35	1.50 ± 0.19	1.32 ± 0.58	ND
Trachea	4.52 ± 0.34	2.81 ± 0.27	1.36 ± 0.11	0.41 ± 0.05	0.01 ± 0.00
Thymus	6.15 ± 0.31	5.08 ± 0.50	1.85 ± 0.26	0.60 ± 0.12	0.06 ± 0.01
Heart	7.57 ± 0.28	5.52 ± 0.50	2.17 ± 0.29	0.67 ± 0.10	0.03 ± 0.01
Lung	6.02 ± 0.30	4.22 ± 0.55	1.47 ± 0.17	0.60 ± 0.12	0.05 ± 0.01
Liver	14.78 ± 0.55	10.43 ± 1.11	3.71 ± 0.46	1.36 ± 0.13	0.25 ± 0.03
Pancreas	8.72 ± 0.84	5.56 ± 0.40	2.24 ± 0.14	1.98 ± 0.43	0.05 ± 0.02
Spleen	9.19 ± 0.46	6.19 ± 0.59	2.10 ± 0.23	0.71 ± 0.06	0.07 ± 0.02
Adrenal	5.59 ± 1.18	3.85 ± 0.43	1.01 ± 0.18	0.58 ± 0.18	ND
Kidney	19.90 ± 0.98	14.05 ± 1.54	4.85 ± 0.54	1.53 ± 0.15	0.13 ± 0.03
Epididymis	3.90 ± 0.19	3.60 ± 0.34	1.55 ± 0.31	0.58 ± 0.09	0.02 ± 0.01
Testis	1.78 ± 0.12	2.48 ± 0.27	1.61 ± 0.22	0.58 ± 0.03	0.05 ± 0.03
Bladder	18.56 ± 8.41	12.57 ± 1.47	9.72 ± 3.50	4.85 ± 1.30	0.52 ± 0.48
Muscle	7.79 ± 0.57	6.05 ± 0.67	2.15 ± 0.27	0.60 ± 0.05	0.02 ± 0.01
Fat	1.02 ± 0.31	0.43 ± 0.13	0.21 ± 0.03	0.55 ± 0.25	ND
Brown fat	3.42 ± 0.50	2.20 ± 0.24	0.97 ± 0.18	0.52 ± 0.11	0.03 ± 0.03
Skin	4.39 ± 0.22	3.78 ± 0.70	1.25 ± 0.09	0.68 ± 0.05	0.07 ± 0.02
Prostate	6.15 ± 0.65	6.12 ± 1.42	2.77 ± 0.38	1.92 ± 0.20	0.03 ± 0.01
Bone	5.43 ± 0.19	6.88 ± 2.16	1.73 ± 0.23	0.70 ± 0.02	0.20 ± 0.02

Each value represents the mean ± SE (n=4)

ND: not detectable

Table 4. Urinary and fecal excretions of radioactivity after a single administration of <sup>14</sup>C-floxacin in rats and rabbit

	Dose	Route	Excrete	Cumulative excretion (% of dose)				
				time (day)				
				1	2	3	4	5
Rat	50 mg/kg	p.o.	urine	53.54 ± 1.15	54.21 ± 1.25	54.33 ± 1.27	54.38 ± 1.27	54.41 ± 1.27
			feces	43.11 ± 2.34	45.73 ± 1.71	45.91 ± 1.67	45.97 ± 1.67	45.99 ± 1.67
	5 mg/kg	i.v.	urine	66.32 ± 2.92	67.82 ± 3.20	68.15 ± 3.19	68.29 ± 3.21	68.37 ± 3.21
			feces	23.66 ± 5.94	29.48 ± 3.54	29.94 ± 3.39	30.08 ± 3.36	30.15 ± 3.34
Rabbit <sup>a)</sup>	10 mg/kg	i.v.	urine	67.34	68.74	69.31	69.61	69.76
			feces	17.92	22.48	22.55	23.07	23.10

Each value in rats represents the mean ± SE (n=5)

<sup>a)</sup>one animal used

Table 5. Biliary excretion of radioactivity after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -fleroxacin at a dose of 10 mg/kg in rats

Time (h)	Recovery (% of dose)	Cumulative recovery (% of dose)
0~1	0.71 ± 0.46	
1~2	2.93 ± 0.99	3.64 ± 1.30
2~3	3.08 ± 0.65	6.72 ± 1.91
3~4	2.81 ± 0.45	9.53 ± 2.27
4~6	3.97 ± 0.28	13.50 ± 2.48
6~8	2.17 ± 0.37	15.67 ± 2.39
8~10	1.45 ± 0.41	17.12 ± 2.23
10~24	2.70 ± 1.01	19.82 ± 1.99

Each value represents the mean ± SE (n=5)

Table 6. Enterohepatic circulation of radioactivity after intraduodenal administration of bile containing  $^{14}\text{C}$ -fleroxacin and its metabolites

Time (h)	Cumulative recovery (% of dose)	
	bile	urine
0~1	0.84 ± 0.42	
~2	2.48 ± 1.36	
~3	3.40 ± 1.50	
~4	4.42 ± 1.54	
~6	7.14 ± 1.24	
~8	9.41 ± 0.89	
~10	10.73 ± 0.74	
~24	15.61 ± 0.67	25.25 ± 3.72
~48	20.67 ± 1.18	28.80 ± 3.74

Each value represents the mean ± SE (0~8 h: n=5, 10~48 h: n=3)

Table 7. Plasma concentration and protein binding after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -fleroxacin at a dose of 10 mg/kg in rats

	Time after administration (h)				
	0.5	1	3	6	24
Plasma concentration ( $\mu\text{g}$ eq. to fleroxacin/ml)	4.49 ± 0.10	3.81 ± 0.27	1.00 ± 0.12	0.29 ± 0.03	0.06 ± 0.01
Protein binding ratio (%)	39.9 ± 1.5	35.9 ± 3.0	59.8 ± 4.1	55.4 ± 14.6	— <sup>a)</sup>

Each value represents the mean ± SE (n=4)

<sup>a)</sup>not tested

点は前述のARGの結果とよく一致した。このように、fleroxacinは胎盤を通過し、胎仔へ移行することが認められたが、24h後には $0.07 \pm 0.01 \mu\text{g eq. to fleroxacin/g}$ と $^{14}\text{C}$ 活性はほとんど消失した。

#### 8. 乳汁移行

$^{14}\text{C}$ -Fleroxacin 10mg/kgを経口投与後の血中及び乳汁中濃度をTable 9に示した。血中濃度は $T_{\text{max}}$ が0.5hにあり、乳汁では0.5~3hに認められた。乳汁/血液比は2~6程度であり、fleroxacinは乳汁中に良く移行した。

#### 9. 頭部及び関節への移行

若齢ウサギに $^{14}\text{C}$ -fleroxacinを10mg/kg静注し、0.5hにおける頭部及び関節部への局所的な移行をARGにより調べた(Fig. 6, 7)。Fleroxacinの眼球、脳への移行は血中よりかなり低かった。眼球部(Fig. 6)では網膜>角膜>レンズ>硝子体の順であった(写真A, B, C)。耳鼻咽喉部では軟口蓋が最も高く、次いで筋肉>副鼻腔を構成する鼻中隔軟骨、腹鼻甲介、篩骨、蜂巢骨、歯根膜、歯髓、耳介、鼓室胞等に血中濃度以上の移行が認められた(写真E, F, G)。蝸牛、脊髄への移行はほとんどな

った(写真G, H)。Fig. 7に示したように骨端軟骨、関節軟骨への高い移行が認められ、しかもこの移行は軟骨表面でなく、少し内部であった。同様に膝蓋骨や腓骨の骨端にも高い移行が認められたが、半月板、靭帯、滑膜組織への移行は低かった。

#### II. $^{14}\text{C}$ -Fleroxacin連続投与時の吸収、分布、排泄

##### 1. 血中濃度

ラットに21日間連続経口投与期間中の各投与後1及び24hにおける血中濃度推移をFig. 8に示した。3日以後の1h値は有意な変化を示さず、平均 $2.25 \pm 0.08 \mu\text{g eq. to fleroxacin/ml}$ であった。24h後の血中濃度は約0.1~0.2  $\mu\text{g/ml}$ であって投与期間中、血中濃度は有意には上昇しなかった。今回の連続投与では初回投与時の体重を基本に投与量を10mg/kgと設定し、以後の体重増加があっても投与量を一定にした。そのため、単位体重当りの投与量は体重増加と共に減少したので、投与量比例性を前提に血中濃度を補正するとTable 10にまとめたように最終投与後の薬物速度論的パラメータは単回投与時と変わらなかった。

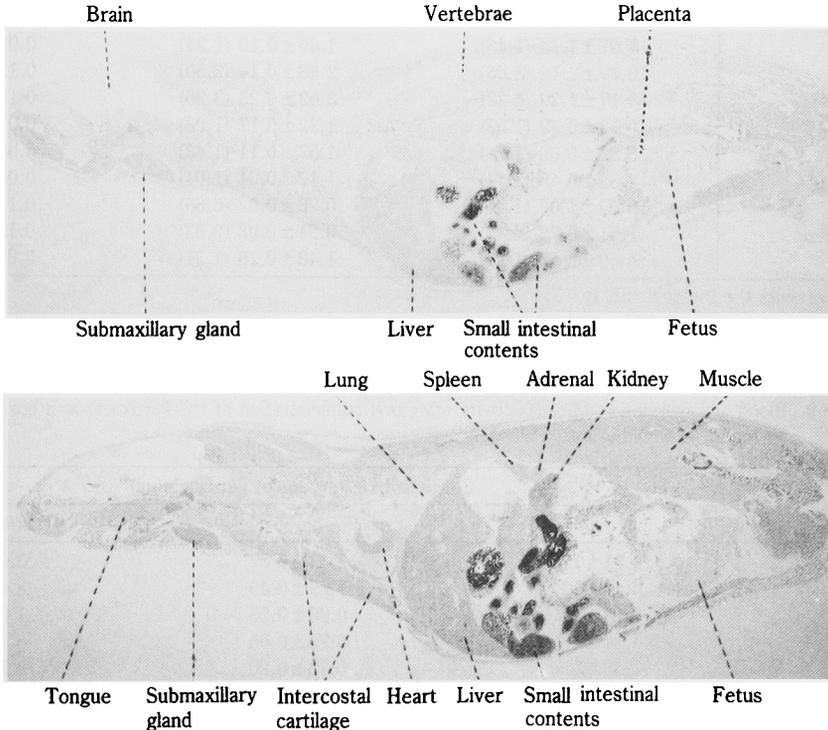


Fig. 5. Autoradiograms showing distribution of radioactivity at 0.5 h after intravenous administration of  $^{14}\text{C}$ -fleroxacin at a dose of 5 mg/kg in pregnant rat.

## 2. 尿糞中排泄

連続投与期間中及び投与終了後5日目までの尿及び糞中排泄率をFig. 9に示した(1日当りの投与量を100%として表わした)。連続投与期間中の尿糞中への排泄はほぼ一定で、1日平均尿中に54.6%、糞中に47.4%が排泄され、投与した<sup>14</sup>C活性は約100%回収された。これは、Table 4に示した単回投与後5日間の尿中(54.4%)及び糞中排泄率(46.0%)と良く一致した。また、最終投与後24~48hで尿、糞中にそれぞれ11.8%、5.3%が、48~72hでそれぞれ4.1%、0.8%が排泄され、連続投与後の排泄も単回投与と類似したパターンを示した。

## 3. 体内分布

## 1) ARG

ラットに21日間連続投与後1h及び5日におけるARGを

作製した(Fig. 10)。1hでは胃及び小腸内に高い<sup>14</sup>C活性が認められたが、全身にも良く分布していた。腎臓(髄質>皮質)、肝臓、心臓、顎下腺、筋肉には肺臓、副腎、精巣より高く分布した。眼球、脳、脂肪、脊髄への<sup>14</sup>C活性の移行はほとんど認められなかった。5日のARGでは<sup>14</sup>C活性は認められず、<sup>14</sup>C-fleroxacin及びその代謝物の残留はなかった。

## 2) 組織内濃度

Table 11に、ラットにおける<sup>14</sup>C-fleroxacinの21日間連続投与後1, 24, 120hにおける組織内濃度を示した。1hにおいて<sup>14</sup>C活性が高かった組織は膀胱、腎臓、前立腺、肝臓の順で、脾臓、筋肉、心臓、リンパ節、骨(大腿骨)がこれに続き、これらは血中より高い濃度であった。下垂体、水晶体、脳、脂肪は血中濃度の約1/3であ

Table 8. Tissue levels of radioactivity after oral administration of <sup>14</sup>C-fleroxacin at a dose of 10 mg/kg in pregnant rats

Tissue	Tissue concentration ( $\mu\text{g eq. to fleroxacin/ml or g}$ )		
	1 h	6 h	24 h
Blood	3.36 $\pm$ 1.16	1.13 $\pm$ 0.11	0.02 $\pm$ 0.00
Plasma	3.06 $\pm$ 0.87 (0.91)	1.09 $\pm$ 0.08 (0.96)	0.02 $\pm$ 0.01
Lung	4.97 $\pm$ 1.10 (1.48)	1.40 $\pm$ 0.10 (1.24)	0.03 $\pm$ 0.00
Liver	10.29 $\pm$ 2.18 (3.06)	2.83 $\pm$ 0.14 (2.50)	0.12 $\pm$ 0.02
Kidney	14.17 $\pm$ 1.29 (4.22)	3.62 $\pm$ 0.25 (3.20)	0.11 $\pm$ 0.02
Ovary	5.12 $\pm$ 0.79 (1.52)	1.22 $\pm$ 0.12 (1.08)	0.01 $\pm$ 0.01
Uterus	5.83 $\pm$ 0.69 (1.74)	1.62 $\pm$ 0.11 (1.43)	0.08 $\pm$ 0.01
Placenta	4.85 $\pm$ 0.45 (1.44)	1.17 $\pm$ 0.04 (1.04)	0.04 $\pm$ 0.01
Amnion	3.50 $\pm$ 1.07 (1.04)	0.75 $\pm$ 0.02 (0.66)	0.11 $\pm$ 0.01
Amniotic fluid	1.51 $\pm$ 0.23 (0.45)	0.94 $\pm$ 0.08 (0.83)	0.13 $\pm$ 0.02
Fetus	4.60 $\pm$ 0.59 (1.37)	1.48 $\pm$ 0.28 (1.31)	0.07 $\pm$ 0.01

Each value represents the mean  $\pm$  SE (n=3)

The data in parentheses are tissue/blood ratios

Table 9. Blood and milk levels of radioactivity after oral administration of <sup>14</sup>C-fleroxacin at a dose of 10 mg/kg in lactating rats

Time (h)	Concentration ( $\mu\text{g eq. to fleroxacin/ml}$ )		
	milk	blood	milk/blood
0.5	4.31 $\pm$ 1.91	1.43 $\pm$ 0.47	3.01
1	4.42 $\pm$ 1.94	1.29 $\pm$ 0.40	3.43
2	3.94 $\pm$ 1.08	0.98 $\pm$ 0.26	4.02
3	4.34 $\pm$ 1.03	0.70 $\pm$ 0.06	6.20
4	1.58 $\pm$ 0.58	0.73 $\pm$ 0.20	2.16
6	2.04 $\pm$ 1.04	0.40 $\pm$ 0.16	5.10
8	1.35 $\pm$ 0.73	0.29 $\pm$ 0.09	4.66
10	0.65 $\pm$ 0.35	0.22 $\pm$ 0.03	2.95
24	0.46 $\pm$ 0.36	0.11 $\pm$ 0.00	4.18

Each value represents the mean  $\pm$  SE (n=3, 24 h: n=2)

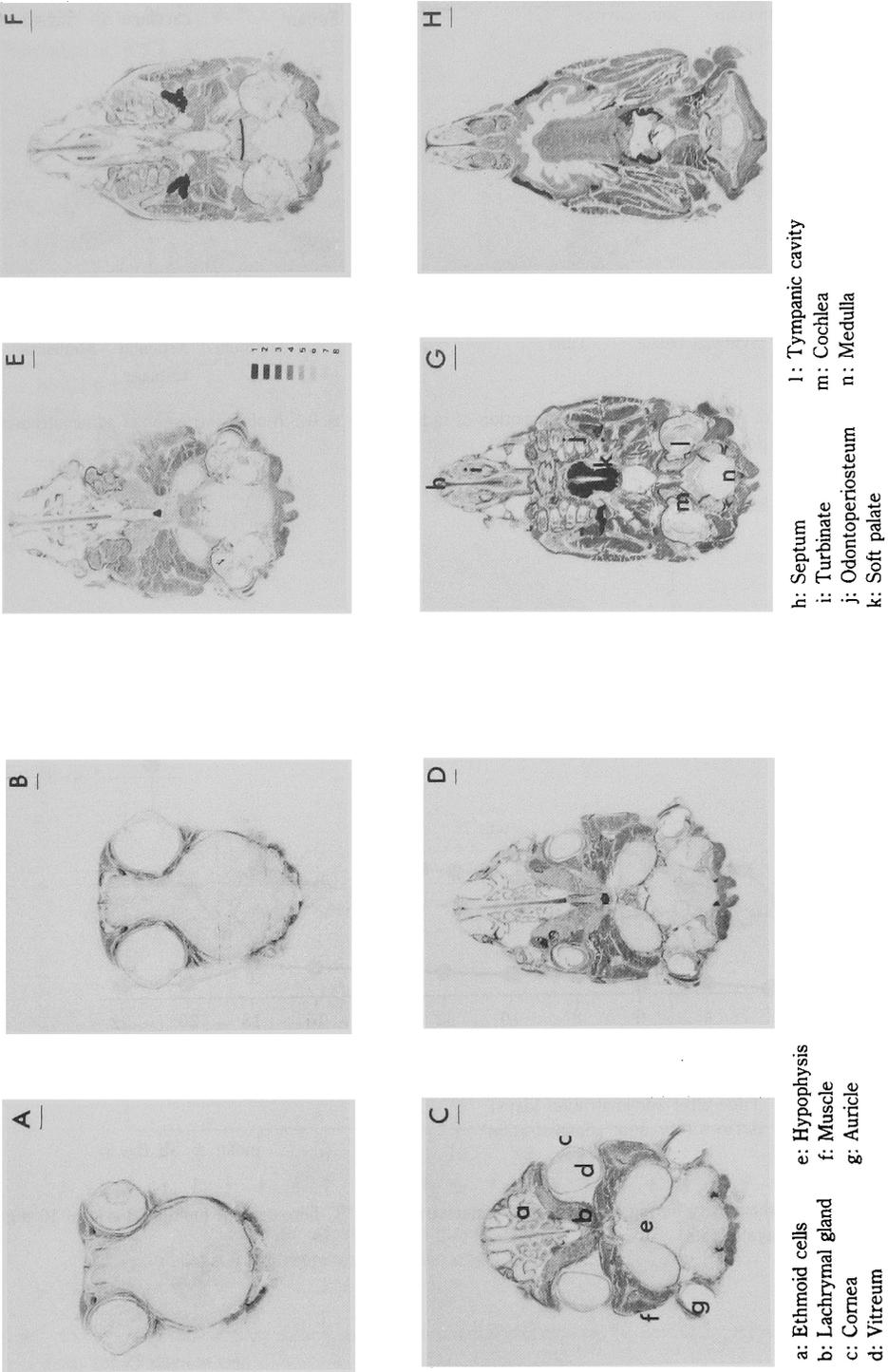


Fig. 6. Autoradiograms of rabbit head showing distribution of radioactivity at 0.5 h after intravenous administration of <sup>14</sup>C-fleroxacin at a dose of 10 mg/kg.

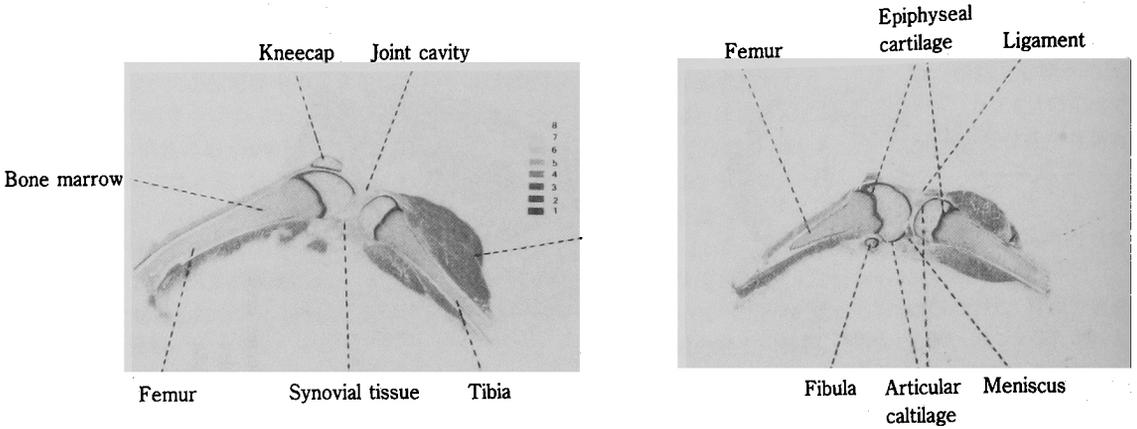


Fig. 7. Autoradiograms of rabbit joint showing distribution of radioactivity at 0.5 h after intravenous administration of <sup>14</sup>C-floxacin at a dose of 10 mg/kg.

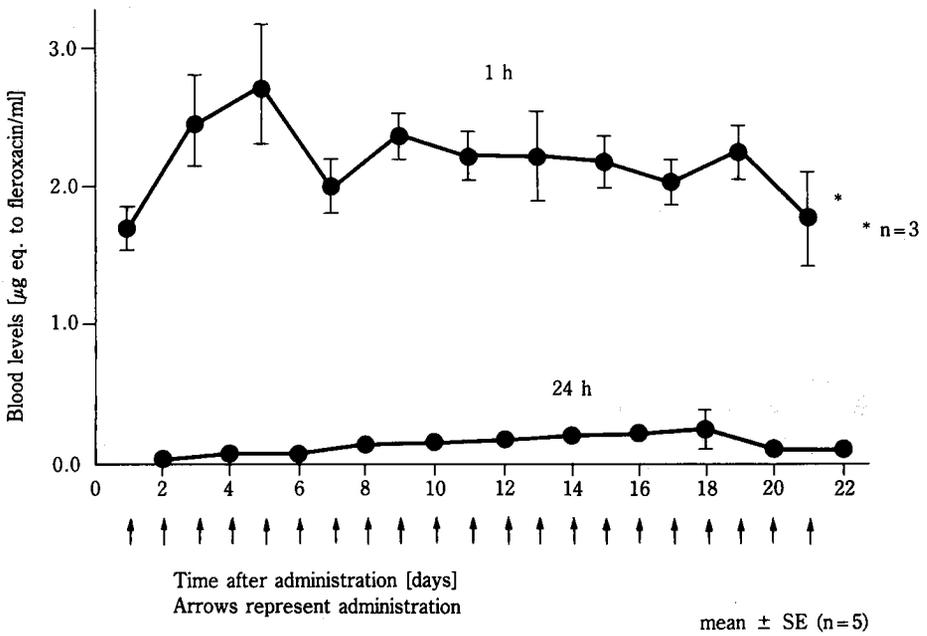


Fig. 8. Blood levels of radioactivity during and after oral administration of <sup>14</sup>C-floxacin at multiple doses of 10 mg/kg once a day for 21 days in rats.

り, 他の組織は血液と同程度であった。各組織内濃度は血中濃度の減少につれて低下し, 24hでは $0.2\sim 0.7\ \mu\text{g}$  eq. to fleroxacin/ml or gであり, 120hでは検出限度( $0.05\ \mu\text{g}/\text{ml}$  or g)近くなった。

### Ⅲ. 考 察

$^{14}\text{C}$ -Fleroxacinを用いてラット及びウサギにおける体内動態を検討した。今回検討した項目からfleroxacinはラットにおいて良好な吸収性と高い組織移行性を示すことが認められた。Fleroxacinは生理的水溶液中で両性イ

オン化している。低いpHの胃内では, fleroxacinはTable 2, Fig. 2に示したようにほとんど吸収されなかった。中性付近のpHでは, そのイオンの中和によりよく吸収されることが予想されたが, 実際十二指腸及び空・回腸ではよく吸収された。また, 空・回腸と大腸の吸収率の差は吸収にあたる腸管の面積の差によるものであろう。Fleroxacinはラットにおいて胆汁中に約20%排泄され, その1/2が再吸収されたことにより腸肝循環が示唆された。

Table 10.  $C_{\text{max}}$ ,  $T_{1/2}$  and  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  at a single and multiple oral dose (21 days) of fleroxacin at a dose of 10 mg/kg in rats

	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$T_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (h $\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Multiple dose <sup>a)</sup> mean $\pm$ SE (n=4)	$2.69 \pm 0.24^{\text{c)}$	$2.81 \pm 0.35^{\text{c)}$	$14.7 \pm 1.1^{\text{c)}$
Single dose <sup>b)</sup> mean $\pm$ SE (n=5)	$3.23 \pm 0.29$	$2.27 \pm 0.23$	$14.8 \pm 0.9$

<sup>a)</sup>corrected by body weight (10 mg/kg)

<sup>b)</sup>these data are obtained from Table 1

<sup>c)</sup>not significant ( $P > 0.05$ )

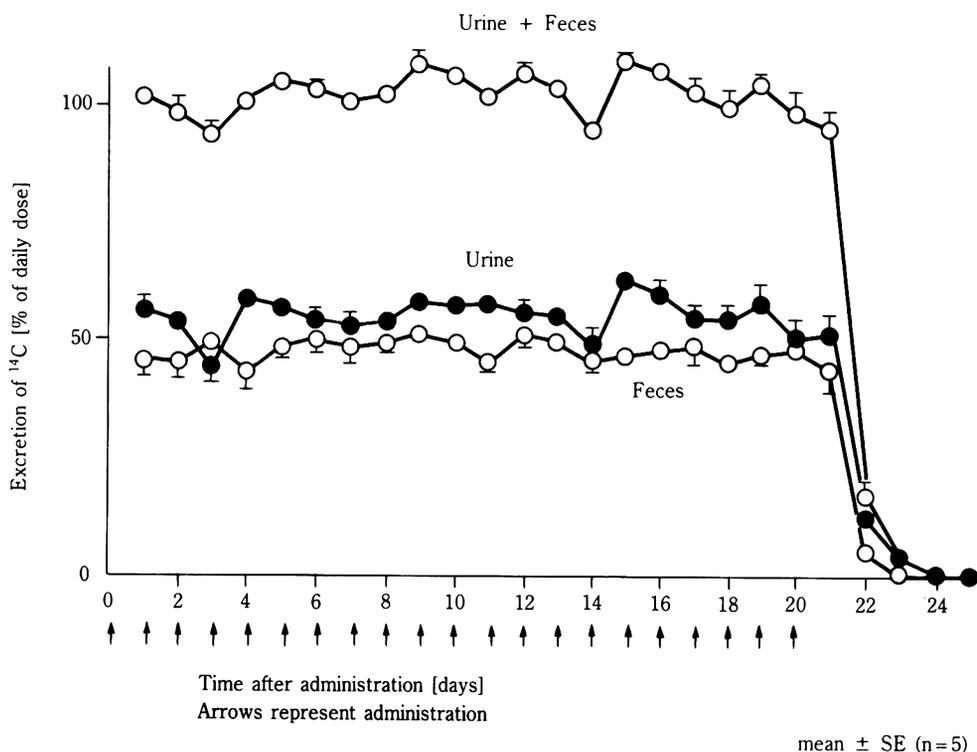


Fig. 9. Excretion of radioactivity during and after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -fleroxacin at multiple doses of 10 mg/kg once a day for 21 days in rats.

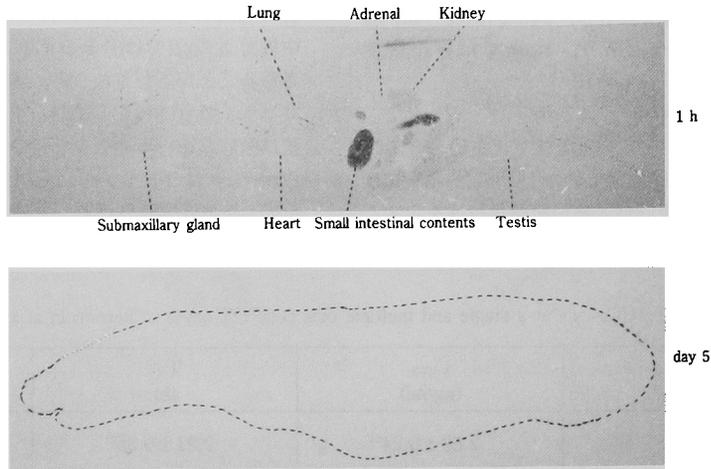


Fig. 10. Autoradiograms showing distribution of radioactivity at 1 h (upper) and day 5 (lower) after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -floxacin at multiple doses of 10 mg/kg once a day for 21 days in rat.

Table 11. Tissue levels of radioactivity after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -floxacin at multiple doses of 10 mg/kg once a day for 21 days in rats

Tissue	Tissue concentration ( $\mu\text{g}$ eq. to floxacin/ml or g)		
	1 h	24 h	120 h
Blood	$2.50 \pm 0.38$	$0.18 \pm 0.05$	$0.07 \pm 0.01$
Plasma	$2.11 \pm 0.27$	$0.12 \pm 0.04$	$0.03 \pm 0.01$
Brain	$0.52 \pm 0.05$	$0.06 \pm 0.02$	$0.03 \pm 0.01$
Lens	$0.60 \pm 0.06$	$0.13 \pm 0.07$	$0.06 \pm 0.01$
Hypophysis	$1.15 \pm 0.18$	$0.59 \pm 0.33$	ND
Submaxillary gl.	$3.75 \pm 0.63$	$0.16 \pm 0.05$	$0.05 \pm 0.00$
Lymph node	$3.13 \pm 0.35$	$0.13 \pm 0.04$	$0.03 \pm 0.01$
Trachea	$1.92 \pm 0.25$	$0.30 \pm 0.06$	$0.16 \pm 0.01$
Thymus	$3.60 \pm 0.58$	$0.17 \pm 0.02$	$0.06 \pm 0.01$
Heart	$4.10 \pm 0.40$	$0.16 \pm 0.03$	$0.06 \pm 0.01$
Lung	$3.03 \pm 0.44$	$0.27 \pm 0.11$	$0.11 \pm 0.04$
Liver	$5.56 \pm 0.24$	$0.34 \pm 0.05$	$0.11 \pm 0.01$
Pancreas	$3.77 \pm 0.28$	$0.15 \pm 0.03$	$0.05 \pm 0.00$
Spleen	$4.99 \pm 1.04$	$0.23 \pm 0.04$	$0.08 \pm 0.02$
Adrenal	$3.07 \pm 0.64$	$0.19 \pm 0.04$	ND
Kidney	$10.52 \pm 2.52$	$0.41 \pm 0.07$	$0.12 \pm 0.01$
Epididymis	$2.89 \pm 0.71$	$0.13 \pm 0.02$	$0.06 \pm 0.00$
Testis	$1.99 \pm 0.41$	$0.12 \pm 0.01$	$0.05 \pm 0.01$
Bladder	$22.66 \pm 13.76$	$0.19 \pm 0.01$	$0.05 \pm 0.01$
Muscle	$4.13 \pm 0.94$	$0.12 \pm 0.02$	$0.05 \pm 0.01$
Fat	$0.35 \pm 0.03$	$0.11 \pm 0.06$	ND
Brown fat	$1.70 \pm 0.40$	$0.16 \pm 0.06$	$0.06 \pm 0.02$
Skin	$2.14 \pm 0.32$	$0.23 \pm 0.04$	$0.14 \pm 0.05$
Prostate	$9.56 \pm 3.70$	$0.17 \pm 0.02$	$0.04 \pm 0.01$
Bone	$3.26 \pm 0.43$	$0.66 \pm 0.02$	$0.38 \pm 0.01$

Each value represents the mean  $\pm$  SE (1, 24 h: n=3, 120 h: n=4).

ND: not detectable

Fleroxacinの各組織への良好な移行性はマウス, イヌ, サルにおいても認められている<sup>6)</sup>。この点はofloxacin<sup>7)</sup>やlomefloxacin<sup>8)</sup>とよく似ていた。一方, 酸性のピリドンカルボン酸類は組織移行性が低く, ナリジクス酸<sup>9)</sup>, シノキサシン<sup>10)</sup>の分布容量はそれぞれ0.51 l/kg及び0.25 l/kgであり, 後者はラットにおいて各組織内濃度は血漿より低いと報告されている<sup>10)</sup>。Fleroxacinのラットにおける組織内濃度は, 感受性菌の大部分の菌株の最小発育阻止濃度である1.56 µg/ml<sup>11)</sup>以上の値を示し, 中枢神経系を除く全身の感染症に対して十分な効果が期待される。

マウス, ラット等の小動物では耳鼻咽喉部の観察が容易でなく, 更にこの部分は強固な骨に囲まれており良い切片が得られにくい点から, ウサギにおいて<sup>14</sup>C-fleroxacinの移行を検討した。Fig. 6に示したように, 耳鼻咽喉部組織への分布パターンはこれら領域における有用性を示唆している。幼若動物においてfleroxacinの軟骨部への移行と関節障害の関係が疑われているが<sup>12)</sup>, Fig. 7に示した関節部への高い移行性はそれと関連すると思われる。

血漿蛋白結合率は薬剤の体内動態及び抗菌活性に関係するが, fleroxacinの値(Table 7)は前述のofloxacin及びlomefloxacinにおけるそれぞれの値45~53%<sup>7)</sup>, 23~37%<sup>8)</sup>に近い値であった。

Fleroxacinはラットにおいて胎盤を通過して胎仔に移行し(Fig. 5, Table 8), また乳汁への移行性も認められた(Table 9)ので, 種差はあると思われるが, 妊婦又は授乳中の母親への適用は慎重を要すると思われる。

21日間連続経口投与において, 尿糞中への排泄は日間変動が小さく, 1日平均尿に54%, 糞に46%排泄された点や最終投与後の尿糞中への<sup>14</sup>C活性の排泄パターンは単回投与時と良く類似した。最終投与後3日で全投与量のおほとんどが回収されたことから, fleroxacinの体内への残留は連続投与後も低いものと考えられた。全身オートラジオグラフィや組織摘出による組織内濃度から最終投与後1hで, fleroxacinの中枢神経系を除く各組織への良好な移行が見られた。しかし, 連続投与により特定の組織に蓄積する傾向は認められず, 単回投与時の結果と良く似た結果であった。単回投与で他のピリドンカルボン酸類<sup>7,8,13)</sup>と同様に, 消失の遅いことが見られた肋骨, 椎間, 大腿骨, 腸骨等の軟骨でも, <sup>14</sup>C-fleroxacin連続投与により残存は認められなかった。以上, fleroxacinにはラット及びウサギにおいて良好な吸収性と組織移行性が認められたが, 蓄積性及び残留性は認められなかった。

## 文 献

- HIRAI K, AOYAMA H, HOSAKA M, OOMORI Y, NIWATA Y, SUZUE S, IRIKURA T: In vitro and In Vivo Antibacterial Activity of AM-833, a New Quinolone Derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 29 : 1059~1066, 1986
- KAGEMOTO A, KISHI M, MINAKI Y, NAKAMURA K: Synthesis of 1,4-bis(3'-bromopropionyl)-piperazine-2, 3-<sup>14</sup>C via piperazine-2, 3-<sup>14</sup>C. *J Labelled Compounds* 9 : 489~496, 1973
- 村井兼孝, 馬場駿吉, 森田誠治, 石上 誠: <sup>14</sup>C標識抗菌剤の耳鼻咽喉科領域組織内移行分布に関する実験的研究—特に凍結マクロオートラジオグラフィ法の応用について—。 *Radioisotopes* 31 : 413~418, 1982
- 藤井敏彦, 古川日出男, 宮崎 亀, 橋本昌久, 清水當尚, 村井兼孝, 馬場駿吉: <sup>14</sup>C標識AT-2266のモルモット耳鼻咽喉組織における分布に関する研究。 *Chemotherapy* 32(S-3) : 142~146, 1984
- 小室昌仁, 増田啓年, 新藤恭司, 川口安郎: Halopredone acetate (THS-201)の体内動態(第5報)ウサギ及びイヌ関節内投与時の関節内での貯留性及び分布。 *応用薬理* 30 : 97~102, 1985
- KUSAJIMA H, ISHIKAWA N, MACHIDA M, UCHIDA H, IRIKURA T: Pharmacokinetics of a New Quinolone, AM-833, in Mice, Rats, Rabbits, Dogs and Monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 30 : 304~309, 1986
- 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 <sup>14</sup>C-DL-8280の各種動物における吸収, 分布, 排泄。 *Chemotherapy* 32(S-1) : 1185~1202, 1984
- 永田 治, 山田健久, 山口俊明, 楠崎英一: NY-198の体内動態IV—<sup>14</sup>C-NY-198によるラット, イヌにおける吸収, 分布, 排泄—。 *Chemotherapy* 36(S-2) : 151~173, 1988
- BARBEAU G, BELANGER P: Pharmacokinetics of nalidixic acid in old and young volunteers. *J Clin Pharmacol* 22 : 490~496, 1982
- ISRAEL K S, BLACK H R, NELSON R L, BRUNSON M K, NASH J F, BRIER G L, WOLNEY J D: Cinoxacin: Pharmacokinetics and the effect of probenecid. *J Clin Pharmacol* 18 : 491~499, 1978
- 菅野浩一, 岡部 博, 乗鞍 良, 小池正博, 川本敬子: Cinoxacinの吸収, 分布, 代謝, 排泄 第2報 各種動物における体内動態。 *Chemotherapy* 28(S-4) : 90~103, 1980
- 今井 繁, 野本恭之, 笠井正博, 大竹正二, 鳥

屋部保, 棚瀬裕文, 草嶋久生: Fleroxacinのイヌ  
における亜急性毒性試験。Chemotherapy 38  
(S-2): 175~202, 1990

橋本昌久:  $^{14}\text{C}$ 標識AT-2266のラットにおける体  
内動態 第1報 1回投与試験。Chemotherapy  
32(S-3): 117~134, 1984

13) 藤井敏彦, 古川日出男, 吉田耕治, 宮崎 亀,

## ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF $^{14}\text{C}$ -FLEROXACIN IN RATS AND RABBITS

YOSHIO NAGATSU, MASAOKI MUKAI, KOICHI TAKAGI and HIROSHI UCHIDA  
Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.,  
2399-1 Mitarai, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 329-01, Japan

We studied the biological disposition and fate of fleroxacin in rats and rabbits using  $^{14}\text{C}$ -labeled fleroxacin.

Fleroxacin was absorbed from the small intestine almost completely, but hardly at all from the stomach. The absorbed fleroxacin was well distributed in various tissues, especially in the bladder, kidney and liver; but poorly distributed in the central nervous system and ocular tissues. In rats, approximately 50% of  $^{14}\text{C}$ -activity excreted in bile was reabsorbed from the intestine, indicating an enterohepatic circulation. In rats and rabbits, fleroxacin was excreted mainly in urine. The plasma protein binding rates of  $^{14}\text{C}$  were 36%–60%.

In rats, the degree of transfer of fleroxacin to the fetus through the placenta and to milk was relatively high. The distribution of fleroxacin in otorhinolaryngological tissues of rabbit suggests that the drug would be useful in otorhinolaryngology.

In rats, after repeated oral administration of 10 mg/kg of  $^{14}\text{C}$ -fleroxacin once daily for 21 days, whole blood and tissue levels, and urinary and fecal excretion were similar to those after a single oral administration. There was no accumulation of the drug in tissues nor delay of excretion by multiple dosing.