

[<sup>14</sup>C]Temafloracinのラットにおける反復経口投与時の吸収、分布および排泄

相原道明・重松昭世  
株式会社生体科学研究所\*

大塚峯三・高市雄之  
田辺製薬株式会社薬物代謝研究所

反復投与時の蓄積性の有無を確認するため、ラットに[<sup>14</sup>C]temafloxacin(TMFX)反復経口投与して吸収、分布および排泄について検討した。

1. 21回の反復投与期間中の血液中放射能濃度は、各回投与後1時間(C<sub>max</sub>)および8時間値でそれぞれ1.4~1.8および0.2~0.3μg equiv./mlのはぼ一定値を示した。

2. 1回, 7回, 14回および21回投与後のAUC(0~8 h)およびt<sub>1/2</sub>(T<sub>max</sub>より8 hまで)はそれぞれ5~6μg equiv.・h/mlおよび約3時間であり、反復投与による血液中動態の変化は認められなかった。

3. 21回投与後1時間の臓器・組織内放射能濃度は、消化管について、腎臓および肝臓で高く、約9μg equiv./g(F value=45)であった。これに対し、脳、眼球および骨では低濃度であり、0.2~0.6μg equiv./g(F value=1.0~3.0)であった。その他の組織では血液中濃度(1.6μg equiv./ml)と同程度もしくはやや高い濃度であった。その後、経時的に濃度は低下し、最終投与48時間後では大部分の臓器・組織で0.2μg equiv./g以下となり、体内からの消失は速やかであった。21回投与後の各時点の組織内濃度および経時変化は単回投与時と比べてほとんどの組織で大きな差は認められなかった。

4. 反復投与期間中の24時間毎の尿および糞中への放射能の排泄率は、それぞれ各回投与量の22~24%および73~78%とはぼ一定であった。また、21回投与後96時間の時点における体内残存率も総投与量に対してわずか0.04%であり、反復投与による排泄パターンの変化および蓄積性は認められなかった。

以上の結果より、[<sup>14</sup>C]TMFX反復経口投与による放射性成分の臓器・組織への蓄積性や尿、糞中への排泄パターンの変化もほとんどないものと判断された。

**Key words** : temafloxacin, 反復投与, 吸収, 分布, 排泄

Temafloracin, (±)-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid monohydrochloride(TMFX)は、米国Abbott社で合成されたピリドンカルボン酸系の新規合成抗菌剤であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、消化管からの吸収も良く中枢性の副作用の少ない薬物<sup>1-4)</sup>である。本薬物を単回投与時のラット、イヌにおける吸収、分布、代謝および排泄については別報で報告<sup>5-7)</sup>した。今報では、本薬物の<sup>14</sup>C標識体をラットに反復経口投与時の蓄積性について検討した結果について報告する。

なお、本試験は平成2年2月より平成3年3月の期間

に(株)生体科学研究所において実施された。

## I. 材料と方法

### 1. 供試化合物

<sup>14</sup>C標識TMFX([<sup>14</sup>C]TMFX; Lot No. 33373-42, Fig. 1)ならびに非放射性のTMFX(Lot No. AJM-120)はAbbott社(USA)で合成され、提供を受けたものである。標識化合物の比放射能は2.24 MBq(60.6μCi)/mgであり、薄層クロマトグラフィー(プレート: Kiesel gel 60F<sub>254</sub>, Merck; 展開溶媒(A): ジオキサン: 28%アンモニア水(3:2, v/v), (B): イソプロピルアルコール: 10%アンモニア水(3:2), (C): n-プロピルアルコール: 28%アンモニア水(7:3), (D): クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水(2:2:1))により求めた放射

化学的純度は95%以上であった。その他の溶媒、試薬は市販の試薬特級を使用した。

## 2. 実験動物

生後4~7週齢のSlc:SD系雄性ラット(日本エスエルシー)を購入し、約1週間予備飼育を行ったのち実験に使用した。また、最終投与時のラットの週齢を8週齢に統一するために、実験開始時の週齢を単回投与群は8週齢(体重288~300g)、7回投与群は7週齢(205~240g)、14回投与群は6週齢(200~218g)および21回投与群は5週齢(152~175g)とした。なお、飼育は $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 10\%$ の条件下で行い、水は新鮮水道水を、飼料は日本クレア社製CE-2を自由に摂取させた。

## 3. 投与液の調製、投与方法および投与量

[ $^{14}\text{C}$ ]TMFXに非放射性的のTMFXを添加し希釈した後、精製水に溶解し20 mg/5 mlの投与液を調製した。投与方法は経口投与とし、経口ゾンデを用い腹腔内に強制投与した。投与量は体重1 kgあたり、1.85 MBq(約 $50 \mu\text{Ci}$ )/20 mg/回であった。

## 4. 放射能の測定法

測定用の試料のうち血液は、Aloka ACS-112型自動燃焼装置により燃焼させたのち、モノエタノールアミンを含む捕集剤に $^{14}\text{CO}_2$ を吸収させ、トルエン系シンチレーターに溶解した。糞および臓器・組織はアルカリ性可溶化剤を用いて可溶化したのち、ジオキサン系シンチレーターに溶解した。尿、投与液は精製水で希釈後、直接ジオキサン系シンチレーターに溶解した。ついで、これらの溶液中の放射能をAloka LSC-1000型液体シンチレーションカウンターにより測定した。

## 5. 血液中放射能濃度の測定

[ $^{14}\text{C}$ ]TMFX投与後の動物の尾静脈より所定の時間にヘパリン処理した注射筒を用い採血し、血液の一定

量をAshlessろ紙に浸み込ませ、乾燥後自動燃焼装置により燃焼したのち、放射能を測定した。

## 6. 尿・糞中放射能排泄率および体内放射能残存率の測定

[ $^{14}\text{C}$ ]TMFX投与後の動物を直ちに代謝ケージに収容し、所定の時間帯ごとに尿および糞を分別採取した。尿は水で希釈した後、その一部を採取し、直接シンチレーターに溶解したのち放射能を測定した。また、糞は水を加えミキサーで均一化した後、その一部を採取し上述のアルカリ溶解法により放射能を測定した。

21回投与後96時間の時点で動物をエーテル麻酔により致死させ、ミキサー(マルチブレンダー、日本精機)で均一化した後、その一定量についてアルカリ溶解法により放射能を測定し、体内放射能残存率を算出した。

## 7. 臓器・組織内放射能濃度の測定

[ $^{14}\text{C}$ ]TMFX投与後の所定時間に動物をエーテル麻酔下、下大静脈より採血の後放血致死させた。目的の臓器・組織を摘出し、全重量を測定し均一化した後、小さなものについては全部、その他のものについてはその一部を精秤したのち、アルカリ溶解法により放射能を測定した。

## 8. 実験結果の表示法

血液中放射能濃度および臓器・組織内放射能濃度は、TMFX相当量( $\mu\text{g equiv./g}$  or ml)で表示した。また、一部の結果についてはF値を併記した。F値は下記の式により求められる相対値であり、投与放射能が体内に均一に分布した場合F値100に相当する。

$$F\text{値} = \frac{\text{試料中放射能(dpm/g or ml)}}{\text{投与放射能(dpm)/体重(g)}} \times 100$$

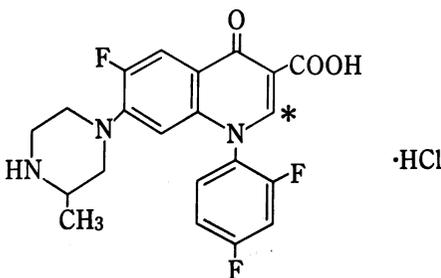
なお、F値100は $20 \mu\text{g equiv./g}$  or mlに相当する。

尿・糞中放射能排泄率は、各回の投与放射能に対する24時間毎の排泄率(% of dose)で表示した。

最高血液中放射能濃度( $C_{\text{max}}$ )は実測値の中での最大値を、最高血液中濃度到達時間( $T_{\text{max}}$ )は $C_{\text{max}}$ 時の値を用いた。消失半減期は最小二乗法により、血液中濃度-時間曲線下面積(AUC)は台形法により求めた。

本試験における検出限界(ND)は各試料についての放射能の測定値がバックグラウンドの2倍以下とした。したがって、組織中放射能濃度における検出限界は甲状腺、松果体、脳下垂体で $0.54 \mu\text{g equiv./g}$ 、副腎、骨髄で $0.18 \mu\text{g equiv./g}$ 、その他の組織で $0.03 \mu\text{g equiv./g}$ 以下であった。

また、各実験群間の有意差はt検定により行い、 $P < 0.05$ を有意とした。



\*:  $^{14}\text{C}$  labeled position.

Fig. 1. Chemical structure and labeled position of [ $^{14}\text{C}$ ] temafloxacin.

## II. 結 果

### 1. 血液中放射能濃度推移

ラットに $^{14}\text{C}$ TMFXを反復経口投与時の各回投与後1および8時間の血液中放射能濃度とその日間変動をFig. 2に示した。

各回投与後1時間値は、初回投与後の値を含めて投与期間中1.4~1.8 $\mu\text{g equiv./ml}$ (F値7~9)のほぼ一定値を示した。8時間値についても各回とも0.2~0.3 $\mu\text{g equiv./ml}$ (F値1~1.4)の範囲のほぼ一定値を示し、投与回数を重ねても濃度上昇はほとんど認められなかった。

$^{14}\text{C}$ TMFXを単回、7、14および21回投与後の血液中放射能濃度の推移をFig. 3に示した。また、それらの薬物動力学のパラメータをTable 1に総括した。

各回投与後とも $T_{\text{max}}$ は1時間付近で、 $C_{\text{max}}$ は1.3~1.6 $\mu\text{g equiv./ml}$ (F値7~8)の範囲であった。AUC(0~8 h)は5~6 $\mu\text{g equiv.}\cdot\text{h/ml}$ 、 $t_{1/2}(T_{\text{max}}\sim 8\text{ h})$ は2.6~3.4時間であり、各薬物動力学のパラメータに反復投与による変化は認められなかった。

### 2. 臓器・組織内放射能濃度

ラットに $^{14}\text{C}$ TMFXを単回投与後の臓器・組織内濃度をTable 2に示した。

投与後1時間では投与部位である消化管を除き、最も高い濃度を示したのは肝臓の7.3 $\mu\text{g equiv./g}$ (F値37)

であり、腎臓の6.8、膵臓の5.2 $\mu\text{g equiv./g}$ がそれについていた。これらの値は血液中濃度(1.6 $\mu\text{g equiv./ml}$ )の3倍以上高いものであった。その他の組織ではほとんどが3 $\mu\text{g equiv./g}$ (F値15)以下であり、特に脳、眼球、骨および脂肪は0.5 $\mu\text{g equiv./g}$ (F値2.5)以下の低値であった。投与後8時間では血中濃度は1時間値の約1/7に低下した。他の臓器の濃度も低下し、消化管以外では膵臓が1.3 $\mu\text{g equiv./g}$ を示したが、その他の組織では1 $\mu\text{g equiv./g}$ (F値5)以下であった。この時点において血液より3倍以上高い値を示したのは、脳下垂体、甲状腺、腎臓、膵臓および消化管であった。投与後24時間では甲状腺および大腸における濃度が1.0 $\mu\text{g equiv./g}$ 以上であったが、その他の多くの組織中濃度は0.2 $\mu\text{g equiv./g}$ (F値1)以下であった。投与後48時間ではさらに濃度は低下し、ほとんどの組織で0.1 $\mu\text{g equiv./g}$ (F値0.5)以下となった。

$^{14}\text{C}$ TMFXを1日1回7、14および21日間反復経口投与した後の臓器・組織内放射能濃度をTable 3に示した。

7回および14回投与後8時間の時点における濃度を、単回投与時の濃度と比較すると、7回投与時で精のう、14回投与時でハーダー腺、甲状腺、顎下腺および肝臓で、単回投与時に比較し有意に( $P < 0.05$ )高い値を示したが、いずれも単回投与時の2倍以下であった。

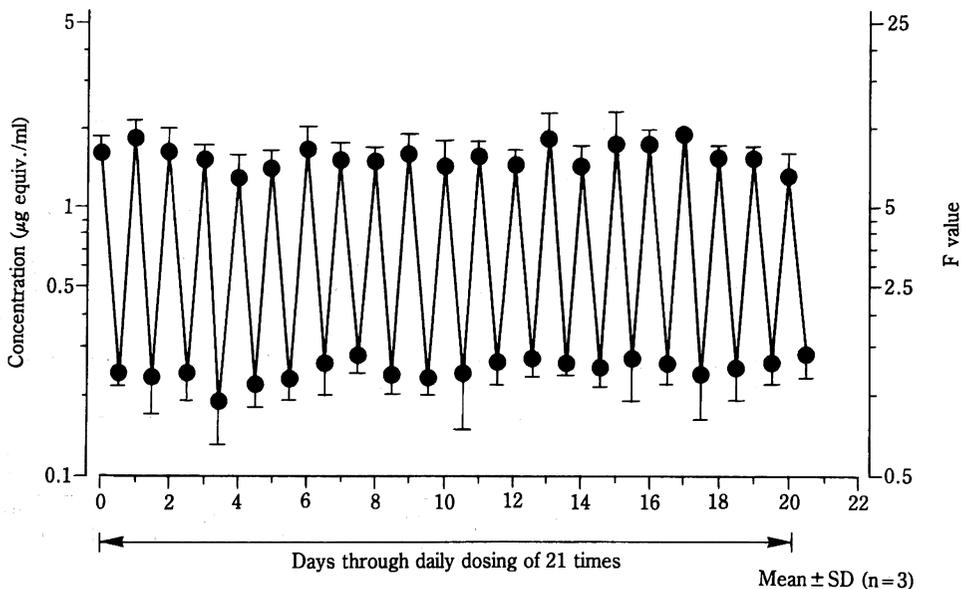


Fig. 2. Changes in daily blood concentrations of radioactivity at 1 and 8 h after multiple oral administrations of  $^{14}\text{C}$  temafloxacin at a once-daily dose of 20 mg/kg to non-fasted male rats for 1 to 21 days.

7回と14回投与の間で比較すると、ハーダー腺と肝臓で14回投与時の値が高かったが、いずれも2倍以下であった。また、14回と21回投与の間では有意差が認められた組織はなかった。

21回投与後1時間の時点における各臓器・組織への放射能の分布パターンは単回投与時と類似するものであった。すなわち、消化管以外に血中濃度の約3倍である $5\mu\text{g equiv./g}$ 以上を示したのは肝臓、腎臓および脾臓であり、それぞれ8.8、9.0および $6.3\mu\text{g equiv./g}$ であった。その他の組織は血液よりやや高い程度の値であった。脳は約 $0.2\mu\text{g equiv./g}$ と低値であった。単回投与時の濃度に対して甲状腺、顎下腺、精のうおよび

骨髄で有意に高い値を示したが、甲状腺で2倍、その他の組織で1.2倍以下であった。投与後8時間の血中濃度は単回投与時と同様、1時間値の約1/7に低下し、それに伴い各臓器・組織中濃度も低下した。この時点において、単回投与時に対して有意に高い濃度を示す組織は甲状腺、顎下腺、脾臓、精巣上体、精のう、骨髄であり、7回投与に対しては甲状腺、腎臓であったが、いずれも2倍以下であった。また、14回と21回の間では検討した全ての組織において有意な濃度差は認められなかった。その後経時的に濃度は低下し、投与後48時間ではほとんどの組織で $0.2\mu\text{g equiv./g}$ (F値1)かそれ以下となった。

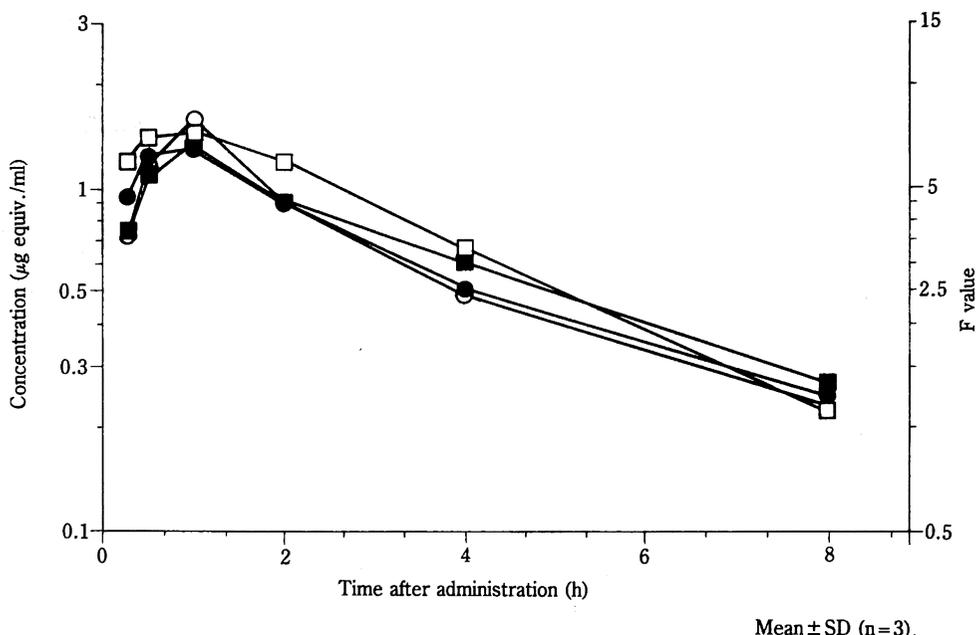


Fig. 3. Time courses of blood concentrations of radioactivity after single ( $\circ$ ), 7 ( $\bullet$ ), 14 ( $\square$ ) and 21 ( $\blacksquare$ ) oral administrations of  $[^{14}\text{C}]$  temafloxacin at a once-daily dose of 20 mg/kg to non-fasted male rats.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of radioactivity in blood during and after multiple oral dosings of  $[^{14}\text{C}]$  temafloxacin at a once-daily dose of 20 mg/kg to non-fasted male rats

Parameter	Number of dosing			
	Single	7 times	14 times	21 times
$T_{\max}$ (h)	$1.00 \pm 0.00$	$0.83 \pm 0.29$	$0.83 \pm 0.29$	$1.00 \pm 0.00$
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g equiv./ml}$ )	$1.58 \pm 0.52$	$1.37 \pm 0.18$	$1.54 \pm 0.19$	$1.31 \pm 0.27$
AUC (0~8 h) ( $\mu\text{g equiv.}\cdot\text{h/ml}$ )	$5.05 \pm 1.18$	$5.01 \pm 0.22$	$6.13 \pm 0.65$	$5.37 \pm 0.33$
$t_{1/2}$ ( $T_{\max}$ ~8 h) (h)	$2.65 \pm 0.15$	$2.95 \pm 0.65$	$2.58 \pm 0.63$	$3.38 \pm 0.78^*$

Each value shows the mean and SD (n=3).

\*: Significantly different from 14 dosings group.

3. 尿・糞中放射能排泄率および体内放射能残存率  
 $[^{14}\text{C}]$ TMFXを1日1回21日間反復経口投与した時の反復投与期間中および最終投与後4日間の尿、糞中への放射能の排泄率をFig. 4に示した。

初回投与後24時間で尿中に約24%、糞中に約70%が排泄された。その後の24時間毎の尿中への排泄率は22~24%、糞中への排泄率は73~78%であり、反復経口投与による変動は認められなかった。初回投与から21回投与後96時間までの累積排泄率は尿で23.0±0.4%、糞で75.5±1.5%、合計98.5±1.2%であった。また、21回投与後96時間における体内残存率は総投与量のわずか0.04±0.01%であった。

初回、7、14および21回投与群の最終投与後24時間までの尿中排泄速度および排泄率をTable 4に示し

たが、各投与後ともほぼ同様であり、有意な差は認められなかった。

### III. 考 察

ラットに $[^{14}\text{C}]$ TMFXを1日1回21日間反復経口投与した際、反復投与期間中の各回投与後1時間および8時間における血液中放射能濃度は、投与回数に拘らずほぼ一定値(1.4~1.8  $\mu\text{g equiv./ml}$ および0.2~0.3  $\mu\text{g equiv./ml}$ )を示した。また、単回、7回、14回および21回投与後8時間までの血液中放射能濃度推移を比較したところ、各投与群間でほぼ近似しており、薬物動力学パラメータ $C_{\text{max}}$ 、 $T_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}(0\sim 8\text{ h})$ および $t_{1/2}(T_{\text{max}}\sim 8\text{ h})$ においてもそれぞれ、1.4~1.6  $\mu\text{g equiv./ml}$ 、約1時間、5~6  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ および約3時間と各投与群間で差のないものであった。以上のことから、

Table 2. Concentrations of radioactivity in organs and tissues after single oral administration of  $[^{14}\text{C}]$  temafloxacin at a dose of 20 mg/kg to non-fasted male rats

Organs and tissues	$\mu\text{g equiv./g or ml}$			
	1 h	8 h	24 h	48 h
Blood	1.59 ± 0.30	0.23 ± 0.03	0.07 ± 0.01	ND
Plasma	1.89 ± 0.29	0.22 ± 0.02	0.06 ± 0.01	ND
Cerebrum	0.15 ± 0.04	ND	ND	ND
Cerebellum	0.16 ± 0.05	ND	ND	ND
Epiphysis	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	2.45 ± 0.68	0.94	ND	ND
Harderian gland	1.67 ± 0.22	0.15 ± 0.01	ND	ND
Eyeball	0.49 ± 0.06	0.14 ± 0.04	0.07 ± 0.01	ND
Thyroid gland	2.04 ± 0.20	0.79	1.07 ± 0.15	ND
Submaxillary gland	3.48 ± 0.90	0.29 ± 0.05	ND	ND
Thymus	2.33 ± 0.33	0.29 ± 0.10	0.09	ND
Lung	2.57 ± 0.37	0.29 ± 0.04	0.07 ± 0.01	ND
Heart	2.78 ± 0.23	0.33 ± 0.11	0.08 ± 0.01	ND
Liver	7.30 ± 0.76	0.52 ± 0.06	0.12 ± 0.01	0.10
Kidney	6.76 ± 1.99	0.90 ± 0.27	0.12 ± 0.04	0.08
Adrenal gland	2.56 ± 0.53	0.46 ± 0.05	ND	ND
Pancreas	5.24 ± 1.73	1.30 ± 0.29	0.17 ± 0.03	0.10
Spleen	4.69 ± 1.82	0.50 ± 0.09	0.08	ND
Testis	0.63 ± 0.22	0.30 ± 0.02	ND	ND
Epididymis	1.24 ± 0.26	0.29 ± 0.05	0.08	ND
Seminal vesicle	0.93 ± 0.17	0.46 ± 0.03	0.13 ± 0.03	0.09 ± 0.02
Prostate gland	1.11 ± 0.09	0.56 ± 0.10	0.11 ± 0.04	0.08
Bone	0.35 ± 0.14	0.15 ± 0.03	0.10	ND
Bone marrow	1.98 ± 0.58	0.27 ± 0.05	ND	ND
Muscle	1.77 ± 0.58	0.29 ± 0.07	ND	ND
Skin	1.17 ± 0.24	0.31 ± 0.08	0.08	0.09
Fat	0.35 ± 0.09	0.22 ± 0.02	ND	ND
Stomach*	685.42 ± 196.75	203.59 ± 113.50	0.15 ± 0.03	0.12
Small intestine*	144.82 ± 58.48	38.73 ± 15.77	0.46 ± 0.17	0.26 ± 0.11
Large intestine*	5.94 ± 2.54	29.06 ± 5.32	3.62 ± 3.08	1.33 ± 0.38

\*: Wall and contents; ND: not detectable

Each value shows the mean and SD (n=3) and the mean (n=2).

TMFXを反復経口投与しても消化管からの吸収や血中からのクリアランスはほとんど変化しないと判断された。

TMFX反復投与時の本薬物ならびにその代謝物の臓器・組織への蓄積性の有無について検討するため、 $[^{14}\text{C}]$ TMFXを単回および反復経口投与後の臓器・組織内放射能濃度を測定し比較検討した。21回反復投与1時間後の各臓器・組織における放射能濃度を単回投与時と比較したところ、甲状腺、顎下腺、精のうおよび骨髄において単回投与に対して有意に( $P < 0.05$ )高い濃度が認められたが、蓄積率(21回投与時/単回投与時の濃度)は甲状腺で約2、その他の組織では1.2

以下であり、蓄積性は非常に小さいものであった。

反復投与後8時間の時点の臓器・組織内濃度について、単回、7、14および21回投与群で比較したところ、単回投与時の2倍以上を示した臓器・組織は、7回投与後では認められず、14回投与で甲状腺、21回投与後では甲状腺および肝臓のみであった。単回投与時に比べ濃度上昇の認められた組織において、放射能濃度に14回と21回投与の間で有意差が認められなかったことから、14回投与までに定常状態になったものと推察された。その後、各臓器・組織中放射能濃度は経時的に低下し、48時間後ではほとんどの組織で0.2  $\mu\text{g equiv./g}$ 以下となった。0.2  $\mu\text{g equiv./g}$ はF値1に相

Table 3. Concentrations of radioactivity in organs and tissues after 7, 14 and 21 oral dosings of  $[^{14}\text{C}]$  temafloxacin at a once-daily dose of 20 mg/kg to non-fasted male rats

No. of dosing	$\mu\text{g equiv./g or ml}$					
	7 times	14 times	21 times			
Observation time	8 h	8 h	1 h	8 h	24 h	48 h
Blood	0.24 ± 0.07	0.22 ± 0.06	1.63 ± 0.27	0.25 ± 0.05	0.08 ± 0.01	0.04 ± 0.01
Plasma	0.26 ± 0.05	0.24 ± 0.05	1.66 ± 0.31	0.27 ± 0.06	0.07 ± 0.01	0.04
Cerebrum	0.11	ND	0.21 ± 0.03	0.09 ± 0.01	ND	ND
Cerebellum	0.13	ND	0.19 ± 0.02	0.10 ± 0.02	ND	ND
Epiphysis	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Pituitary gland	0.97	0.78 ± 0.21	2.86 ± 0.67	0.86 ± 0.29	0.63	ND
Harderian gland	0.17 ± 0.02	0.26 ± 0.03**	2.12 ± 0.26	0.26 ± 0.07	0.15 ± 0.04	0.10
Eyeball	0.14 ± 0.01	0.15 ± 0.05	0.58 ± 0.05	0.15 ± 0.05	0.09 ± 0.02	ND
Thyroid gland	1.23	2.04 ± 0.54*	4.05 ± 0.78*	1.95 ± 0.34**	1.11	ND
Submaxillary gland	0.35 ± 0.13	0.44 ± 0.05*	4.04 ± 0.81*	0.44 ± 0.08*	0.15 ± 0.03	ND
Thymus	0.25 ± 0.08	0.33 ± 0.04	2.77 ± 0.82	0.35 ± 0.05	0.10 ± 0.02	0.09
Lung	0.31 ± 0.11	0.37 ± 0.02	2.91 ± 0.32	0.33 ± 0.07	0.15 ± 0.02*	ND
Heart	0.34 ± 0.07	0.35 ± 0.03	3.14 ± 0.68	0.33 ± 0.05	0.14 ± 0.01*	0.11
Liver	0.59 ± 0.12	1.00 ± 0.16**	8.80 ± 1.71	1.01 ± 0.36	0.22 ± 0.06	0.13 ± 0.01
Kidney	0.92 ± 0.07	1.07 ± 0.22	8.95 ± 0.93	1.20 ± 0.05+	0.23 ± 0.05*	0.11 ± 0.02
Adrenal gland	0.46 ± 0.12	0.53 ± 0.13	3.96 ± 0.84	0.60 ± 0.16	ND	ND
Pancreas	1.36 ± 0.40	1.29 ± 0.15	6.31 ± 0.96	1.37 ± 0.26	0.24 ± 0.05	0.12 ± 0.01
Spleen	0.69 ± 0.39	0.74 ± 0.30	3.57 ± 0.70	0.79 ± 0.12*	0.19 ± 0.02*	0.08
Testis	0.35 ± 0.20	0.35 ± 0.15	0.74 ± 0.06	0.38 ± 0.08	0.13 ± 0.02	0.10
Epididymis	0.34 ± 0.14	0.42 ± 0.12	1.13 ± 0.19	0.52 ± 0.12*	0.10 ± 0.01	0.09
Seminal vesicle	0.59 ± 0.03*	0.57 ± 0.11	1.13 ± 0.24*	0.60 ± 0.05*	0.17 ± 0.03	0.11 ± 0.03
Prostate gland	0.62 ± 0.08	0.74 ± 0.11	1.22 ± 0.44	0.63 ± 0.13	0.18 ± 0.03	0.08 ± 0.02
Bone	0.16 ± 0.03	0.23 ± 0.04	0.59 ± 0.08	0.21 ± 0.04	0.29 ± 0.03*	0.09 ± 0.01
Bone marrow	0.29 ± 0.06	0.34 ± 0.03	2.23 ± 0.39*	0.37 ± 0.03*	0.23 ± 0.03	ND
Muscle	0.31 ± 0.10	0.30 ± 0.05	2.21 ± 0.46	0.34 ± 0.03	0.12 ± 0.03	ND
Skin	0.31 ± 0.14	0.34 ± 0.03	1.56 ± 0.34	0.39 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.12 ± 0.03
Fat	0.20 ± 0.01	0.21 ± 0.05	0.61 ± 0.15	0.22 ± 0.07	0.11 ± 0.01	0.09
Stomach*	146.52 ± 62.65	175.30 ± 83.78	636.95 ± 332.19	196.42 ± 90.98	0.54 ± 0.31	0.15 ± 0.06
Small intestine*	30.95 ± 25.54	35.89 ± 24.12	215.39 ± 45.06	52.37 ± 48.28	7.81 ± 4.25	0.71 ± 0.34
Large intestine*	51.70 ± 28.20	30.41 ± 3.31	63.28 ± 18.50	47.67 ± 14.41	29.20 ± 10.51*	5.32 ± 2.39

\*: Wall and contents; \*: significantly different from single dosing; \*: significantly different from 7 dosings.

Each value shows the mean and SD (n=3) and the mean (n=2).

ND: not detectable

当し、投与された放射能が体内に均一に分布した場合の1%に相当するので、21回投与後48時間の時点におけるTMFXおよびその代謝物の体内残存率は極めて僅かであることが明らかであった。以上のことから、本薬物を反復経口投与した時、特定の臓器・組織への蓄積・残留性は極めて小さく、蓄積傾向が認められた組織においても14回投与までに定常状態に達しているものと判断された。

反復投与期間中の各回投与後24時間毎の尿、糞中への放射能の排泄率は、各回投与量のそれぞれ22~24%、73~78%とほぼ一定の値を示すとともに、初回、7、14および21回投与後の尿中への排泄速度およ

び排泄率に反復投与による影響は全く認められなかった。また、最終投与後4日までに総投与量の98%以上が尿および糞中排泄された。以上の結果から、TMFXを反復経口投与しても尿、糞中への放射能の排泄パターン、排泄速度および排泄率が変化することなく、体内に残存することもないと判断された。

以上のことから、ラットに[<sup>14</sup>C]TMFXを反復経口投与しても、臓器・組織への蓄積・残留性は極めて少なく、また、本薬物の消化管からの吸収、代謝および排泄などの体内動態に及ぼす影響もほとんどないと結論された。

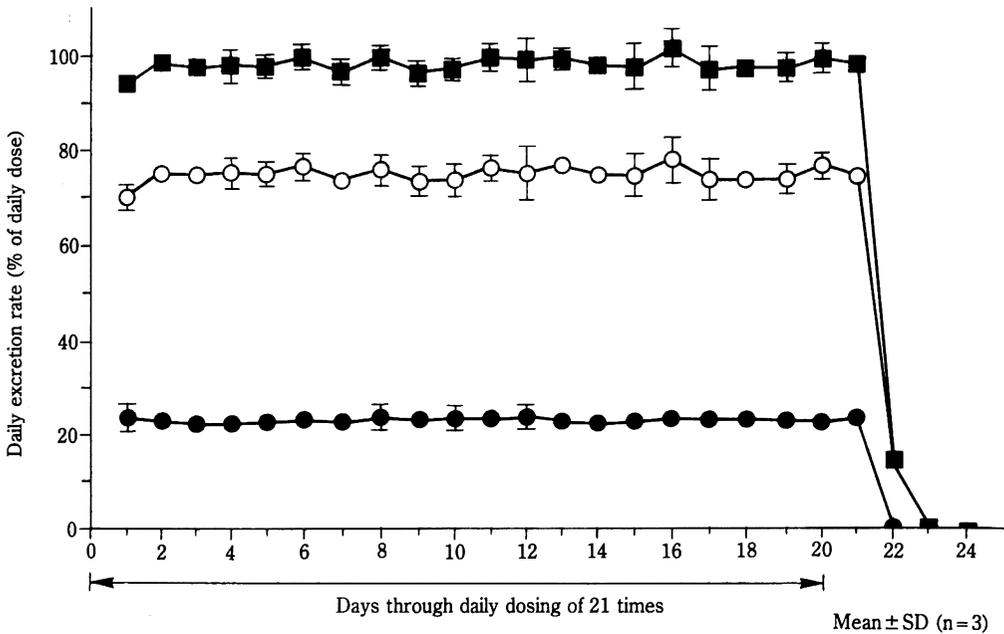


Fig. 4. Urinary (●), fecal (○) and their total (■) excretion of radioactivity during and after multiple oral administrations of [<sup>14</sup>C] temafloxacin for 21 days at a once-daily dose of 20 mg/kg to non-fasted male rats.

Table 4. Urinary excretion of radioactivity in non-fasted male rats after single or multiple oral administrations of [<sup>14</sup>C] temafloxacin for 1, 7, 14 and 21 days at a once-daily dose of 20 mg/kg

Number of dosing	% of the final dose			
	0~4 h	4~8 h	8~24 h	0~24 h
Single	17.7±2.8	3.4±0.3	2.5±0.1	23.6±2.7
7 Times	12.1±5.5	7.0±4.7	3.4±0.6	22.5±1.2
14 Times	14.0±2.3	6.0±2.3	2.3±0.3	22.4±0.3
21 Times	14.9±2.9	5.4±2.0	3.0±0.2	23.3±0.7

Each value shows the mean and SD (n=3).

## 文 献

- 1) Hardy D J, Swanson R N, Hensey D M, Ramer N R, Bower R R, Hanson C W, Chu D T W and Fernandes P B : Comparative antibacterial activities of temafloxacin hydrochloride (A-62254) and two reference fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 31 : 1768~1774, 1987
- 2) Granneman G R, Carpentier P, Morrison P J and Pernet A : Pharmacokinetics of temafloxacin in humans after single oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 35 : 436~441, 1991
- 3) 松下忠弘, 押田忠弘, 恩田時男, 内藤真智子, 山口東太郎 : Temafloxacinの*in vitro*抗菌作用。 *Chemotherapy* 41 (S-5) : 67~80, 1993
- 4) 福地 勲, 田中隆司, 川島一剛, 渋谷弓子, 工藤幸司, 松岡雄三, 石田柳一 : 新キノロン系抗菌剤temafloxacinの神経薬理学的研究—特に痙攣発現作用の有無について—。薬理と治療(投稿中)
- 5) 遠藤美香, 河野通弘, 山田泰弘, 大塚峯三, 高市雄之, 相原道明 : [<sup>14</sup>C]Temafloxacinのラットにおける吸収, 分布および排泄。 *Chemotherapy* 41 (S-5) : 140~154, 1993
- 6) 河野通弘, 児玉裕彦, 遠藤美香, 大塚峯三, 高市雄之 : [<sup>14</sup>C]Temafloxacinのラットにおける代謝物の単離, 同定および定量。 *Chemotherapy* 41 (S-5) : 164~176, 1993
- 7) 河野通弘, 児玉裕彦, 遠藤美香, 大塚峯三, 高市雄之, 矢野 茂, 佐久間由光, 武田勝男 : [<sup>14</sup>C]Temafloxacinのイヌにおける吸収, 代謝および排泄。 *Chemotherapy* 41 (S-5) : 177~187, 1993

## Absorption, distribution and excretion after multiple oral administrations of [<sup>14</sup>C]temafloxacin in rats

Michiaki Aihara and Akiyo Shigematsu

Institute of Whole Body Metabolism

340-2 Nauchi, Shiroy, Inba, Chiba 270-14, Japan

Minezo Otsuka and Osasi Takaiti

Research Laboratory of Drug Metabolism

The absorption, distribution and excretion of temafloxacin (TMFX) were studied in rats after multiple oral administrations of [<sup>14</sup>C]TMFX at a once-daily dose of 20 mg/kg for 21 days.

1) The blood levels of radioactivity reached a maximum concentration at 1 h, corresponding to the range of 1.4~1.8  $\mu\text{g equiv./ml}$  (F value = 7~9), and a low concentration at 8 h, corresponding to the range of 0.2~0.3  $\mu\text{g equiv./ml}$  (F value = 1.0~1.4), after each oral administration. The high and low radioactivity concentrations, respectively, were kept at a steady state level from the 1st to the 21st administration.

2) After 1, 7, 14 and 21 dosings, the radioactivity concentrations in blood declined exponentially with a half-life of 3 h and the areas under the curve were within the range of 5~6  $\mu\text{g equiv.}\cdot\text{h/ml}$ . There were no changes in pharmacokinetic parameters with multiple administrations.

3) One hour after the 21st administration, the radioactivity concentrations in the kidney and liver, but not the gastrointestinal tract, were about 9  $\mu\text{g equiv./g}$  (F value = 45). The radioactivity concentrations in the brain, eye and bone were low being about 0.2~0.6  $\mu\text{g equiv./g}$  (F value = 1.0~3.0). The radioactivity concentrations in other tissues were similar to or slightly higher than that in blood (1.6  $\mu\text{g equiv./ml}$ ). At 48 h after the 21st dosing, the concentrations in most tissues were below 0.2  $\mu\text{g equiv./g}$ , which suggests relatively rapid excretion of the radioactive components from rats. There was no noteworthy change in the radioactivity distribution in organs between the single and the 21 administrations.

4) The daily excretion rates of radioactive components in urine and feces were in the range of 22~24% and 73~78%, respectively, through the 21 dosings. The cumulative excretion rates per total of doses in urine and feces were 23% and 76%, respectively, within 96 h after the final dosing. The remains of radioactivity in the body at 96 h after the final dosing were 0.04% of the total doses.

From these results, it is considered that there was little or no accumulation of drug-related radioactivity in the body and almost no change in the excretion balance of urine and feces during and after multiple dosing with [<sup>14</sup>C]TMFX.