

[¹⁴C]Terafloxacinのラットにおける胎盤通過性ならびに乳汁中移行性

遠藤美香・河野通弘・山田泰弘・大塚峯三・高市雄之
田辺製薬株式会社薬物代謝研究所*

妊娠13, 19日および分娩後7, 13日のラットに, [¹⁴C]temafloxacin(TMFX)を20mg/kg経口投与した時の胎児移行性および乳汁中移行性について, 全身オートラジオグラフィーおよび臓器・組織内放射能濃度を定量することにより検討した。

1. 妊娠13および19日のラットに[¹⁴C]TMFXを経口投与した時, 胎児における放射能濃度はいずれの妊娠時期においても母体血中濃度と同程度であった。また, 胎児1匹当たりへの放射能移行量は, 観察時点を通して母獣への投与量の0.01%(妊娠13日)および0.18%(妊娠19日)以下であった。胎児の各組織において放射能の残留性は認められず, 投与後24時間では胎児内の放射能はほぼバックグラウンド程度まで消失した。

2. 分娩後7日の授乳ラットに[¹⁴C]TMFXを経口投与した時の乳汁中放射能濃度は, 全時点を通して血中濃度より2~4倍高い推移を示したが, 乳汁中からの放射能の消失速度は血中からのそれとほぼ一致していた。乳汁中放射能はほとんどが未変化体によるものであった。

3. 分娩後13日の母獣に経口投与した時, [¹⁴C]TMFXあるいはその代謝物の乳汁を介しての乳児一匹当たりへの移行量は, 全観察時点を通して, 母獣への投与量の0.08%以下であった。

4. これらの結果は妊娠および授乳ラットを用いて行った全身オートラジオグラフィーにおける所見と大略一致するものであった。

Key words : temafloxacin, 胎盤通過性, 乳汁中移行性, 全身オートラジオグラフィー, ラット

Terafloxacin, (±)-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社で合成されたニューキノロン系の新規経口抗菌剤であり, グラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有する¹⁻³⁾。本薬物のラットおよびイヌにおける吸収, 分布, 代謝およびpharmacokineticsについてはすでに報告した⁴⁻⁷⁾。

今回, [¹⁴C]TMFXをラットに経口投与した時の本薬物あるいはその放射性代謝物の胎盤通過性および乳汁中移行性について, 全身オートラジオグラフィーおよび臓器・組織内放射能濃度を測定することにより検討した。

I. 実験材料および方法

1. 供試化合物

実験にはAbbott社で合成された[¹⁴C]TMFX(Lot No.33737-42)および非標識のTMFX(Lot No. AJM-120)を使用した。その化学構造式および標識位置をFig. 1

に示す。標識化合物の比放射能は2.24MBq/mg, 薄層クロマトグラフィー(Kieselgel 60F₂₅₄, precoated, E. Merck; n-propanol: 28%NH₄OH=7:3およびi-propanol: 10% NH₄OH=3:2, v/v)における放射化学的純度は98%以上であった。その他の試薬は全て市販の試薬特級を使用した。

2. 実験動物

Slc:SD系の妊娠13および19日の雌性ラット(225~340g), 分娩後7および13日の雌性ラット(265~325g)およびその乳児(19~28g)を使用した。これらの動物はいずれも日本エスエルシーより購入した。妊娠ラットは薬物投与前一晩絶食とした。全身オートラジオグラフィーおよび臓器・組織内放射能濃度の定量に使用した授乳ラットは, 投与前3時間絶食し, その間乳児は母獣から分離させた。母獣に薬物を投与後, ただちに乳児を母獣と同居させた。いずれの場合も給餌は薬物投与6時間後から再開し, 飲水は自由摂取とした。乳汁中薬物濃度の検討は非絶食下で行い, 乳児を常に

母獣と同居させた。

3. 投与液の調製および投与方法

$[^{14}\text{C}]$ TMFXに非放射性的TMFXを加えたのち精製水に溶解させ、20mg/1.67~6.39MBq/5mlの投与液に調製した。その20mg/kgを、ゾンデを用いて胃内に強制経口投与した。

4. 全身オートラジオグラフィ(ARG)

$[^{14}\text{C}]$ TMFXを妊娠ラットあるいは授乳ラットに経口投与後、所定の時点でこれらの動物およびその乳児をエーテル麻酔下にドライアイス-アセトン混液(-70°C)に浸漬し、凍結させた。凍結ラットを3%のカルボキシメチルセルロースで包埋後、ミクロトームステージに固定し、オートクライオトーム(NA-200F, 中川製作所)を用いて厚さ50 μm の全身薄切切片を採取した。得られた切片を凍結乾燥後、X線フィルム(DEF-5, Kodak)と密着させ、4°Cで6週間露出した。ついで、Kodak GBX現像液および定着液を用いてフィルムの現像、定着を行った。

5. 測定試料の調製および放射能の測定

ラットに $[^{14}\text{C}]$ TMFXを経口投与後、所定の時間にエーテル麻酔下に腹大動脈より採血し、致死させた。ついで、臓器、組織、体液および胎児を摘出し、その湿重量を秤量した。血液はヘパリン処理した注射筒を用いて採血し、遠心分離後、ただちに血漿を血球成分から分離した。また、分娩後7日の授乳ラットに $[^{14}\text{C}]$ TMFXを経口投与後、所定の時間でエーテル麻酔下に乳房をマッサージすることにより乳汁を採取するとともに頸静脈より血液を採取した。

各生体試料中の放射能を測定するため、試料の全部

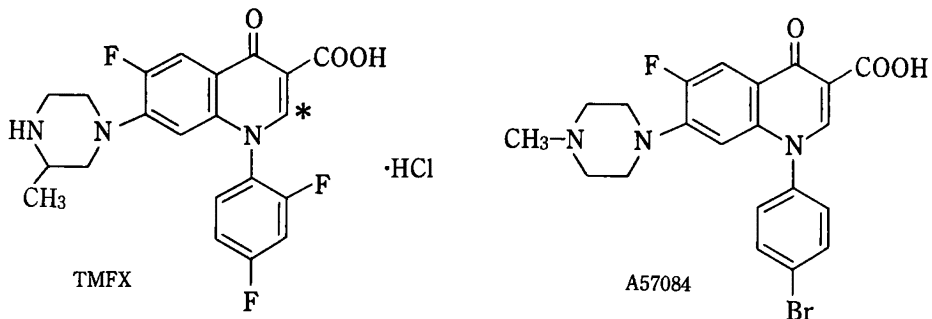
あるいはその一部を1~2mlの組織溶解剤(Soluene 350, Packard)とi-propanolとの混液(1:1, v/v)に加温溶解させ、必要に応じて30%過酸化水素水を添加することにより脱色した。これにHionic fluor (Packard) 10mlを添加後、液体シンチレーションカウンター(TRI-CARB, 2200CA, Packard)を用いて放射能を測定した。

また、投与1および3時間後における乳汁については、乳汁中の未変化体の濃度をHPLCにより定量した。

6. HPLC法による未変化体濃度の測定

乳汁をリン酸緩衝液で約5倍希釈したのち、その0.5mlに内部標準物質(A57084, Fig. 1)を添加し、冷却遠心(10,000rpm, 10min)により不溶物を除去した。上清を固相抽出カラム(Bond Elut C18, Analytichem International)に吸着させ、蒸留水で充分洗浄したのち、0.1Nトリフルオロ酢酸-メタノール溶液にて溶出した。溶出液を減圧下に遠心濃縮して得た残渣にHPLC用移動相を加え溶解し、メンブレンフィルター(Filter type HV, 0.45 μm , 日本ミリポア工業)でろ過後HPLCに25 μl 注入した。検量線用サンプルは、投与液をリン酸緩衝液で希釈し、その一定量について同様の処理を行った。

HPLCの測定条件を以下に示す。装置として島津液体クロマトグラフLC-6A型を用いた。カラムはTSK gel ODS-80TM(4.6mm Φ ×150mm, 東ソー)を使用した。移動相として、アセトニトリル:緩衝液(0.08Mリン酸, 0.02Mリン酸一ナトリウム, 0.4% 1-ラウリル硫酸ナトリウム, 0.01Mアセトヒドロキサム酸を含む)の混液(45:55, v/v)を用い、流速1.0ml/minで溶出



*: ^{14}C labeled position.

Fig. 1. Chemical structure of $[^{14}\text{C}]$ temafloxacin (TMFX) and of the A57084 used as the internal standard for HPLC.

させた。検出器として島津分光蛍光計RF-535を用い、励起波長280nm、蛍光波長460nmで測定した。

7. データの表示法と薬物動学的パラメータの算出法

各臓器・組織中の放射能濃度は、その湿重量と投与液の比放射能からTMFX当量($\mu\text{g equiv./g or ml}$)に換算した。血漿あるいは血液中最高放射能濃度(C_{max})およびその到達時間(T_{max})は実測値を用いた。放射能濃度-時間曲線下面積(AUC)は台形法により、消失半減期($t_{1/2}$)は最小二乗法により求めた。検出限界(ND)は、卵巣を除く臓器・組織内放射能濃度で $0.05 \mu\text{g equiv./g}$ 、卵巣で $0.14 \mu\text{g equiv./g}$ 、乳汁中放射能濃度で $0.23 \mu\text{g equiv./g}$ 、同実験における血液中放射能濃度で $0.02 \mu\text{g equiv./g}$ 以下とした。3例中2例がNDの時はNDとし、3例中1例がNDの時は2例の平均値のみを記載した。

II. 実験結果

1. 胎盤通過性

1) 妊娠ラットにおける全身オートラジオグラム(ARGM)

妊娠13および19日のラットに $[^{14}\text{C}]$ TMFXを経口投与した時の全身ARGMをFig. 2および3に示す。

妊娠19日のラットに経口投与後30分で全身的な放射能濃度はほぼ最高となり、中枢神経系を除くほとん

どの臓器・組織に放射能の移行が認められた。特に高い放射能が消化管内容、腎臓、肝臓、脾臓および唾液腺に認められ、また、皮膚、心筋および骨格筋においても高い放射能が観察された。肺および血液への放射能の移行は中程度であり、また、眼球への放射能の分布は、中枢神経系と同様ほとんど認められなかった。投与後24時間では消化管内容、脾臓および軟骨と思われる部位に低い放射能が観察された以外は、ほぼバクテリウム程度まで消失した。

妊娠13日のラットの各組織における放射能の分布パターンは、乳腺を除き、妊娠19日と類似していた。乳腺への分布は妊娠13日のラットにおいては非妊娠雌性ラット⁹⁾と差は認められず、血中濃度と同程度であったが、妊娠19日のラットにおいては、血中濃度よりやや高い放射能の移行が認められた。

子宮(胎膜を含む)へは、いずれの妊娠時期においても、投与後初期の時点から比較的高い放射能の分布が認められたが、時間の経過とともに消失した。

胎児内における放射能の分布およびその推移に着目すると、妊娠13日のラットにおいては投与後1および3時間とも、ほぼ母体血中濃度と同程度であった。妊娠19日のラットにおいては、母体に投与後30分では軟骨と思われる部位にやや高めの放射能が認められたが、中枢神経系を除く他の臓器・組織への分布に局在

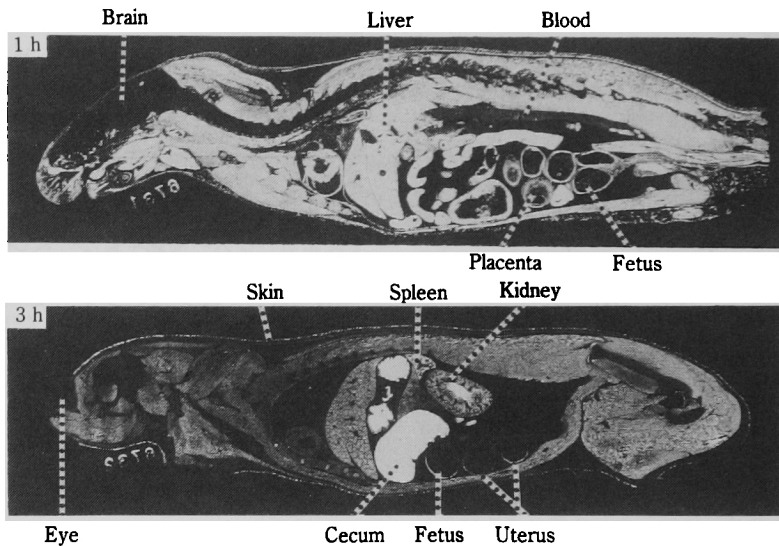


Fig. 2. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after oral administration of $[^{14}\text{C}]$ temafloxacin at a dose of 20 mg/kg to female rats on the 13th day of pregnancy.

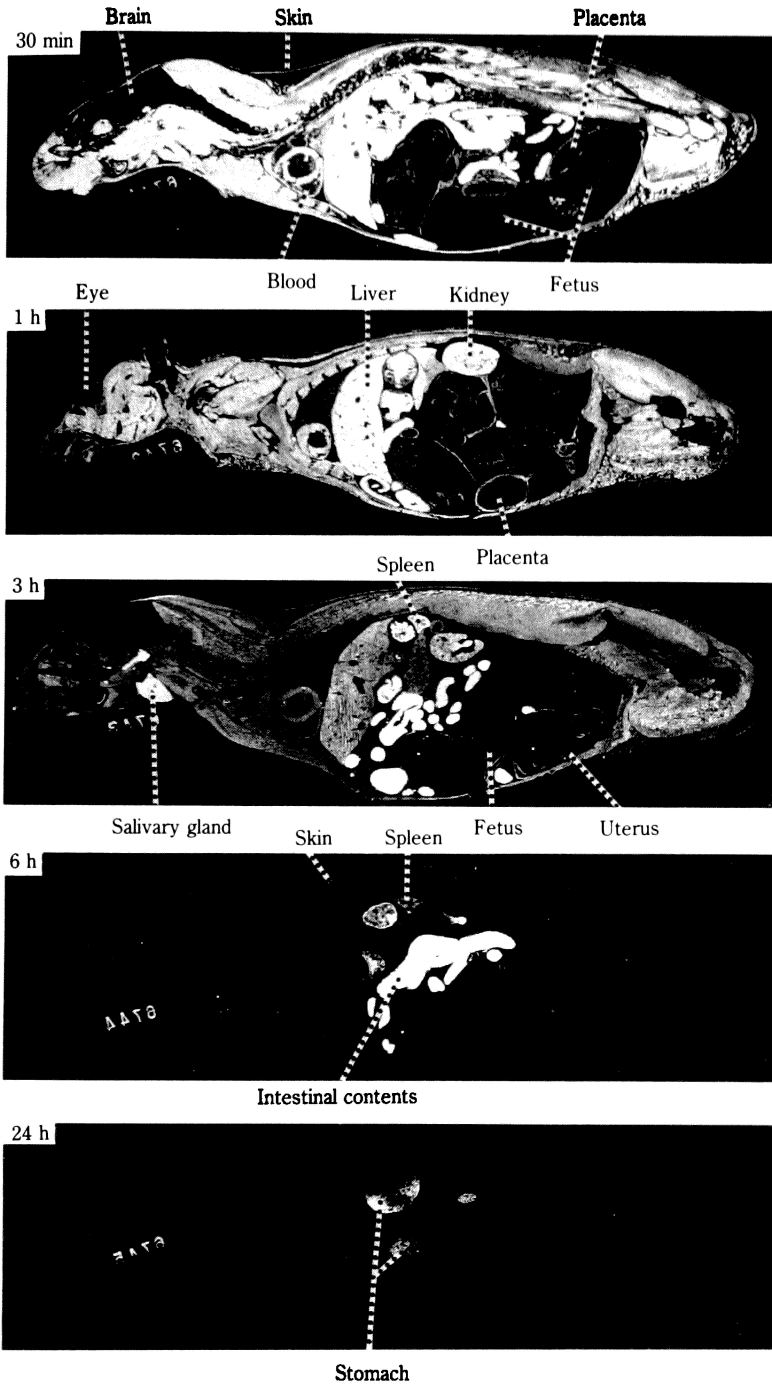


Fig. 3. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after oral administration of [¹⁴C] temafloxacin at a dose of 20 mg/kg to female rats on the 19th day of pregnancy.

性は認められず、その濃度は母体血中濃度と同程度かやや高めであった。この時点では放射能の中樞神経系への移行はほとんど認められなかった。投与後1時間においても軟骨部位にやや高めの放射能の分布が認められ、また、脳へも放射能の移行が認められた。全身的な放射能濃度は母体血中濃度よりやや高かった。その後、胎児内放射能は徐々に消失し、投与後24時間では、胎児内の放射能は軟骨部位および腸管内容にわずかに認められるのみであった。

2) 臓器・組織内放射能濃度

妊娠13日のラットに ^{14}C]TMFXを経口投与した時の母体の臓器・組織内および胎児における放射能濃度をTable 1に示す。投与後1時間の時点で最も高い放射能が母体の肝臓、腎臓および脾臓に認められ、ついで肺、骨格筋の順に高かった。胎盤、子宮および卵巣への放射能の移行は血漿中濃度よりやや高かった。羊水および脳への移行は血漿中濃度のそれぞれ約1/3および1/20であった。母体における放射能の分布パターンは雄性ラット⁴⁾と類似したものであった。投与後24時間の時点では、大部分の臓器・組織における放射能濃度はほぼ検出限界付近まで低下したが、母体の脾臓からの放射能の消失は、他の臓器・組織に比べてやや遅かった。

胎児への放射能の移行は投与後1時間の時点では母

体血漿中濃度よりやや低く、また、この時点における胎児1匹当りへの移行量は、母体への投与量の0.01%であった。投与後24時間では胎児内放射能濃度は検出限界以下となった。

妊娠19日のラットに ^{14}C]TMFXを経口投与した時の臓器・組織内放射能濃度をTable 2に、主な組織における濃度推移をFig. 4に示す。乳腺を除き臓器・組織内放射能の分布パターンは妊娠13日のラットとほぼ同様であった。乳腺における放射能濃度は、投与後1時間で妊娠13日のラットのその約2倍と、乳腺への放射能の移行率が妊娠時期に従い上昇することが示された。臓器・組織からの放射能の消失は脾臓を除き比較的速やかで、投与後24時間では検出限界付近まで消失した。脾臓からの放射能の消失は妊娠13日のラットの場合と同様、他の臓器・組織と比較して遅延する傾向を示し、妊娠19日の母体血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ が2.8時間であるのに対し、脾臓におけるそれは5.9時間であった。

胎児への放射能の移行は観察時点を通して母体血漿中濃度とほぼ同程度であった。観察した時点の中では、最も高い放射能が投与後1時間に認められ、この時点における胎児1匹当りへの放射能の移行量は、母体への投与量の0.18%であった。観察した胎児の組織の中では、肝臓に全胎児における放射能濃度よりやや高い

Table 1. Tissue distribution of radioactivity after oral administration of ^{14}C] temafloxacin at a dose of 20 mg/kg to rats on the 13th day of pregnancy

Tissue	Concentration ($\mu\text{g equiv./g or ml}$)	
	1 h	24 h
Maternal tissue		
Blood	5.43 \pm 0.94	ND
Plasma	4.84 \pm 0.80	ND
Brain	0.25 \pm 0.04	ND
Liver	24.42 \pm 4.62	0.06
Kidney	21.18 \pm 2.37	ND
Lung	10.17 \pm 1.03	ND
Spleen	16.52 \pm 0.94	0.90 \pm 0.35
Skeletal muscle	7.12 \pm 0.70	ND
Uterus	7.38 \pm 1.36	ND
Ovary	5.27 \pm 0.24	ND
Mammary gland	3.61 \pm 0.32	ND
Placenta	6.63 \pm 0.72	ND
Amniotic fluid	1.60 \pm 0.13	ND
Fetal tissue		
Whole fetus	3.87 \pm 0.25 (0.01 \pm 0.00)	ND (ND)

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

ND: not detectable; (): % of dose/fetus.

放射能の移行が認められた。また、胎児の脳へは母体脳より明らかに高い放射能の移行が認められた。胎児からの放射能の消失は比較的速やかで、投与後24時間では、検出限界付近まで消失した。

2. 乳汁中移行性

1) 血液および乳汁中放射能濃度の推移

分娩後7日の授乳ラットに[¹⁴C]TMFXを経口投与した時の血液および乳汁中放射能濃度推移と薬物力学的パラメータをFig. 5およびTable 3に示す。血漿中濃度は投与後0.9時間にピークとなったが、乳汁中放射能は投与後1.8時間にピークに達した。各時点における乳汁/血中放射能濃度比は2.3~4.3と、乳汁中放射能濃度が全時点において血中濃度より高かった。ピーク時点以降の放射能の血液および乳汁中からの消失半減期は両者とも約3.7時間であった。

また、乳汁中の未変化体濃度をHPLC法により測定したところ、Table 4に示されるように、投与後1時間においては3.1μg equiv./g、投与後3時間においては1.7μg equiv./gであった。放射能濃度と未変化体濃度の間に有意な差は認められず、乳汁中放射能の大部分は未変化のTMFXによるものと考えられた。

2) 授乳ラットおよびその乳児における全身ARGM

分娩後13日の授乳ラットに[¹⁴C]TMFXを経口投与し、直ちにその乳児に哺乳させた時の授乳ラットおよびその乳児のARGMをFig. 6に示す。

授乳ラットにおいては一晩の絶食では乳汁の分泌量が有意に減少するため、本実験では薬物投与前3時間のみ絶食を行った。本薬物のラットにおける消化管からの吸収は食餌の影響を受け、非絶食下のラットで吸収率の低下が明らかにされている⁴⁾。このため、母体における全身的な放射能濃度は絶食下に投与している前述の妊娠ラット、雄性ラット⁴⁾および非妊娠雌性ラット⁴⁾のARGMと比較して全時点において有意に低かった。しかしながら、授乳ラットにおける放射能の分布パターンおよび消失推移は、乳腺を除き雄性ラット⁴⁾および非妊娠雌性ラット⁴⁾のそれと大きく変わることはなかった。乳腺における放射能濃度は非妊娠雌性ラットおよび前述の妊娠ラットと比較して高かった。しかしながら、投与後24時間においては、乳腺における放射能は他の臓器同様、バックグランド程度まで消失した。

母獣に[¹⁴C]TMFXを投与後1および3時間哺乳させた乳児においては、乳児の胃内乳塊にのみ放射能が認められた。6時間哺乳させた乳児においては、胃内乳

Table 2. Tissue distribution of radioactivity after oral administration of [¹⁴C] temafloxacin at a dose of 20 mg/kg to rats on the 19th day of pregnancy

Tissue	Concentration (μg equiv./g or ml)		
	1 h	6 h	24 h
Maternal tissue			
Blood	6.51 ± 0.37	1.16 ± 0.15	ND
Plasma	6.01 ± 0.18	1.07 ± 0.19	ND
Brain	0.31 ± 0.03	0.12 ± 0.01	ND
Liver	25.15 ± 1.77	4.57 ± 0.53	0.09 ± 0.02
Kidney	25.86 ± 3.17	5.22 ± 0.73	0.10 ± 0.02
Lung	13.37 ± 0.58	2.60 ± 0.26	ND
Spleen	24.93 ± 1.04	8.48 ± 1.29	1.43 ± 0.24
Skeletal muscle	11.28 ± 1.06	2.87 ± 0.32	ND
Uterus	7.53 ± 0.96	1.57 ± 0.24	0.12
Ovary	6.90 ± 0.68	1.39 ± 0.02	ND
Mammary gland	7.31 ± 1.33	1.32 ± 0.01	ND
Placenta	8.61 ± 0.11	1.69 ± 0.08	ND
Amniotic fluid	1.03 ± 0.07	1.21 ± 0.15	0.10 ± 0.02
Fetal tissue			
Whole fetus	5.95 ± 0.35 (0.18 ± 0.01)	1.16 ± 0.12 (0.04 ± 0.01)	ND (ND)
Brain	3.87 ± 0.22	0.74 ± 0.02	ND
Liver	9.77 ± 0.47	1.99 ± 0.17	ND
Muscle	6.01 ± 0.34	1.12 ± 0.10	ND

Each value represents the mean and SD (n=3) or the mean (n=2).
 ND: not detectable; (): % of dose/fetus.

塊のほかに膀胱内尿および消化管内容に放射能の分布がみられ、また、全身への放射能の移行がわずかながら観察された。24時間哺乳させた乳児では、全身的な放射能の分布はバックグラウンド程度まで消失し、膀胱内尿および消化管内容に低い放射能が観察されるのみとなった。

3) 授乳ラットおよびその乳児における臓器・組織内放射能濃度

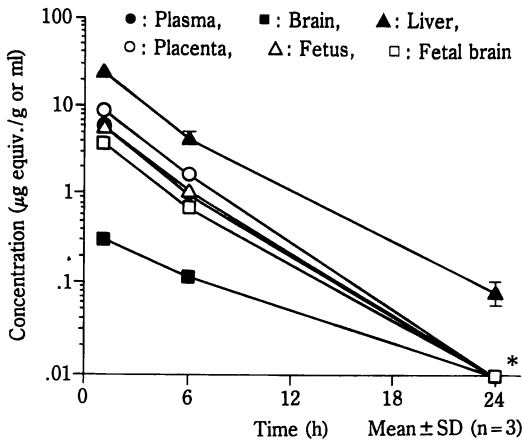


Fig. 4. Time course of tissue levels of radioactivity after oral administration of $[^{14}\text{C}]$ temafloxacin at a dose of 20 mg/kg to rats on the 19th day of pregnancy.

*: below the detection limit

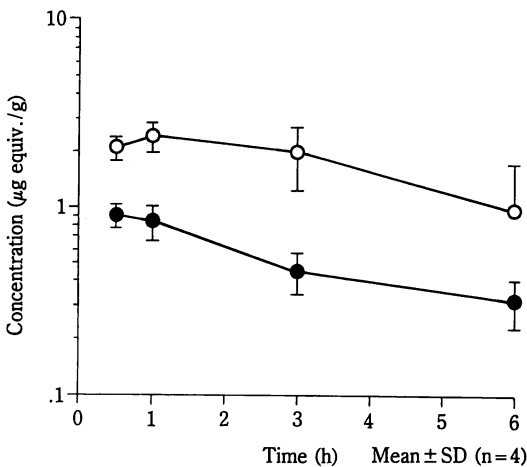


Fig. 5. Time course of blood (●) and milk (○) levels of radioactivity after oral administration of $[^{14}\text{C}]$ temafloxacin at a dose of 20 mg/kg to maternal rats on the 7th day after delivery.

分娩後13日のラットに $[^{14}\text{C}]$ TMFXを経口投与した時の母体およびその乳児の臓器・組織内放射能濃度をTable 5に、主な組織における放射能濃度の推移をFig. 7に示す。全身ARGMの結果と同様、食餌の影響により母体の臓器・組織内放射能濃度は、一晚絶食後投与した雄性ラット⁴⁾や前述の妊娠ラットのそれと比較して、全時点において有意に低い値となった。母獣における放射能の分布パターンは雄性ラット⁴⁾および妊娠ラットとほぼ同様であったが、対血漿中濃度比で見た乳腺への移行は妊娠ラットと比較してさらに高くなる傾向が認められた。母獣からの放射能の消失は比較的速度やかで、投与後24時間の時点では、脾臓を除くほとんどの臓器・組織内放射能濃度はほぼ検出限界付近まで低下した。脾臓における放射能の消失はやや遅延する傾向を示したが(血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ が3.1時間に対し4.4時間)、妊娠ラットの場合よりその傾向は小さかった。

乳児においては、胃内乳塊中の放射能濃度が最も高い値を示し、本薬物が乳汁を介して乳児の胃内に移行

Table 3. Pharmacokinetic parameters of radioactivity in blood and milk after oral administration of $[^{14}\text{C}]$ temafloxacin at a dose of 20 mg/kg to lactating rats on the 7th day after delivery

Parameter	Blood	Milk
T_{\max} (h)	0.90 ± 0.22	1.80 ± 1.10
C_{\max} (µg equiv./g)	0.93 ± 0.13	2.51 ± 0.41
$t_{1/2}$ (h)	3.68 ± 1.03	3.67 ± 2.66
AUC (0-6 h)*	3.16 ± 0.38	10.51 ± 3.04

Each value represents the mean and SD (n=5).

*: µg equiv.·h/g

Table 4. Concentrations of radioactivity and unchanged temafloxacin (TMFX) in milk after oral administration of $[^{14}\text{C}]$ TMFX at a dose of 20 mg/kg to lactating rats on the 7th day after delivery

Time	Concentration (µg equiv./g)	
	radioactivity	unchanged TMFX
1 h	3.02 ± 0.30 (100)	3.14 ± 0.39 (104)
3 h	1.52 (100)	1.67 (109)

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

(): % relative to the radioactivity levels.

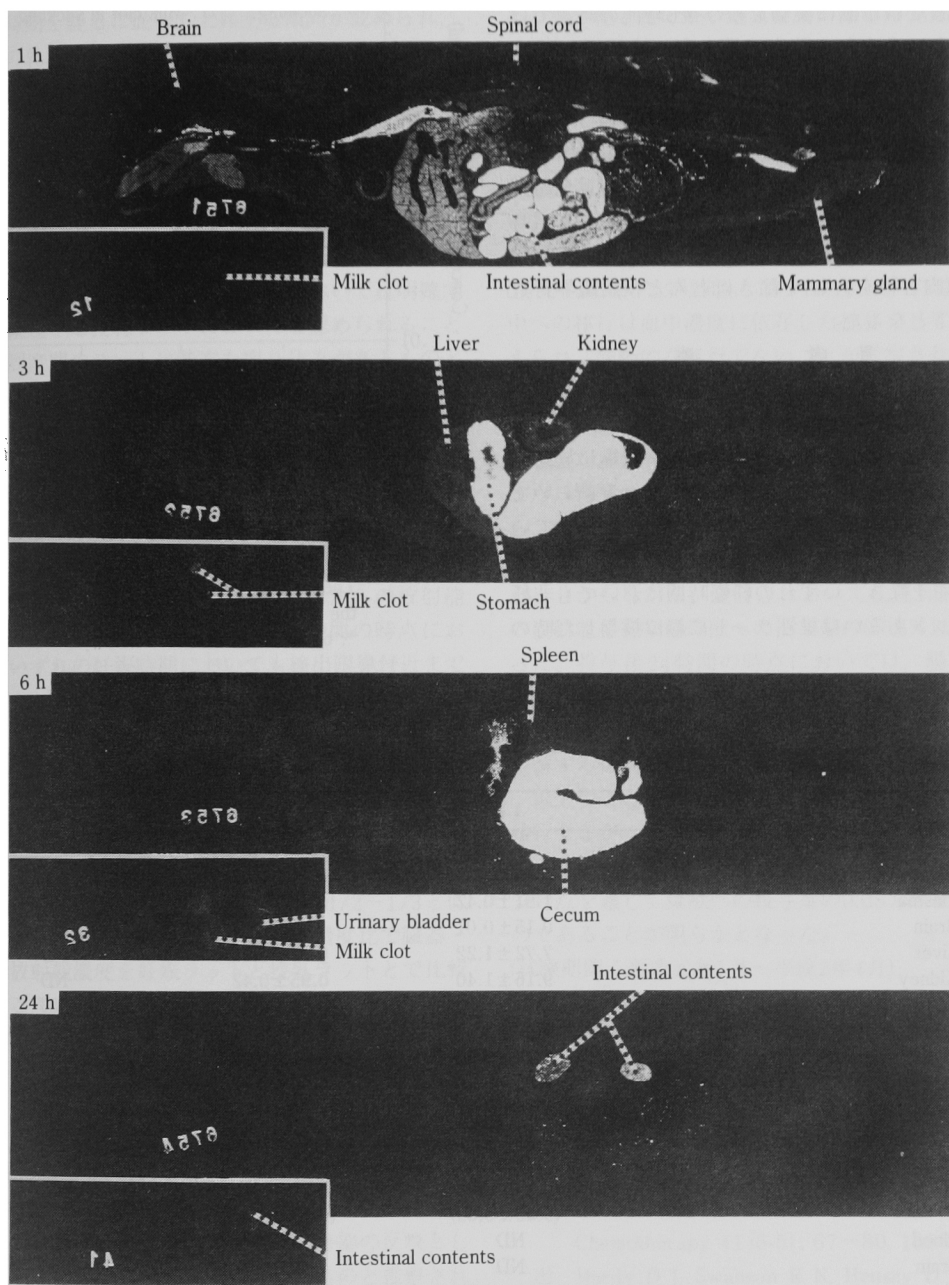


Fig. 6. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in maternal rats and their sucklings on the 13th day after delivery.

The dams were orally dosed with [^{14}C] temafloxacin, 20 mg/kg, and then allowed to nurse their own sucklings for 1 to 24 h.

することが明らかとなった。乳児における臓器・組織内放射能濃度は母獣に薬物を投与後6時間の時点でほぼ最高となった。この時点で最も高い放射能が腸(内容物を含む)に認められ、ついで、腎臓および肝臓における放射能濃度が高かった。この時点における乳児1匹当たりへの放射能移行量は、母獣への投与量の0.08%であった。乳児の脳への放射能の移行は全時点を通して検出限界以下であった。母獣に投与後24時間の時点においては乳児の組織内放射能濃度は、胃内乳塊、腸(内容物を含む)を除きほとんど検出限界付近かそれ以下となった。

Ⅲ. 考 察

器官形成期(妊娠13日)および妊娠後期(妊娠19日)のラットに $[^{14}\text{C}]$ TMFX(20mg/kg)を経口投与した時、中枢神経系を除くほとんどの母体の臓器・組織に放射能の分布が認められた。このことは妊娠ラットにおいても本薬物の組織移行性は良好であることを示している。妊娠ラットにおける放射能の分布パターンは、乳腺への分布を除き、いずれの妊娠時期においても非妊娠雌性ラットあるいは雄性ラットに経口投与した時の

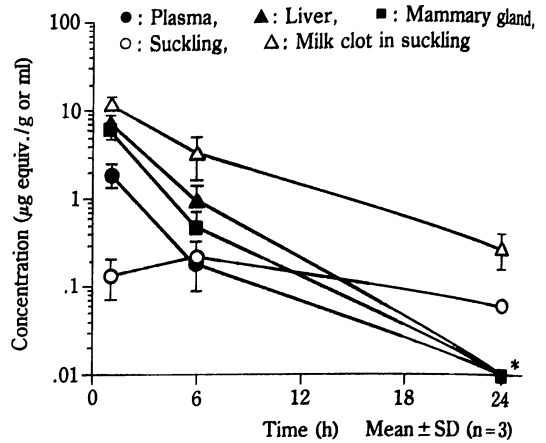


Fig. 7. Time course of tissue levels of radioactivity in maternal rats and their sucklings after oral administration of $[^{14}\text{C}]$ temafloxacin at a dose of 20 mg/kg to maternal rats on the 13th day after delivery.

The sucklings were nursed for 1 to 24 h by the maternal rats.

*: below the detection limit

Table 5. Tissue distribution of radioactivity after oral administration of $[^{14}\text{C}]$ temafloxacin at a dose of 20 mg/kg to maternal rats on the 13th day after delivery

Tissue	Concentration ($\mu\text{g equiv./g or ml}$)		
	1 h	6 h	24 h
Maternal tissue			
Blood	2.23 \pm 0.38	0.21 \pm 0.11	ND
Plasma	1.91 \pm 0.42	0.18 \pm 0.09	ND
Brain	0.15 \pm 0.01	ND	ND
Liver	7.72 \pm 1.22	0.99 \pm 0.46	ND
Kidney	9.16 \pm 1.40	0.95 \pm 0.42	ND
Lung	4.70 \pm 1.30	0.44 \pm 0.23	ND
Spleen	9.37 \pm 2.84	1.64 \pm 0.32	0.18 \pm 0.06
Skeletal muscle	4.68 \pm 0.96	0.41 \pm 0.18	ND
Uterus	4.32 \pm 0.95	0.59 \pm 0.22	ND
Ovary	3.14 \pm 0.92	0.41	ND
Mammary gland	6.17 \pm 1.14	0.48 \pm 0.23	ND
Neonatal tissue			
Whole suckling	0.14 \pm 0.06 (0.05 \pm 0.03)	0.21 \pm 0.11 (0.08 \pm 0.04)	0.06 (0.03)
Blood	ND	ND	ND
Brain	ND	ND	ND
Liver	0.12 \pm 0.03	0.16	ND
Kidney	ND	0.19	ND
Skeletal muscle	ND	ND	ND
Intestine	0.23 \pm 0.08	0.41 \pm 0.21	0.48 \pm 0.17
Milk clot	12.01 \pm 1.86	3.34 \pm 1.72	0.29 \pm 0.12

The maternal rats given $[^{14}\text{C}]$ temafloxacin orally were allowed to nurse their own sucklings for 1 to 24 h.

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

ND: not detectable; (): % of dose/suckling.

結果⁴⁾と大きく変わることはなかった。乳腺への移行は妊娠時期を経るに従って上昇する傾向が認められ、本薬物の乳汁中移行性との関連性が示唆された。母体からの放射能の消失は比較的速やかで、投与後24時間の時点においては脾臓を除く臓器・組織内放射能濃度はほぼ検出限界付近まで低下した。脾臓からの放射能の消失は他の臓器・組織のそれと比較して緩慢であり、投与後24時間の時点でも放射能の分布が認められた。脾臓における放射能の消失が遅延する傾向は、雄性ラットおよび非妊娠雌性ラットにおいては明確でなく、後述する授乳ラットにおいても認められることから、周産期のラットに特有な取り込みがあるものと考えられる。なお、この脾臓からの消失の遅延は、構造類似のオフロキサシン(OFLX)^{8,9)}やロメフロキサシン(LFLX)¹⁰⁾においても認められている。

胎児への放射能の移行は、いずれの妊娠時期においても母体血漿中濃度と同程度であり、胎児1匹当たりへの移行量は全時点を通じて妊娠13日で0.01%、妊娠19日で0.18%以下であった。胎児内からの放射能の消失は比較的速やかで、投与後24時間の時点においてはいずれの妊娠時期においても検出限界付近まで低下した。

前述したように、本薬物の消化管からの吸収は食餌の摂取の影響を受け、吸収率が低下することが知られている⁴⁾。このため、非絶食下に分娩後13日のラットに[¹⁴C]TMFXを経口投与した時の母体の各臓器・組織における投与1時間後の放射能濃度は、一晚絶食した妊娠13および19日のラットのその1/2~1/3と低かった。しかしながら、対血漿中放射能濃度比で臓器・組織内放射能濃度を妊娠ラットと授乳ラットとで比較したところ、乳腺以外のほとんどの組織において、妊娠ラットと授乳ラットとの間に差は認められなかったことから、妊娠と授乳の間では本薬物の体内分布に大きな差は生じないものと判断された。

乳腺の放射能濃度は、対血漿中放射能濃度比で投与後1時間の時点において妊娠13日のラットの4.3倍、妊娠19日のラットの2.6倍と高くなったことから、授乳期においては、本薬物の乳汁中への分泌の反映として、乳腺中の放射能濃度が高くなったものと推察された。事実、分娩後7日の授乳ラットに[¹⁴C]TMFXを経口投与したところ、乳汁中放射能濃度は観察したいずれの時点においても血中放射能濃度の2~4倍の高い濃度を示し、本薬物の乳汁中への分泌のあることが確認された。類似化合物のOFLX⁹⁾においても、乳汁/全血液中放射能濃度比が投与後1~48時間で1.7~6.5であることが報告されている。同様な傾向が類縁化合

物のLFLX¹⁰⁾にも認められることから、TMFXを含むこの種の化合物でかつ適当な脂溶性を持つものは比較的容易に乳汁中に移行するものと推察される。また、投与後1および3時間における乳汁中未変化体濃度を測定したところ、放射能濃度との間に有意差が認められなかったことから、乳汁中に移行した放射性物質の大部分は未変化体であることが明らかとなった。

乳汁中からの放射能の消失は比較的速やかで、その消失速度は血中からの消失速度とほぼ同程度であった(消失半減期:3.7時間)。このことから、TMFXの乳汁中への移行は血中濃度に依存した推移をしていると考えられ、能動的な移行でないことが推察された。

薬物を投与した母獣に授乳させた乳児の臓器・組織内放射能濃度は母獣に薬物を投与後6時間ではほぼ最高となった。最も高い放射能が胃内乳塊中に認められ、また、腎臓および肝臓にも放射能が観察されたことから、乳汁を介して乳児の胃内に移行した後その一部は吸収され、乳児の体内に移行したことが明らかとなった。しかしながら、全時点において乳児1匹当たりへの放射能移行率は母獣への投与量の0.08%以下と低かった。投与後24時間の時点においては、腸内および胃内乳塊中に放射能の分布が認められた以外は検出限界付近かそれ以下まで消失し、乳児の体内に放射能が残留する傾向は認められなかった。

以上のことから、TMFXは未変化体として乳汁中に移行するが、血中濃度に依存した受動的な移行であること、また、本薬物の乳汁を介しての乳児への移行は全時点を通じて母獣への投与量の0.08%以下と低いものであることが明らかとなった。

(試験期間:平成元年1月~平成2年4月)

文 献

- 1) 五島瑳智子, 佐久間由光, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 temafloxacin の *in vitro*, *in vivo* の抗菌作用. *Chemotherapy* 41 (S-5): 25~42, 1993
- 2) 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
- 3) Hardy D J, Swanson R N, Hensley 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
- 4) 遠藤美香, 河野通弘, 山田泰弘, 大塚峯三, 高

- 市雄之, 相原道明: [^{14}C]Temafoxacinのラットにおける吸収, 分布および排泄。Chemotherapy 41 (S-5): 140~154, 1993
- 5) 相原道明, 重松昭世, 大塚峯三, 高市雄之: [^{14}C]Temafoxacin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。Chemotherapy 41 (S-5): 155~163, 1993
- 6) 河野通弘, 児玉裕彦, 速藤美香, 大塚峯三, 高市雄之: [^{14}C]Temafoxacin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, 速藤美香, 大塚峯三, 高市雄之, 矢野 茂, 佐久間由光, 武田勝男: [^{14}C]Temafoxacinのイヌにおける吸収, 代謝および排泄。Chemotherapy 41 (S-5): 177~187, 1993
- 8) 津村光義, 橋本浩一, 立澤晴男: DL-8280の代謝, ラットにおける胎盤通過性。基礎と臨床 19(11): 259~283, 1985
- 9) 津村光義, 橋本浩一, 立澤晴男: DL-8280の代謝, ラットにおける乳汁中移行。基礎と臨床 19(11): 284~290, 1985
- 10) 永田 治, 山田健久, 山口俊明, 桶崎英一, 寺崎哲也, 辻 彰: NY-198の体内動態IV, ^{14}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

Placental transfer and secretion into milk of [^{14}C]temafloxacin in rats

Mika Endo, Michihiro Kohno, Yasuhiro Yamada, Minezo Otsuka and Osasi Takaiti
 Research Laboratory of Drug Metabolism, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.
 2-2-50 Kawagishi, Toda, Saitama 335, Japan

The placental transfer and secretion into milk of temafloxacin (TMFX) were assessed in rats on the 13th and 19th day of pregnancy, and in lactating rats on the 7th and 13th day after delivery following oral administration of [^{14}C]TMFX at a dose of 20 mg/kg.

1. Irrespective of the stages of pregnancy, the concentrations of radioactivity in the fetus were nearly equal to the corresponding maternal blood concentrations. The transfer of radioactivity to the fetus on the 13th and 19th day of pregnancy was less than 0.01 and 0.18%, respectively, of the dose to the dams throughout the observation periods. At 24 h after administration, the radioactivity in the fetus had declined to near background level. There was no tendency to accumulate drug-associated radioactivity in the fetus.

2. After oral administration of [^{14}C]TMFX to lactating rats on the 7th day after delivery, the concentrations of radioactivity in milk were 2-4 times higher than in blood throughout the observation periods. The elimination half-life of radioactivity in milk was similar to that in blood. Most of the radioactivity in milk 1 and 3 h after administration was accounted for by unchanged TMFX.

3. The transfer of [^{14}C]TMFX and/or its radioactive metabolites to sucklings via milk was less than 0.08% of the dose to the dams on the 13th day after delivery throughout the observation period.

4. The present whole-body autoradiographic findings using pregnant and lactating rats confirmed the above results of tissue distribution studies.