

Grepafloxacinの体内動態(II) —ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ Grepafloxacinの吸収、分布、排泄—

秋山 仁・阿部佳史・楠本直俊・小富正昭
大塚製薬株式会社徳島研究所*

Stewart F.P.・Hopkins R.
Hazleton UK

田野倉吉則
根本特殊化学株式会社

Thonoor M.C.
Nemoto/Oread Laboratories, Inc.

$[^{14}\text{C}]$ Grepafloxacinをラットに40mg/kgの用量で単回あるいは反復経口投与時の放射能の吸収、分布および排泄について検討し、以下の成績を得た。

1) 雄性ラットに絶食下单回投与すると、速やかに吸収され血液中濃度は投与後1時間で最高濃度に達した。また非絶食下より絶食下の方が高い推移を示した。反復投与後の血液中濃度において消失の遅延は認められなかった。

2) 雄性ラットに絶食下单回投与後のほとんどの組織内濃度は投与後0.5～2時間で最高濃度に達した。ほとんどの組織内濃度は血漿中濃度より高濃度で、良好な組織移行性が示唆された。また反復投与後96時間では、ほとんどの組織において放射能は検出されなかった。これらは全身オートラジオグラムにおいても同様であった。

3) 体内動態に性差は認められなかった。

4) ラット、ウサギおよびヒト血漿蛋白への*in vitro*における結合率は38～52%程度であり、濃度依存性は認められなかった。またラットにおける*in vivo*での結合率は41.8～43.0%で、*in vitro*での結合率とよく一致した。

5) 放射能の主な排泄経路は胆汁を介した糞中であつた。また腸肝循環の可能性が示唆された。さらに反復投与期間中における排泄率の変化は認められなかった。

6) 胆管を結紮した雄性ラットにおいては、主な排泄経路は尿中であつた。

7) 妊娠ラットにおいて胎盤通過性が示唆された。また授乳中のラットにおいて高い乳汁移行性が認められた。

8) 有色ラットに投与後168時間において、毛、眼球に放射能の残留が認められた。

Key words : $[^{14}\text{C}]$ grepafloxacin, 吸収, 分布, 排泄, ラット

Grepafloxacin (GPFX), (±)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-5-methyl-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid monohydrochloride, は、大塚製薬で開発されたニューキノロン系の合成抗菌薬で、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有することが明らかにされている^{1,2)}。

GPFXのラット、マウス、サル、イヌおよびウサギにおける吸収、分布、排泄については既に報告した³⁾。そ

の結果GPFXの脳以外への組織移行性は良好であり、特に肺への移行性が高いことが明らかにされた。今回GPFXの体内動態をさらに詳細に検討するため、 ^{14}C 標識GPFX ($[^{14}\text{C}]$ GPFX)をラットに経口投与し、放射能の吸収、分布、排泄を検討したので報告する。また $[^{14}\text{C}]$ GPFXのウサギおよびヒト血漿蛋白への*in vitro*における結合率も検討したので合わせて報告する。

なお本試験の一部はヘーゼルトンUK(UK)および根本オレアード(USA)において実施された。

I. 実験材料および方法

1. 使用化合物, 試薬および溶媒

GPFXは、大塚製薬において合成されたものを用いた。 $[^{14}\text{C}]$ GPFX (Fig. 1) はアマシヤム社 (UK) において合成され、比放射能は1.89あるいは3.40MBq/mgであった。放射化学的純度は、カラムにTSK ODS-80T_M (4.6mmφ×250mm, 東ソー), 移動相に20mM硫酸ナトリウム, 0.1%リン酸: アセトニトリル=7:3を用いるHPLCにより98%であった。他の試薬および溶媒等は市販の特級あるいは液体クロマトグラフ用を用いた。

2. 使用動物

各動物は特に述べないかぎり投与前一夜絶食して使用した。給餌は原則として投与後4時間より行った。なおいずれにおいても水は自由に摂取させた。

雄性ラットにおける絶食下单回投与試験, ラットにおいて各排泄を検討した試験, 胆管結紮ラットにおける試験では, SD系ラット (5週齢, 静動協あるいは日本チャールズリバー) に固形飼料 (CRF-1, オリエンタル酵母) を与え, 温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 $60 \pm 10\%$ の環境下で約4日間予備飼育し, 試験に使用した。

乳汁中排泄の検討では, SD系妊娠ラット (日本チャールズリバー) を妊娠14日で購入し, 上記と同様の条件で予備飼育を行った。分娩を確認後, 分娩後12~13日に非絶食下で試験に使用した。

全身オートラジオグラフィーの試験では, 5週齢のSD系ラット (日本チャールズリバー), 13週齢のSD系妊娠ラット (妊娠第14日, 日本チャールズリバー), 6週齢のLong-Evans系雄性ラット (自家生産) を上記と同様の条件で予備飼育し, 試験に使用した。妊娠ラットの試験に際しては非絶食とした。

胎盤通過性の試験では, SD系妊娠ラット (Harlan Sprague Dawley, Inc.) に固形飼料 (Rodent Chow 5001, Purina) を与え, 温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 $50 \pm 10\%$ の環境下で約1週間予備飼育し, 妊娠18日に非絶食下で試験に使用した。

雌性ラットにおける単回投与試験, 雄性ラットにおける非絶食下单回投与試験および反復投与試験では, SD系ラット (5週齢, チャールズリバーUK) に固形飼料 (SQCRatand Mouse Maintenance Diet No. 1, Expanded, Special Diet Service) を与え, 温度 $17.5 \sim 24^\circ\text{C}$, 湿度 $51 \sim 71\%$ の環境下で約1週間予備飼育し, 試験に使用した。

3. 投与量および投与方法

いずれの試験においても, $[^{14}\text{C}]$ GPFXは蒸留水に溶解し, 40mg/5ml/kgの用量で経口投与した。また $[^{14}\text{C}]$ GPFXの比放射能は, 46.6~559kBq/mgの間で適宜調整した。

4. 血液中放射能濃度の測定

ラットに経口投与後, 所定時間に尾静脈から0.05~

0.1mlをヘパリン処理したマイクロピペットを用いて採血した。全量をCOMBUSTO-PAD[®]あるいはCOMBUSTO-CONE[®] (パッカード) 上で風乾し, サンプルオキシダイザー (Model 306, パッカード) で燃焼後, CO_2 吸収剤 (CARBO-SORB[®], パッカード) に $^{14}\text{CO}_2$ を吸収させ, シンチレーター (PERMA-FLUOR V[®]あるいはE+[®], パッカード) を加え放射能濃度測定用試料とした。

5. 組織内放射能濃度の測定

雄性ラットに絶食下経口投与後, 所定時間に軽度エーテル麻酔下ヘパリン処理したシリンジを用いて下大静脈から採血した。得られた血液はその一部を4. 項の場合と同様にして放射能測定用試料を調製した。残りの血液は直ちに $1700 \times g$ で10分間遠心分離して血漿を得, この一部に蒸留水およびシンチレーター (ACS II, アマシヤム) を加え放射能測定用試料とした。各組織は, 門脈から約10mlの生理食塩水を注入して灌流後摘出した。摘出後各組織の重量を測定し, 脳, 腎臓, 胃, 小腸および大腸は生理食塩水で33%ホモジネートを調製した。これらの全量あるいは一部をCOMBUSTO-CONE[®]上で風乾し, 血液の場合と同様にして放射能測定用試料を調製した。

雌性ラットにおける単回投与試験, 雄性ラットにおける非絶食下单回投与試験および反復投与試験では, 各ラットに経口投与後, 所定時間に二酸化炭素で麻酔下採血した。次いで血液を遠心分離して血漿を得, その一部にシンチレーター (EMULSIFIER-SAFE[®], Fisons) を加え放射能測定用試料とした。各組織を摘出後重量を測定し, 肝臓, 小腸, 盲腸, 腎臓, 胃, 大腸および腸管内容物は適量の生理食塩水でホモジネートを調製した。これらの全量あるいは一部をCOMBUSTO-CONE[®]上で風乾し, 血液の場合と同様にして放射能測定用試料を調製した。

6. 全身オートラジオグラフィー

各ラットに $[^{14}\text{C}]$ GPFXを単回あるいは反復経口投与後所定時間にラットを過麻酔し, ハキシナードドライアイスバスで凍結した。凍結後毛刈りを行い, 0.5%カルボキシルメチルセルロース (CMC) および4% CMCに包埋した。次いで, クライオミクロトーム (LKB2250,

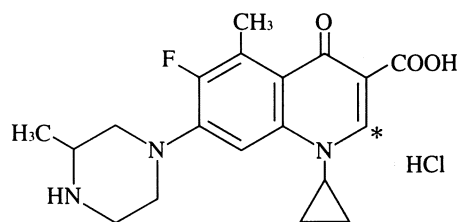


Fig. 1. Chemical structure of $[^{14}\text{C}]$ grepafloxacin. (* denotes ^{14}C)

PMV450クライオミクロトーム, LKB)により -20°C 前後で凍結切片($30\mu\text{m}$ 厚)を作成し、粘着テープ(サロテープRI-200, 久光製薬)に貼りつけた。これを -25°C 前後にて凍結乾燥後、切片表面を保護膜(ルミラー膜)に密着させた。次いで、マクロオートラジオグラフィー用フィルム(^3H -マクロオートラジオグラフィー用フィルム, コニカ)で7日間露光を行ないマクロオートラジオグラムを作成した。

7. 血漿蛋白結合率の検討

(1) *In vitro*試験

$[^{14}\text{C}]$ GPFXの水溶液 $10\mu\text{l}$ を、ラット、ウサギおよびヒトコントロール血漿に 0.1 、 1.0 および $5.0\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度となる様に添加した。この血漿を 37°C で15分間インキュベートし、その一部にシンチレーター(ACS II[®])を加え放射能を測定した。次いで血漿 1.0ml を遠心型蛋白結合測定器(MPS-3, グレースジャパン)にapplyし、 $1900\times\text{g}$ で10分間遠心濾過した。得られた濾液の放射能を同様にして測定し、下記の式により蛋白結合率を算出した。

$$\text{蛋白結合率(\%)} = \frac{\text{血漿中放射能濃度} - \text{濾液中放射能濃度}}{\text{血漿中放射能濃度}} \times 100$$

(2) *In vivo*試験

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ GPFXを $40\text{mg}/\text{kg}$ の用量で絶食下経口投与後 0.5 、 4 および 8 時間に得た血漿を用い、(1)項と同様にして蛋白結合率を算出した。

8. 尿および糞中排泄の測定

$[^{14}\text{C}]$ GPFXを経口投与後、所定時間に自然排泄された尿および糞を採取した。得られた尿は水を加えて希釈し、その一部に水およびシンチレーター(ACS II[®]あるいはINSTA-GEL XF[®], パッカード)を加え放射能測定用試料とした。糞は適量の水を加えてホモジナイズ後、その一部をCOMBUSTO-CONE[®]上で風乾し、血液の場合と同様にして放射能測定用試料を調製した。

9. 胆汁中排泄率および腸肝循環の検討

常法により胆管カニュレーションを施したラットから所定時間に排泄された胆汁、尿および糞を採取した。得られた胆汁はその一部に水およびシンチレーター(ACS II[®])を加え放射能測定用試料とした。尿および糞は8.の場合と同様にして放射能測定用試料を調製した。腸肝循環の検討では、胆汁排泄試験で投与後4時間までに得られた胆汁(濃度 $135\text{kBq}/\text{ml}$)を、 $238\text{kBq}/\text{kg}$ の用量で胆管カニュレーションした別のラットの十二指腸内に投与し、所定時間に排泄された胆汁および尿を採取した。以下胆汁排泄試験の場合と同様にして放射能測定用試料を調製した。

10. 胎盤通過性の検討

妊娠ラットに $[^{14}\text{C}]$ GPFXを非絶食下経口投与後、所定時間に軽度エーテル麻酔下採血し、各組織を摘出した。

得られた血液、血漿および羊水はその一部をCOMBUSTO-CONE[®]上で風乾した。各組織は重量を測定し、大脳、肝臓、腎臓および胎盤は純水で 20% ホモジネートを調製した。これらの全量あるいは一部をCOMBUSTO-CONE[®]上で風乾し、5.の場合に準じて放射能測定用試料を調製した。また妊娠ラットにおいても8.の場合と同様にして尿および糞を採取し、放射能測定用試料を調製した。

11. 乳汁中排泄の検討

分娩後12~13日の授乳中のラットに、 $[^{14}\text{C}]$ GPFXを非絶食下経口投与後所定時間にマイクロピペットを用いて血液および乳汁 $50\mu\text{l}$ を採取した。なおこの際、乳汁分泌を促進するためオキシトシン(アトニン[®], 帝国臓器製薬)を適宜投与した。採取した血液および乳汁を4.の場合と同様にして放射能測定用試料を調製した。

12. 放射能の測定

各試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター(LSC-1050あるいは3500, アロカ, Model 3006, ベックマンおよびModel 460, 1500, 1900, 4530あるいは4640, パッカード)で測定した。なお計数効率の補正は外部標準線源を用いたチャンネル比法で行った。

13. 薬動学的解析

血液、血漿および乳汁中濃度の半減期は最小二乗法により、AUCは台形法により算出した。

II. 結 果

A. $[^{14}\text{C}]$ GPFXを単回経口投与時の吸収、分布、排泄

1. 血液中放射能濃度

雌雄ラットに $[^{14}\text{C}]$ GPFXを $40\text{mg}/\text{kg}$ の用量で経口投与後の血液中放射能濃度推移をFig. 2に示した。雄性ラットでは、平均血液中濃度は投与後1時間で最高濃度(C_{max}) $3.07\mu\text{g eq.}/\text{ml}$ に達し、その後4時間まで2.0時間の生物学的半減期($T_{1/2}$)で、投与後4~24時間は4.5時間

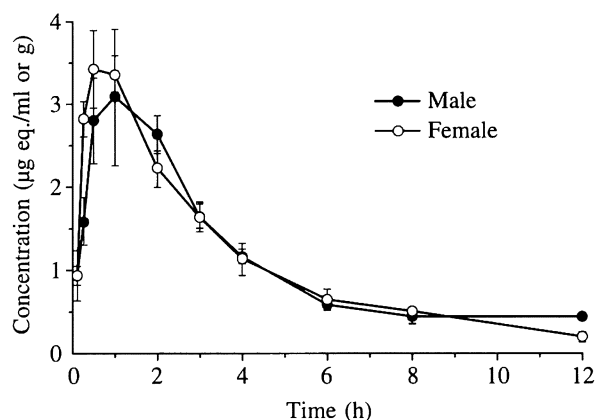


Fig. 2. Blood concentrations of radioactivity after single oral administration of $[^{14}\text{C}]$ grepafloxacin at a dose of $40\text{ mg}/\text{kg}$ in male and female rats (mean $\pm$ SE, $n=3$).

の半減期で減少した。各ラットごとに求めたTmax, CmaxおよびAUC_{0-T}(0~terminal detected point)の平均はそれぞれ1.33時間, 3.38 μ g eq./mlおよび15.90 μ g eq. h/mlであった。雌性ラットでは, 平均血液中濃度は投与後0.5時間で最高濃度3.43 μ g eq./gに達し, その後2.7時間の半減期で減少した。各ラットごとに求めたTmax, CmaxおよびAUC_{0-T}の平均はそれぞれ0.67時間, 3.48 μ g

eq./gおよび13.00 μ g eq. h/gであった。雌雄ラットにおける平均血液中放射能濃度推移はほぼ同様であり, 性差は認められなかった。

雄性ラットに非絶食下^[14C]GPFxを40mg/kgの用量で単回経口投与後の血液中放射能濃度推移を, 絶食下での濃度と対比させてFig. 3に示した。平均血液中濃度は投与後2時間で最高濃度1.39 μ g eq./gに達し, その後5.0時間の半減期で減少した。また各ラットごとに求めたTmax, CmaxおよびAUC_{0-T}の平均はそれぞれ1.67時間, 1.44 μ g eq./gおよび9.56 μ g eq. h/gであり, 食餌の影響が認められた。

2. 組織内放射能濃度

雄性ラットに^[14C]GPFxを40mg/kgの用量で経口投与後の各組織内放射能濃度をTable 1に示した。各時間とも, 中枢神経系および眼球を除く各組織内濃度は血漿中濃度よりも高かった。またほとんどの組織内濃度は投与後0.5~2時間で最高濃度に達した。投与後0.5時間における組織内濃度は胃, 小腸, 肝臓, 肺において高く, 次いで脳下垂体, 脾臓, 腎臓が高濃度であった。大脳, 小脳, 延髄および眼球を除く他の組織内濃度も血漿中濃度より高濃度であった。一方, 大脳, 小脳, 延髄は血漿中濃度の26~35%であり, 眼球は血漿中濃度と同程度であった。その後の組織内濃度推移は大部分の組織で血漿中濃度推移に類似しており, 投与後48時間では多くの

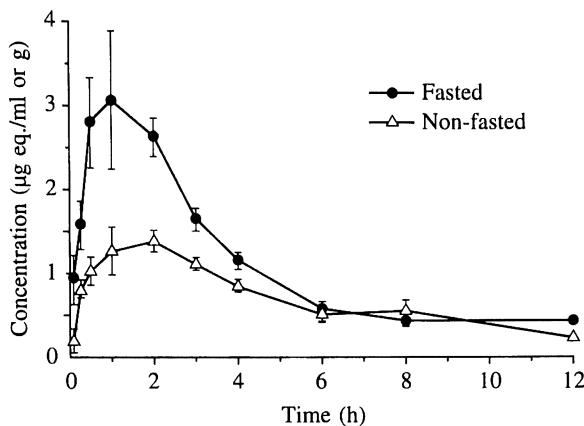


Fig. 3. Blood concentrations of radioactivity after single oral administration of ^[14C] grepafloxacin at a dose of 40 mg/kg in fasted and non-fasted male rats (mean $\pm$ SE, n=3).

Table 1. Tissue concentrations of radioactivity after single oral administration of ^[14C] grepafloxacin in male rats

Tissue	(40 mg/kg, fasted)						
	0.5 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h	96 h
Plasma	2.54 $\pm$ 0.56	1.52 $\pm$ 0.36	0.83 $\pm$ 0.02	0.32 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	ND	ND
Blood	3.37 $\pm$ 0.86	2.06 $\pm$ 0.52	1.14 $\pm$ 0.08	0.42 $\pm$ 0.03	0.04 $\pm$ 0.01	ND	ND
Cerebrum	0.81 $\pm$ 0.28	0.60 $\pm$ 0.16	0.49 $\pm$ 0.09	0.25 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.01	ND	ND
Cerebellum	0.67 $\pm$ 0.21	0.54 $\pm$ 0.21	0.38 $\pm$ 0.07	0.24 $\pm$ 0.07	ND	ND	ND
Medulla oblongata	0.90 $\pm$ 0.28	0.49 $\pm$ 0.12	0.34 $\pm$ 0.01	0.12 $\pm$ 0.02	ND	ND	ND
Hypophysis	37.16 $\pm$ 11.45	21.41 $\pm$ 8.33	8.52 $\pm$ 0.90	3.82 $\pm$ 0.95	ND	ND	ND
Eyeballs	2.31 $\pm$ 0.46	2.36 $\pm$ 0.62	1.14 $\pm$ 0.07	0.44 $\pm$ 0.06	0.06 $\pm$ 0.01	ND	ND
Harder's gland	16.19 $\pm$ 3.92	25.87 $\pm$ 8.36	14.73 $\pm$ 0.59	6.73 $\pm$ 0.09	0.33 $\pm$ 0.04	ND	ND
Submaxillary gland	25.89 $\pm$ 6.79	18.57 $\pm$ 6.01	11.17 $\pm$ 2.36	4.01 $\pm$ 0.11	0.19 $\pm$ 0.02	ND	ND
Trachea	16.48 $\pm$ 4.07	6.59 $\pm$ 2.15	4.60 $\pm$ 1.09	1.15 $\pm$ 0.27	ND	ND	ND
Thyroids	12.91 $\pm$ 2.19	7.53 $\pm$ 2.25	5.99 $\pm$ 1.47	1.69 $\pm$ 0.31	ND	ND	ND
Thymus	9.08 $\pm$ 2.10	12.53 $\pm$ 3.75	5.47 $\pm$ 0.77	2.44 $\pm$ 0.30	0.08 $\pm$ 0.04	ND	ND
Lungs	44.54 $\pm$ 9.18	29.58 $\pm$ 8.46	16.39 $\pm$ 1.84	7.27 $\pm$ 1.88	0.28 $\pm$ 0.03	ND	ND
Heart	11.25 $\pm$ 2.38	7.44 $\pm$ 2.59	4.74 $\pm$ 0.33	1.49 $\pm$ 0.28	0.08 $\pm$ 0.01	ND	ND
Liver	65.91 $\pm$ 20.41	19.38 $\pm$ 4.88	10.87 $\pm$ 0.99	4.50 $\pm$ 0.23	0.55 $\pm$ 0.03	0.24 $\pm$ 0.07	0.12 $\pm$ 0.01
Pancreas	33.75 $\pm$ 8.96	17.09 $\pm$ 5.00	9.64 $\pm$ 0.85	3.03 $\pm$ 0.39	0.22 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.02	ND
Spleen	27.23 $\pm$ 11.21	13.41 $\pm$ 5.53	10.86 $\pm$ 1.41	2.91 $\pm$ 0.34	0.22 $\pm$ 0.05	ND	ND
Stomach	155.85 $\pm$ 32.24	42.49 $\pm$ 17.64	9.45 $\pm$ 0.57	2.70 $\pm$ 0.34	0.20 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.05	0.05 $\pm$ 0.01
Small intestine	96.20 $\pm$ 22.59	90.03 $\pm$ 22.93	47.16 $\pm$ 8.13	7.03 $\pm$ 1.54	0.27 $\pm$ 0.04	0.11 $\pm$ 0.03	ND
Large intestine	29.15 $\pm$ 5.91	22.83 $\pm$ 5.05	10.42 $\pm$ 1.82	8.16 $\pm$ 1.34	0.41 $\pm$ 0.07	0.08 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.05
Cecum	29.00 $\pm$ 6.05	11.71*	8.95 $\pm$ 1.74	28.57 $\pm$ 5.61	0.93 $\pm$ 0.30	0.14 $\pm$ 0.08	0.07 $\pm$ 0.05
Adrenals	24.88 $\pm$ 6.49	11.68 $\pm$ 4.55	8.20 $\pm$ 0.82	3.07 $\pm$ 0.18	0.34 $\pm$ 0.06	ND	ND
Kidneys	30.65 $\pm$ 8.05	17.13 $\pm$ 4.00	9.99 $\pm$ 0.67	4.15 $\pm$ 0.52	0.52 $\pm$ 0.04	0.17 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.02
Seminal vesicle	10.62 $\pm$ 3.38	9.77 $\pm$ 2.89	4.12 $\pm$ 0.95	1.39 $\pm$ 0.14	0.07 $\pm$ 0.04	ND	ND
Testes	2.64 $\pm$ 1.01	4.24 $\pm$ 0.98	4.13 $\pm$ 1.12	2.65 $\pm$ 0.19	0.45 $\pm$ 0.09	0.03 $\pm$ 0.02	ND
Lymph nodes	13.53 $\pm$ 5.61	13.43 $\pm$ 3.80	6.81 $\pm$ 0.96	3.10 $\pm$ 0.51	0.15 $\pm$ 0.01	ND	ND
Skin	7.56 $\pm$ 1.58	14.39 $\pm$ 3.38	14.70 $\pm$ 1.05	10.39 $\pm$ 2.02	5.10 $\pm$ 0.60	0.67 $\pm$ 0.15	0.20 $\pm$ 0.07
Muscle	7.79 $\pm$ 2.41	6.88 $\pm$ 1.65	4.03 $\pm$ 0.15	1.38 $\pm$ 0.09	0.06 $\pm$ 0.01	ND	ND
Bone marrow	19.02 $\pm$ 4.73	15.81 $\pm$ 4.43	7.07 $\pm$ 0.12	2.72 $\pm$ 0.12	0.11 $\pm$ 0.06	ND	ND
Femurs	5.43 $\pm$ 1.44	5.80 $\pm$ 1.92	2.41 $\pm$ 0.12	1.33 $\pm$ 0.18	0.17 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.08	0.12 $\pm$ 0.00
Brown fat	10.52 $\pm$ 2.20	7.25 $\pm$ 1.74	4.24 $\pm$ 1.17	1.66 $\pm$ 0.23	0.08 $\pm$ 0.04	ND	ND
Fat	2.29 $\pm$ 0.88	2.92 $\pm$ 0.77	1.95 $\pm$ 0.39	0.61 $\pm$ 0.23	ND	ND	ND

Each value represents the mean $\pm$ SE for three rats.
ND: not detected * : n=2

(μ g eq./g or ml)

Table 2. Tissue concentrations of radioactivity after single oral administration of $[^{14}\text{C}]$ grepafloxacin in female rats (40 mg/kg, fasted)

Tissue	0.5 h	4 h	8 h	24 h	48 h	96 h
Plasma	5.63 $\pm$ 1.25	0.73 $\pm$ 0.04	0.37 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00	ND	ND
Blood	5.69 $\pm$ 1.39	0.87 $\pm$ 0.06	0.44 $\pm$ 0.03	ND	ND	ND
Cerebrum	0.67 $\pm$ 0.15	0.30 $\pm$ 0.04	0.11 $\pm$ 0.00	ND	ND	ND
Cerebellum	0.86 $\pm$ 0.17	0.30 $\pm$ 0.02	0.16 $\pm$ 0.02	ND	ND	ND
Medulla oblongata	0.76 $\pm$ 0.15	0.27 $\pm$ 0.03	0.06*	ND	ND	ND
Hypophysis	33.70 $\pm$ 5.40	11.30 $\pm$ 2.98	4.45 $\pm$ 0.31	ND	ND	ND
Eyeballs	4.54 $\pm$ 0.90	1.11 $\pm$ 0.04	0.48 $\pm$ 0.04	0.06 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.01	ND
Harder's gland	27.80 $\pm$ 4.64	16.40 $\pm$ 0.89	7.21 $\pm$ 1.25	0.22 $\pm$ 0.06	ND	ND
Submaxillary gland	34.90 $\pm$ 5.57	11.60 $\pm$ 0.56	3.83 $\pm$ 0.26	0.11 $\pm$ 0.02	0.01 $\pm$ 0.01	ND
Trachea	18.30 $\pm$ 1.09	7.06 $\pm$ 0.44	2.53 $\pm$ 0.43	ND	ND	ND
Thyroids	23.70 $\pm$ 6.87	6.23 $\pm$ 1.64	1.16*	ND	ND	ND
Thymus	12.40 $\pm$ 2.15	8.35 $\pm$ 0.64	2.94 $\pm$ 0.06	0.08 $\pm$ 0.02	ND	ND
Lungs	46.10 $\pm$ 9.82	14.30 $\pm$ 1.05	5.76 $\pm$ 0.42	0.13 $\pm$ 0.03	0.20 $\pm$ 0.01	ND
Heart	17.10 $\pm$ 3.01	3.43 $\pm$ 0.13	1.74 $\pm$ 0.04	0.05 $\pm$ 0.01	ND	ND
Liver	51.30 $\pm$ 11.14	7.80 $\pm$ 0.26	4.87 $\pm$ 0.36	0.29 $\pm$ 0.02	0.14 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.02
Pancreas	35.80 $\pm$ 7.79	8.78 $\pm$ 1.50	4.59 $\pm$ 0.38	0.16 $\pm$ 0.02	ND	ND
Spleen	47.50 $\pm$ 7.85	11.00 $\pm$ 0.89	5.14 $\pm$ 0.33	0.19 $\pm$ 0.05	0.05 $\pm$ 0.00	ND
Stomach	238.00 $\pm$ 109.12	15.70 $\pm$ 4.30	24.80 $\pm$ 3.71	2.22 $\pm$ 1.36	0.52 $\pm$ 0.32	ND
Small intestine	191.00 $\pm$ 42.46	81.10 $\pm$ 18.88	33.80 $\pm$ 16.74	0.96 $\pm$ 0.04	0.09 $\pm$ 0.01	ND
Large intestine	39.60 $\pm$ 7.85	28.70 $\pm$ 17.38	69.50 $\pm$ 49.08	3.87 $\pm$ 2.51	0.19 $\pm$ 0.10	ND
Cecum	30.70 $\pm$ 3.69	410.00 $\pm$ 129.33	325.00 $\pm$ 62.93	9.36 $\pm$ 2.20	1.23 $\pm$ 0.67	ND
Adrenals	49.00*	6.35 $\pm$ 0.42	3.06 $\pm$ 0.31	0.24 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.04	0.05 $\pm$ 0.03
Kidneys	39.90 $\pm$ 6.16	8.18 $\pm$ 0.57	4.67 $\pm$ 0.18	0.23 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.04	ND
Ovaries	22.40 $\pm$ 5.64	4.57 $\pm$ 0.14	1.64 $\pm$ 0.12	ND	ND	ND
Uterus	14.20 $\pm$ 1.93	4.22 $\pm$ 0.87	1.52 $\pm$ 0.18	0.06 $\pm$ 0.03	ND	ND
Lymph nodes	17.90 $\pm$ 2.25	6.00 $\pm$ 1.37	2.31 $\pm$ 0.25	0.06 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.02	ND
Skin	7.35 $\pm$ 1.41	3.08 $\pm$ 0.67	3.87 $\pm$ 0.92	1.03 $\pm$ 0.26	0.33 $\pm$ 0.08	0.20 $\pm$ 0.10
Muscle	10.00 $\pm$ 1.88	3.19 $\pm$ 0.08	1.35 $\pm$ 0.13	ND	ND	ND
Bone marrow	25.70 $\pm$ 3.67	5.96 $\pm$ 0.42	3.28 $\pm$ 0.34	ND	ND	ND
Femurs	7.16 $\pm$ 1.65	1.43 $\pm$ 0.17	0.85 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.02	ND	0.06 $\pm$ 0.02
Brown fat	14.90 $\pm$ 1.24	3.18 $\pm$ 0.19	1.79 $\pm$ 0.17	0.08 $\pm$ 0.01	ND	ND
Fat	5.26 $\pm$ 1.50	1.03 $\pm$ 0.05	0.64 $\pm$ 0.15	ND	ND	ND

Each value represents the mean $\pm$ SE for three rats.($\mu\text{g eq./g}$)

ND: not detected *: n=2

Table 3. Tissue concentrations of radioactivity after single oral administration of $[^{14}\text{C}]$ grepafloxacin in male rats

Tissue	0.5 h	4 h	8 h	24 h	48 h	96 h
Plasma	1.45 $\pm$ 0.18	0.67 $\pm$ 0.05	0.25 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.01	ND	ND
Blood	1.35 $\pm$ 0.11	0.62 $\pm$ 0.07	0.29 $\pm$ 0.03	ND	ND	ND
Cerebrum	0.15 $\pm$ 0.02	0.22 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.01	ND	ND	ND
Cerebellum	0.17 $\pm$ 0.06	0.24 $\pm$ 0.04	0.08 $\pm$ 0.05	ND	ND	ND
Medulla oblongata	0.26 $\pm$ 0.05	0.18 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.01	ND	ND	ND
Hypophysis	6.55 $\pm$ 1.93	5.23 $\pm$ 1.06	3.11 $\pm$ 0.50	ND	ND	ND
Eyeballs	0.58 $\pm$ 0.22	0.45 $\pm$ 0.18	0.34 $\pm$ 0.04	0.03 $\pm$ 0.01	ND	ND
Harder's gland	5.25 $\pm$ 0.84	10.40 $\pm$ 2.12	6.84 $\pm$ 0.80	0.23 $\pm$ 0.01	ND	ND
Submaxillary gland	6.78 $\pm$ 0.91	7.79 $\pm$ 2.18	4.24 $\pm$ 0.76	0.13 $\pm$ 0.03	0.50 $\pm$ 0.48	ND
Trachea	5.76 $\pm$ 0.59	3.27 $\pm$ 0.80	2.22 $\pm$ 0.25	ND	ND	ND
Thyroids	5.91 $\pm$ 0.47	2.71 $\pm$ 0.73	3.21 $\pm$ 1.14	0.30 $\pm$ 0.20	ND	ND
Thymus	2.27 $\pm$ 0.46	4.29 $\pm$ 0.50	1.98 $\pm$ 0.33	0.06 $\pm$ 0.02	ND	ND
Lungs	9.84 $\pm$ 1.24	8.97 $\pm$ 1.87	4.49 $\pm$ 0.69	0.16 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.01	ND
Heart	3.70 $\pm$ 0.30	2.44 $\pm$ 0.24	1.06 $\pm$ 0.14	0.05 $\pm$ 0.01	ND	ND
Liver	12.50 $\pm$ 0.62	7.30 $\pm$ 1.38	3.16 $\pm$ 0.23	0.30 $\pm$ 0.04	0.15 $\pm$ 0.00	0.04 $\pm$ 0.02
Pancreas	6.66 $\pm$ 1.54	6.32 $\pm$ 1.31	2.83 $\pm$ 0.65	0.13 $\pm$ 0.03	ND	ND
Spleen	7.06 $\pm$ 0.96	5.69 $\pm$ 0.37	2.52 $\pm$ 0.36	0.11 $\pm$ 0.02	ND	ND
Stomach	327.00 $\pm$ 84.87	52.00 $\pm$ 7.68	5.58 $\pm$ 2.05	1.64 $\pm$ 0.88	0.12 $\pm$ 0.06	ND
Small intestine	51.60 $\pm$ 8.66	51.50 $\pm$ 9.58	14.30 $\pm$ 5.10	0.39 $\pm$ 0.09	ND	ND
Large intestine	9.49 $\pm$ 2.22	18.00 $\pm$ 4.09	55.40 $\pm$ 5.57	1.27 $\pm$ 0.53	ND	ND
Cecum	9.45 $\pm$ 3.42	45.10 $\pm$ 3.63	110.00 $\pm$ 17.55	14.20 $\pm$ 10.91	0.12 $\pm$ 0.08	ND
Adrenals	4.45 $\pm$ 1.75	3.18 $\pm$ 0.45	1.12 $\pm$ 0.59	ND	ND	ND
Kidneys	11.90 $\pm$ 1.77	8.14 $\pm$ 0.96	3.65 $\pm$ 0.45	0.17 $\pm$ 0.04	ND	ND
Seminal vesicle	2.64 $\pm$ 0.47	4.66 $\pm$ 1.80	1.42 $\pm$ 0.21	0.05 $\pm$ 0.03	ND	ND
Testes	0.47 $\pm$ 0.08	1.91 $\pm$ 0.17	1.56 $\pm$ 0.25	0.30 $\pm$ 0.05	0.06 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.01
Lymph nodes	3.20 $\pm$ 0.83	3.17 $\pm$ 0.49	1.31 $\pm$ 0.26	0.04 $\pm$ 0.02	ND	ND
Skin	1.98 $\pm$ 0.32	3.10 $\pm$ 0.23	3.45 $\pm$ 0.23	1.49 $\pm$ 0.32	0.66 $\pm$ 0.07	0.58 $\pm$ 0.14
Muscle	2.18 $\pm$ 0.37	1.88 $\pm$ 0.36	0.91 $\pm$ 0.16	ND	ND	ND
Bone marrow	4.39 $\pm$ 0.35	4.98 $\pm$ 0.06	1.92 $\pm$ 0.33	ND	ND	ND
Femurs	1.11 $\pm$ 0.05	1.48 $\pm$ 0.15	0.77 $\pm$ 0.15	0.13 $\pm$ 0.01	ND	0.04 $\pm$ 0.02
Brown fat	3.54 $\pm$ 0.76	2.52 $\pm$ 0.40	1.10 $\pm$ 0.16	0.07 $\pm$ 0.00	ND	ND
Fat	0.47 $\pm$ 0.26	0.68 $\pm$ 0.15	0.37 $\pm$ 0.05	ND	ND	ND

Each value represents the mean $\pm$ SE for three rats.($\mu\text{g eq./g}$)

ND: not detected

組織で放射能は検出されなかった。

雌性ラットに $[^{14}\text{C}]$ GPFXを40mg/kgの用量で経口投与後の各組織内放射能濃度をTable 2に示した。雌性ラットにおいても、ほとんどの組織内濃度は雄性ラットの場合と同程度であり、各組織内濃度に性差は認められな

った。

雄性ラットに非絶食下 $[^{14}\text{C}]$ GPFXを40mg/kgの用量で経口投与後の各組織内放射能濃度をTable 3に示した。全体的な組織内濃度は絶食下の場合に比べ低かったが、分布傾向および推移は絶食下の場合と同様であった。

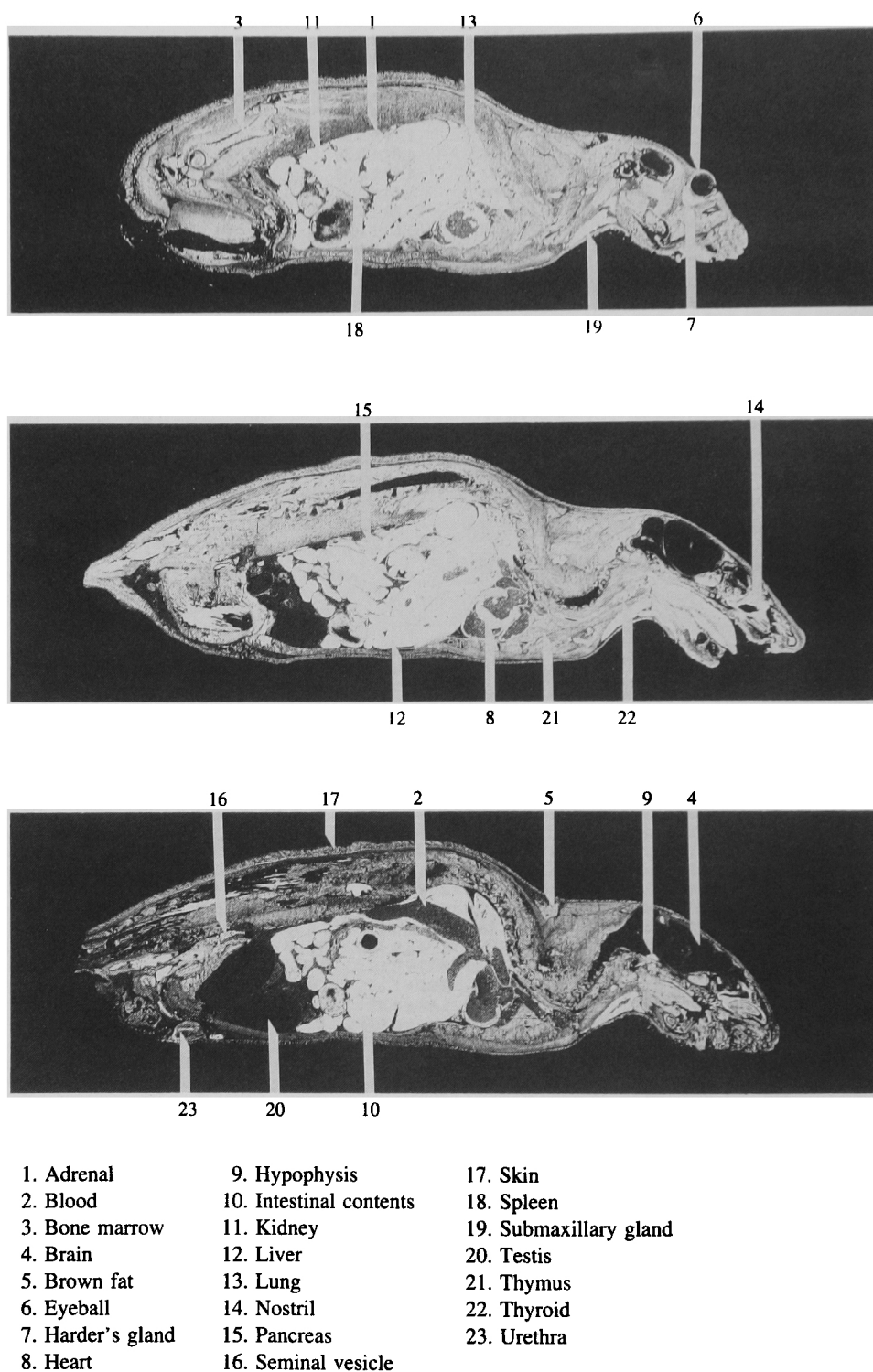


Fig. 4. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity at 0.5 hour after single oral administration of $[^{14}\text{C}]$ grepafloxacin at a dose of 40 mg/kg in male rat.

3. 全身オートラジオグラフィー

雄性ラットに ^{14}C GPFXを40mg/kgの用量で経口投与後0.5時間、8時間および24時間における全身オートラジオグラムをFig. 4～6に示した。投与後0.5時間では肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、下垂体、肺、顎下腺、骨髓、ハーダー氏腺に高い放射能が認められたが、中枢神経系には認められなかった。投与後8時間では皮膚に最も高い放射能が認められ、次いで肝臓、腎臓、肺、下垂体、脾臓、膵臓、顎下腺、精巣、胸腺に認められた。投与後24時間では腸管内容物および皮膚に放射能が認められた。

これらの結果、全身オートラジオグラフィーによる放射能の分布傾向は組織内濃度のものとほぼ一致しており、放射能が中枢神経系および眼球以外の全身に良好に分布することが明らかとなった。

一方、有色 (Long-Evans系) ラットに経口投与後168時間における全身オートラジオグラムをFig. 7に示した。投与後168時間においても毛および眼球に放射能が認められた。

4. 蛋白結合率

ラット、ウサギおよびヒト血漿における *in vitro* での ^{14}C GPFXの血漿蛋白結合率をTable 4に示した。結合率はいずれの試料においても38～52%程度であり、濃度依存性は認められなかった。

ラット血漿における *in vivo* での血漿蛋白結合率をTable 5に示した。結合率は41.8～43.0%であった。*In vivo*における血漿蛋白結合率は投与後の時間にかかわらずほぼ一定であり、また *in vitro*における結合率と同程度であった。

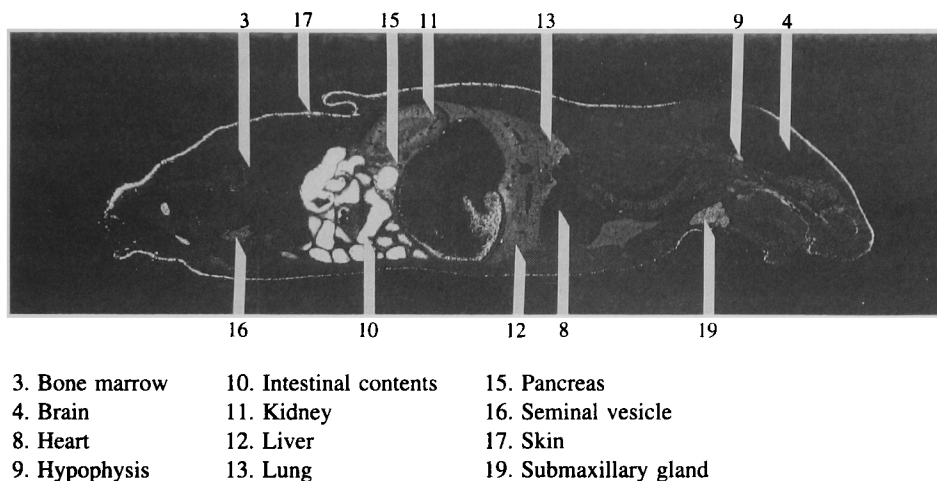


Fig. 5. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity at 8 hours after single oral administration of ^{14}C grepafloxacin at a dose of 40 mg/kg in male rat.

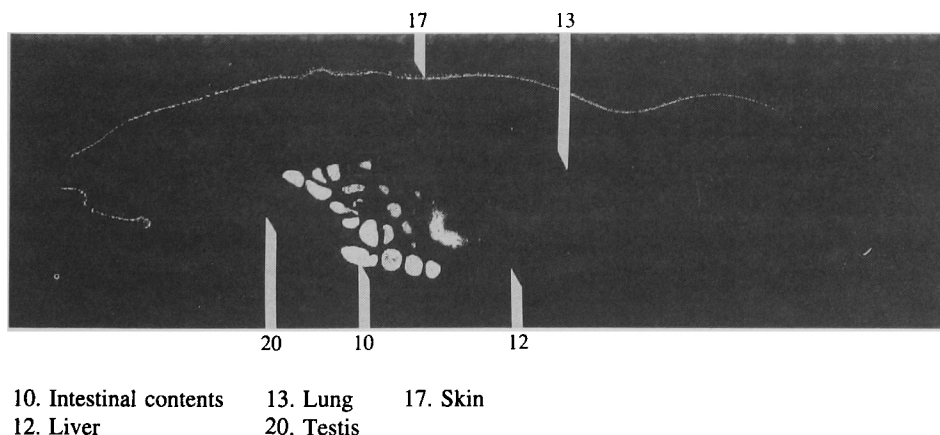


Fig. 6. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity at 24 hours after single oral administration of ^{14}C grepafloxacin at a dose of 40 mg/kg in male rat.

5. 尿・糞中排泄率

ラットに $[^{14}\text{C}]$ GPFXを40mg/kgの用量で経口投与後の尿および糞中への放射能の排泄率をTable 6に示した。

絶食雄性ラットでは、投与後96時間までに尿中に13.8%、糞中に83.8%が排泄され、総排泄率は97.6%であった。投与した放射能の大部分は投与後24時間までに主に糞中に排泄された。

絶食雌性ラットに投与後の排泄率は雄性ラットの場合と同様であり、投与後96時間までに尿中に10.8%、糞中に90.9%が排泄された。総排泄率は101.6%であり、投与した放射能の大部分は投与後48時間までに主に糞中に排泄された。

非絶食雄性ラットでは、投与後96時間までに尿中に9.2%、糞中に87.9%が排泄され、総排泄率は97.1%であった。雌性ラットの場合と同様に、投与した放射能の大部分は投与後48時間までに主に糞中に排泄された。

以上いずれの場合においても放射能の排泄率は良好であり、投与した放射能は主に糞中に排泄された。

一方、胆管結紮雄性ラットに経口投与後の尿および糞中への放射能の排泄率をTable 6に示した。投与後72時間までに尿中には80.5%、糞中には16.6%が排泄され、総排泄率は97.1%であった。投与した放射能の大部分は投与後48時間までに主に尿中に排泄された。

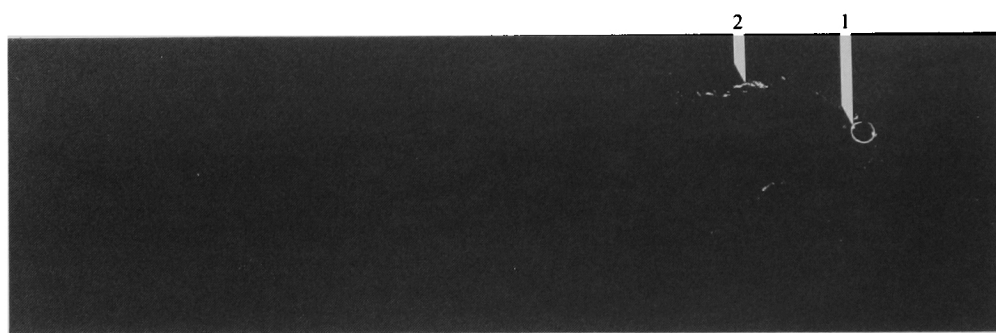
6. 胆汁中排泄および腸肝循環

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ GPFXを40mg/kgの用量で経口投与後の胆汁中への放射能の排泄率を、同時に測定した尿および糞中への排泄率とともにTable 7に示した。投与後72時間までに胆汁中に66.4%、尿中に13.6%、糞中に19.0%が排泄され、投与した放射能の大部分は投与後24時間までに主に胆汁中に排泄された。また雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ GPFXを経口投与後4時間までに得られた胆汁を、胆管カニュレーションを施した別の雄性ラットの十二指腸内に投与後の胆汁中および尿中への放射能の排泄率をTable 8に示した。胆汁中には投与後72時間までに28.0%が排泄され、腸肝循環が確認された。また、尿中には投与後72時間までに6.2%が排泄された。この結果、胆汁および尿中排泄率を合計すると、投与した胆汁中放射能の約1/3が再吸収されることが明らかとなった。

7. 胎盤通過性

(1) 組織内濃度

妊娠ラットに $[^{14}\text{C}]$ GPFXを40mg/kgの用量で経口投与後の組織内放射能濃度をTable 9に示した。ほとんどの組織内濃度は投与後0.5時間に最高濃度に達した。投与後0.5時間において、母獣組織では腎臓、肝臓、肺に母獣血漿の10.9~15.5倍の濃度が認められ、胎盤にも2.6倍



1. Eyeball 2. Hair

Fig. 7. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity at 168 hours after single oral administration of $[^{14}\text{C}]$ grepafloxacin at a dose of 40 mg/kg in pigmented rat.

Table 4. Plasma protein binding of $[^{14}\text{C}]$ grepafloxacin *in vitro*

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Binding (%)		
	Rat	Rabbit	Human
0.1	38.0 $\pm$ 3.3	43.4 $\pm$ 1.9	52.2 $\pm$ 2.5
1.0	40.8 $\pm$ 1.3	42.2 $\pm$ 0.8	51.2 $\pm$ 1.3
5.0	43.3 $\pm$ 0.6	42.0 $\pm$ 0.8	48.1 $\pm$ 0.2

Each value represents the mean $\pm$ SE for four samples.

Table 5. Plasma protein binding of radioactivity after single oral administration of $[^{14}\text{C}]$ grepafloxacin in rats (40 mg/kg, fasted)

Time (h)	Concentration ($\mu\text{g eq./ml}$)	Binding (%)
0.5	2.54 $\pm$ 0.56	42.1 $\pm$ 1.4
4	0.83 $\pm$ 0.02	41.8 $\pm$ 4.0
8	0.32 $\pm$ 0.01	43.0 $\pm$ 2.0

Each value represents the mean $\pm$ SE for three rats.

Table 6. Cumulative urinary and fecal excretions of radioactivity after single oral administration of [^{14}C] grepafloxacin in rats

(40 mg/kg)

Condition	Time (h)	Excretion (% of dose)		
		Urine	Feces	Total
Male (Fasted)	0~24	12.7 $\pm$ 0.8	72.5 $\pm$ 6.0	85.2 $\pm$ 5.2
	48	13.4 $\pm$ 0.8	82.5 $\pm$ 2.7	95.9 $\pm$ 1.9
	72	13.6 $\pm$ 0.8	83.6 $\pm$ 3.0	97.3 $\pm$ 2.3
	96	13.8 $\pm$ 0.8	83.8 $\pm$ 3.1	97.6 $\pm$ 2.3
Female (Fasted)	0~24	10.0 $\pm$ 0.7	82.6 $\pm$ 7.2	92.6 $\pm$ 6.6
	48	10.6 $\pm$ 0.7	90.1 $\pm$ 3.1	100.7 $\pm$ 2.5
	72	10.7 $\pm$ 0.7	90.6 $\pm$ 2.9	101.4 $\pm$ 2.4
	96	10.8 $\pm$ 0.7	90.9 $\pm$ 2.8	101.6 $\pm$ 2.3
Male (Non-fasted)	0~24	8.5 $\pm$ 0.6	79.9 $\pm$ 5.3	88.4 $\pm$ 4.7
	48	9.0 $\pm$ 0.4	87.7 $\pm$ 1.8	96.7 $\pm$ 1.7
	72	9.1 $\pm$ 0.5	87.9 $\pm$ 1.8	97.0 $\pm$ 1.8
	96	9.2 $\pm$ 0.5	87.9 $\pm$ 1.9	97.1 $\pm$ 1.8
Male (Fasted, bile duct-ligated)	0~24	72.0 $\pm$ 1.8	5.0 $\pm$ 1.9	76.9 $\pm$ 3.7
	48	77.7 $\pm$ 2.5	13.7 $\pm$ 0.2	91.5 $\pm$ 2.6
	72	80.5 $\pm$ 3.4	16.6 $\pm$ 0.6	97.1 $\pm$ 3.0
Pregnant (Non-fasted)	0~24	3.8 $\pm$ 0.3	83.5 $\pm$ 2.7	87.3 $\pm$ 2.5
	48	3.9 $\pm$ 0.3	92.7 $\pm$ 0.4	96.6 $\pm$ 0.3

Each value represents the mean $\pm$ SE for three rats.Table 7. Cumulative excretions of radioactivity in bile, urine and feces after single oral administration of [^{14}C] grepafloxacin in bile duct-cannulated male rats

(40 mg/kg, fasted)

Time (h)	Excretion (% of dose)			
	Bile	Urine	Feces	Total
0~2	15.6 $\pm$ 3.0	—	—	—
4	33.3 $\pm$ 4.4	—	—	—
8	50.4 $\pm$ 2.4	—	—	—
24	63.1 $\pm$ 1.0	12.2 $\pm$ 1.6	12.1 $\pm$ 3.5	87.3 $\pm$ 4.0
48	66.0 $\pm$ 1.1	13.5 $\pm$ 1.6	18.4 $\pm$ 2.7	98.0 $\pm$ 1.8
72	66.4 $\pm$ 1.3	13.6 $\pm$ 1.6	19.0 $\pm$ 2.6	99.0 $\pm$ 1.5

Each value represents the mean $\pm$ SE for four rats.

—: not determined

Table 8. Cumulative excretions of radioactivity in bile and urine after single intraduodenal injection of biliary radioactivity collected from other rats in bile duct-cannulated male rats

(238 kBq/kg, fasted)

Time (h)	Excretion (% of dose)		
	Bile	Urine	Total
0~2	5.4 $\pm$ 1.3	—	—
4	9.9 $\pm$ 1.9	—	—
8	16.1 $\pm$ 1.9	—	—
24	25.9 $\pm$ 1.2	4.4 $\pm$ 1.1	30.2 $\pm$ 0.8
48	27.9 $\pm$ 0.5	6.1 $\pm$ 0.4	34.0 $\pm$ 0.2
72	28.0 $\pm$ 0.5	6.2 $\pm$ 0.3	34.2 $\pm$ 0.2

Each value represents the mean $\pm$ SE for three rats.

—: not determined

の濃度が認められた。胎児組織では、心臓、肝臓、腎臓に母獣血漿の1.5～2.8倍の濃度が認められたが、脳、肺、血液では母獣血漿より低濃度であった。その後、各組織内濃度は母獣血漿中濃度推移と同様の傾向で減少し、投与後48時間ではほとんど消失した。

(2) 全身オートラジオグラフィー

妊娠ラットに $[^{14}\text{C}]$ GPFXを40mg/kgの用量で経口投与後1時間、8時間および24時間における全身オートラジオグラムをFig. 8～10に示した。投与後1時間では肝臓、腎臓、肺、下垂体、乳腺に高い放射能の分布が認められ、次いで脾臓、膵臓、顎下腺、ハーダー氏腺に分布が認められた。また子宮、胎仔および胎盤にも分布が認められた。投与後8時間では皮膚に高い分布が認められ、次いで顎下腺、乳腺、肝臓、腎臓、肺、下垂体、脾臓、膵臓に分布が認められたが、子宮、胎仔および胎盤への分布はいずれも痕跡程度であった。投与後24時間では腸管内容物および皮膚に分布が認められたが、胎盤および胎仔には放射能は認められなかった。一方、羊水にはいずれの時間においても放射能の分布は認められなかった。

(3) 尿・糞中排泄率

妊娠ラットに $[^{14}\text{C}]$ GPFXを40mg/kgの用量で経口投与後の尿および糞中への放射能の排泄率をTable 6に示した。その結果、投与後48時間までに尿中に3.9%、糞中に92.7%が排泄され、総排泄率は96.6%であった。

8. 乳汁中移行

授乳中のラットに $[^{14}\text{C}]$ GPFXを40mg/kgの用量で経口投与後の乳汁中および血液中放射能濃度推移をFig. 11

に示した。平均乳汁中濃度は投与後1時間で最高濃度 $9.03\mu\text{g eq./ml}$ に達し、その後8時間まではほぼ一定の濃度であった。また投与後24時間では $3.20\mu\text{g eq./ml}$ の濃度に減少した。各ラットごとに求めた T_{max} , C_{max} および $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ の平均はそれぞれ3.5時間、 $10.85\mu\text{g eq./ml}$ および $189.05\mu\text{g eq. h/ml}$ であった。一方、平均血液中濃度は投与後0.5時間で最高濃度 $1.33\mu\text{g eq./ml}$ に達した。各ラットごとに求めた T_{max} , C_{max} および $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ の平均はそれぞれ0.5時間、 $1.33\mu\text{g eq./ml}$ および $11.71\mu\text{g eq. h/ml}$ であった。これらの結果、 $[^{14}\text{C}]$ GPFXを経口投与後の放射能の乳汁中への移行性は高いことが確認され、乳汁中濃度のAUCは血液中濃度のAUCの16倍であった。

B. $[^{14}\text{C}]$ GPFX反復経口投与時の吸収、分布、排泄

1. 血液中放射能濃度

雄性ラットに非絶食下 $[^{14}\text{C}]$ GPFXを40mg/kg/dayの用量で1日1回7日間反復経口投与時の血液中放射能濃度推移をFig. 12に示した。各日における血液中濃度推移は同程度であった。また投与第1日および第7日における T_{max} , C_{max} , $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$, $T_{1/2}$ はそれぞれ1.7時間、 $1.82\mu\text{g eq./g}$, $13.56\mu\text{g eq. h/g}$, 5.6時間、および1.0時間、 $2.43\mu\text{g eq./g}$, $12.89\mu\text{g eq. h/g}$, 4.8時間であり、消失の遅延は認められなかった。

2. 組織内放射能濃度

雄性ラットに非絶食下 $[^{14}\text{C}]$ GPFXを40mg/kgの用量で1日1回7日間反復経口投与後の各組織内放射能濃度をTable 10に示した。反復投与後0.5時間における組織内放射能濃度は、消化管において高く、次いで肝臓、膵臓、

Table 9. Tissue concentrations of radioactivity after single oral administration of $[^{14}\text{C}]$ grepafloxacin in pregnant rats

(40 mg/kg, non-fasted)

Tissue	0.5 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
Plasma	1.49 ± 0.20	0.55 ± 0.14	0.35 ± 0.04	0.12 ± 0.02	0.01 ± 0.00	ND
Blood	1.67 ± 0.27	0.60 ± 0.09	0.42 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.01 ± 0.00	ND
Cerebrum	0.28 ± 0.06	0.22 ± 0.04	0.21 ± 0.05	0.06 ± 0.02	0.01 ± 0.01	ND
Cerebellum	0.27 ± 0.06	0.12 ± 0.04	0.12 ± 0.01	0.05 ± 0.00	ND	ND
Medulla oblongata	0.28 ± 0.09	0.17 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.05 ± 0.00	ND	ND
Hypophysis	9.76 ± 1.73	4.00 ± 0.73	2.96 ± 0.57	1.29 ± 0.02	ND	ND
Lungs	16.25 ± 3.04	7.36 ± 1.14	6.26 ± 1.30	2.78 ± 0.12	0.11 ± 0.02	0.01 ± 0.00
Heart	5.14 ± 0.73	1.85 ± 0.41	1.73 ± 0.09	0.67 ± 0.04	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00
Liver	19.11 ± 3.16	5.48 ± 1.03	5.01 ± 0.64	2.06 ± 0.20	0.12 ± 0.02	0.04 ± 0.00
Kidneys	23.05 ± 4.00	8.90 ± 2.01	6.77 ± 0.62	2.70 ± 0.22	0.17 ± 0.03	0.04 ± 0.01
Ovaries	4.72 ± 0.83	1.99 ± 0.60	1.59 ± 0.38	0.64 ± 0.07	0.04 ± 0.02	0.01 ± 0.01
Uterus	3.60 ± 0.62	2.29 ± 0.50	2.04 ± 0.41	0.89 ± 0.04	0.05 ± 0.01	0.01 ± 0.00
Amniotic fluid	0.11 ± 0.05	0.26 ± 0.04	0.34 ± 0.04	0.11 ± 0.00	0.01 ± 0.00	ND
Placenta	3.92 ± 0.98	3.40 ± 0.25	3.65 ± 0.31	1.36 ± 0.08	0.12 ± 0.03	0.02 ± 0.01
Fetal blood	0.56 ± 0.27	0.47 ± 0.06	0.47 ± 0.05	0.19 ± 0.01	ND	ND
Fetal brain	1.27 ± 0.37	1.02 ± 0.09	0.77 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Fetal lungs	0.97 ± 0.23	1.03 ± 0.20	0.71 ± 0.25	0.35 ± 0.03	0.02 ± 0.01	ND
Fetal heart	4.19 ± 2.74	1.12 ± 0.11	1.00 ± 0.07	0.32 ± 0.02	ND	ND
Fetal liver	3.33 ± 0.77	2.52 ± 0.30	1.98 ± 0.40	0.87 ± 0.05	0.06 ± 0.01	0.01 ± 0.00
Fetal kidneys	2.25 ± 0.85	1.12 ± 0.22	0.95 ± 0.17	0.37 ± 0.04	ND	ND

Each value represents the mean $\pm$ SE for three rats.

ND: not detected

($\mu\text{g eq./g}$)

腎臓および肺において高濃度であった。ほとんどの組織内濃度には単回投与後の場合に比べ若干の上昇が認められたが、最終投与後96時間では大部分の組織において放射能は検出されなかった。

3. 全身オートラジオグラフィー

雄性ラットに非絶食下 $[^{14}\text{C}]$ GPF X を40mg/kgの用量で1日1回7日間反復経口投与最終投与後0.5時間、8時間お

よび24時間における全身オートラジオグラムをFig. 13～15に示した。投与後0.5時間では肝臓、腎臓、副腎、脾臓、下垂体に高い放射能の分布が認められ、次いで肺、膵臓、顎下腺、骨髓に認められた。また投与後24時間では腸管内容物および皮膚に放射能の分布が認められた。反復投与後の放射能の分布は単回投与後の場合と同様であり、蓄積性は認められなかった。

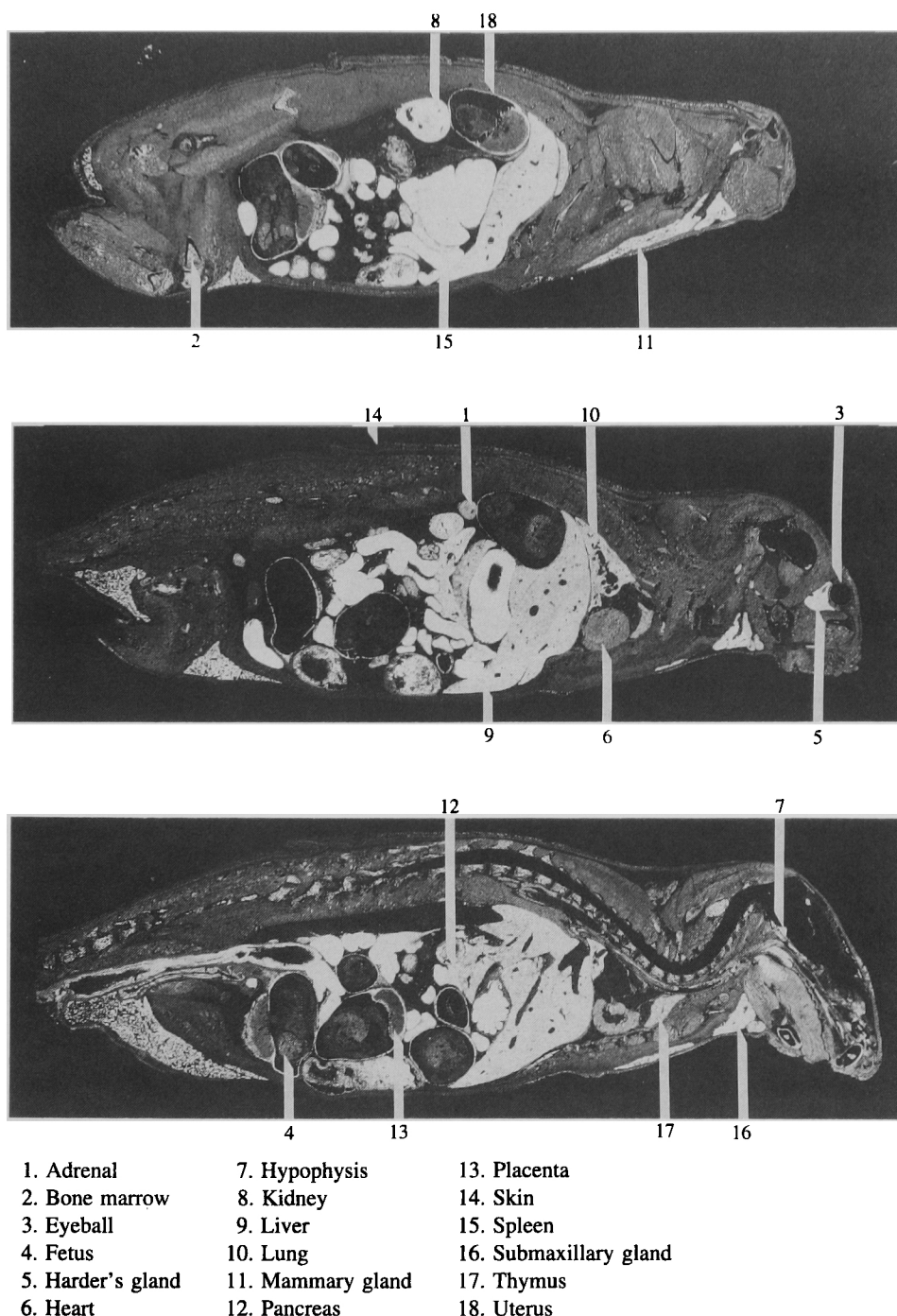


Fig. 8. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity at 1 hour after single oral administration of $[^{14}\text{C}]$ grepafloxacin at a dose of 40 mg/kg in pregnant rat.

4. 尿・糞中排泄

雄性ラットに非絶食下 $[^{14}\text{C}]$ GPFXを40mg/kgの用量で1日1回7日間反復経口投与時の尿および糞中への放射能の排泄率をFig. 16に示した。尿中には初回投与後7日までに6.4%, 10日までに6.6%が排泄された。糞中には初回投与後7日までに90.1%, 10日までに92.1%が排泄された。初回投与後10日までの尿・糞中への総排泄率は98.6%であり, 単回投与の場合とはほぼ同程度であった。

Ⅲ. 考 察

GPFXを各種動物に経口投与後の血漿中濃度については既に検討されており³⁾, ラットでは10, 20および40mg/kgを単回経口投与後の濃度推移に用量依存性が認められている。今回, ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ GPFXの体内動態試験を実施するにあたり, それらの最高用量である40mg/kgを投与した。

雄性ラットに絶食下 $[^{14}\text{C}]$ GPFXを単回経口投与すると, 放射能は速やかに吸収され平均血液中放射能濃度は投与後1時間で T_{max} に達した。またその後の $T_{1/2}$ は2.0時間および4.5時間であり, 投与後24時間では $0.04\mu\text{g eq./ml}$ に減少した。従ってGPFXの消化管からの吸収は速やかであり, 放射能の血液中からの消失も投与後24時間以内にほぼ完了すると考えられた。一方, 雄性ラットに非絶食下で経口投与し血液中濃度を比較したところ, 非絶食下では C_{max} およびAUCが絶食下の場合の43%および60%に低下した。同様の系において未変化体濃度も約1/3に低下しており³⁾, 今回の試験においてもGPFXは食餌の影響を受けてラットにおける吸収率が低下している可能性が示唆された。このような現象はnorfloxacin (NFLX)⁴⁾やlomefloxacin (LFLX)⁵⁾においても認められているが, GPFXの場合, ヒトでは血漿中濃度に

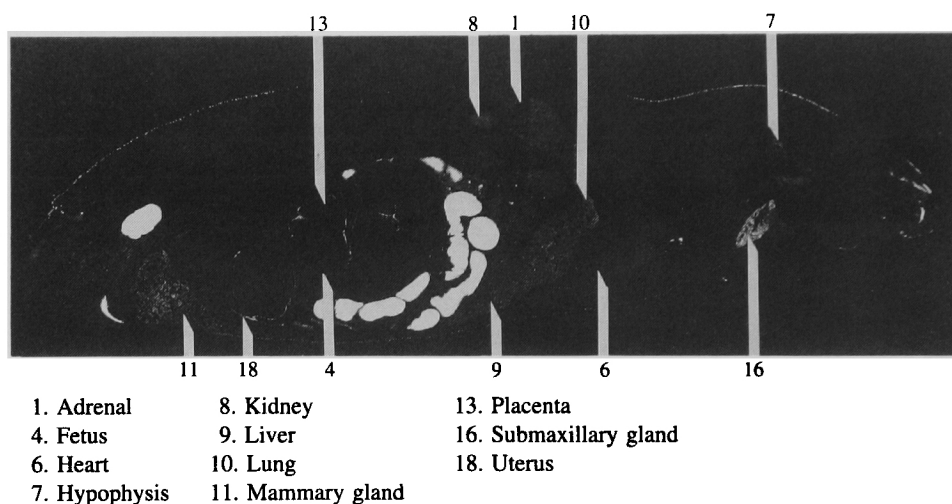


Fig. 9. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity at 8 hours after single oral administration of $[^{14}\text{C}]$ grepafloxacin at a dose of 40 mg/kg in pregnant rat.

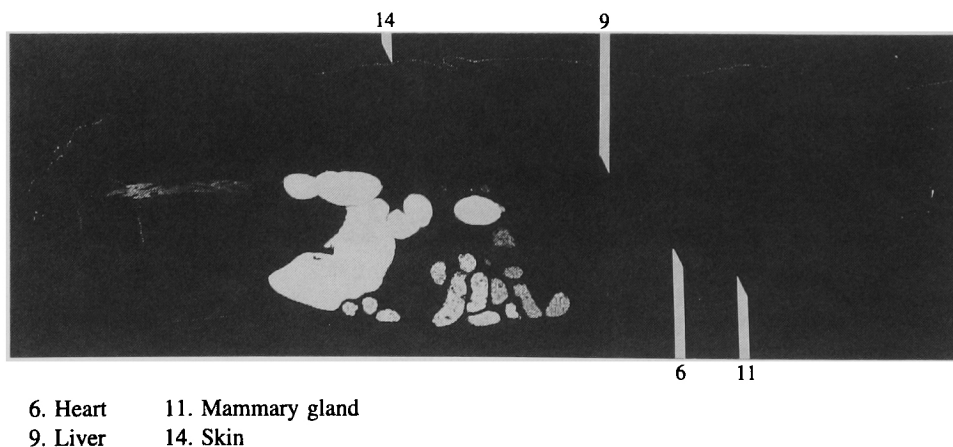


Fig. 10. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity at 24 hours after single oral administration of $[^{14}\text{C}]$ grepafloxacin at a dose of 40 mg/kg in pregnant rat.

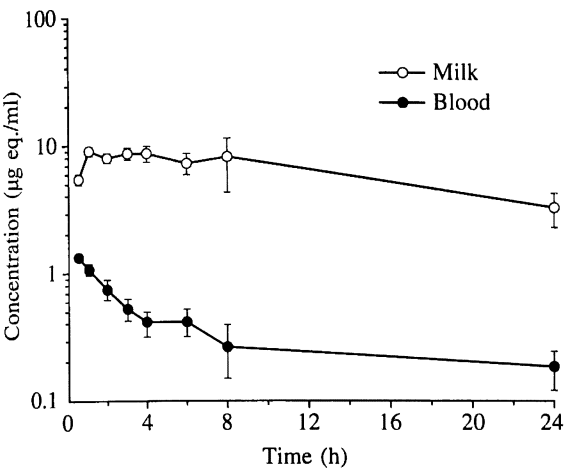


Fig. 11. Blood and milk concentrations of radioactivity after single oral administration of [¹⁴C] grepafloxacin at a dose of 40 mg/kg in lactating rats (mean±SE, n=3).

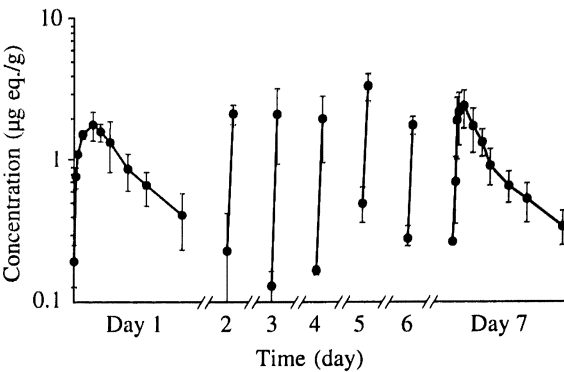


Fig. 12. Blood concentrations of radioactivity after repeated oral administration of [¹⁴C] grepafloxacin at a daily dose of 40 mg/kg for 7 days in male rats (mean±SE, n=3).

Table 10. Tissue concentrations of radioactivity after repeated oral administration of [¹⁴C] grepafloxacin in male rats (40 mg/kg × 7 days, non-fasted)

Tissue	0.5 h	4 h	8 h	24 h	48 h	96 h
Plasma	1.61 ± 0.28	0.64*	0.43 ± 0.13	ND	ND	ND
Blood	1.44 ± 0.25	0.57 ± 0.09	0.37 ± 0.07	ND	ND	ND
Cerebrum	0.22 ± 0.03	0.16 ± 0.03	0.09 ± 0.05	ND	ND	ND
Cerebellum	0.28 ± 0.04	0.17 ± 0.03	0.10 ± 0.05	ND	ND	ND
Medulla oblongata	0.16 ± 0.09	0.19 ± 0.03	ND	ND	ND	ND
Hypophysis	11.40 ± 2.17	9.85 ± 2.14	9.03 ± 0.28	2.66 ± 1.88	ND	ND
Eyeballs	1.44 ± 0.12	0.79 ± 0.08	0.63 ± 0.07	0.08 ± 0.04	ND	ND
Harder's gland	6.89 ± 1.33	12.70 ± 0.84	7.47 ± 1.04	0.26 ± 0.02	ND	ND
Submaxillary gland	7.66 ± 2.08	9.13 ± 0.73	5.57 ± 0.87	0.17 ± 0.01	ND	ND
Trachea	11.80 ± 3.61	5.01 ± 1.18	3.11 ± 0.74	ND	ND	ND
Thyroids	12.90 ± 1.68	7.64 ± 1.22	3.94 ± 0.15	ND	0.38 ± 0.19	ND
Thymus	2.71 ± 0.55	3.78 ± 0.28	2.57 ± 0.38	0.08 ± 0.04	ND	ND
Lungs	13.60 ± 1.89	8.88 ± 1.45	5.90 ± 0.75	0.28 ± 0.08	0.07 ± 0.01	ND
Heart	4.23 ± 0.91	2.13 ± 0.31	1.48 ± 0.34	0.05 ± 0.03	ND	ND
Liver	20.40 ± 4.77	5.00 ± 0.89	5.75 ± 1.89	0.67 ± 0.09	0.30 ± 0.04	0.19 ± 0.00
Pancreas	17.40 ± 5.45	4.72 ± 0.72	3.94 ± 1.03	0.16 ± 0.01	0.04 ± 0.02	ND
Spleen	9.31 ± 1.81	5.52 ± 0.52	4.05 ± 0.81	0.23 ± 0.03	0.06 ± 0.03	ND
Stomach	406.00 ± 78.52	120.00 ± 23.67	23.30 ± 16.17	0.57 ± 0.44	0.37 ± 0.18	ND
Small intestine	82.40 ± 19.98	39.00 ± 14.90	25.30 ± 8.14	0.88 ± 0.23	0.12 ± 0.06	ND
Large intestine	22.90 ± 5.64	21.10 ± 5.74	17.00 ± 2.47	1.52 ± 0.36	ND	ND
Cecum	30.30 ± 5.64	85.00 ± 8.20	144.00 ± 91.22	6.76 ± 1.46	0.75 ± 0.17	0.25 ± 0.05
Adrenals	8.05 ± 1.24	4.32 ± 0.37	3.36 ± 0.64	0.30 ± 0.16	ND	ND
Kidneys	13.70 ± 2.06	6.80 ± 0.79	5.90 ± 1.19	0.37 ± 0.01	0.13 ± 0.06	ND
Seminal vesicle	2.27 ± 0.58	6.97 ± 4.57	1.62 ± 0.29	0.05 ± 0.03	ND	ND
Testes	0.93 ± 0.20	1.84 ± 0.13	1.46 ± 0.28	0.28 ± 0.07	0.10 ± 0.01	ND
Lymph nodes	2.73 ± 0.64	1.81 ± 0.32	1.64 ± 0.32	ND	ND	ND
Skin	4.26 ± 0.48	3.12 ± 1.48	2.79 ± 0.30	1.24 ± 0.46	0.53 ± 0.12	0.33 ± 0.12
Muscle	2.42 ± 0.47	1.76 ± 0.19	1.16 ± 0.22	ND	ND	ND
Bone marrow	4.70 ± 0.39	4.00 ± 0.18	3.04 ± 0.45	ND	ND	ND
Femurs	2.18 ± 0.41	1.76 ± 0.26	1.26 ± 0.16	0.36 ± 0.04	0.29 ± 0.02	0.25 ± 0.03
Brown fat	3.57 ± 0.69	1.81 ± 0.34	1.14 ± 0.19	0.12 ± 0.01	ND	ND
Fat	0.88 ± 0.09	0.52 ± 0.11	0.45 ± 0.16	ND	ND	ND

Each value represents the mean ± SE for three rats.

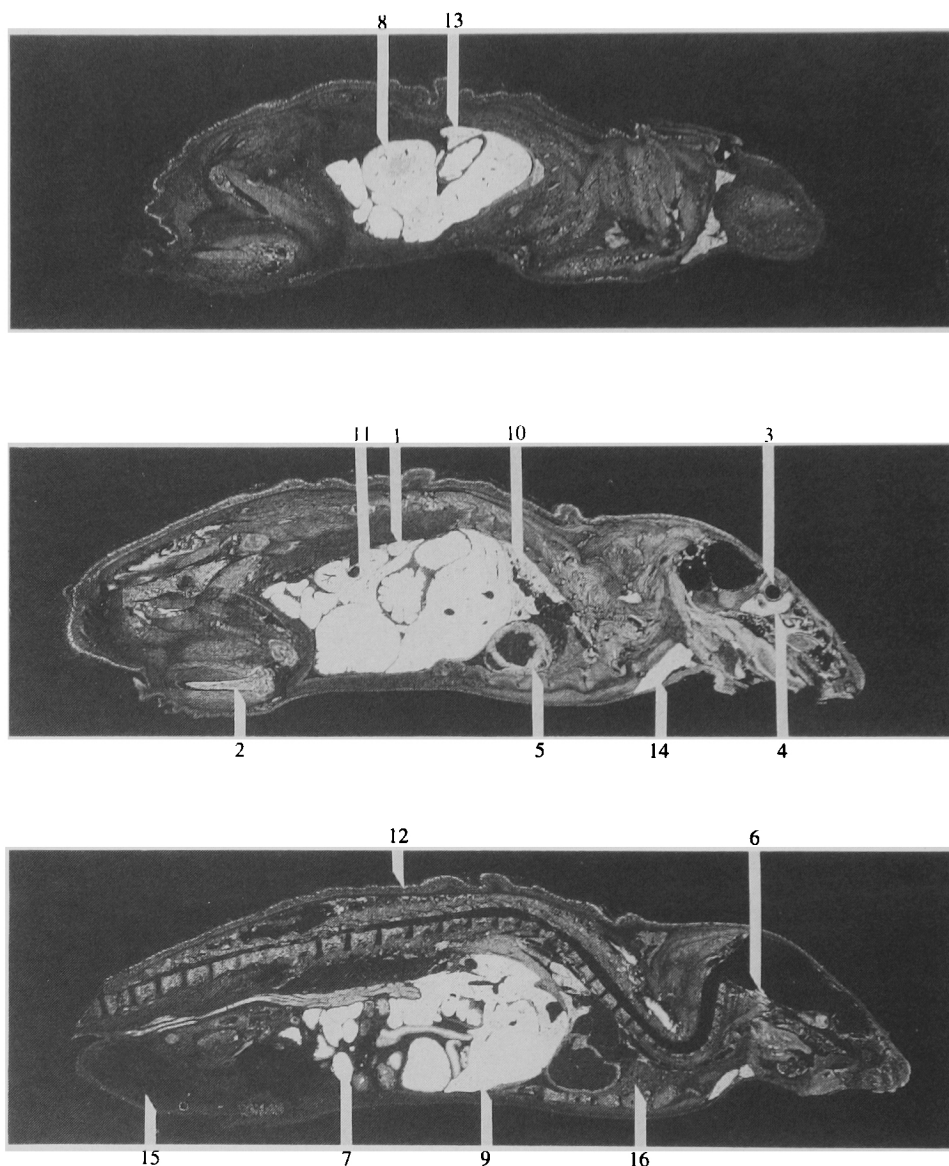
ND: not detected

(µg eq./g)

及ばず食事の影響はほとんどないことが確認されている⁶⁾。

雄性ラットに絶食下 [14 C] GPFX を単回経口投与すると、中枢神経系および眼球を除く全ての組織内濃度が血漿中濃度より高い濃度を示し、特に消化管、肝臓および肺において高かった。しかし脳内濃度は未変化体の場

合³⁾と同様に血漿中濃度の約1/3程度であった。一方各組織内濃度の推移パターンは、ほとんどの組織で血漿中濃度の推移と同様であった。これらのことは全身オートラジオグラムにおいても確認され、GPFXは全身感染症に対する薬に適したプロファイルを有すると考えられた。



- | | | |
|-------------------|------------------------|------------------------|
| 1. Adrenal | 7. Intestinal contents | 12. Skin |
| 2. Bone marrow | 8. Kidney | 13. Spleen |
| 3. Eyeball | 9. Liver | 14. Submaxillary gland |
| 4. Harder's gland | 10. Lung | 15. Testis |
| 5. Heart | 11. Pancreas | 16. Thymus |
| 6. Hypophysis | | |

Fig. 13. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity at 0.5 hour after repeated oral administration of [14 C] grepafloxacin at a daily dose of 40 mg/kg for 7 days in male rat.

有色ラットに $[^{14}\text{C}]$ GPFXを単回経口投与後168時間に
おいて毛および眼球に放射能の残留が認められた。一般
に、フェノチアジン誘導体やクロロキンのような含窒素
多環状化合物およびアミノグリコシド系抗生物質などは
メラニンに親和性を有することが知られている⁷⁾。キノ
ロンカルボン酸系抗菌薬においてもメラニン親和性を有
することは、NFLX⁸⁾, ofloxacin (OFLX)⁹⁾, LFLX¹⁰⁾, spar-
floxacin (SPFX)¹¹⁾, levofloxacin (LVFX)¹²⁾など多くの化合
物で報告されており、GPFXの場合も同様であった。し
かし、キノロンカルボン酸系抗菌薬のメラニンへの親和
性は、アミノグリコシド系抗生物質やクロロキンなどに
比べ低いものであり^{13,14)}, GPFXの場合もメラニン含有
組織内濃度は徐々に減少した(未公表データ)。

$[^{14}\text{C}]$ GPFXの*in vitro*での血漿蛋白結合率は、検討した
いずれの動物においても濃度にかかわらず38~52%で
あり種差は認められなかった。また*in vivo*での結合率が

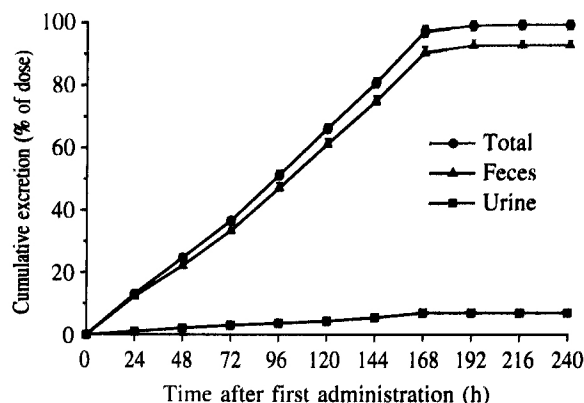


Fig. 16. Cumulative excretions of radioactivity in urine and feces after repeated oral administration of $[^{14}\text{C}]$ gepafloxacin at a daily dose of 40 mg/kg for 7 days in male rats (mean $\pm$ SE, n=3).

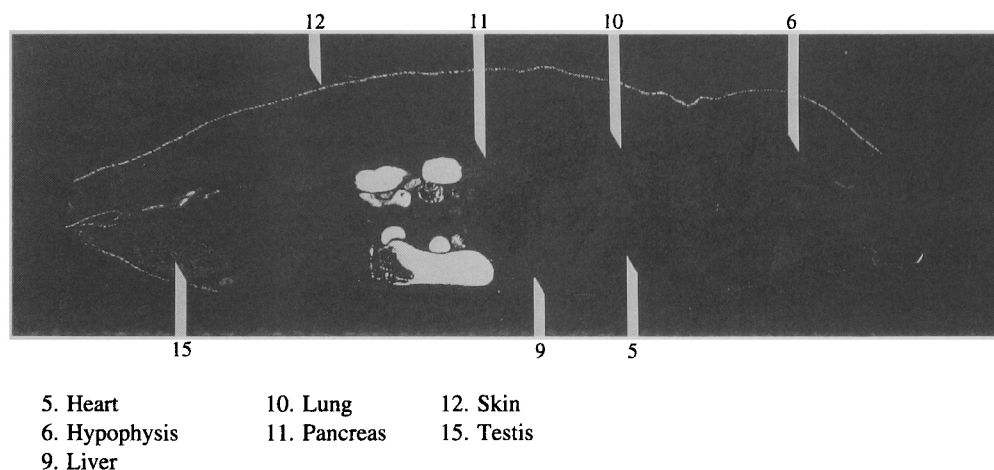


Fig. 14. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity at 8 hours after repeated oral administration of $[^{14}\text{C}]$ gepafloxacin at a daily dose of 40 mg/kg for 7 days in male rat.

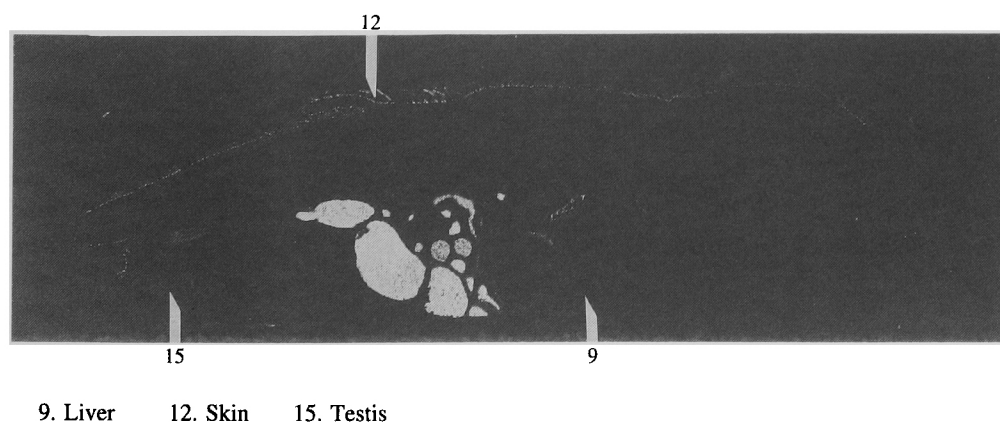


Fig. 15. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity at 24 hours after repeated oral administration of $[^{14}\text{C}]$ gepafloxacin at a daily dose of 40 mg/kg for 7 days in male rat.

いずれの時点でも41.8~43.0%ではほぼ一定であったことから、GPFXのラット血漿蛋白への結合は解離しやすいものであると推察された。また*in vivo*での結合率が*in vitro*での結合率とよく一致したことから、血漿中総放射能濃度に占める未変化体の割合が高い可能性が推察された。

雄性ラットに絶食下 [^{14}C] GPFXを単回経口投与後96時間までの尿中排泄率は13.8%, 糞中排泄率は83.8%であり、胆汁中排泄率を考慮するとGPFXの主な排泄ルートは胆汁を介しての糞中排泄であった。また雄性ラットに絶食下経口投与した場合、GPFXの吸収率は少なくとも尿中排泄率と胆汁中排泄率を合計した80%以上であると考えられた。一方胆管結紮ラットにおいては、その主な排泄ルートは尿中であった。これは胆管結紮により胆管からの排泄ルートが阻害されても、それを補うルートとして尿中排泄ルートが作用したためと考えられる。従って胆管が何らかの障害を受けてGPFXの胆汁排泄が阻害された場合でも、GPFXの体内からの排泄は遅延する可能性は小さいと推察された。

ラットにおいて体内動態における性差を検討する目的で、血液中濃度、組織内分布および尿・糞中排泄について比較検討したが、いずれにおいても性差はほとんど認められなかった。従って、ラットにおけるGPFXの体内動態に性差はないと考えられた。

雄性ラットに非絶食下 [^{14}C] GPFXを反復経口投与後の体内動態を検討した結果、最終投与後の血液中濃度推移は単回投与時と同様であり、反復投与による血液中濃度の上昇あるいは消失の遅延は認められなかった。また初回投与後10日までに、尿・糞中に合計で累積投与量の98.6%が排泄された。従って反復投与時の排泄は単回投与時の場合とほぼ同様であり、反復投与による排泄への影響はないと考えられた。

反復投与時の組織内濃度は、その分布傾向は単回投与後とほぼ同様であり、高い組織移行性を示した。ここで、キノロンカルボン酸系抗菌薬は共通して軟骨組織あるいは皮膚に対して親和性が高く、これらの組織からの消失は他の組織に比較して緩慢であることが、NFLX¹⁵⁾, enoxacin (ENX)¹⁶⁾, OFLX¹⁷⁾, LFLX⁵⁾あるいはLVFX¹⁸⁾などで明らかにされている。 [^{14}C] GPFXの場合もこれらの組織からの放射能の消失にやや遅延傾向が認められたが、その他の組織においては反復投与による蓄積は認められず、これは全身オートラジオグラムにおいても確認された。

文 献

- 1) 大黒絹枝, 他: Grepafloxacinの*in vitro*, *in vivo*抗菌作用。日化療会誌43(S-1): 74~90, 1995
- 2) Ohmori H, Kuramoto M, Mukai F, Tamaoka H, Kikuchi M: OPC-17116, A novel broad-spectrum 5-methyl quinolone derivative. Therapeutic effects against various infections in animals. 31st ICAAC, abstract no. 1475, Chicago, October, 1991
- 3) 秋山 仁, 阿部佳史, 小池正己, 急式和代, 藤尾直希, 小富正昭, 向井典江, 大森和則: Grepafloxacinの体内動態(I) - HPLC法による各種動物における吸収, 分布, 排泄 -。日化療会誌43(S-1): 99~106, 1995
- 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) 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
- 6) 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 小菅和仁, 金丸光隆: Grepafloxacinの臨床第一相試験。日化療会誌43(S-1): 155~175, 1995
- 7) Ings R M J: The melanin binding of drugs and its implications. Drug Metabolism Reviews 15(5&6): 1183~1212, 1984
- 8) 福田正道, 佐々木一之: フルオロキノロン系抗菌剤ノルフロキサシンの有色家兎眼への移行動態。あたらしい眼科10(3): 431~434, 1993
- 9) 三井幸彦, 三田四郎: オフロキサシン点眼液の有色動物における眼内動態, とくに眼の安全性について。あたらしい眼科 10(1): 83~86, 1993
- 10) Fukuda M and Sasaki K: Intraocular Dynamic Mode Differences of New Quinolone Antibacterial Agents between Pigmented and Albino Rabbit Eyes. Lens and Eye Toxicity Research 6(1&2): 339~351, 1989
- 11) 福田正道, 佐々木一之: メラニン親和性, 非親和性抗菌剤の家兎眼虹彩・毛様体における動態, 有色および白色家兎眼での比較検討。日本眼科学会雑誌 96(10): 1229~1233, 1992
- 12) 倉田忠司, 他: DR-3355の体内動態(第4報), サルにおける単回経口投与時の吸収, 分布および排泄。薬物動態 6(5): 823~832, 1991
- 13) 福田正道, 佐々木一之: 化学療法剤の眼内移行動態におけるメラニンの関与。日本眼科学会雑誌 92(11): 1839~1843, 1988
- 14) Fukuda M and Sasaki K: Changes in the Antibacterial Activity of Melanin-Bound Drugs. Ophthalmic Research 22: 123~127, 1990

- 15) 永津芳雄, 遠藤恭平, 入倉 勉: ^{14}C 標識AM-715による体内動態に関する研究。Chemotherapy 29(S-4): 105~118, 1981
- 16) 藤井敏彦, 古川日出男, 吉田耕治, 宮崎 亀, 橋本昌久: ^{14}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): 117~135, 1984
- 17) 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 ^{14}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
- 18) 青木浩之, 岡崎 治, 伯水英夫, 江角凱夫, 三次孝一, 片見好春, 渡辺勇夫, 大部裕子, 岡田みのり: DR-3355の体内動態(第2報), ラットにおける反復経口投与時の吸収, 分布および排泄。薬物動態 6(5): 805~815, 1991

Pharmacokinetics of Grepafloxacin (II) —Absorption, distribution and excretion after oral administration of [¹⁴C]grepafloxacin in rats—

Hitoshi Akiyama, Yoshifumi Abe, Naotoshi Kusumoto and Masaaki Odomi
Tokushima Research Institute, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
463-10 Kagasuno, Kawauchi-cho, Tokushima 771-01, Japan

F.P. Stewart and R. Hopkins
Hazleton UK

Yoshinori Tanokura
Nemoto & Co., Ltd.

M.C. Thonoor
Nemoto/Oread Laboratories, Inc.

The absorption, distribution and excretion of radioactivity after single and repeated oral administrations of [¹⁴C]grepafloxacin (GPFX) at 40 mg/kg were investigated in rats.

1. The blood concentration of radioactivity after single oral administration in fasted male rats reached a maximum at 1 hour, indicating rapid absorption. The concentration in fasted rats was higher than that in non-fasted rats. There was no delay in the elimination of radioactivity after repeated administration.

2. The concentrations of radioactivity in almost all tissues after single oral administration in fasted male rats reached a maximum at 0.5~2 hours. The concentrations in almost all tissues were higher than the plasma concentration, indicating high tissue distribution. No radioactivity was detected in almost any tissues at 96 hours after the final dose of the repeated administration. This finding was similar to the results of whole-body autoradiograms.

3. There were no sex differences in the pharmacokinetics of [¹⁴C]GPFX.

4. The *in vitro* binding rates of [¹⁴C] GPFX to rat, rabbit and human plasma were 38%~52%, indicating no concentration-dependency. The *in vivo* binding rates of radioactivity to rat plasma were 41.8%~43.0%, similar to the *in vitro* binding rates.

5. The administered radioactivity was primarily excreted in the feces via the bile. It was also suggested that entero-hepatic circulation was likely to be observed. There were no changes in the excretion of radioactivity during repeated administration.

6. The radioactivity was primarily excreted in the urine in bile duct-ligated male rats.

7. Placental transfer was suggested in pregnant rats. High distribution in the milk was also observed in lactating rats.

8. Radioactivity remained in the hair and eyeballs at 168 hours after administration in pigmented rats.