

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—

秋山 仁・阿部佳史・小池正己・急式和代・藤尾直希・小富正昭
大塚製薬株式会社徳島研究所*

向井典江・大森和則
大塚製薬株式会社微生物研究所

新規ニューキノロン系抗菌薬grepafloxacinをラット, マウス, サル, イヌおよびウサギに経口あるいは静脈内投与後の吸収, 分布および排泄について検討し, 以下の結果を得た。

1) ラット, マウス, サル, イヌに20mg/kg, ウサギに18.6mg/kgの用量で単回経口投与後, 最高血漿中濃度(Cmax)はそれぞれ1.36, 1.11, 2.28, 2.61および0.68 μ g/mlで, イヌが最も高く, 次いでサルであり, ラットとマウスは同程度であった。またabsolute bioavailabilityはそれぞれ54, 69, 76, 81および16%であり, イヌが最も高く, 次いでサルであり, ウサギは他の動物に比べ低い値であった。

2) ラットおよびマウスに10, 20および40mg/kg, サルに5, 10および20mg/kgの用量で単回経口投与後のCmaxおよびAUCには, ともに良好な用量依存性が認められた。

3) ラットに40mg/kg, サルに10mg/kgの用量で1日1回7日間反復経口投与した際, いずれにおいても消失の遅延は認められなかった。

4) イヌに静脈内bolus-infusion投与し, 血漿中濃度と脳脊髄液中濃度が平衡になった時点での各濃度を測定した結果, 脳脊髄液中濃度/血漿中濃度の比は0.30であり, 中枢神経系への移行性は低いことが確認された。

5) 脳以外の組織内濃度は, いずれの組織においても血漿中濃度より高濃度であり良好な組織移行性を示した。特に肝臓, 腎臓および肺において高い分布が認められた。

6) ラット, サルおよびイヌに20mg/kg, ウサギに18.6mg/kgの用量で単回経口投与後48時間までの尿中排泄率はそれぞれ8.09, 10.15, 6.93および3.09%であった。

Key words : grepafloxacin, GPFX, 吸収, 分布, 排泄, 動物

Grepafloxacin (GPFX), (±)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-5-methyl-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid monohydrochloride, は, グラム陽性菌をはじめ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示し, 殺菌的に作用する新規ニューキノロン薬である。GPFXは, 特に呼吸器感染症において問題となる菌に対し*in vitro*で既存の同系薬剤より優れた抗菌力を示し¹⁾, *in vivo*のマウス実験感染症およびラット実験呼吸器感染症においても既存の同系薬剤に比べて優れた治療効果が確認されている²⁾。今回, GPFXの各種動物における吸収, 分布および排泄をHPLC法により検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用化合物, 試薬および溶媒

GPFXおよび内部標準物質として用いたOPC-17203 (Fig. 1)は, 大塚製薬徳島第二工場あるいは徳島研究所

において合成されたものを用いた。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。また静脈内投与に用いた溶解液は大塚製薬製剤研究所から供与された。

2. 使用動物および飼育条件

ラットは5週齢のSD系雄性ラット(静動協), マウスは6週齢のICR系雄性マウス(日本チャールズリバー)に固形飼料(CRF-1あるいはMF, オリエンタル酵母)を与え, 温度23 \pm 2 $^{\circ}$ C, 湿度60 \pm 10%の環境下で約4日間予備飼育後使用した。サルは体重3~5 kgの雄性カニクイザル(加商株)に固形飼料(PS, オリエンタル酵母)を, イヌは体重11~17kgの雄性ビーグル犬(加商株)に固形飼料(CD-5, 日本クレア)を, ウサギは10週齢の日本白色種雄性ウサギ(北山ラベス)に固形飼料(RC-IV, オリエンタル酵母)を与え, いずれも温度23 \pm 2 $^{\circ}$ C, 湿度60 \pm 10%の環境下で予備飼育後使用した。各動物は, 特に述べな

*〒771-01 徳島市川内町加賀須野463-10

い限り投与前一夜絶食して使用した。またいずれにおいても水は自由に摂取させた。

3. 薬物の投与

(1) 血漿中濃度、組織内濃度および尿中排泄率の測定

各動物に単回経口投与の場合、GPFXは蒸留水に溶解あるいは懸濁し、ラットおよびマウスでは5ml/kg、サルおよびウサギでは2ml/kg、イヌでは1ml/kgの割合で強制投与した。静脈内投与の場合、GPFXは乳酸緩衝液をベースにした溶解液に溶解し、ラットでは2ml/kg、マウスでは2.5ml/kgの割合で尾静脈より、サルおよびウサギでは1ml/kgの割合で下肢静脈あるいは耳静脈より、イヌでは0.5ml/kgの割合で前肢静脈より投与した。またラットおよびサルに反復経口投与の場合、単回投与の場合と同様にして1日1回7日間投与した。

(2) 脳脊髄液中濃度の測定

GPFXを蒸留水に溶解し bolus投与用に11mg/mlの溶液を、infusion投与用に11mg/10mlの溶液を調製した。次いでイヌにペントバルビタールナトリウム溶液(50mg/ml, ネプタール®, ダイナポット)を適宜静脈内投与して麻酔後、GPFXを後肢静脈から3.86mg/kgの用量で bolus投与した。その5分後より、後肢静脈から0.376mg/h/kgの用量でinfusion投与を開始した。

4. 試料の採取

(1) 血漿および尿

各動物に投与後所定の時間に、ラットおよびマウスでは腹部下大静脈、サルでは下肢静脈、イヌでは前肢静脈、ウサギでは耳静脈よりヘパリン処理したシリンジで採血し、1700~1800×gで10分間遠心分離して血漿を得た。

ラット、サル、イヌおよびウサギ尿は、各動物に投与後所定時間に自然排泄された尿を採取し測定用試料とした。

(2) 組織

ラットに経口投与後所定の時間に採血後、生理食塩水で各組織を灌流し、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺、精巣および脳を摘出した。各組織を秤量後、4倍量の生理食塩水を加えポリトロン(PT20, キネマティカ)でホモジナイズした。このホモジネートを1700×gで10分間遠心分離し、上清を測定用試料とした。

(3) 脳脊髄液

イヌに後肢静脈からinfusion投与を開始後所定の時間に前肢静脈よりヘパリン処理したシリンジで約1.5mlを採血し、同時に脊髄穿刺して脳脊髄液を約0.5ml採取した。得られた血液は約1800×gで10分間遠心分離して血漿を得た。

採取したそれぞれの試料は測定時まで-20℃以下で凍結保存した。

5. 定量法

GPFXの濃度測定はHPLCにより行った。検量線はいずれも同種動物コントロール血漿、組織上清、尿および脳脊髄液を用いて作成した。

血漿中GPFXの定量法：血漿(0.2ml)に内部標準物質(100ng/10 μ lメタノール)および25mM中性リン酸緩衝液(1.0ml, pH6.9, 和光純薬)を加えVortexミキサーで攪拌後、クロロホルム(5.0ml)を加えた。次いで内容物を振盪後、1700×gで10分間遠心分離した。水層を廃棄後クロロホルム層(4.0ml)を別の遠沈管に移し、窒素気流下で蒸発乾固した。残渣を移動相(1.0ml)に溶解し10 μ lをHPLCに注入した。本法により、血漿0.2mlを用いて0.025~5.00 μ g/mlの範囲で定量を行った。

HPLCの諸条件は以下の通りであった。

ポンプ; Model 510(日本ウォーターズ, 東京)

検出器; RF-535型蛍光検出器(島津製作所, 京都)

インジェクター; WISP 710B(日本ウォーターズ)

データ処理装置; クロマトパック C-R3A(島津製作所)

カラム; TSK gel ODS-80T_M(4.6mm I.D. ×15cm, 東ソー, 東京)

移動相; アセトニトリル : 0.1% H₃PO₄, 20mM Na₂SO₄ = 30 : 70 (V/V)

流速; 0.7ml/min.

検出波長; 励起波長(Ex) 285nm, 蛍光波長(Em) 448nm

カラム温度; 室温

但し、移動層のアセトニトリル濃度は27%~30%の範囲で適宜変更した。

尿中および組織内濃度の定量は血漿中と同様にして行った。

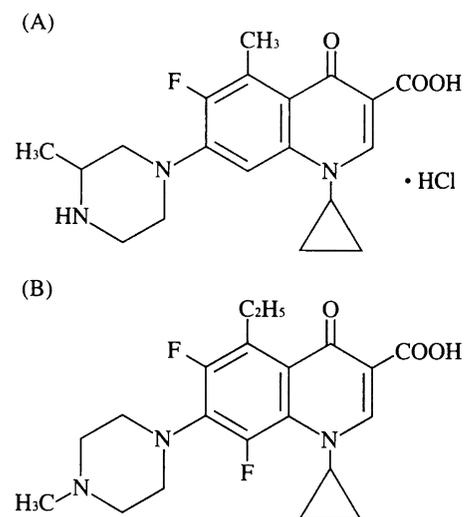


Fig. 1. Chemical structure of grepafloxacin (A) and the internal standard (B).

脳脊髄液中の定量は、上記と同様のHPLC条件のもとで脳脊髄液を直接HPLCに注入して絶対検量線法により行った。

6. 薬動学的解析

血漿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

1. 血漿中濃度

(1) ラットにおける血漿中濃度

雄性ラットに10, 20および40mg/kgの用量で単回経口投与後、あるいは10および20mg/kgの用量で単回静脈内投与後の血漿中濃度をFig. 2に示した。経口投与後の血漿中濃度はそれぞれ投与後0.25, 0.5および0.5時間に最高濃度0.77, 1.36および2.33 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。また投与後4~12時間における生物学的半減期は、経口投与ではそれぞれ5.0(投与後4~8時間における半減期), 4.3および5.2時間、静脈内投与ではそれぞれ3.2および3.6時間であった。さらにAUC_{0-12h}は経口投与ではそれぞれ1.95, 3.95および8.57 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、静脈内投与ではそれぞれ4.31および7.32 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であり、absolute bioavailability (AUC_{po}/AUC_{iv}×100)はそれぞれ45, 54および59%であった。ラットに経口投与した場合、最高濃度およびAUCのいずれにおいても用量依存性が認められたが、半減期は用量にかかわらず同程度であった。

雄性ラットに非絶食下40mg/kgの用量で単回経口投与した場合、最高濃度は投与後1時間に0.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、AUC_{0-12h}は2.64 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であった。経口投与後の血漿中濃度推移には食餌の影響が認められ、最高濃度およびAUC_{0-12h}は絶食投与の場合の24および31%に減少した。

雄性ラットに非絶食下40mg/kgの用量で1日1回7日間反復経口投与時の血漿中濃度をFig. 3に示した。最終投

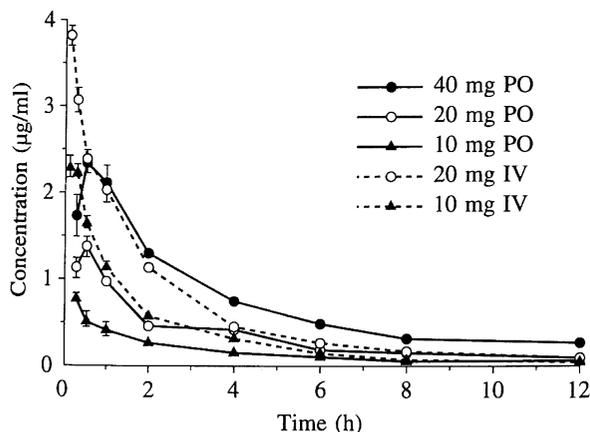


Fig. 2. Plasma concentrations of grepafloxacin after single intravenous and oral administrations in rats (mean±SE, n=5).

与後の血漿中濃度は投与後0.5時間に最高濃度0.63 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、AUC_{0-12h}は2.91 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であった。反復投与最終投与後の血漿中濃度推移は単回投与後の場合とほとんど同様であった。

(2) マウスにおける血漿中濃度

雄性マウスに10, 20および40mg/kgの用量で単回経口投与後、あるいは10mg/kgの用量で単回静脈内投与後の血漿中濃度をFig. 4に示した。経口投与後の血漿中濃度はそれぞれ投与後0.25, 0.5および0.5時間に最高濃度0.69, 1.11および2.11 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。また消失相における生物学的半減期は、経口投与ではそれぞれ5.1, 6.3および6.2時間、静脈内投与では3.7時間であった。またAUC_{0-12h}は経口投与ではそれぞれ2.08, 4.68および7.36 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、静脈内投与では3.39 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であり、absolute bioavailabilityはそれぞれ61, 69および54%であった。マウスに経口投与した場合においても、ラットの場合と同様に最高濃度およびAUCには用量依存性が認められ、薬動学的パラメーターもラットの場合とほぼ同程度であった。

(3) サルにおける血漿中濃度

サルに5, 10および20mg/kgの用量で単回経口投与、あるいは10mg/kgの用量で単回静脈内投与後の血漿中濃度をFig. 5に示した。経口投与後の血漿中濃度はそれぞれ投与後2, 4および3時間に最高濃度0.61, 0.99および2.28 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。また投与後4~24時間における生物学的半減期は、経口投与ではそれぞれそれぞれ5.7, 7.5および6.8時間、静脈内投与では7.2時間であった。さらにAUC_{0-24h}は経口投与ではそれぞれ5.14, 12.93および27.01 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、静脈内投与では17.67 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であり、absolute bioavailabilityはそれぞれ58, 73および76%であった。サルに経口投与した場合においても、最高濃度およびAUCには用量依存性が認められた。ま

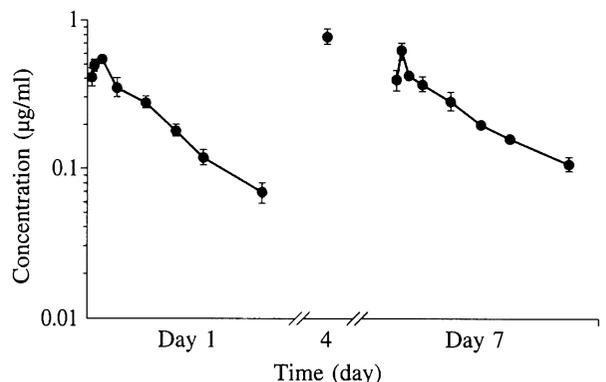


Fig. 3. Plasma concentrations of grepafloxacin after repeated oral administration in rats (40 mg/kg/day for 7 days, mean±SE, n=5).

たサルにおける血漿中濃度は、同用量を投与したラットやマウスの場合に比べ高く、半減期も長かった。

サルに非絶食下10mg/kgの用量で1日1回7日間反復経口投与時の血漿中濃度をFig. 6に示した。投与初日の血漿中濃度は投与後3時間で最高濃度1.48 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、消失相における生物学的半減期および $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ はそれぞれ7.6時間および19.99 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。投与第2～6日の投与前および投与後3時間における平均血漿中濃度は、投与第5日以後ほぼ同程度であった。また投与第7日の平均血漿中濃度は投与後3時間で最高濃度2.80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、消失相における生物学的半減期および $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ はそれぞれ8.5時間および34.87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。サルでは1日1回7日間の反復投与により、投与第

7日における最高血漿中濃度および AUC が投与初日に比べそれぞれ1.8倍および1.7倍に上昇したが、半減期はほぼ同程度であった。

(4) イヌにおける血漿中濃度

イヌに20mg/kgの用量で経口投与、あるいは10mg/kgの用量で静脈内投与後の血漿中濃度をFig. 7に示した。経口投与後血漿中濃度は投与後3時間に最高濃度2.61 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、投与後24時間までの生物学的半減期は経口投与では7.6時間、静脈内投与では7.5時間であった。また $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ はそれぞれ31.68および19.84 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であり、absolute bioavailabilityは81%であった。20mg/kgを経口投与後のイヌにおける血漿中濃度は、検討した動物のうちでは最も高かった。

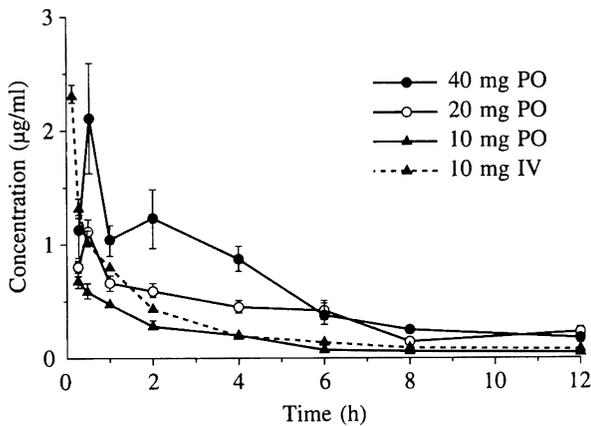


Fig. 4. Plasma concentrations of grepafloxacin after single intravenous and oral administrations in mice (mean \pm SE, n=5).

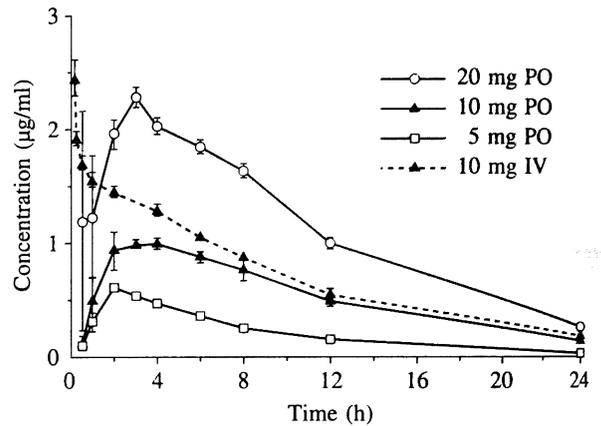


Fig. 5. Plasma concentrations of grepafloxacin after single intravenous and oral administrations in monkeys (mean \pm SE, n=3).

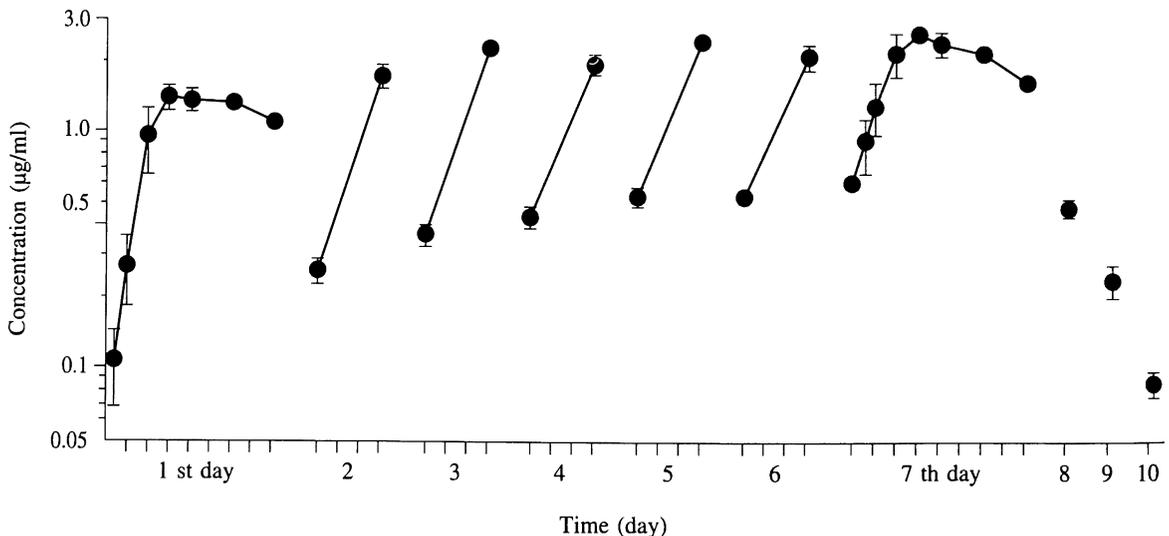


Fig. 6. Plasma concentrations of grepafloxacin after repeated oral administration in monkeys (20 mg/kg/day for 7 days, mean \pm SE, n=3).

(5) ウサギにおける血漿中濃度

ウサギに18.6mg/kgの用量で経口投与、あるいは9.3mg/kgの用量で静脈内投与後の血漿中濃度をFig. 8に示した。経口投与後血漿中濃度は投与後0.5時間に最高濃度0.68 μ g/mlに達し、投与後8時間までの生物学的半減期は経口投与では1.9時間、静脈内投与では1.5時間であった。またAUC_{0-8h}はそれぞれ2.06および6.38 μ g \cdot h/mlであり、absolute bioavailabilityは16%であった。ウサギにおけるabsolute bioavailabilityは、ほぼ同用量での他動物の場合に比べ非常に低かった。

2. イヌにおける血漿中および脳脊髄液中濃度

イヌに静脈内bolus-infusion投与時の血漿中および脳脊髄液中濃度推移をFig. 9に示した。血漿中濃度および脳脊髄液中濃度はほぼ一定に維持され、脳脊髄液中濃度/血漿中濃度比は投与後2~6時間にわたりほぼ一定の値

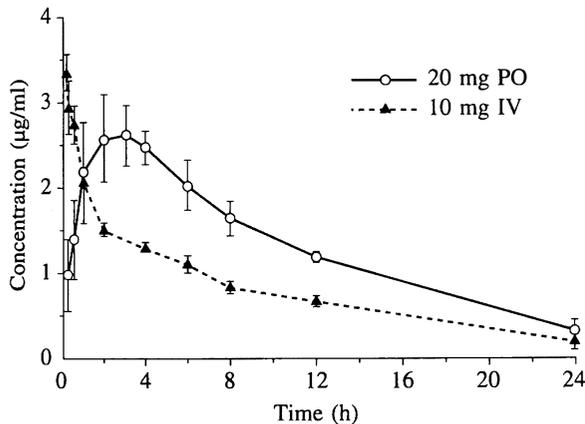


Fig. 7. Plasma concentrations of grepafloxacin after single intravenous and oral administrations in dogs (mean \pm SE, n=3).

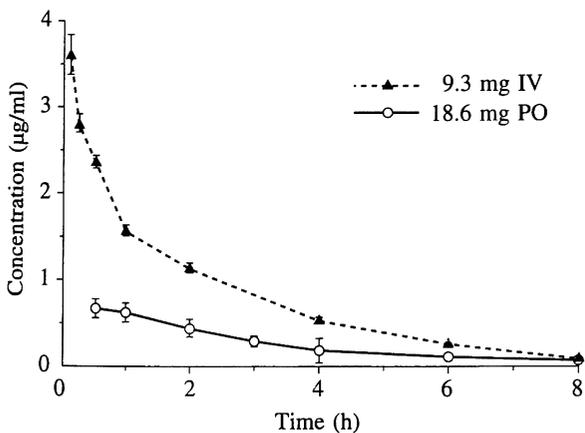


Fig. 8. Plasma concentrations of grepafloxacin after single intravenous and oral administrations in rabbits (mean \pm SE, n=4).

(0.30)であった。

3. 組織内濃度

雄性ラットに20mg/kgの用量で単回経口投与後の各組織内濃度推移をTable 1に示した。血漿中濃度が最高となる投与後0.5時間における各組織内濃度は、脳および精巣以外の全ての組織で血漿中濃度より高い値を示した。また精巣以外の組織は投与後1時間以内に最高濃度を示した後、血漿中濃度の減少とともに速やかに減少した。

投与後0.5時間では、代謝・排泄組織である肝臓および腎臓が高濃度であった。次いで肺および脾臓が高濃度であり、それぞれ血漿中濃度の13.5倍および9.3倍であった。一方、精巣内濃度は血漿中濃度より遅れて上昇し、投与後2時間で最高濃度2.45 μ g/gを示した。脳内濃度は投与後1時間で最高濃度0.30 μ g/gを示したが、これは血漿中濃度の30.9%であり、他の組織内濃度に比べ非常に低い値であった。

4. 尿中排泄

(1) ラットにおける尿中排泄

雄性ラットに単回経口投与後48時間までの尿中排泄率をTable 2に示した。絶食下で投与後の排泄率は用量にかかわらずほぼ一定であったが、非絶食下で投与後の排泄率は絶食下で投与の場合に比べ低かった。一方、雄性ラットに非絶食下40mg/kgの用量で1日1回7日間反復経口投与時の各回投与後24時間までの排泄率は投与量の2.40~3.28%であり、投与期間を通じほぼ一定であった。

(2) サルにおける尿中排泄

サルに単回経口投与後48時間までの尿中排泄率をTable 2に示した。排泄率はラットの場合と同程度であった。一方、10mg/kgの用量で1日1回7日間反復経口最終投与後72時間までの累積排泄率は10.0%であり、単

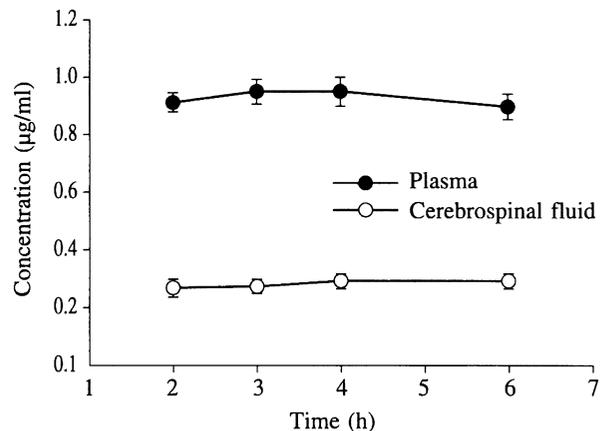


Fig. 9. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of grepafloxacin after bolus-infusion administration in dogs (mean \pm SE, n=4).

回投与の場合と同程度であった。

(3) イヌにおける尿中排泄

イヌに単回経口投与後48時間までの尿中排泄率をTable 2に示した。排泄率はラットやサルの場合とほぼ同程度の値であった。

(4) ウサギにおける尿中排泄

ウサギに単回経口投与後48時間までの尿中排泄率をTable 2に示した。排泄率はラット、サルおよびイヌの場合に比べ低い値であった。

Ⅲ. 考 察

生体内で抗菌薬が抗菌作用を発揮するためには、抗菌力が優れている必要があることはもちろんであるが、作用部位での濃度が高い、すなわち組織移行性に優れることも重要である。GPFXは、特に*in vivo*のマウス実験感染症およびラット実験呼吸器感染症に優れた効力を発揮することなどから、組織移行性、特に肺への移行性が良好であることが予想されたので、今回GPFXをラット、マウス、サル、イヌおよびウサギに経口投与あるいは静脈内投与後の吸収、分布および排泄についてHPLC法により検討した。

GPFXをラット、マウス、サルおよびイヌに20mg/kgの用量で経口投与すると、血漿中濃度はラットおよびマウスでは0.5時間、サルおよびイヌでは3時間にピークに達し、最高血漿中濃度およびAUCはイヌが最も高い値を示し、次いでサルであり、さらにラット、マウスでは同程度であった。またabsolute bioavailabilityがこれらの動物において54~81%と良好であったことから、経口投与後の循環血中への未変化体の移行が良好であることが示唆された。

GPFXを20mg/kgの用量で経口投与後の半減期は、ラット、マウス、サルおよびイヌにおいて、それぞれ4.3, 6.3, 6.8および7.6時間であった。これはsparfloxacin (SPFX)の半減期(3.5時間(ラット)~8.2時間(イヌ))³⁾と同程度であり、norfloxacin (NFLX) (1.5時間(マウス)~4.3時間(イヌ))⁴⁾, enoxacin (ENX) (2.2時間(マウス)~5.8時間(イヌ))⁵⁾, ofloxacin (OFLX) (3.4時間(サル)~5.2時間(イヌ))⁶⁾, lomefloxacin (LFLX) (2.9時間(サル)⁷⁾~7.1時間(イヌ))⁸⁾, tosufloxacin (TFLX) (2.5時間(ラット)~6.5時間(イヌ))⁹⁾よりも長かった。GPFXは後述するように組織移行性が高いこと、腸肝循環が認められる

Table 1. Tissue concentrations of grepafloxacin after single oral administration in male rats

(20 mg/kg dose, fasted)

Tissue	Time (h)						
	0.25	0.5	1	2	4	8	24
Plasma	1.11±0.12	1.36±0.12	0.97±0.02	0.44±0.07	0.41±0.04	0.13±0.01	ND
Brain	0.14±0.02	0.27±0.02	0.30±0.01	0.14±0.04	0.12±0.01	0.04±0.00	ND
Lung	10.21±0.65	18.33±1.62	17.42±0.40	6.84±1.28	5.72±0.34	2.32±0.21	0.26±0.04
Heart	6.27±0.37	7.27±0.47	5.60±0.27	2.51±0.43	2.04±0.23	0.58±0.06	ND
Liver	38.40±6.16	38.23±3.35	15.27±0.72	6.87±0.75	5.53±0.36	1.64±0.11	ND
Spleen	7.09±0.61	12.71±0.80	9.48±0.69	4.03±0.71	3.40±0.39	1.16±0.12	ND
Kidney	21.62±0.77	27.24±1.16	18.43±1.60	9.35±1.70	8.29±0.73	2.81±0.18	0.26±0.04
Testes	0.46±0.05	1.19±0.15	2.03±0.19	2.45±0.27	1.53±0.30	1.30±0.14	0.26±0.02

Each value represents the mean ± SE for five rats.

(μg eq./g or ml)

ND: not detected

Table 2. Cumulative urinary excretion of grepafloxacin after single oral administration

Animal species	No. of animals	Dose (mg/kg)	Cumulative excretion rates (% of dose)	
			0~24 h (Mean ± SE)	0~48 h (Mean ± SE)
Rat	5	10	8.41±0.48	9.26±0.53
		20	7.69±0.58	8.09±0.56
		40	7.00±0.15	7.54±0.23
		20	3.11±0.25	3.18±0.25
		40	2.39±0.08	2.50±0.08
Monkey	3	5	5.65±0.79	7.58±1.07
		10	7.00±0.77	8.23±0.78
		20	8.20±0.43	10.15±0.46
Dog	3	20	4.02±0.90	6.93±0.88
Rabbit	4	18.6	2.80±0.54	3.09±0.71

こと¹⁰⁾などから, これらのことが半減期の長い理由の一因と推察された。

非絶食下でGPFXをラットに経口投与した場合, 血漿中濃度および尿中排泄率は絶食下で投与した場合に比べ低下した。このような例は同種のキノロンカルボン酸系の薬剤であるNFLX⁴⁾やLFLX¹¹⁾などにおいても認められており, 吸収率の低下が原因と考えられている。従ってGPFXの場合も, これらの薬剤の場合と同様に吸収率の低下が血漿中濃度および尿中排泄率の低下の一因と推察された。

尿中排泄率はいずれの動物においても約10%以下であり, 他のキノロン薬に比べ低い値を示した。これはラットにおける胆汁中排泄率が66%¹⁰⁾であることから, 各動物において吸収率が低いだけでなく, 胆汁中排泄率が高いためであると考えられた。

未変化体の組織移行性をラットにおいて検討した結果, 精巣以外の各組織内濃度は投与後1時間以内に最高濃度に達した。各組織内濃度と血漿中濃度の最高濃度を比較すると, 脳では0.2倍であったが精巣, 心臓, 脾臓では1.8倍~9.3倍, 肺, 腎臓, 肝臓では13.5倍~28.2倍であった。いわゆるニューキノロン薬は, 一般にセフェム系薬などのβ-ラクタム剤に比べ組織移行性が良好であると言われており, 本試験と同様の系でのラット肺への移行は血漿(清)中濃度に比べ, LFLX⁸⁾, NFLX⁴⁾, TFLX⁹⁾, ciprofloxacin (CPFX)¹¹⁾およびENX⁵⁾で0.7倍~1.9倍, SPFX¹²⁾で3.3倍と報告されている。今回測定されたGPFXの肺への移行は13.5倍であり, これらのキノロン薬に比べても非常に高い移行を示したが, 脳への移行は0.2倍であった。

一方, 動物におけるニューキノロン薬の脳脊髄液内濃度に関する報告は多くあるが, いずれもニューキノロン薬を経口投与後の数時点で測定したものである。今回我々は, 脳脊髄液中最高濃度と血漿中最高濃度のtime-lagのない比を検討するため, イヌにGPFXを静脈内 bolus-infusion投与して血漿中濃度を一定に保ち, 脳脊髄液中濃度と血漿中濃度が平衡になった時点での検討を行った。その結果, 測定された脳脊髄液中濃度/血漿中濃度比は0.30であり, ラットにおける脳内濃度/血漿中濃度の比と同程度の値であった。従って, 本試験系により得られた結果からも, GPFXの中樞神経系への移行が小さいことが確認された。

以上のようにGPFXは, 組織移行性, 特に肺移行性に優れ, 副作用発現の可能性が考えられる中樞神経系への移行性は小さかった。GPFXの体内分布に関するこれらのプロファイルは, 呼吸器感染症をはじめとする体内組織での感染症の治療薬に適したものであると考えられた。

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) 山口俊和, 横川真喜子, 橋爪孝典, 馬場政子, 樋口裕紀, 松岡信男, 関根 豊: Sparfloxacinのラット, イヌ, サルにおける体内動態。薬物動態6(1): 33~41, 1991
- 4) 村山 哲, 平井敬二, 伊藤 明, 阿部泰夫, 入倉 勉: 各種動物におけるAM-715のBioassayによる体内動態に関する研究。Chemotherapy 29(S-4): 98~104, 1981
- 5) 中村信一, 黒部暢之, 柏本茂樹, 大植富夫, 高瀬善行, 清水當尚: AT-2266の実験動物における吸収, 分布, 排泄および代謝。Chemotherapy 32(S-3): 86~94, 1984
- 6) 津村光義, 佐藤敬喜, 采 孟, 立澤晴男: DL-8280の体内動態, 第1報Bioassay法とHPLC法によるイヌとサルにおける吸収, 排泄の比較。Chemotherapy 32(S-1): 1179~1184, 1984
- 7) 永田 治, 山田健久, 高橋和余, 桶崎英一, 柳田知司, 中西秀樹: NY-198の体内動態III, HPLC法によるサルにおける吸収, 代謝, 排泄。Chemotherapy 36(S-2): 144~150, 1988
- 8) 桶崎英一, 牧野栄一, 大道光一, 永田 治, 山田健久, 高橋和余, 寺崎哲也, 辻 彰: NY-198の体内動態II, HPLC法とBioassay法によるイヌにおける吸収, 排泄。Chemotherapy 36(S-2): 138~143, 1988
- 9) 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 熊野克彦, 高木伸一, 恒田礼子, 金山淳子: 新ピリドンカルボン酸系抗菌剤T-3262の各種動物における吸収・分布・代謝および排泄。Chemotherapy 36(S-9): 149~157, 1988
- 10) 秋山 仁, 阿部佳史, 楠本直俊, 小富正昭, Stewart F P, Hopkins R, 田野倉吉則, Thonoor M C: Grepafloxacinの体内動態(II)ーラットにおける [¹⁴C] Grepafloxacinの吸収, 分布, 排泄ー。日化療会誌43(S-1): 107~124, 1995
- 11) 中山一誠, 秋枝洋三, 川村弘志, 川口 広, 山地恵美子: 外科領域における新ピリドンカルボン酸系抗菌剤BAYo9867 (Ciprofloxacin) の抗菌

- 力・吸収・排泄・代謝および臓器移行性について。Chemotherapy 33(S-7) : 64~74, 1985
- 12) Nakamura S, Kurobe N, Ohue T, Hashimoto M,

Shimizu M : Pharmacokinetics of a Novel Quinolone, AT-4140, in Animals. Antimicrob. Agents Chemother. 34(1) : 89~93, 1990

Pharmacokinetics of grepafloxacin (I)

—Absorption, distribution and excretion after oral administration of grepafloxacin in animals as determined by HPLC—

Hitoshi Akiyama, Yoshifumi Abe, Masami Koike, Kazuyo Kyuushiki, Naoki Fujio
and Masaaki Odomi

Tokushima Research Institute, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
463-10 Kagasuno, Kawauchi-cho, Tokushima 771-01, Japan

Fumie Mukai and Kazunori Ohmori

Microbiological Research Institute, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

The absorption, distribution and excretion of grepafloxacin (GPFX), a new quinolone antibacterial agent, after oral and intravenous administration were investigated in rats, mice, monkeys, dogs and rabbits.

1. The maximum plasma concentrations (C_{max}) of GPFX after a single oral administration of 20 mg/kg in rats, mice, monkeys and dogs and of 18.6 mg/kg in rabbits were 1.36, 1.11, 2.28, 2.61 and 0.68 μ g/ml, respectively, indicating the highest value in dogs, followed by monkeys, and similar values for rats and mice. The absolute bioavailabilities were respectively, 54%, 69%, 76%, 81% and 16%, indicating the highest value in dogs, followed by monkeys. The value in rabbits was lower than that in the other species.

2. The C_{max} and AUC of GPFX after a single oral administration of 10, 20 and 40 mg/kg in rats and mice and of 5, 10 and 20 mg/kg in monkeys showed good dose-dependency.

3. There was no delay in the elimination of GPFX after repeated oral administration of 40 and 10 mg/kg once daily for 7 consecutive days in rats and monkeys, respectively.

4. GPFX was administered to dogs by intravenous bolus-infusion, and when the concentrations of GPFX in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) had each reached a steady state, the two concentrations were measured. The results showed that the ratio of the CSF concentration to that in plasma was 0.30 at all measurement times, indicating a low transfer to the central nervous system.

5. The concentrations of GPFX in all tissues other than brain were higher than the plasma concentration, indicating high tissue distribution. In particular, high distribution was found in liver, kidneys and lungs.

6. The urinary excretion rates of GPFX at 48 hours after a single oral administration of 20 mg/kg in rats, monkeys and dogs and of 18.6 mg/kg in rabbits were 8.09%, 10.15%, 6.93% and 3.09%, respectively, of the administered dose.