

新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin 及びその光学異性体の体内動態, I. 各種実験動物における体内動態

大家 毅・石川紅美・町田正明・草嶋久生・石田了三・内田 広

杏林製薬株式会社中央研究所*

新キノロン系抗菌薬である gatifloxacin (GFLX), 並びにその光学異性体 (S 体, R 体) のマウス, ラット, ウサギ, イヌ及びサルにおける体内動態を, それぞれ単独の静脈内及び経口投与により検討した。GFLX は経口投与後, いずれの動物種においても速やかに吸収された。ラット, イヌ及びサルにおけるバイオアベイラビリティは 87~116% であり, これらの動物種ではほぼ完全に経口吸収されることが窺われた。また, 定常状態における分布容積はいずれの動物種においても 2 L/kg 前後であり, 良好な組織分布が示唆された。一方, 全身クリアランスは大動物であるほど低下し, 血中半減期は, マウス, ラット, ウサギ, イヌ及びサルでそれぞれ 1.1, 1.6, 1.9, 6.0 及び 2.2 時間と, 大動物ほど延長した。血清蛋白結合率は, 15~27% と低値であった。いずれの動物種においても, GFLX の投与後 24 時間までに未変化体の排泄はほぼ終了していた。投与後 48 時間までには, ラット, イヌ及びサルにおいては約 40% 以上が, マウス及びウサギにおいては 20~30% がそれぞれ未変化体として尿中へ排泄された。GFLX はラットにおいて胆汁からも排泄された。尿中ではそのほとんどが未変化体であったのに対し, 胆汁中では大部分がグルクロン酸抱合体であった。GFLX, S 体及び R 体の実験動物における血中動態, 吸収, 血清蛋白結合及び排泄に, 大差は認められなかった。

Key words : gatifloxacin, 光学異性体, 血中動態, 蛋白結合, 排泄

Gatifloxacin (GFLX, Fig. 1) は, グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し, 強い活性と幅広いスペクトルを有する新規のキノロン系抗菌薬である¹⁾。本薬はその化学構造中に 1 個のキラルな炭素を有し, 2 種の光学異性体 (S 体, R 体) が存在する。しかし, その抗菌活性は同等である²⁾ ことから, ラセミ体として開発されている。今回, 我々は, GFLX の体内動態的特徴を明らかにすることを目的として, 各種実験動物における血中動態, 吸収, 血清蛋白結合, 排泄について検討を行った。またこれと併せて, その光学異性体についても同様の検討を行い, これらの体内動態を比較した。

I. 実験材料及び方法

1. 投与薬物及び試薬

GFLX (1/2 水和物, Lot No. G949720 及び G975311), 並びにその S 体 (Lot No. R999511 及び G9Y5343), R 体 (Lot No. R999521 及び G9Y5314) は, 杏林製薬 (株) で合成した。β-Glucuronidase (大腸菌由来) は, (株) ペーリンガー・マンハイム・山之内から, アセトニトリルは高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 用のもの

を関東化学 (株) からそれぞれ購入し, 使用した。その他の試薬はいずれも市販の特級品を用いた。

2. 実験動物

雄性 ICR 系マウス (日本エスエルシー (株), 体重 23~35g, 6~12 週齢), 雄性 Wistar 系ラット ((株) 日本医

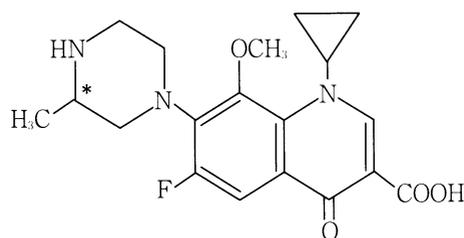


Fig. 1. Chemical structure of gatifloxacin

((±)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid)

*: Chiral center

科学動物資材研究所, 体重235~410g, 10~16週齢), 雄性New Zealand White種ウサギ((株)日本医科学動物資材研究所, 体重2.1~2.7kg), 雄性ビーグル犬((株)日本イー・ディー・エム, 体重9.1~11.0kg, 10~12箇月齢)及び雄性アカゲザル((株)加商, 体重4.1~5.0kg, 45~51箇月齢)を, ウサギは二晩, その他の動物種では一晩の絶食後に用いた。

3. 薬物の投与, 並びに生体試料の採取

薬物の投与量は, マウス, ラット及びウサギでは10mg/kg, イヌでは2mg/kg, サルでは5mg/kgとし, 水分補正を行わずGFLX, S体及びR体をそれぞれ単独で投与した。各種動物への静脈内投与では, ブドウ糖の添加により等張化した0.1~1%の水溶液を, マウス, ラット, ウサギ及びサルにおける経口投与では0.1~0.5%の水溶液を, またイヌにおける経口投与では薬物原末を充填したゼラチンカプセルをそれぞれ使用した。

血液の採取は, マウスでは頸動脈から, ラットでは大腿動脈に挿入したカニューレから, ウサギでは耳介静脈から, イヌでは前肢静脈から, またサルでは後肢伏在静脈から, 所定の時間でそれぞれ採血した。なお, マウスでは1個体ごとに1検体を採取した。ウサギではGFLX, S体及びR体のそれぞれの静脈内投与と経口投与を薬物毎に同一の個体で, またイヌ及びサルでは3化合物全ての静脈内投与と経口投与を同一の個体で行った。休薬期間は1週間以上とした。採取した血液から, 常法により血清を分離した。

尿中排泄の検討には, ラットを除き, 静脈内投与と経口投与で同一個体を使用し, 休薬期間は1週間以上とした。動物は個別の代謝ケージに収容し, 自然排泄された尿を薬物投与後48時間まで所定の時間で採取した。

尿・胆汁中排泄はラットを用いて検討した。動物はエーテルによる軽麻酔下で開腹し, 総胆管にポリエチレン製カニューレを挿入した。手術後, 動物をボールマンケージに保定し, 流出する胆汁及び自然排泄された尿を経口投与後24時間まで採取した。

4. 血清蛋白結合率

血清蛋白結合率を *in vitro* 限外濾過法により測定した。マウス, ラット, ウサギ, イヌ及びサルの新鮮血清に, 薬物を0.5及び2 µg/mLの濃度でそれぞれ添加した。その血清1mLを遠心型蛋白結合試験器MPS-1 (Amicon)で遠心分離し(1,000 × g, 5分間), その濾液(Cf)及び原血清(Ct)中の薬物濃度から, 結合率を算出した[結合率(%) = 100 · (Ct - Cf) / Ct]。なお, 薬物の限外濾過膜に対する吸着は認められなかった。

5. 分析方法

血清及び尿中GFLX濃度は, 既報のHPLC法³⁾により測定した。限外濾液及び胆汁中濃度の測定は, それぞれ血清及び尿中濃度測定法に準じた。一方, ラットにおけ

る尿・胆汁中排泄の検討では, グルクロン酸抱合体の排泄量も併せて測定した。すなわち, 抱合体濃度は試料をβ-glucuronidase (50,000FU/mL)により加水分解(pH 7.0, 37℃, 2時間)して, その総濃度を測定し, 未処理の試料中濃度(非抱合体濃度)との差として算出した。

6. 薬物速度論的解析

結果は, 平均値±標準偏差として示した。ただし, マウスにおける薬物速度論的パラメータは, 平均血清中濃度から算出した。

静脈内投与後の血清中未変化体濃度について2-compartment open model (モデル式: $C_p = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$)により解析し, 無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積(AUC, $AUC_{0-\infty, iv} = A/\alpha + B/\beta$), 消失相における血中半減期($T_{1/2, \beta} = 0.693/\beta$), 定常状態における分布容積($V_{ss} = D \cdot (A \cdot \beta^2 + B \cdot \alpha^2) / (A \cdot \beta + B \cdot \alpha)^2$)及び全身クリアランス($CL_{cr} = D/AUC_{0-\infty, iv}$)を求めた⁴⁾。ここで, C_p は血清中濃度, A, B, α, β は定数, D は投与量をそれぞれ示す。経口投与後の血清中未変化体濃度からは, 最高血清中濃度(C_{max}), 最高血清中濃度到達時間(T_{max}), また台形法により最終採血時間 t までのAUC(AUC_{0-t})をそれぞれ求めた。さらに, 消失相における血清中濃度の片対数プロットから, 最小二乗法により消失速度定数(kel)を求め, 血中半減期($T_{1/2} = 0.693/kel$)を算出した。無限時間までのAUC($AUC_{0-\infty, po}$)は, 最終採血時間 t における血清中濃度理論値 $C_{p,t}$ を kel で除した値を AUC_{0-t} に加えることにより求めた($AUC_{0-\infty, po} = AUC_{0-t} + C_{p,t}/kel$)。AUC_{0-∞, po}のAUC_{0-∞, iv}に対する比からバイオアベイラビリティを算出した。一方, 尿中濃度に尿量を乗ずることにより, 48時間までの累積尿中未変化体排泄率を算出した。

7. 統計学的解析

GFLX, S体及びR体の各種実験動物における薬物速度論的パラメータ, 血清蛋白結合率, 投与後48時間までの累積尿中未変化体排泄率, 並びにラットにおける尿・胆汁中排泄について, 一元配置分散分析により解析した。その結果が有意な場合($p < 0.05$)には, さらにTukeyの多重比較により, GFLX, S体及びR体の間の有意性を検定した。

II. 結 果

1. 血清中濃度

GFLX及びその2種の光学異性体をそれぞれ単独で静脈内及び経口投与後の, マウス, ラット, ウサギ(以上, 10mg/kg), イヌ(2mg/kg)及びサル(5mg/kg)における血清中未変化体濃度の推移をFig. 2~6にそれぞれ示す。また, これらの血清中濃度推移から算出した薬物速度論的パラメータをそれぞれTable 1及び2に示す。

静脈内投与後の血清中濃度から算出したマウス, ラッ

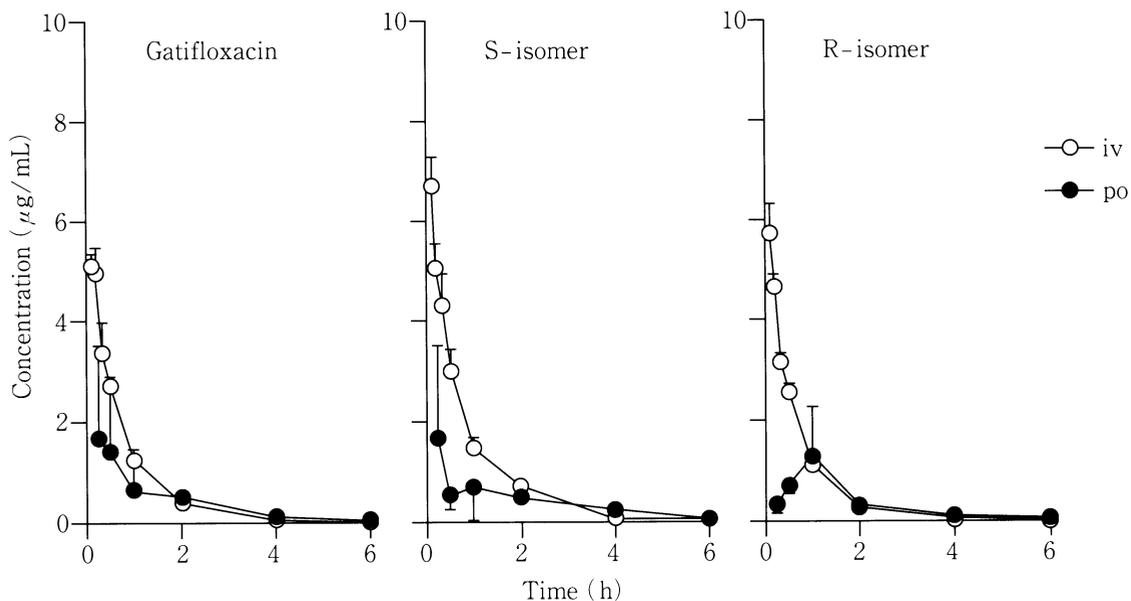


Fig. 2. Concentrations of unchanged drug in serum following intravenous and oral administration of 10 mg/kg of gatifloxacin or its isomers in mice. Each point represents the mean and SD (n=5).

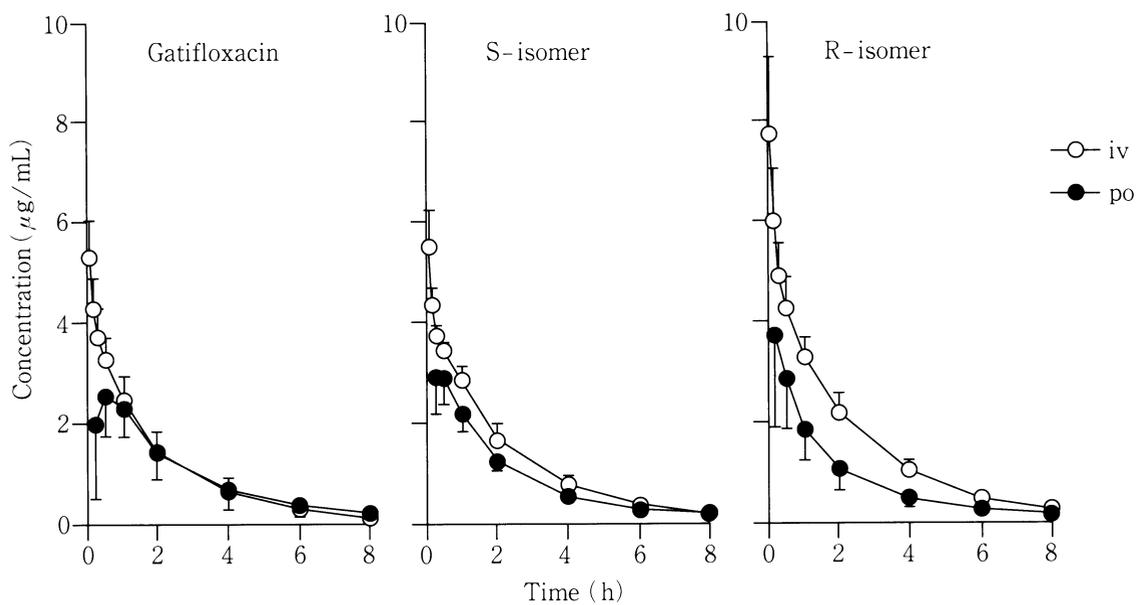


Fig. 3. Concentrations of unchanged drug in serum following intravenous and oral administration of 10 mg/kg of gatifloxacin or its isomers in rats. Each point represents the mean and SD (n=5).

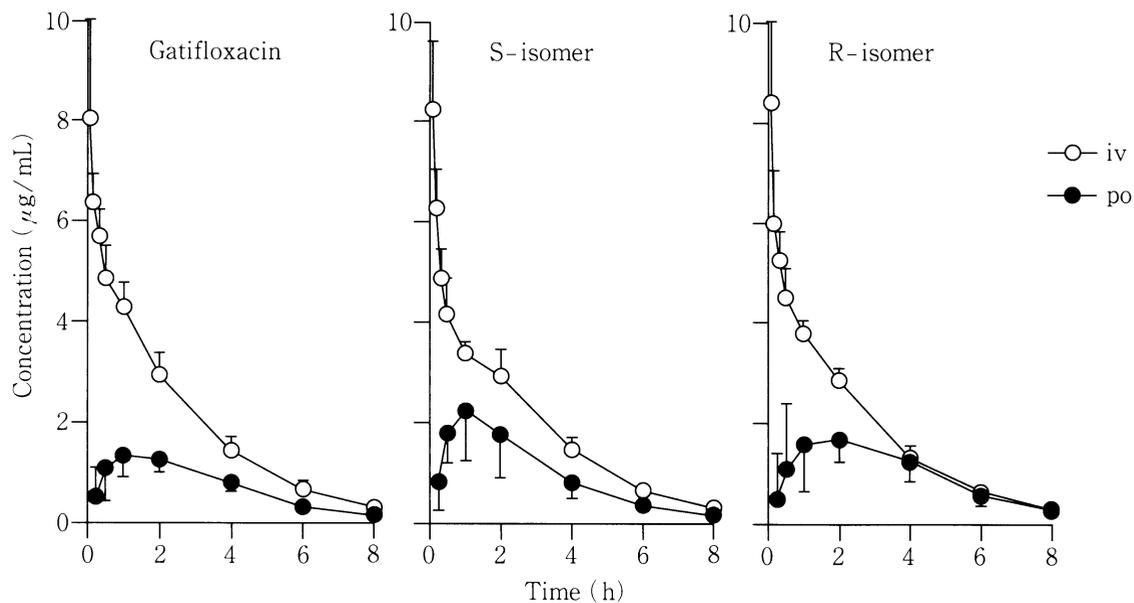


Fig. 4. Concentrations of unchanged drug in serum following intravenous and oral administration of 10 mg/kg of gatifloxacin or its isomers in rabbits. Each point represents the mean and SD (n=5).

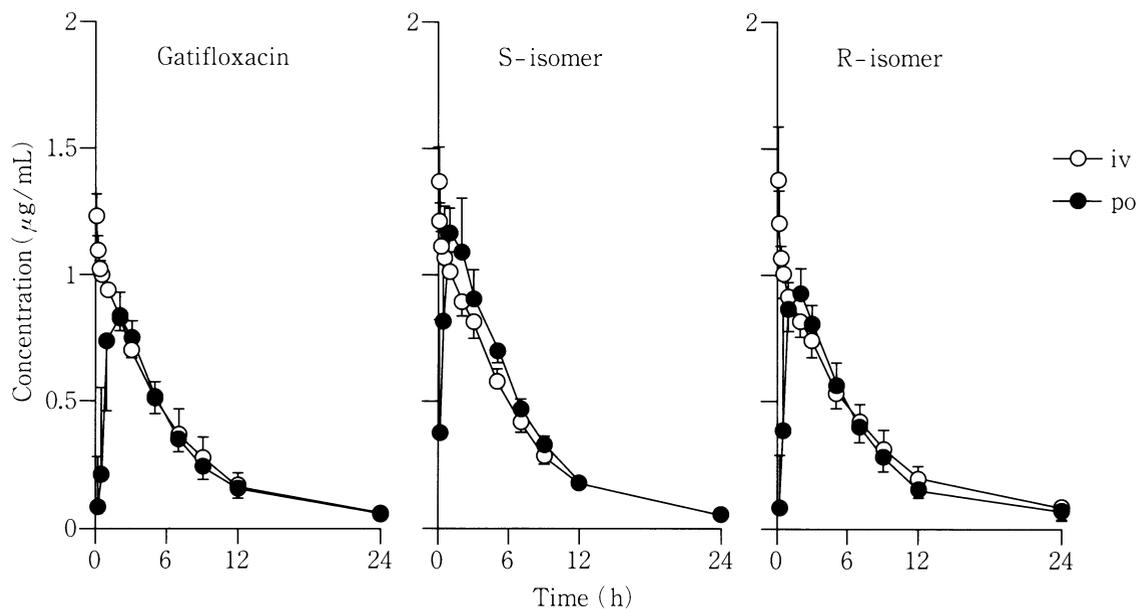


Fig. 5. Concentrations of unchanged drug in serum following intravenous and oral administration of 2 mg/kg of gatifloxacin or its isomers in dogs. Each point represents the mean and SD (n=5).

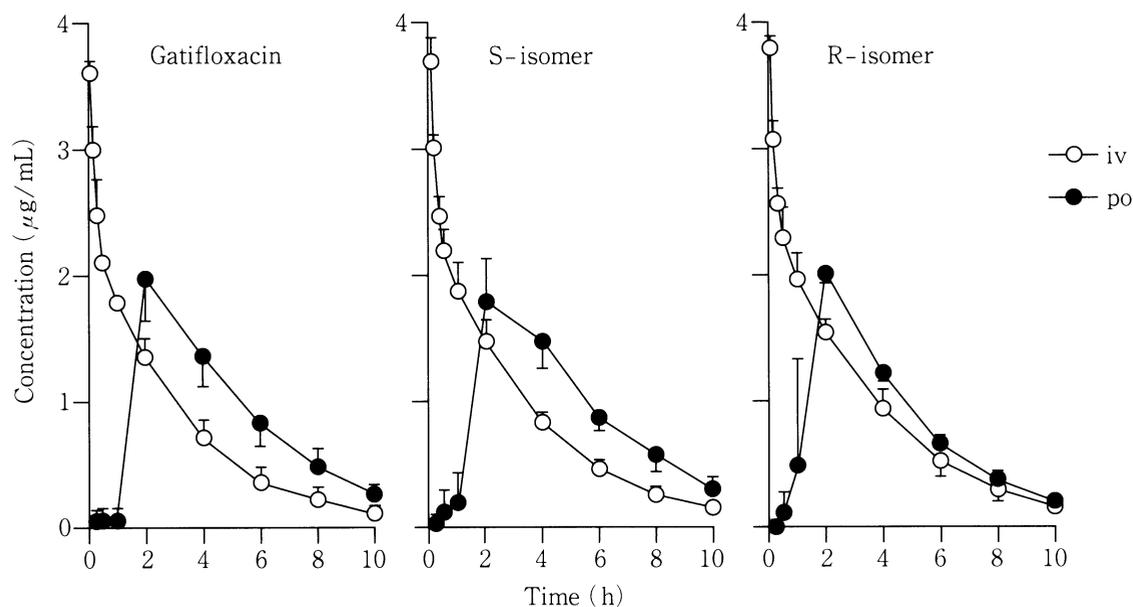


Fig. 6. Concentrations of unchanged drug in serum following intravenous and oral administration of 5 mg/kg of gatifloxacin or its isomers in monkeys. Each point represents the mean and SD (n=3).

Table 1. Pharmacokinetic parameters of gatifloxacin and its isomers following intravenous injection in laboratory animals

Animal species (n)	Dose (mg/kg)	Parameter	Gatifloxacin	S-isomer	R-isomer
Mouse (5)	10	AUC _{0-∞, iv} (µg·h/mL)	4.33	5.43	3.91
		V _{ss} (L/kg)	2.24	2.16	2.02
		CL _{tot} (L/h/kg)	2.31	1.84	2.55
		T _{1/2 β} (h)	1.1	1.3	0.8
Rat (5)	10	AUC _{0-∞, iv} (µg·h/mL)	9.09 ± 2.44	10.6 ± 1.5	13.5 ± 1.8 ²
		V _{ss} (L/kg)	2.51 ± 0.38	2.47 ± 0.21	1.93 ± 0.33 ^{3,4}
		CL _{tot} (L/h/kg)	1.16 ± 0.26	0.96 ± 0.14	0.75 ± 0.10 ¹⁾
		T _{1/2 β} (h)	1.6 ± 0.2	1.9 ± 0.2	1.9 ± 0.2
Rabbit (5)	10	AUC _{0-∞, iv} (µg·h/mL)	17.0 ± 1.7	15.7 ± 1.7	15.9 ± 1.4
		V _{ss} (L/kg)	1.57 ± 0.20	1.80 ± 0.18	1.73 ± 0.24
		CL _{tot} (L/h/kg)	0.59 ± 0.06	0.64 ± 0.07	0.63 ± 0.05
		T _{1/2 β} (h)	1.9 ± 0.3	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.3
Dog (5)	2	AUC _{0-∞, iv} (µg·h/mL)	8.11 ± 0.90	8.50 ± 0.63	9.20 ± 1.16
		V _{ss} (L/kg)	2.11 ± 0.17	1.82 ± 0.10 ¹⁾	2.08 ± 0.19
		CL _{tot} (L/h/kg)	0.25 ± 0.03	0.24 ± 0.02	0.22 ± 0.03
		T _{1/2 β} (h)	6.0 ± 0.2	5.4 ± 0.3	6.7 ± 0.5 ^{1,4}
Monkey (3)	5	AUC _{0-∞, iv} (µg·h/mL)	8.31 ± 1.29	9.44 ± 0.80	9.92 ± 1.26
		V _{ss} (L/kg)	1.85 ± 0.09	1.82 ± 0.20	1.73 ± 0.17
		CL _{tot} (L/h/kg)	0.61 ± 0.09	0.53 ± 0.05	0.51 ± 0.07
		T _{1/2 β} (h)	2.2 ± 0.4	2.5 ± 0.4	2.5 ± 0.4

Each value represents the mean and SD of three or five animals.

Pharmacokinetic parameters in mice were calculated from mean concentrations in serum.

¹⁾ Statistically different from the value of gatifloxacin group (p < 0.05)

²⁾ Statistically different from the value of gatifloxacin group (p < 0.01)

³⁾ Statistically different from the value of S-isomer group (p < 0.05)

⁴⁾ Statistically different from the value of S-isomer group (p < 0.01)

Table 2. Pharmacokinetic parameters of gatifloxacin and its isomers following oral administration in laboratory animals

Animal species (n)	Dose (mg/kg)	Parameter	Gatifloxacin	S-isomer	R-isomer
Mouse (5)	10	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.66	1.65	1.27
		Tmax (h)	0.25	0.25	1.0
		AUC _{0-∞, po} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	2.71	2.85	2.23
		T _{1/2} (h)	1.5	1.6	1.9
Rat (5)	10	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.91 ± 0.78	2.99 ± 0.63	3.70 ± 1.74
		Tmax (h)	0.65 ± 0.34	0.35 ± 0.14	0.30 ± 0.11
		AUC _{0-∞, po} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	8.47 ± 2.88	7.81 ± 0.88	7.44 ± 2.71
		T _{1/2} (h)	2.2 ± 0.3	2.3 ± 0.2	2.2 ± 0.5
Rabbit (5)	10	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.45 ± 0.36	2.26 ± 0.95	2.11 ± 0.69
		Tmax (h)	1.1 ± 0.5	0.8 ± 0.3	1.9 ± 1.3
		AUC _{0-∞, po} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	6.31 ± 0.92	8.05 ± 3.02	9.20 ± 2.72
		T _{1/2} (h)	1.9 ± 0.1	1.8 ± 0.4	2.2 ± 0.4
Dog (5)	2	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.88 ± 0.06	1.23 ± 0.14 ¹⁾	0.98 ± 0.10 ³⁾
		Tmax (h)	1.3 ± 0.7	1.1 ± 0.5	1.5 ± 0.7
		AUC _{0-∞, po} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	7.07 ± 0.77	9.04 ± 0.56 ¹⁾	7.95 ± 1.16
		T _{1/2} (h)	6.2 ± 0.6	5.5 ± 0.4	6.5 ± 0.7 ²⁾
Monkey (3)	5	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.97 ± 0.33	1.84 ± 0.26	2.00 ± 0.07
		Tmax (h)	2.0 ± 0.0	2.7 ± 1.2	2.0 ± 0.0
		AUC _{0-∞, po} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	9.67 ± 1.73	10.1 ± 1.3	8.71 ± 1.13
		T _{1/2} (h)	2.5 ± 0.2	2.7 ± 0.2	2.4 ± 0.3

Each value represents the mean and SD of three or five animals.

Pharmacokinetic parameters in mice were calculated from mean concentrations in serum.

¹⁾ Statistically different from the value of gatifloxacin group ($p < 0.01$)

²⁾ Statistically different from the value of S-isomer group ($p < 0.05$)

³⁾ Statistically different from the value of S-isomer group ($p < 0.01$)

ト、ウサギ、イヌ及びサルにおけるGFLXのV_{ss}は、それぞれ2.24, 2.51, 1.57, 2.11, 1.85 L/kgと動物種によらず、2 L/kg前後の値であった。これに対し、CL_{int}はそれぞれ2.31, 1.16, 0.59, 0.25, 0.61 L/h/kgと大動物ほど低値を示し、逆にT_{1/2} βはそれぞれ1.1, 1.6, 1.9, 6.0, 2.2時間と大動物ほど高値を示した。

一方、経口投与後にGFLXは速やかに吸収され、いずれの動物においてもTmaxは2時間以内であった。マウス、ラット、ウサギ(以上、10mg/kg)、イヌ(2mg/kg)及びサル(5mg/kg)におけるCmaxはそれぞれ1.66, 2.91, 1.45, 0.88, 1.97 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、T_{1/2}はそれぞれ1.5, 2.2, 1.9, 6.2, 2.5時間と、静脈内投与におけるT_{1/2} βにはほぼ一致した。さらに、AUC_{0-∞, po}はそれぞれ2.71, 8.47, 6.31, 7.07, 9.67 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり、静脈内投与後のそれとの比から算出したバイオアベイラビリティは、それぞれ63, 93, 37, 87, 116%であった。

静脈内投与後のラット及びイヌ、経口投与後のイヌにおける薬物速度論的パラメータの一部において、GFLXとS体またはR体、またはS体とR体で有意差が認めら

れた($p < 0.05$ または0.01)。また、平均血清中濃度から算出したパラメータであることから統計学的解析は行えないが、マウスのCL_{int}及びT_{1/2} βにはS体とR体の間でそれぞれ約40%と約60%の差がみられた。マウスを除き薬物速度論的パラメータのS体とR体の間での差は30%以下であり、統計学的有意差の有無に関わらず概ね近似する値を示した。

2. 血清蛋白結合率

GFLX及びその光学異性体の各種動物における血清蛋白結合率をTable 3に示す。GFLXの血清蛋白結合率は、動物種によらず15~27%と低く、今回検討した薬物濃度0.5及び2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では同様の値を示した。一方、S体及びR体の血清蛋白結合率は、動物種によらずそれぞれ10~21%, 8~23%であった。ラット及びウサギの血清蛋白結合率において、GFLXとS体またはR体、またはS体とR体で有意差が認められた($p < 0.05$ または0.01)。また、統計学的有意差は認められないもののイヌではR体の蛋白結合率がS体のほぼ1/2を示した。

3. 尿中排泄

GFLX及びその2種の光学異性体をそれぞれ単独で静脈

Table 3. Serum protein binding of gatifloxacin and its isomers in laboratory animals

Animal species	Concentration in serum ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Gatifloxacin	S-isomer	R-isomer
Mouse	0.5	20 \pm 3	15 \pm 6	12 \pm 5
	2	16 \pm 2	16 \pm 3	18 \pm 7
Rat	0.5	27 \pm 9	14 \pm 3 ²⁾	14 \pm 4 ²⁾
	2	22 \pm 2	19 \pm 6	23 \pm 4
Rabbit	0.5	25 \pm 2	10 \pm 1 ²⁾	23 \pm 2 ³⁾
	2	18 \pm 3	21 \pm 2	23 \pm 2 ¹⁾
Dog	0.5	16 \pm 3	15 \pm 5	8 \pm 2
	2	15 \pm 2	14 \pm 7	8 \pm 5
Monkey	0.5	15 \pm 6	19 \pm 3	18 \pm 5
	2	19 \pm 2	19 \pm 2	17 \pm 7

Each value represents the mean and SD of four or five determinations.

¹⁾ Statistically different from the value of gatifloxacin group ($p < 0.05$)

²⁾ Statistically different from the value of gatifloxacin group ($p < 0.01$)

³⁾ Statistically different from the value of S-isomer group ($p < 0.01$)

内及び経口投与した。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける未変化体の累積尿中排泄率の推移を Fig. 7~11 に、48 時間までの累積尿中排泄率を Table 4 に示す。

マウス、ラット、ウサギ (以上、10mg/kg)、イヌ (2mg/kg) 及びサル (5mg/kg) において、GFLX を静脈内投与後、未変化体は速やかに排泄された。静脈内投与後 48 時間までに尿中排泄された未変化体は、それぞれ 21.6, 49.9, 28.2, 37.0, 54.1% であった。また、経口投与後のそれはそれぞれ 22.5, 42.4, 24.2, 37.4, 66.7% であり、静脈内投与時のそれに近似する値を示した。

静脈内投与及び経口投与後のイヌにおける 48 時間までの尿中未変化体排泄率において、GFLX と S 体または R 体の間で有意差が認められた ($p < 0.05$)。しかし、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける、投与後 48 時間までの累積排泄率の推移は、GFLX、S 体及び R 体間で概ね近似する値を示した。

4. 尿・胆汁中排泄

ラットにおいて、GFLX 及びその 2 種の光学異性体をそれぞれ単独で経口投与後の、未変化体及びグルクロン酸抱合体の尿・胆汁中排泄率を Table 5 に示す。GFLX は尿中に 36.4%、胆汁中に 14.2% がそれぞれ未変化体及び抱合体として排泄された。尿中では、その 91% が未変化体であったのに対し、胆汁中では 76% がグルクロン酸抱合体であった。S 体及び R 体はそれぞれ尿中に 46.4 及び 44.0%、胆汁中に 17.7 及び 16.7% が排泄された。GFLX、S 体及び R 体の間で、尿及び胆汁中における未変化体及び抱合体の存在率には、いずれも大差はなかった。

III. 考 察

1. GFLX の各種動物における体内動態

GFLX は経口投与後、いずれの動物種においても速やかに吸収された。マウス及びウサギにおけるバイオアベイラビリティはそれぞれ 63 及び 37% であり他の動物種と比べ低かった。ラット、イヌ及びサルにおけるバイオアベイラビリティは 87~116% であり、これらの動物種ではほぼ完全に経口吸収されることが窺われた。このことは、これらの動物種において、経口投与後の尿中排泄率の推移が静脈内投与後のそれに近似することからも裏付けられた。また、本薬の静脈内投与により求めた V_{ss} はいずれの動物種においても 2 L/kg 前後であり、良好な組織分布が示唆された。これは GFLX の各種動物における血清蛋白結合率が、15~27% と低いこととも関係するものと考えられる。一方、 CL_{int} は大動物であるほど低下し、逆に $T_{1/2\beta}$ は延長した。また経口投与後の $T_{1/2}$ は、静脈内投与後の $T_{1/2\beta}$ にほぼ一致していた。一般に新キノロン薬のヒトにおける血中動態は、イヌを用いて予測できるとされる⁵⁾。本薬をイヌに経口投与後の $T_{1/2}$ は 6.2 時間と、類薬である fleroxacin⁶⁾ より短く、lomefloxacin (LFLX)⁷⁾ とほぼ同程度で類似の血中濃度推移を示したことから、本薬のヒトにおける血中動態は LFLX に近似することが推察された。

いずれの動物種においても、GFLX の投与後 24 時間までに排泄はほぼ終了していた。投与後 48 時間までには、ラット、イヌ及びサルにおいては約 40% 以上が、マウス及びウサギにおいては 20~30% がそれぞれ未変化体として尿中へ排泄された。一方、GFLX 投与後のラットの尿・胆汁中において、グルクロン酸抱合体が構造決定されて

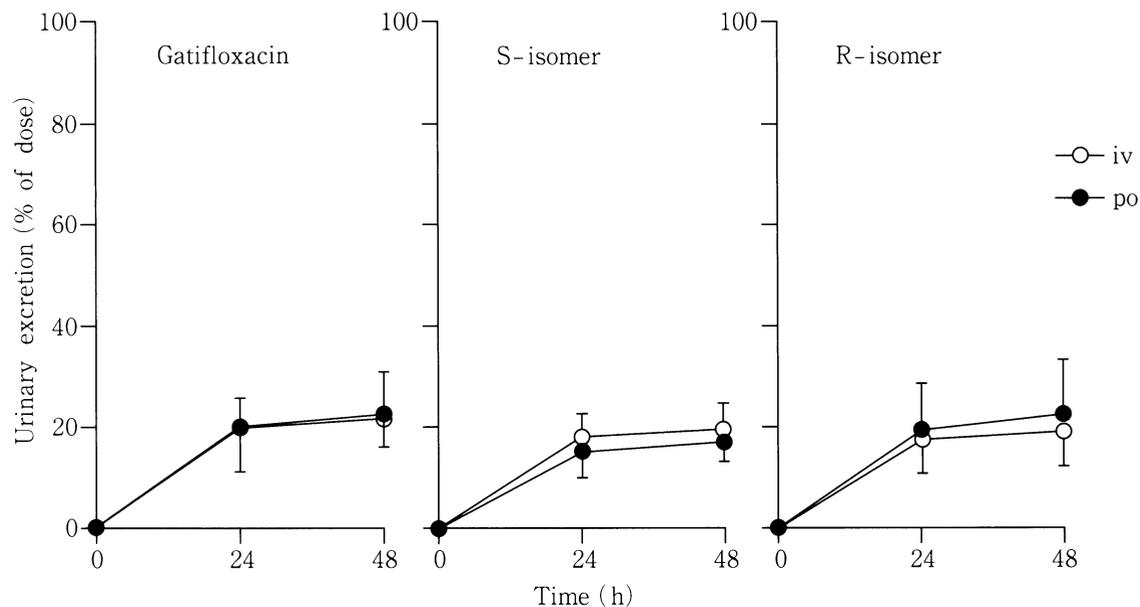


Fig. 7. Urinary excretion of unchanged drug following intravenous and oral administration of 10 mg/kg of gatifloxacin or its isomers in mice. Each point represents the mean and SD (n=5).

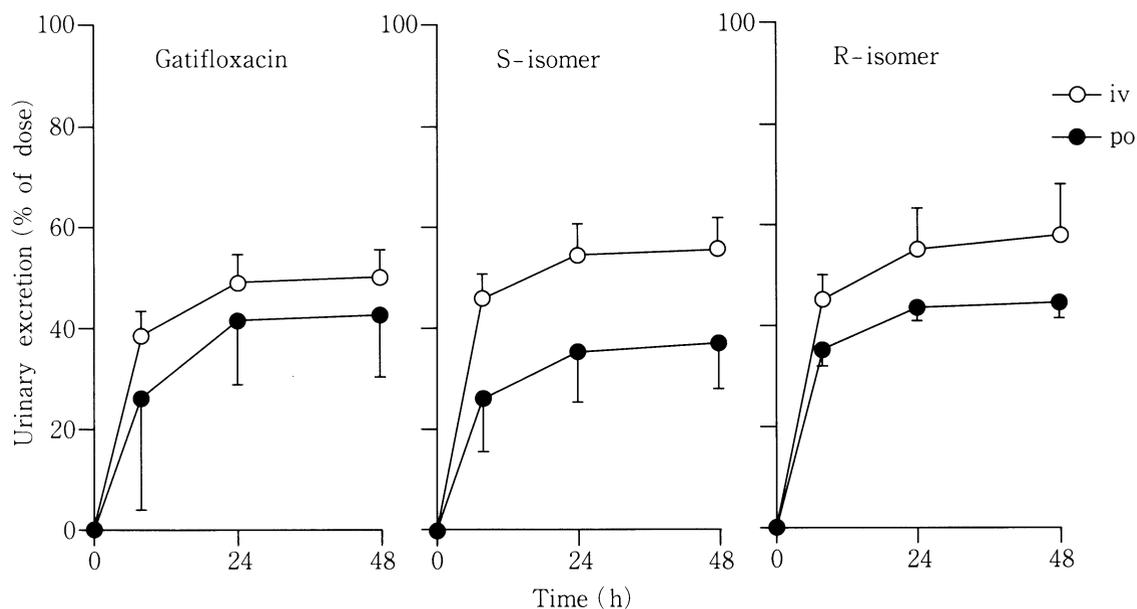


Fig. 8. Urinary excretion of unchanged drug following intravenous and oral administration of 10 mg/kg of gatifloxacin or its isomers in rats. Each point represents the mean and SD (n=5).

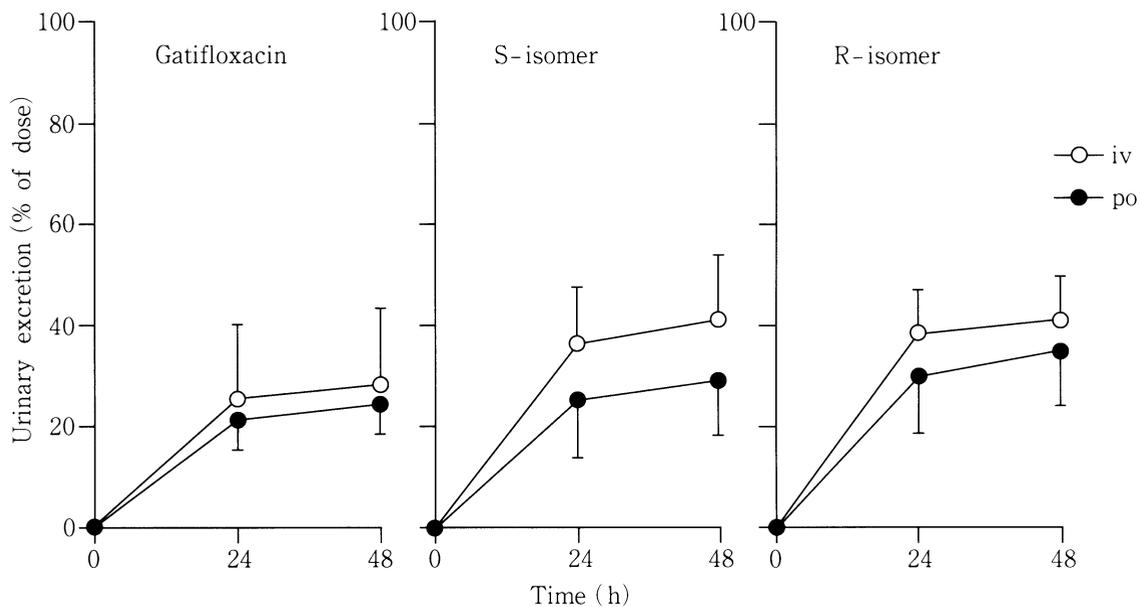


Fig. 9. Urinary excretion of unchanged drug following intravenous and oral administration of 10 mg/kg of gatifloxacin or its isomers in rabbits. Each point represents the mean and SD (n=5).

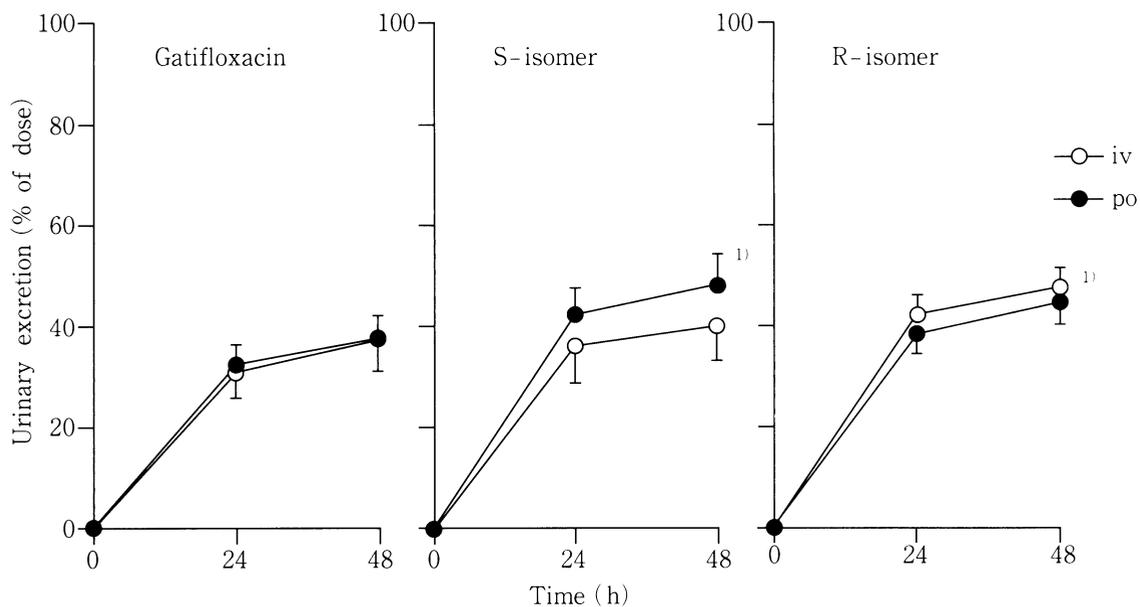


Fig. 10. Urinary excretion of unchanged drug following intravenous and oral administration of 2 mg/kg of gatifloxacin or its isomers in dogs. Each point represents the mean and SD (n=5).

* Statistically different from the value of gatifloxacin group ($p < 0.05$)

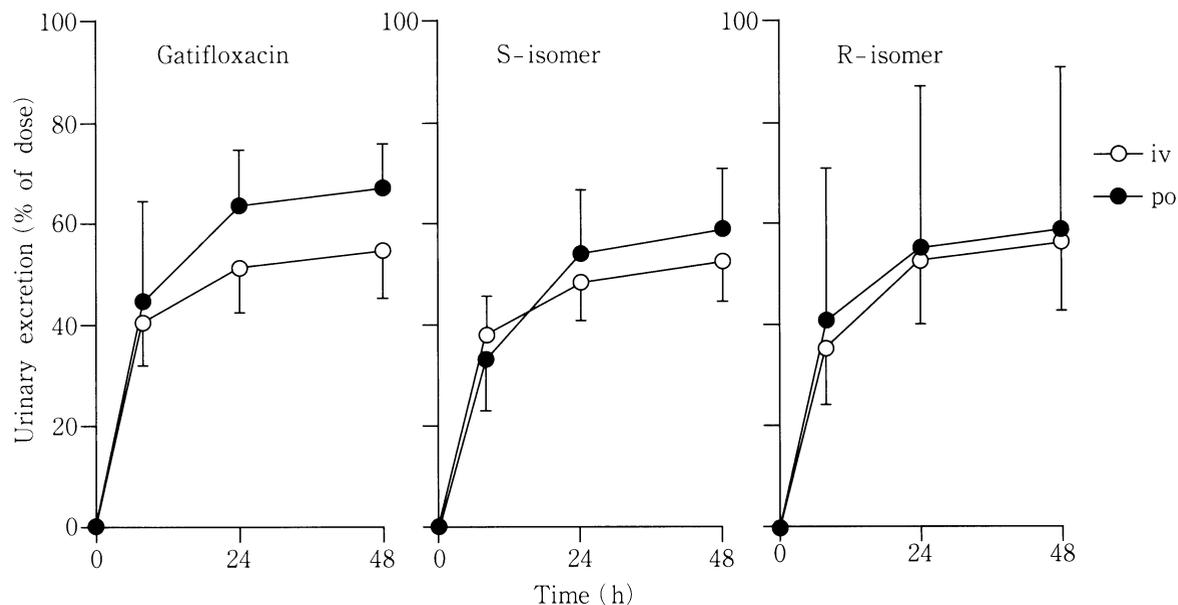


Fig. 11. Urinary excretion of unchanged drug following intravenous and oral administration of 5 mg/kg of gatifloxacin or its isomers in monkeys. Each point represents the mean and SD (n=3).

Table 4. Urinary excretion of unchanged drug for 48 h following intravenous and oral administration of gatifloxacin or its isomers in laboratory animals

Animal species (n)	Dose (mg/kg)	Route of administration	Urinary excretion (% of dose)		
			Gatifloxacin	S-isomer	R-isomer
Mouse (5)	10	iv	21.6 ± 9.5	19.7 ± 5.1	19.0 ± 6.9
		po	22.5 ± 6.4	17.2 ± 3.9	22.4 ± 11.0
Rat (5)	10	iv	49.9 ± 5.4	55.4 ± 6.3	57.7 ± 10.0
		po	42.4 ± 12.5	36.6 ± 9.0	44.3 ± 3.1
Rabbit (5)	10	iv	28.2 ± 15.0	40.8 ± 12.9	41.0 ± 8.5
		po	24.2 ± 5.9	28.7 ± 10.8	34.8 ± 10.7
Dog (5)	2	iv	37.0 ± 6.0	40.0 ± 6.8	47.2 ± 4.0 [†]
		po	37.4 ± 4.6	48.0 ± 6.4 [†]	44.3 ± 4.4
Monkey (3)	5	iv	54.1 ± 9.3	51.9 ± 7.8	56.0 ± 13.4
		po	66.7 ± 8.9	58.1 ± 12.5	58.5 ± 32.4

Each value represents the mean and SD of three or five animals.

[†] Statistically different from the value of gatifloxacin group (p < 0.05)

Table 5. Excretion of unchanged drug and glucuronide conjugate in urine and bile for 24 h following oral administration of 10 mg/kg of gatifloxacin or its isomers in rats

Sample	Measured item	Recovery (% of dose)		
		Gatifloxacin	S-isomer	R-isomer
Urine	Unchanged drug	33.3 ± 8.8	43.6 ± 3.6 ¹⁾	41.8 ± 3.5
	Conjugate	3.1 ± 2.1	2.9 ± 1.2	2.2 ± 1.7
	Total	36.4 ± 10.7	46.4 ± 2.9	44.0 ± 4.3
Bile	Unchanged drug	3.4 ± 1.0	4.6 ± 0.8	4.1 ± 1.0
	Conjugate	10.8 ± 3.8	13.1 ± 3.2	12.5 ± 2.1
	Total	14.2 ± 4.6	17.7 ± 3.6	16.7 ± 2.4
Urine plus bile	Total	50.6 ± 9.8	64.2 ± 2.9 ¹⁾	60.6 ± 5.8

Each value represents the mean and SD of five animals.

¹⁾ Statistically different from the value of gatifloxacin group ($p < 0.05$)

いる⁸⁾。そこで次に、ラットにおける尿・胆汁中への未変化体及びグルクロン酸抱合体の排泄について検討した。その結果、ラットにおいて、GFLXは胆汁中に主に抱合体として排泄されることが確認された。胆汁中への総排泄量は尿中へのその39%であった。

2. GFLXとその光学異性体の体内動態の比較

多くの光学活性な薬物では、その体内動態に光学異性体間での差が認められることが報告されている⁹⁾。このうち生体内で異性化する薬物の場合、それぞれの異性体を分離定量することが必要である。しかし、GFLXはラット、イヌ及びサルにおいて、S体及びR体をそれぞれ単独に静脈内投与した時、その血清中に互いの対掌体のピークは観察されず、生体内で異性化されないことが確認されている¹⁰⁾。そこで、今回、各種動物にGFLX及びその光学異性体をそれぞれ単独で投与し、その体内動態について、光学非選択的な逆相HPLC法により検討した。

GFLXあるいはその光学異性体を単独で静脈内投与した時、薬物速度論のパラメータにはラットの V_{ss} 及びイヌの $T_{1/2\beta}$ にS体とR体間での統計学的な有意差が認められた。マウスの CL_{cr} 及び $T_{1/2\beta}$ にはS体とR体間でそれぞれ約40%と約60%の差が見られた。しかしながらマウスを除く他の動物種の薬物速度論のパラメータのS体とR体の差は30%以下であり、体内動態的に大きなものとは考えられない。

血清蛋白結合率の光学異性体間での差は体内動態の違いの原因となることが知られている。*In vitro*で検討した血清蛋白結合率にはウサギ(濃度0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $p < 0.01$)及びイヌ(統計学的には有意差なし)でS体とR体間にはほぼ2倍の差が見られた。これらの種でのGFLXの蛋白結合率は30%以下と小さく、体内動態的に意義をもつ血清中非結合型分率(100-蛋白結合率, %)の変化の割合はウサギで16%, イヌでは8%に過ぎなかった。GFLX

においてこの蛋白結合率の違いが薬物動態学的に大きく影響することはないものと予想された。

各種実験動物で検討された尿中排泄率並びにラットでの尿、胆汁中排泄率の値においてもGFLX, S体及びR体間で大きな差は見られず、これら3化合物は生体内で同様の挙動を示すものと考えられた。類薬のofloxacin(OFLX)では、ラットにおける体内動態に異性体間で差が見られ、グルクロン酸抱合体の生成量と胆汁中への排泄量に差が見られることがその原因と考えられている¹¹⁾。一方、GFLXの光学異性体間では、尿及び胆汁中での未変化体及び抱合体の存在比に差はみられなかった。GFLXでは、キラルな炭素が抱合を受けることが推測されるカルボキシル基から構造上離れて位置している。このため、代謝においてキラリティーが認識されず、OFLXのような光学異性体間での体内動態の相違が生じなかったものと考えられる。

以上、GFLX及びその光学異性体の各種動物における体内動態は類似しており、光学異性体間で特筆すべき差がないことが明らかとなった。

文 献

- 1) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2108~2117, 1992
- 2) 安江徳太郎, 三浦資子, 弦巻葉子, 他: Gatifloxacin 光学異性体の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力. *日化療会誌* 47 (S-2): 27~30, 1999
- 3) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy

- quinolone, in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 2635~2640, 1995
- 4) 高田寛治: 薬物動態学, p.51~76, 薬業時報社, 東京, 1987
 - 5) 中島光好, 長沼英夫, 植松俊彦, 他: ピリドンカルボン酸系抗菌剤の臨床薬理学的検討(2) 実験動物データに基づいたヒトにおける体内動態の予測。 *Chemotherapy* 38: 653~660, 1990
 - 6) Kusajima H, Ishikawa N, Machida M, et al.: Pharmacokinetics of a new quinolone, AM-833, in mice, rats, rabbits, dogs, and monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 304~309, 1986
 - 7) 永田 治, 山田健久, 山口俊明, 他: NY-198の体内動態 IV ¹⁴C-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
 - 8) 大家 毅, 橋本秀男, 弦巻葉子, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin のラット, ウサギおよびイヌにおける代謝物の構造決定および定量。 *日化療会誌* 47 (S-2): 147~160, 1999
 - 9) 加藤隆一: 薬物の立体選択性代謝と医薬品開発。 *薬物動態* 2: 177~182, 1987
 - 10) 町田正明, 伊澤 成, 堀 弥, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin 及びその光学異性体の体内動態, II. 実験動物における体内動態の光学選択的分析法による検討。 *日化療会誌* 47 (S-2): 124~130, 1999
 - 11) Okazaki O, Kurata T, Tachizawa T: Stereoselective metabolic disposition of enantiomers of ofloxacin in rats. *Xenobiotica* 19: 419~429, 1989

Pharmacokinetics of gatifloxacin, a new quinolone, and its enantiomers: I. Pharmacokinetics in laboratory animals

Tsuyoshi Ooie, Kumi Ishikawa, Masaaki Machida,
Hisao Kusajima, Ryoza Ishida and Hiroshi Uchida
Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
2399-1 Mitarai, Nogi-machi, Shimotsuga-gun,
Tochigi 329-0114, Japan

We investigated the pharmacokinetics of gatifloxacin (GFLX), a new quinolone, and its enantiomers (S- and R-isomers) following intravenous and oral administration of each compound singly to mice, rats, rabbits, dogs, and monkeys. GFLX was rapidly absorbed, and the bioavailability of GFLX ranged from 87% to 116% in rats, dogs, and monkeys, indicating that GFLX is almost completely absorbed in these species. The volume of distribution at steady state, which was found to be about 2 L/kg in all the species tested, suggested the extensive distribution of this drug. Species with larger body weight tended to show a smaller total body clearance and a longer half-life: half-lives in mice, rats, rabbits, dogs, and monkeys were 1.1, 1.6, 1.9, 6.0, and 2.2 h, respectively. Serum protein binding was low, 15% to 27%. The unchanged drug was excreted almost completely within 24 h in all species. Cumulative urinary recovery was more than 40% in rats, dogs, and monkeys, and ranged from 20% to 30% in mice and rabbits. GFLX was also excreted into bile in rats: GFLX was excreted predominantly as a glucuronide conjugate in bile, and as an unchanged drug in urine. No large differences were found among GFLX, S-isomer, and R-isomer in concentrations in serum, oral absorption, serum protein binding, or excretion in urine and bile in laboratory animals.