

[<sup>14</sup>C] Gatifloxacin のラットにおける単回経口投与時の吸収, 分布, 排泄

出澤 彰・伊澤 成・小関 望・町田正明・鳥海千冬・湯浅龍三・  
小室正勝・永津芳雄・石田了三・大久保秀夫・内田 広

杏林製薬株式会社中央研究所\*

[<sup>14</sup>C] Gatifloxacin (GFLX) 10mg/kg を単回経口投与後の雄性ラットにおける吸収, 分布および排泄, 妊娠ラットにおける胎児移行, 並びに授乳中ラットにおける乳汁中移行について検討した。

1. 雄性ラットにおいて, 血液中放射能濃度は経口投与後1時間以内に最高濃度1.93  $\mu\text{g eq./mL}$  に達した後, 2.46時間の半減期で消失し, 24時間後には0.05  $\mu\text{g eq./mL}$  となった。
2. 胃, 十二指腸, 空腸および回腸の各グループ内へ[<sup>14</sup>C] GFLX を投与した時, 放射能は小腸全域から良好に吸収された。胃からの吸収は少なかった。
3. [<sup>14</sup>C] GFLX を経口投与後1時間の組織内放射能濃度は, 消化管, 膀胱, 腎臓, 膵臓, 前立腺, 肝臓, 顎下腺および脾臓で高かった。これに対して, 脳および脳脊髄液では血液中濃度の約1/10の濃度であった。放射能は, ほとんどの組織で速やかに消失し, 投与後72時間では検出限界以下となった。このことは全身ラジオリミノグラムの結果とも一致した。
4. [<sup>14</sup>C] GFLX を経口投与後192時間までに尿に43.1%, 糞に57.6%, 総計で100.7%の放射能が排泄された。その大部分は24時間以内に排泄された。
5. [<sup>14</sup>C] GFLX を経口投与後48時間までに胆汁中には投与量の34.4%が排泄された。また, 尿に43.1%, 糞には20.4%が排泄された。
6. [<sup>14</sup>C] GFLX を経口投与後4時間までに排泄された胆汁を別のラットの十二指腸内に投与して求めた再吸収率は, 37.1%であった。
7. 妊娠中の雌性ラットにおいて, [<sup>14</sup>C] GFLX を経口投与後1時間の胎児中放射能濃度は, 母獣の血液中濃度と同程度であったが, 投与後24時間では検出限界以下まで低下した。
8. 授乳ラットにおいて, [<sup>14</sup>C] GFLX を経口投与後の乳汁中放射能濃度は, 投与後8時間まで血液中濃度の3.5~7.4倍高い濃度推移を示した。乳汁中放射能濃度は, 血液中放射能の消失とともに低下した。

**Key words** : gatifloxacin, ラット, 吸収, 分布, 排泄

Gatifloxacin (GFLX) [(±) 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid] は, 杏林製薬株式会社が開発中の新しいキノロン系抗菌薬である。本薬は, ブドウ球菌・肺炎球菌・腸球菌等のグラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌およびマイコプラズマに対する抗菌力において, 既存の同系薬と同等以上の抗菌活性を有する<sup>1)</sup>。また, 各種マウス実験感染症に対しても優れた治療効果を示す<sup>2)</sup>。

今回, 我々は, GFLX のラットにおける体内動態を明

らかにするために, <sup>14</sup>C で標識したGFLX ([<sup>14</sup>C] GFLX) を雄性ラットに単回経口投与し, 吸収, 分布, 排泄について検討した。また, 妊娠中の雌性ラットにおける胎児移行, 分娩後授乳中の雌性ラットにおける乳汁中移行についても併せて検討したので, その成績を報告する。

## I. 実験材料および方法

### 1. 使用薬物および試薬

[<sup>14</sup>C] GFLX (Lot No. R0X9542) および非標識GFLX (1/2 水和物: Lot No. G0X5321, G955320または1/2

水和物:G155311)は、杏林製薬(株)において合成した。標識化合物の比放射能は、 $8.25 \times 10^6$  Bq/mgであり、薄層クロマトグラフィー [プレート:Kieselgel 60F<sub>254</sub>, Merck; 展開溶媒A:クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水 (10:10:3, vol/vol), B:クロロホルム/メタノール (10:1, vol/vol), C:クロロホルム/酢酸/メタノール/水 (20:10:3:3, vol/vol)]により求めた放射化学的純度は99.1%以上であった。その他の溶媒および試薬は市販の特級品を使用した。

## 2. 実験動物

吸収、分布および排泄に関する実験には、(株)日本医科学動物資材研究所より購入後、約1週間予備飼育を行ったWistar系雄性ラット(6~9週齢、体重136~278g)を使用した。また、胎児移行に関する実験には、日本チャールス・リバー(株)より購入した妊娠18日目のWistar系雌性ラット(9週齢、体重310~356g)を使用した。さらに乳汁中移行に関する実験には、前記のラットが分娩した後10日目(11週齢、体重250~330g)に使用した。なお、ラットは投与前日夕刻より投与後8時間まで絶食とした。但し、尿糞中排泄、胆汁排泄、腸肝循環および胎児、乳汁中移行に関する実験では、絶食は投与後4時間までとした。

## 3. 投与液の調製および投与

血中動態、組織分布および尿糞中排泄に関する検討では、非標識GFLXで希釈した $[^{14}\text{C}]$  GFLXを0.1M塩酸で溶解後、0.1M水酸化ナトリウムでpH 5に調整し、蒸留水を加えて0.25%投与薬液を調製した。投与量は $10\text{mg}/8.61\sim 8.71 \times 10^6$  Bq/kgとした。

胆汁排泄および吸収部位の検討では、非標識GFLXで希釈した $[^{14}\text{C}]$  GFLXを0.05M塩酸で溶解後、0.5M水酸化ナトリウムでpH 8に調整し、蒸留水を加えて0.4%投与薬液を調製した。投与量は $10\text{mg}/7.82 \times 10^6$  Bq/kgとした。

全身ラジオリミノグラムの作製では、非標識GFLXで希釈した $[^{14}\text{C}]$  GFLXを1M塩酸で溶解後、1M水酸化ナトリウムでpH 6に調整し、蒸留水を加えて0.4%投与薬液を調製した。投与量は $10\text{mg}/4.125 \times 10^6$  Bq/kgとした。

胎児および乳汁中移行の検討では、非標識GFLXで希釈した $[^{14}\text{C}]$  GFLXを0.1M塩酸で溶解後、1M水酸化ナトリウムでpH 5に調整し、蒸留水を加えて0.2%投与薬液を調製した。投与量は $10\text{mg}/7.84 \times 10^6$  Bq/kgとした。

## 4. 血液中濃度

$[^{14}\text{C}]$  GFLXを雄性ラット4例に経口投与した後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8および24時間に、尾静脈より血液100  $\mu\text{L}$ をヘパリン処理したマイクロピペット(Drummond)を用いて採取した。これにSOLUENE®-

350(Packard)/2-プロパノール(1:1, vol/vol) 1mLを加えて溶解した後、35%過酸化水素水で脱色し、ACS II®(Amersham)/0.5M塩酸(9:1, vol/vol) 10mLを加えて測定試料とした。

## 5. 吸収部位

エーテル麻酔下、各3例の雄性ラットの大腿動脈に採血用のカニューレを挿入した後、開腹して総胆管を結紮し、胃、十二指腸、空腸および回腸の各ループを作製した。次に、各ループ内に $[^{14}\text{C}]$  GFLXを注入した後10, 20, 30分、1および2時間で採血した。血液は上記と同様に処理し、測定試料とした。最終採血後、各消化管ループを摘出し、湿重量を測定した。その後、蒸留水5mLを加え、ホモジナイズした。ホモジネートの一部を採取し、乾燥した後、サンプルオキシダイザー(Tri-Carb® 306型, Packard)で燃焼した。放射能は $^{14}\text{CO}_2$ としてCARBO-SORB®(Packard)に回収し、PERMAFLUOR® E<sup>+</sup>(Packard)を加え、測定試料とした。

## 6. 組織分布

$[^{14}\text{C}]$  GFLXを雄性ラット各3例に経口投与後1, 24, 72および192時間で組織を採取した。ラットを所定時間の5分前にエーテル麻酔し、大腿静脈から局方ヘパリンナトリウム注射液(1,000units/mL) 1mL/kgを注入し、腹大動脈から採血致死させた。次に、各組織を摘出し、生理食塩水で軽く洗浄後、その一部又は全体の湿重量を秤量した。これを乾燥した後、サンプルオキシダイザーで燃焼した。放射能は $^{14}\text{CO}_2$ としてOxisorb CO<sub>2</sub>®(Du Pont)に回収し、Oxiprep 2®(Du Pont)を加え、測定試料とした。

## 7. 全身ラジオリミノグラムの作製

$[^{14}\text{C}]$  GFLXを経口投与後1および24時間にラットをクロロホルムで屠殺し、5%カルボキシメチルセルロース中に包埋し、ドライアイス/n-ヘキサン中に浸漬して凍結した。次いで、クリオマイクロカット(Leica)で厚さ30  $\mu\text{m}$ の切片を作製した後、凍結乾燥した。切片をルミラー膜(6  $\mu\text{m}$ , 三菱レーヨン)で被覆した後、イメージングプレート(BAS-III, 富士写真フィルム)に48時間コンタクトし、バイオイメージングアナライザー(BAS-2000 II型, 富士写真フィルム)により全身ラジオリミノグラムを得た。

## 8. 尿糞中排泄

$[^{14}\text{C}]$  GFLXを雄性ラット4例に経口投与後、動物を個別に代謝ケージに入れ、投与後96時間までは24時間毎、その後192時間までは48時間毎に尿および糞を分別採取した。尿は代謝ケージの洗液と共に一定容量とした後、その一部(0.5mL)に等量のメタノールを添加後、ACS II® 10mLを加え測定試料とした。糞はほぼ同量の水を加え乳鉢で均一に練合し、その一部をサンプルオキシダイザーで燃焼し、測定試料とした。

### 9. 胆汁排泄

エーテル麻酔下で雄性ラット4例の総胆管にカニューレを挿入し、ボールマンケージに保定した。覚醒したラットに [<sup>14</sup>C] GFLX を経口投与し、その後48時間までの胆汁、尿および糞を採取した。胆汁および尿は、その50 μLに ACS II® 10mLを加えて、測定試料とした。糞は5mLの水を加え乳鉢で均一に練合し、その一部をサンプルオキシダイザーで燃焼し、測定試料とした。ラットは投与後48時間で屠殺し、盲腸以下の消化管内容物を採取し、その一部をサンプルオキシダイザーで燃焼し、測定試料とした。糞中排泄量には消化管内容物を含めた。

### 10. 腸肝循環

胆汁排泄実験において、 [<sup>14</sup>C] GFLX を経口投与したラットから採取した、投与後4時間までの胆汁を用いた。3例のラットから得られた胆汁を混合し、その1mL (1.64 × 10<sup>4</sup> Bq) を総胆管にカニューレを施した別個体の雄性ラット4例の十二指腸内に投与した。胆汁排泄実験と同様に胆汁と尿および糞を採取し、測定試料とした。

### 11. 胎児移行

妊娠18日目の雌性ラット各3例に [<sup>14</sup>C] GFLX を経口投与して、1および24時間に採血致死させ、母獣の心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、胎盤、羊膜、羊水、卵巣、子宮、胎児および胎児の肝臓を摘出した。摘出組織から前述の組織分布と同様にして測定試料を得た。なお、胎児の放射能濃度の測定は胎児3匹に水4mLを加えホモジネートし、その一部を燃焼し、測定試料とした。

### 12. 乳汁中移行

分娩後10日目の授乳ラット3例に [<sup>14</sup>C] GFLX を経口投与後0.5, 1, 3, 5, 8および24時間に、エーテル麻

酔下で尾静脈より採血し、各乳頭からは採乳を行った。血液はその50 μLを可溶化法で処理し、測定試料とした。乳汁は重量を精秤した後、その全量を可溶化法で処理し、測定試料とした。なお、乳汁分泌を促進させるために、採乳する約5分前に母獣1匹あたりオキシトシン (Sigma) 0.3units/0.05mLを腹腔内に投与した。また、実験中母獣1匹あたり乳児3匹を同居させた。

### 13. 放射能の測定

放射能は液体シンチレーションアナライザー (Tri-Carb® 2000CA型, Packard) で測定し、クエンチング補正は外部標準線源法により行った。試料中の放射能はGFLX相当量 (μg eq./mLまたはμg eq./g) に換算し、バックグラウンドの1.5~2倍以下の測定値は検出限界以下とした。

### 14. 薬物速度論的パラメータの算出

結果は平均値±標準誤差として示した。最高血液中濃度 (C<sub>max</sub>) および最高血液中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) は実測値から求めた。消失相の血液中濃度の対数値を時間に対して直線回帰することにより消失速度定数 (kel) を求め、さらに0.693をkelで除すことにより消失半減期 (T<sub>1/2</sub>) を算出した。血液中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>) は、最終採血時間までのAUCを台形法によって求め、これに最終採血時間の血液中放射能濃度の理論値をkelで除した値を加えることにより算出した。

## II. 結 果

### 1. 血液中放射能濃度推移

雄性ラットに [<sup>14</sup>C] GFLX 10mg/kgを単回経口投与したときの血液中放射能濃度推移をFig. 1に示す。C<sub>max</sub>,

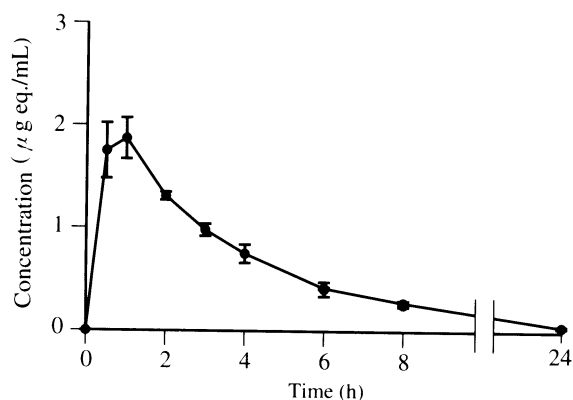


Fig. 1. Blood concentrations of radioactivity after a single oral administration of [<sup>14</sup>C] gatifloxacin at a dose of 10 mg/kg in male rats (mean ± SE, n=4).

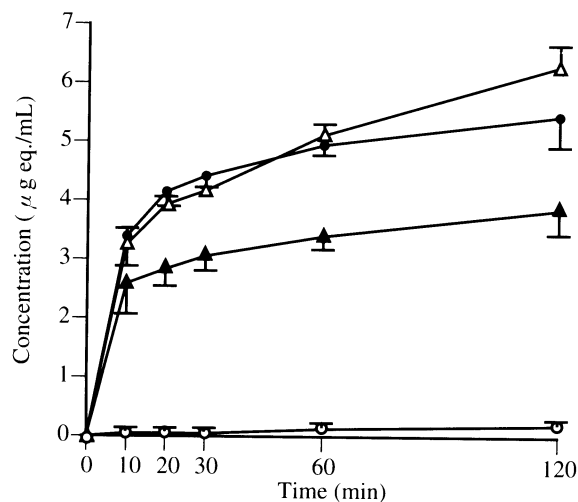


Fig. 2. Blood concentrations of radioactivity after injection of [<sup>14</sup>C] gatifloxacin at a dose of 10 mg/kg to ligated loops of the stomach (○), duodenum (●), jejunum (△), and ileum (▲) in male rats (mean ± SE, n=3).

Tmax,  $T_{1/2}$  および  $AUC_{0-\infty}$  は、それぞれ  $1.93 \pm 0.23 \mu\text{g eq./mL}$ ,  $0.88 \pm 0.13\text{h}$ ,  $2.46 \pm 0.10\text{h}$  および  $9.37 \pm 0.17 \mu\text{g eq.} \cdot \text{h/mL}$  であった。また投与後24時間の血液中放射能濃度は  $0.05 \mu\text{g eq./mL}$  であった。

## 2. 吸収部位

ラットの消化管結紮ループ内に  $[^{14}\text{C}]$  GFLX 10mg/kg を投与したときの血液中濃度推移を Fig. 2 に示す。十二指腸, 空腸および回腸の各ループ中に投与したときは速やかな血液中濃度の上昇を示し, 2時間後の放射能のループ内残存率はそれぞれ  $20.3 \pm 7.5$ ,  $26.8 \pm 2.2$  および  $32.4 \pm 1.9\%$  であった。一方, 胃に投与したときは血液中濃度の上昇が認められず, 2時間後の残存率は  $81.9 \pm 3.6\%$  であった。

## 3. 組織内放射能濃度

ラットに  $[^{14}\text{C}]$  GFLX 10mg/kg を経口投与後1,

24, 72 および 192 時間の各組織内放射能濃度を Table 1 に示す。組織内放射能濃度は全ての組織において投与後1時間に最高値を示した。この時, 組織内濃度は消化管を除くと膀胱の  $22.50 \mu\text{g eq./g}$  が最も高く, 次いで腎臓および脾臓であり, 血液中濃度 ( $2.05 \mu\text{g eq./mL}$ ) の6倍であった。また, 前立腺, 肝臓, 顎下腺および脾臓で2~4倍, 筋肉, 肺, 心臓, 骨および皮膚など多くの組織で1~2倍であった。眼球, 脂肪, 脳および脳脊髄液では血液より低い濃度を示した。脳および脳脊髄液では血液中濃度の約1/10であった。

投与24時間後では消化管を除くと腎臓の  $0.19 \mu\text{g eq./g}$  が最も高く, 次いで骨の  $0.13$ , 精巣の  $0.12 \mu\text{g eq./g}$  であった。それ以外の組織ではいずれも  $0.1 \mu\text{g eq./g}$  以下であった。72 および 192 時間後では消化管を除けば骨が最も高く, それぞれ  $0.06$  および  $0.03 \mu\text{g eq./g}$  であつ

Table 1. Tissue concentrations of radioactivity after a single oral administration of  $[^{14}\text{C}]$  gatifloxacin at a dose of 10 mg/kg in male rats

Tissue	Concentration ( $\mu\text{g eq./mL}$ or g)			
	1 h	24 h	72 h	192 h
Blood	$2.05 \pm 0.46$	$0.03 \pm 0.01$	$0.01 \pm 0.01$	ND
Plasma	$1.89 \pm 0.35$	$0.03 \pm 0.01$	ND	ND
Red blood cells	$1.91 \pm 0.45$	$0.01 \pm 0.01$	ND	ND
Brain	$0.24 \pm 0.05$	ND	ND	ND
Thymus	$3.85 \pm 0.93$	$0.02 \pm 0.02$	ND	ND
Heart	$3.35 \pm 0.74$	$0.03 \pm 0.01$	ND	$0.01 \pm 0.00$
Lung	$3.51 \pm 0.58$	$0.04 \pm 0.01$	ND	ND
Liver	$7.71 \pm 1.31$	$0.08 \pm 0.02$	$0.01 \pm 0.01$	$0.01 \pm 0.00$
Pancreas	$12.29 \pm 2.66$	$0.06 \pm 0.02$	ND	ND
Spleen	$4.94 \pm 1.14$	$0.06 \pm 0.01$	ND	ND
Kidney	$13.18 \pm 1.92$	$0.19 \pm 0.04$	ND	ND
Testis	$1.88 \pm 0.39$	$0.12 \pm 0.02$	ND	ND
Muscle	$3.85 \pm 1.06$	$0.03 \pm 0.01$	ND	ND
Fat	$0.77 \pm 0.18$	ND	ND	ND
Skin	$2.31 \pm 0.59$	$0.06 \pm 0.01$	ND	ND
Stomach+contents	$137.09 \pm 51.76$	$4.38 \pm 1.91$	$0.05 \pm 0.02$	$0.03 \pm 0.00$
Small intestine+contents	$121.85 \pm 23.74$	$2.00 \pm 1.04$	$0.03 \pm 0.01$	$0.02 \pm 0.00$
Large intestine+contents	$25.18 \pm 6.26$	$11.67 \pm 3.37$	$0.19 \pm 0.02$	$0.05 \pm 0.01$
Bone	$2.34 \pm 0.43$	$0.13 \pm 0.01$	$0.06 \pm 0.00$	$0.03 \pm 0.00$
Eyeball	$0.89 \pm 0.18$	$0.02 \pm 0.01$	ND	ND
Harderian gland	$2.86 \pm 0.42$	$0.03 \pm 0.02$	ND	ND
Hypophysis	$2.46 \pm 0.95$	ND	ND	ND
Submaxillary gland	$5.31 \pm 1.31$	$0.04 \pm 0.03$	ND	ND
Lymph node	$3.53 \pm 0.76$	$0.02 \pm 0.02$	ND	ND
Thyroid gland	$1.65 \pm 0.53$	ND	ND	ND
Trachea	$1.06 \pm 0.24$	ND	ND	ND
Adrenal	$3.20 \pm 0.46$	ND	ND	ND
Epididymis	$2.27 \pm 0.36$	$0.05 \pm 0.01$	ND	ND
Seminal vesicle	$4.92 \pm 1.47$	$0.03 \pm 0.03$	ND	ND
Urinary bladder	$22.50 \pm 7.57$	$0.06 \pm 0.03$	ND	ND
Brown fat	$1.13 \pm 0.20$	$0.01 \pm 0.01$	ND	$0.01 \pm 0.01$
Prostate	$8.39 \pm 2.97$	$0.05 \pm 0.03$	ND	$0.01 \pm 0.01$
Cerebrospinal fluid	$0.21 \pm 0.04$	ND	ND	ND

Each value represents the mean  $\pm$  SE of three rats.  
ND: not detectable

た。72 および 192 時間後では骨と胃腸管以外の組織では全て 0.01  $\mu\text{g eq./g}$  以下であった。

#### 4. 全身ラジオルミノグラム

[<sup>14</sup>C] GFLX 10mg/kg を経口投与後 1 および 24 時間における全身ラジオルミノグラムを Fig. 3 および 4 にそれぞれ示す。

投与後 1 時間では消化管内容物、肝臓、腎臓および顎下腺に高い放射能が認められた。また、その他の組織においても全体に放射能が認められたが、脳、脊髄および眼球には認められなかった。投与後 24 時間では消化管内容物以外には放射能が認められなかった。

#### 5. 尿糞中排泄

[<sup>14</sup>C] GFLX 10mg/kg を経口投与後における尿および糞中累積排泄率を Fig. 5 に示す。投与後 24 時間までに尿および糞中にそれぞれ 41.9 および 53.6 % が排泄された。また、投与後 192 時間までにそれぞれ 43.1 および 57.6 % が排泄され、総排泄率は 100.7 % であった。大部分の放射能は 24 時間以内に排泄された。

#### 6. 胆汁排泄

[<sup>14</sup>C] GFLX 10mg/kg を経口投与したときの胆汁中排泄率を Table 2 に示す。胆汁への排泄は投与後 8 時間までに急速に増加し、投与量の 26.4 % が排泄された。また、投与後 48 時間までの胆汁、尿および糞中への排泄率はそれぞれ 34.4, 43.1 および 20.4 % であり、総計は 97.8 % であった。

#### 7. 腸肝循環

[<sup>14</sup>C] GFLX を経口投与したラットから採取した胆汁を、別個体のラットの十二指腸内に投与したときの放射能の胆汁、尿および糞中排泄率を Table 3 に示す。投与後 48 時間までに胆汁、尿および糞中にそれぞれ投与量の 14.1, 23.0 および 58.7 % が排泄され、総計は 95.8 % であった。胆汁および尿へ回収された放射能から求めた再吸収率は 37.1 % であった。

#### 8. 胎児移行

母獣の臓器・組織内および胎児における放射能濃度を Table 4 に示す。

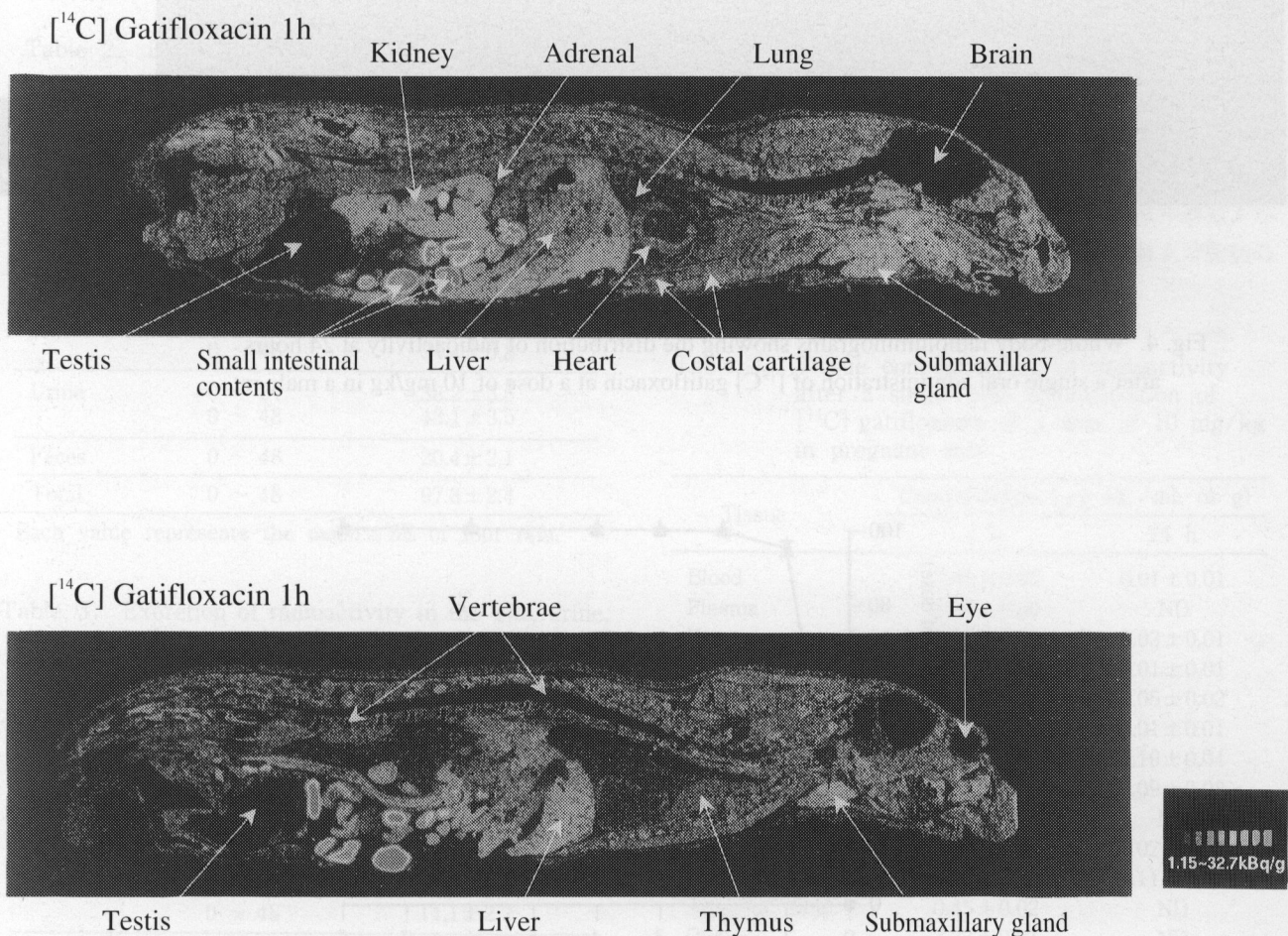


Fig. 3. Whole-body radioluminograms showing the distribution of radioactivity at 1 hour after a single oral administration of [<sup>14</sup>C] gatifloxacin at a dose of 10 mg/kg in a male rat.

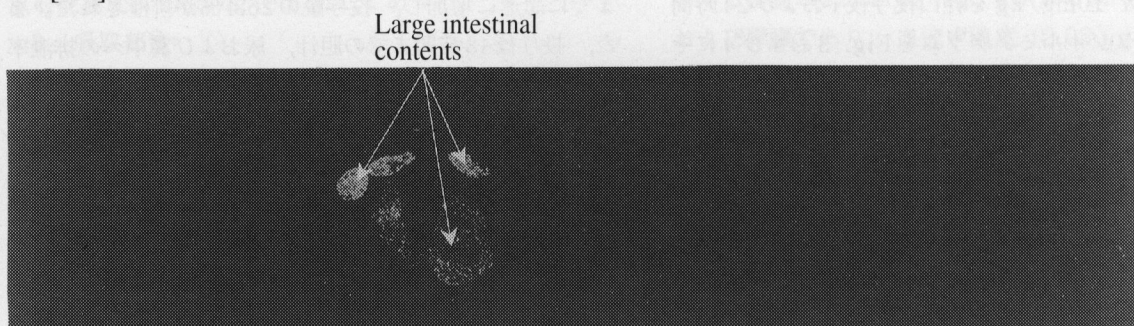
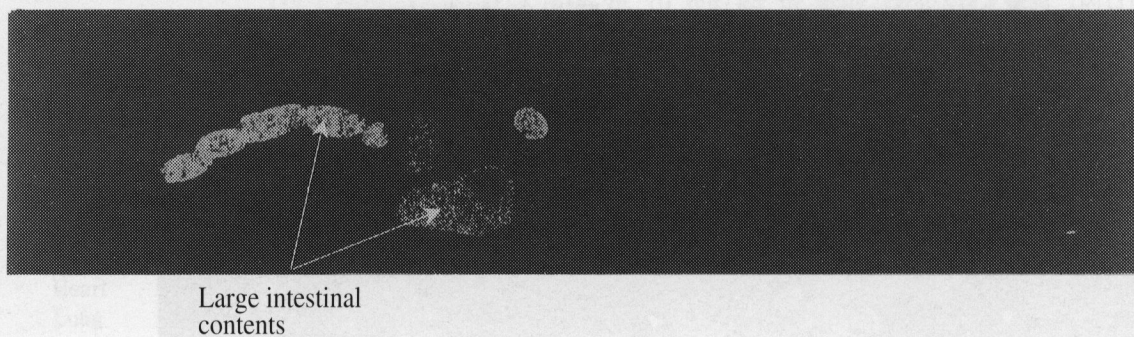
[<sup>14</sup>C] Gatifloxacin 24h[<sup>14</sup>C] Gatifloxacin 24h

Fig. 4. Whole-body radioluminograms showing the distribution of radioactivity at 24 hours after a single oral administration of [<sup>14</sup>C] gatifloxacin at a dose of 10 mg/kg in a male rat.

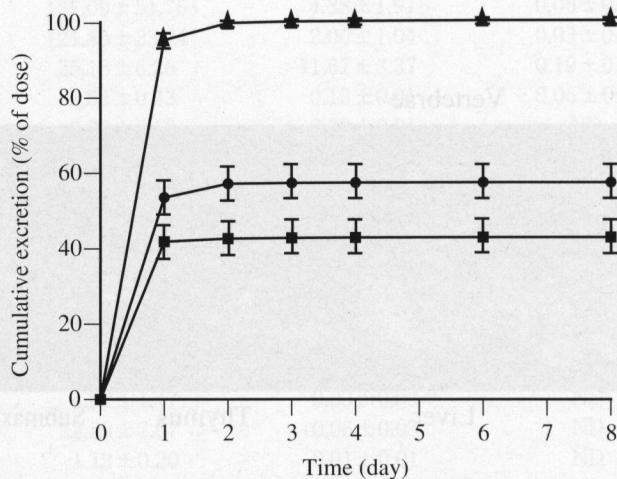


Fig. 5. Urinary (■), fecal (●), and total (▲) excretion of radioactivity after oral administration of [<sup>14</sup>C] gatifloxacin at a dose of 10 mg/kg in male rats (mean ± SE, n=4).

投与後1時間における母獣の組織内濃度は、腎臓の15.33  $\mu\text{g eq./g}$  が最も高く、次いで脾臓の10.35、肝臓の10.01、羊膜の8.15、脾臓の7.52  $\mu\text{g eq./g}$  であり、母獣血液中濃度の約3~6倍高い濃度であった。胎盤、子宮および卵巣の濃度は血液中濃度よりもやや高かった。羊水への放射能の移行は血液中濃度の約1/6であった。投与後24時間では、いずれの臓器・組織における放射能はほぼ検出限界 (0.01  $\mu\text{g eq./g}$ ) 付近まで低下したが、脾臓および羊膜からの放射能の消失は、他の臓器・組織に比べやや遅かった。

投与後1時間における胎児中放射能濃度は母獣の血液中濃度とほぼ同程度であった。また、胎児の肝臓中濃度は母獣の血液中濃度の約1.5倍であった。投与後24時間の時点では、胎児における放射能は検出限界 (0.02  $\mu\text{g eq./g}$ ) 以下まで低下したが、胎児の肝臓には0.04  $\mu\text{g eq./g}$  の放射能が認められた。

### 9. 乳汁中移行

血液および乳汁中放射能濃度の推移を Fig.6 に示す。

血液中放射能濃度は投与後1時間以内にピークに達した

Table 2. Excretion of radioactivity in the bile, urine, and feces after a single oral administration of [<sup>14</sup>C] gatifloxacin at a dose of 10 mg/kg in male rats

	Time (h)	Cumulative recovery (% of dose)
Bile	0 ~ 2	9.9 ± 2.1
	0 ~ 4	18.1 ± 1.3
	0 ~ 8	26.4 ± 1.8
	0 ~ 24	32.2 ± 3.2
	0 ~ 48	34.4 ± 3.8
Urine	0 ~ 24	38.2 ± 3.8
	0 ~ 48	43.1 ± 3.5
Feces	0 ~ 48	20.4 ± 2.1
Total	0 ~ 48	97.8 ± 2.4

Each value represents the mean ± SE of four rats.

Table 3. Excretion of radioactivity in the bile, urine, and feces after intraduodenal injection of bile containing [<sup>14</sup>C] gatifloxacin and its metabolites in male rats

	Time (h)	Cumulative recovery (% of dose)
Bile	0 ~ 2	2.0 ± 1.1
	0 ~ 4	3.5 ± 1.8
	0 ~ 8	5.6 ± 2.5
	0 ~ 24	11.2 ± 2.8
	0 ~ 48	14.1 ± 2.7
Urine	0 ~ 24	14.2 ± 2.5
	0 ~ 48	23.0 ± 2.2
Feces	0 ~ 48	58.7 ± 2.5
Total	0 ~ 48	95.8 ± 2.2

Each value represents the mean ± SE of four rats.

が、乳汁中放射能濃度のピーク値は個体差が大きく、投与後1~5時間であった。乳汁中放射能濃度は投与後8時間までいずれの時点とも血液中濃度より高く、乳汁/血中放射能濃度比は3.5~7.4であった。投与後24時間では、血液中放射能濃度は0.08  $\mu\text{g eq./mL}$  に低下し、このとき乳汁中放射能濃度は検出限界付近の値を示した。

## III. 考 察

GFLX の体内動態を明らかにするため、[<sup>14</sup>C] で標識したGFLX 10mg/kgを雄性ラットに単回経口投与し、吸収、分布および排泄について検討した。

血液中放射能濃度は、投与後1時間以内に1.93  $\mu\text{g eq./mL}$  のCmaxに達した後、2.46hのT<sub>1/2</sub>で速やかに消失し、24時間では0.05  $\mu\text{g eq./mL}$  となった。

消化管ループを用いた吸収部位の検討から、GFLXは十二指腸、空腸および回腸で良好に吸収されたが胃からの吸収は少なかった。また、血液中放射能濃度も十二指腸、空腸、回腸内投与の方が、胃内投与より速やかに上昇し、高値となった。このことから、GFLXの吸収部位は、同系薬であるnorfloxacin<sup>3)</sup>、fleroxacin<sup>4)</sup>、ofloxacin<sup>5)</sup> およびlomefloxacin<sup>6)</sup> と同様に小腸全域と考えられた。

組織内濃度は、いずれの組織でも経口投与後1時間に最高値を示した。特に高い消化管を除くと、膀胱、腎臓、脾臓、肝臓、脾臓、肺などの主要臓器で血液中濃度よりも高かった。しかし、脳、脳脊髄液、眼球および脂肪の

Table 4. Tissue concentrations of radioactivity after a single oral administration of [<sup>14</sup>C] gatifloxacin at a dose of 10 mg/kg in pregnant rats

Tissue	Concentration ( $\mu\text{g eq./mL}$ or g)	
	1 h	24 h
Blood	2.60 ± 0.05	0.01 ± 0.01
Plasma	2.63 ± 0.06	ND
Heart	4.92 ± 0.12	0.03 ± 0.01
Lung	4.58 ± 0.05	0.01 ± 0.01
Liver	10.01 ± 0.30	0.05 ± 0.02
Pancreas	10.35 ± 0.80	0.01 ± 0.01
Spleen	7.52 ± 0.32	0.19 ± 0.04
Kidney	15.33 ± 2.05	0.09 ± 0.03
Adrenal	5.38 ± 0.13	ND
Placenta	3.76 ± 0.08	0.02 ± 0.01
Amnion	8.15 ± 0.06	0.11 ± 0.02
Amniotic fluid	0.45 ± 0.02	ND
Ovary	3.33 ± 0.21	ND
Uterus	5.48 ± 1.17	0.03 ± 0.01
Fetus	2.45 ± 0.04	ND
Fetal liver	3.91 ± 0.06	0.04 ± 0.00

Each value represents the mean ± SE of three rats. ND: not detected

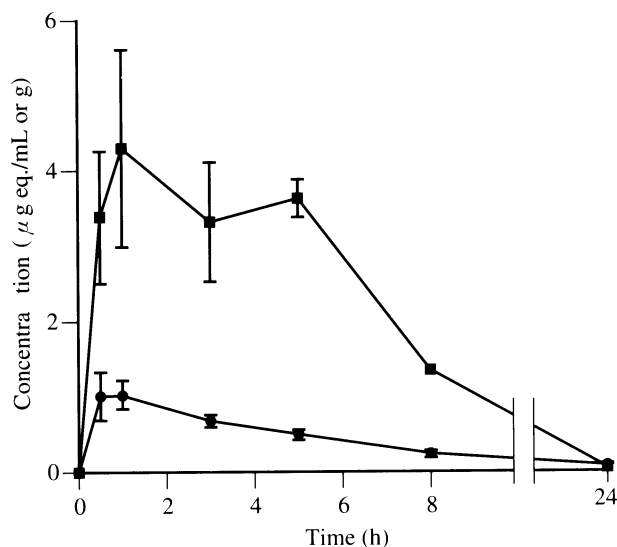


Fig. 6. Blood (●) and milk (■) concentrations of radioactivity after a single oral administration of [ $^{14}\text{C}$ ] gatifloxacin at a dose of 10 mg/kg in lactating rats (mean  $\pm$  SE, n=3).

各組織では、血液中濃度より顕著に低い濃度であった。GFLXの良好な組織移行性が示唆されたことから、中枢系を除く全身の感染症に対して十分な効果を示すことが期待された。一方、投与後24時間では消化管内容物を除いて、各組織中濃度は速やかに減少した。以上のことは、全身ラジオリノグラムによっても確認された。投与72時間以降は消化管内容物および骨以外の組織では0.01  $\mu\text{g eq./g}$ 以下の濃度となり、残留性は認められなかった。一方、骨組織中濃度は、72および192時間後でそれぞれ0.06および0.03  $\mu\text{g eq./g}$ であり、緩慢な消失が認められた。骨からの消失の遅延は norfloxacin<sup>3)</sup>, fleroxacin<sup>4)</sup> および ofloxacin<sup>5)</sup> においても報告されていることから、これはキノロン系薬剤に共通した現象であり、GFLXに特異的なものではないと考えられた。

胆汁排泄実験では経口投与後48時間までに胆汁に34.4%、尿中に43.1%が排泄された。投与量の約8割が消化管から吸収されていることが示唆され、GFLXの経口吸収性は優れていることが明らかになった。

この時、投与後4時間までに胆汁中へ排泄された放射能量は胆汁中への総排泄量の52.6%を占めた。その一部を別のラットの十二指腸内に投与すると、その放射能の37.1%が再び吸収された。再吸収率は fleroxacin<sup>4)</sup> や ofloxacin<sup>5)</sup> と同程度であり、GFLXまたはその代謝物の一部が腸肝循環する可能性が示唆された。

尿糞排泄を検討した実験では、[ $^{14}\text{C}$ ] GFLXは経口投与後192時間までに尿および糞中にそれぞれ投与量の43.1%および57.6%が排泄された。さらに経口投与後24時間までに投与量の95%が尿糞中に排泄されたことから、吸収

を受けたGFLXは尿と胆汁を介して速やかに体外へと排泄されるものと考えられた。

妊娠ラットに [ $^{14}\text{C}$ ] GFLXを経口投与した時、母獣のほとんどの臓器・組織に放射能の分布が認められ、その分布パターンは雄性ラットに類似していた。しかしながら、脾臓からの放射能の消失は雄性ラットに比べ遅延する傾向が認められた。この様な現象は、類薬の ofloxacin<sup>7)</sup> および temafloxacin<sup>8)</sup> を投与した授乳期のラットにおいて認められている。胎児への放射能の移行は母獣の血液中濃度と同程度であったが、胎児からの放射能の消失は速やかであり、投与後24時間では検出限界以下まで低下した。この結果から、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行するが、胎児からの消失は速やかであることが示された。

分娩後授乳期のラットに [ $^{14}\text{C}$ ] GFLXを経口投与した時、投与後8時間までの乳汁中放射能濃度は血液中放射能濃度の3.5~7.4倍の高い値を示したことから、本薬は乳汁中への分泌のあることが確認された。しかし、投与後24時間では、ほとんど検出限界付近まで低下することから、乳汁からの消失は速く、残留性はないことが示唆された。

以上、[ $^{14}\text{C}$ ] GFLXのラットにおける体内動態を検討した結果、GFLXは良好に経口吸収された後、体内の組織に広く分布し、組織に残留することなく、尿および胆汁を介して速やかに排泄されることが明らかになった。さらに、妊娠および分娩後のラットにおいて、胎児および乳汁中への移行がそれぞれ認められたが、その消失は速やかであり、残留性は少ないことが示唆された。



## 文 献

- 1) 福田秀行, 大森康男, 山本隆雄, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の *in vitro* 抗菌力。日化療会誌 47 (S-2): 3~11, 1999
- 2) 山本隆雄, 福田秀行, 庭田 寧, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の *in vivo* 抗菌力。日化療会誌 47 (S-2): 12~19, 1999
- 3) 永津芳雄, 遠藤恭平, 入倉 勉: <sup>14</sup>C 標識 AM-715 による体内動態に関する研究。Chemotherapy 29 (S-4): 105~117, 1981
- 4) 永津芳雄, 向井正明, 高木皓一, 他: <sup>14</sup>C-Fleroxacin のラット及びウサギにおける吸収, 分布, 排泄。Chemotherapy 38 (S-2): 100~114, 1990
- 5) 岡崎 治, 倉田忠司, 橋本浩一, 他: DL-8280 の体内動態-第2報 <sup>14</sup>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
- 6) 永田 治, 山田健久, 山口俊明, 他: NY-198 の体内動態 IV - <sup>14</sup>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
- 7) 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
- 8) 津村光義, 橋本浩一, 立澤晴男: DL-8280 の代謝, ラットにおける乳汁中移行。基礎と臨床 19 (11): 284~290, 1985
- 9) 遠藤美香, 河野通弘, 山田泰弘, 他: [<sup>14</sup>C] Temafloxacin のラットにおける胎盤通過性ならびに乳汁中移行性。Chemotherapy 41 (S-5): 188~198, 1993

## Absorption, distribution and excretion of [ $^{14}\text{C}$ ] gatifloxacin after a single oral administration in rats

Akira Idesawa, Shigeru Izawa, Nozomu Koseki,  
Masaaki Machida, Chifuyu Toriumi, Ryuzo Yuasa,  
Masakatsu Komuro, Yoshio Nagatsu, Ryoza Ishida,  
Hideo Ohkubo and Hiroshi Uchida

Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.  
2399-1 Mitarai, Nogi-machi, Shimotsuga-gun,  
Tochigi 329-0114, Japan

The present study was conducted to investigate the absorption, distribution, and excretion of [ $^{14}\text{C}$ ] gatifloxacin (GFLX) after a single oral administration of 10 mg/kg in rats. Placental transfer and secretion into milk of [ $^{14}\text{C}$ ] GFLX in pregnant and lactating rats, respectively, were also investigated.

1) Radioactivity in the blood reached a peak of 1.93  $\mu\text{g eq./mL}$  within 1 hour after oral administration in male rats, and had declined to 0.05  $\mu\text{g eq./mL}$  at 24 hours, with a half-life of 2.46 hours.

2) When [ $^{14}\text{C}$ ] GFLX was administered to loops of stomach, duodenum, jejunum, and ileum, radioactivity was absorbed well from the entire small intestine, but not from the stomach.

3) Radioactivity showed its highest level at 1 hour in major tissues such as digestive tract, bladder, kidney, pancreas, prostate, and liver, and then rapidly declined to undetectable levels in most tissues by 72 hours. However, distribution of [ $^{14}\text{C}$ ] GFLX in the brain and cerebrospinal fluid was minimal. This finding coincided with the results of radioluminograms.

4) Urinary and fecal excretion of radioactivity amounted to 43.1% and 57.6%, respectively, over the 192 hours after dosing. Most of this excretion occurred within the first 24 hours.

5) Biliary, urinary, and fecal excretion of radioactivity in bile duct-cannulated rats amounted to 34.4%, 43.1%, and 20.4% of dose, respectively, within 48 hours after dosing.

6) Rats were intraduodenally dosed with an aliquot of bile collected from other rats up to 4 hours after a single oral dose of [ $^{14}\text{C}$ ] GFLX. Recovery of radioactivity from the bile and urine indicated that 37.1% of the radioactivity was reabsorbed.

7) Radioactivity in the fetus was nearly equal to that in the maternal blood at 1 hour after oral administration, and it declined to a level below the detection limit by 24 hours after administration.

8) Radioactivity in milk was 3 to 7 times higher than that in blood throughout the 8 hours after administration, and it decreased along with the decrease in blood.