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

青木 浩之, 岡崎 治, 伯水 英夫

第一製薬株式会社 開発研究所 〒134 東京都江戸川区北葛西1-16-13

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

第一化学薬品株式会社 東海研究所 〒319-11 茨城県那珂郡東海村村松2117

Key words : DR-3355, (S)-(-)-ofloxacin, Levofloxacin, Rat, Absorption, Distribution, Excretion, Repeated Doses

The Pharmacokinetics of DR-3355 (Ⅱ): Absorption, Distribution and Excretion after Repeated Oral Administration to Rats

Hiroyuki AOKI, Osamu OKAZAKI, and Hideo HAKUSUI

Developmental Research Laboratories, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.,
16-13, 1-Chome, Kita-kasai Edogawa-ku, Tokyo 134, Japan.

Yoshio ESUMI, Koichi MITSUGI, Yoshiharu KATAMI,

Isao WATANABE, Yuko OHBU, and Minoru OKADA

Tokai Research Laboratories, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.,
2117, Muramatsu, Tokai-mura, Naka-gun, Ibaraki-ken 319-11, Japan.

Summary

The absorption, distribution, excretion and accumulation of DR-3355, a new quinolone antimicrobial agent, were investigated in male rats after repeated oral administrations at a daily dose of 20mg/kg for 21 days.

1. Blood levels of radioactivity at 30min after daily administration were within the range from 1.8 to 3.3 μ g equiv. to DR-3355/ml for the period of dosing, indicating that no accumulation in blood occurred. At 24hr after daily administration, blood levels of radioactivity were not detected.

2. The tissue levels of radioactivity at 30min after each dosing were almost of the same levels during the period of dosing. Autoradiograms showed that radioactivity did not accumulate in tissues after repeated administration. On the 21st day after repeated administration, the radioactivity in the bone decreased more gradually than that of other tissues.

3. The excretion rates of radioactivity in the urine and feces were constant during the period of administration. Most of administered radioactivity was excreted into urine and feces until 120hr after the last dosing. Cumulative excretions of radioactivity in urine and feces were 32.1 and 63.7%, respectively. These results were almost the same as those after single administration.

4. Blood cell binding and serum protein binding were almost constant for the period of dosing, and the extent of binding to blood cell and serum protein were 50~55 and 16~22%, respectively.

諸 言

合成抗菌薬 DR-3355は、ラセミ体である ofloxacin (OFLX) の *S*(-)配位を持つ光学異性体である。本剤は OFLX に比較し、総じて約2倍強い抗菌活性を有することが明らかにされ、DR-3355が OFLX の活性本体であることが判明した^{1,2)}。したがって、DR-3355の臨床効果は、本剤が OFLX と同じ体内動態を示すのであれば、ほぼ半量の投与量で OFLX と同等であると推測された。すでに、前報³⁾でわれわれはラット単回投与時の体内動態について詳細に検討し、OFLX のそれと比較した結果、両剤の吸収性、組織移行性、蓄積性について差がないと評価した。また、すでに OFLX において、ラット反復投与時の体内動態について詳細な報告がなされており⁴⁾、反復投与による血中濃度への上積効果や排泄への影響がないことが明らかにされている。

今回著者らは、DR-3355のラットにおける反復経口投与時の体内動態（吸収、分布および排泄）への影響の有無について、¹⁴C-DR-3355を用いて検討したのでその成績を報告する。

実験材料および方法

1. 被験薬および試薬

¹⁴C-DR-3355は、第一化学薬品株式会社で合成されたものを用いた。化学構造および標識位置を Fig. 1 に示す。比放射能は2.48 MBq/mg (67.0 μCi/mg) で、放射化学的純度は98.0%以上であった。なお、放射化学的純度の測定は薄層クロマトグラフィー (TLC) により行い、吸着剤としてシリカゲル60 F₂₅₄ (ガラスプレート、厚さ0.25mm, Merck) を、展開溶媒としてクロロ

Fig. 1 Chemical structure of ¹⁴C-DR-3355

ホルム/メタノール/28%アンモニア水 (2:2:1)、エタノール/28%アンモニア水 (7:3) および2-プロパノール/10%アンモニア水 (3:2) を用いた。本実験に使用した試薬および溶媒は、いずれも特級品を用いた。

2. 使用動物および飼育条件

実験動物として生後6週齢の Slc:SD 系雄性ラット（供給源：日本エスエルシー）を使用した。動物は実験使用に先立ち、室温23±2℃、湿度55±10%の環境下で飼育し、1週間予備飼育を行った後用いた。固形飼料 (MF, オリエンタル酵母工業) および水は自由摂取させた。

3. 投与液の調製および投与方法

投与液は¹⁴C-DR-3355に非放射性 DR-3355を加えて注射用蒸留水に溶解し、20mg/5ml となるように調製した。経口ゾンデを用いて20mg/kg の用量で、21日間非絶食ラットに経口投与した。投与放射能は約1.85 MBq/kg であった。

4. 吸収および分布試験

1) 血液中放射能濃度の測定

¹⁴C-DR-3355を1群5匹の雄性ラットに1日1回経口投与し、飼育ケージ (TR-356 S, トキワ科学器械株式会社) に収め、尾静脈より経時的に血液0.1ml を採取した。測定時間は、毎日投与後30分、24時間および21回投与後15, 30分, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96および120時間とした。血液は、その0.1ml に組織溶解剤 (Soluene-350, Packard) を加えて溶解し、飽和過酸化ベンゾイルのトルエン溶液0.4ml を添加後50℃で一昼夜加温し脱色した。これにシンチレーター (Econofluor, NEN Research Products) 13 ml を加えて放射能を測定した。

単回投与時の成績³⁾を2-コンパートメントモデルにあてはめ、得られたパラメーターより反復投与時の血中濃度推移をシミュレートした。

2) 組織内放射能濃度の測定

¹⁴C-DR-3355を1群4匹の雄性ラットに1日1回経口投与し、飼育ケージに収め、3, 7, 14, 21回投与後30分および21回投与後72, 168時間にエーテル麻酔下頸動脈切断により放血死させ、血

液、血清および以下の組織を採取した。摘出した組織：肝臓、腎臓、心臓、肺、脳、脳下垂体、脊髓、脾臓、膵臓、副腎、胸腺、甲状腺、気管、唾液腺、精巣、精巣上体、貯精嚢、前立腺、白色脂肪、褐色脂肪、皮膚、骨格筋、眼球、ハーダー腺、坐骨神経、リンパ節、大腿骨、動脈壁および静脈壁。組織の一部または全量の湿重量を精秤し、組織溶解剤 (Soluen-350) を加えて溶解し、必要に応じて飽和過酸化ベンゾイルのトルエン溶液 0.4 ml を添加後 50℃ で一昼夜加温して脱色した。これにシンチレーター (Econofluor) 13 ml を加えて放射能を測定した。血液および血清は、1) と同様に処理し放射能を測定した。大腿骨は紙コップに入れ、電気乾燥機 (IC-61, ヤマト科学) で 40℃, 24 時間以上乾燥し、自動燃焼装置 (Tri-Carb 306, Packard) で燃焼した。CO₂ 吸着剤には、Oxisorb-CO₂ (NEN Research Products) 6 ml を用い、これにシンチレーター (Oxiprep-2, NEN Research Products) 12 ml を加え放射能を測定した。

3) 全身オートラジオグラフィ

¹⁴C-DR-3355 を 1 群 1 匹の雄性ラットに 1 日 1 回経口投与した。7 回投与後 30 分および 21 回投与後 24, 168 時間にエーテル麻酔死させ、全身の毛を電気バリカンで刈り取り、鼻腔および肛門を 5% カルボキシメチルセルロース (CMC) で閉塞し、これを -70℃ ドライアイス-アセトン浴中で凍結した。ラットは CMC で包埋後凍結し、クライオミクロトーム (450MP, PMV) により厚さ約 35 μm の全身切片を作製し、-25℃ 前後で 3 日間凍結乾燥した。切片表面を保護膜 (4 μm, ダイアホイル株式会社) で被い、X 線フィルム (³H-Type, Konica) と 4℃ で 21 日間密着させ、全身オートラジオグラムを作製した。

5. 尿および糞中排泄率の測定

¹⁴C-DR-3355 を 4 匹の雄性ラットに 1 日 1 回経口投与し、代謝ケージ (KN-646B, 夏目製作所) に収め、毎回投与後 24 時間および 21 回投与後 24, 48, 72, 96, 120 時間に自然排泄された糞および尿を採取した。採取した尿は蒸留水を加えて 100 ml とし、その 1 ml にエマルジョン系シンチレーター (トルエン : 1 l, PPO : 4 g, POPOP :

0.1 g, ノニオン NS-210 : 500 ml) 10 ml を加え放射能を測定した。糞は水を加えて 300 ml とした後、攪拌均質化しその 0.5 ml に組織溶解剤 (Soluen-350) を加えて溶解し、これにシンチレーター (Econofluor) 13 ml を加えて放射能濃度を測定した。尿、糞ともに放射能濃度から排泄率を算出した。

6. 血球結合率の測定

血球結合率は、4-2) で得られた血中放射能濃度およびヘマトクリット値から、以下に示す式により算出した。

$$\text{血球結合率(\%)} = \frac{100(B-S) + S \cdot H}{B}$$

B : 血液中放射能濃度

S : 血清中放射能濃度

H : ヘマトクリット値

7. 血清蛋白結合率の測定

血清蛋白結合率は以下の方法で測定した。採取した血清 1 ml を遠心型蛋白結合試験管 (MPS-3, Amicon) に入れ、1,000 × g, 15 分, アングル式ローター (RA-3, 久保田製作所) を用いて遠心分離し濾液を得た。濾液 0.1 ml に、シンチレーター (Econofluor) 13 ml を加え放射能を測定した。血清蛋白結合率は、以下に示す式により算出した。

$$\text{血清蛋白結合率(\%)} = \left(1 - \frac{B}{A}\right) \times 100$$

A : 血清中放射能濃度

B : 濾液中放射能濃度

8. 放射能測定法

放射能は、液体シンチレーションカウンター (LSC 903, Aloka) を用いて 2 分間測定し、バックグラウンドの 2 倍の放射能を検出限界とした。放射能のクエンチングの補正は外部線源 (¹³⁷Cs) チャンネル比法により行った。

試験成績

1. 血液中放射能濃度

ラットに ¹⁴C-DR-3355 を、24 時間毎に 21 日間 20 mg/kg の用量で経口投与した際の血液中放射

能濃度推移を、単回投与時の成績³⁾からシミュレートした推移とあわせて Fig. 2 に示す。毎回投与後30分の血液中放射能濃度は、投与期間中1.80~3.30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (DR-3355換算)の範囲であり、シミュレートしたデータにほぼ一致した。毎回投与後24時間の血液中濃度は、検出限界以下または検出限界に近い低い値であった。21回投与後の血液中放射能濃度推移を Fig. 3 に示す。投与後30分で C_{max} (2.96 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (DR-3355換算)) に達し、8時間まで1.8時間の生物学的半減期で減衰し、21回投与後24時間以降には検出限界以下

に減衰した。

2. 分布試験

1) 組織内放射能濃度

ラットに ^{14}C -DR-3355を24時間毎に20mg/kgの用量で経口投与し、3, 7, 14, 21回投与後30分および21回投与後72, 168時間における組織内放射能濃度および組織/血液中放射能濃度比を Table I に示す。3回投与後30分の組織内濃度は、腎臓および肝臓が高く、血液中濃度 (2.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (DR-3355換算)) の3.5および3.7倍を示

Fig. 2 Simulated concentration-time profile of radioactivity in blood after repeated oral administration of ^{14}C -DR-3355 to rats at a daily dose of 20mg/kg for 21 days

Fig. 3 Blood concentration of radioactivity after the 21st oral administration of ^{14}C -DR-3355 to rats (dose: 20mg/kg/day)

Table I Tissue distribution of radioactivity after repeated oral administration of ^{14}C -DR-3355 to rats at a daily dose of 20mg/kg for 21 days

Tissue	Concentration of radioactivity (μg equiv. to DR-3355/ml or g)					
	At 0.5 hr after last administration				After 21st administration	
	3 day	7 day	14 day	21 day	72 hr	168 hr
Blood	2.12 $\pm$ 0.09 (1.00)	2.35 $\pm$ 0.16 (1.00)	2.53 $\pm$ 0.35 (1.00)	2.76 $\pm$ 0.12 (1.00)	N.D.	N.D.
Serum	2.68 $\pm$ 0.13 (1.26)	2.92 $\pm$ 0.20 (1.24)	3.26 $\pm$ 0.43 (1.29)	3.34 $\pm$ 0.14 (1.21)	N.D.	N.D.
Liver	7.75 $\pm$ 0.94 (3.66)	7.68 $\pm$ 1.00 (3.27)	9.76 $\pm$ 2.06 (3.86)	9.71 $\pm$ 1.07 (3.52)	0.05 $\pm$ 0.00	N.D.
Kidney	7.37 $\pm$ 0.50 (3.48)	9.80 $\pm$ 1.02 (4.17)	10.77 $\pm$ 1.23 (4.26)	14.11 $\pm$ 1.13 (5.11)	0.15 $\pm$ 0.00	0.09 $\pm$ 0.01
Heart	2.55 $\pm$ 0.17 (1.20)	2.77 $\pm$ 0.16 (1.18)	3.10 $\pm$ 0.52 (1.23)	4.57 $\pm$ 0.73 (1.66)	N.D.	N.D.
Lung	2.43 $\pm$ 0.10 (1.15)	4.27 $\pm$ 1.52 (1.82)	2.94 $\pm$ 0.36 (1.16)	3.49 $\pm$ 0.24 (1.26)	N.D.	N.D.
Brain	0.13 $\pm$ 0.01 (0.06)	0.21 $\pm$ 0.03 (0.09)	0.18 $\pm$ 0.02 (0.07)	0.22 $\pm$ 0.03 (0.08)	N.D.	N.D.
Spleen	3.24 $\pm$ 0.22 (1.53)	3.76 $\pm$ 0.36 (1.60)	4.19 $\pm$ 0.61 (1.66)	5.19 $\pm$ 0.25 (1.88)	N.D.	N.D.
Pancreas	3.11 $\pm$ 0.17 (1.47)	3.61 $\pm$ 0.26 (1.54)	3.90 $\pm$ 0.60 (1.54)	4.29 $\pm$ 0.17 (1.55)	N.D.	N.D.
Adrenal	2.15 $\pm$ 0.07 (1.01)	2.26 $\pm$ 0.36 (0.96)	2.93 $\pm$ 0.43 (1.16)	2.90 $\pm$ 0.28 (1.05)	N.D.	N.D.
Thymus	2.02 $\pm$ 0.18 (0.95)	2.47 $\pm$ 0.21 (1.05)	2.68 $\pm$ 0.32 (1.06)	3.22 $\pm$ 0.25 (1.17)	N.D.	N.D.
Thyroid	1.67 $\pm$ 0.10 (0.79)	2.00 $\pm$ 0.08 (0.85)	2.57 $\pm$ 0.32 (1.02)	2.92 $\pm$ 0.36 (1.06)	N.D.	N.D.
Trachea	3.20 $\pm$ 0.28 (1.51)	2.95 $\pm$ 0.32 (1.26)	3.98 $\pm$ 0.85 (1.57)	3.69 $\pm$ 0.18 (1.34)	0.32 $\pm$ 0.02	0.25 $\pm$ 0.01
Salivary gland	3.94 $\pm$ 0.24 (1.86)	4.75 $\pm$ 0.74 (2.02)	5.25 $\pm$ 0.79 (2.08)	6.31 $\pm$ 0.41 (2.29)	N.D.	N.D.
Testis	0.73 $\pm$ 0.03 (0.34)	0.78 $\pm$ 0.06 (0.33)	0.78 $\pm$ 0.07 (0.31)	1.48 $\pm$ 0.64 (0.54)	N.D.	N.D.
Epididymis	1.61 $\pm$ 0.12 (0.76)	1.80 $\pm$ 0.20 (0.77)	1.66 $\pm$ 0.14 (0.66)	1.45 $\pm$ 0.23 (0.53)	N.D.	N.D.
Seminal vesicle	1.87 $\pm$ 0.15 (0.88)	1.69 $\pm$ 0.21 (0.72)	1.12 $\pm$ 0.22 (0.44)	1.65 $\pm$ 0.09 (0.60)	N.D.	N.D.
Prostate	1.67 $\pm$ 0.14 (0.79)	3.86 $\pm$ 2.01 (1.64)	2.58 $\pm$ 0.50 (1.02)	3.94 $\pm$ 1.49* (1.43)	N.D.	N.D.
Fat	0.37 $\pm$ 0.03 (0.17)	0.37 $\pm$ 0.06 (0.16)	0.28 $\pm$ 0.04 (0.11)	0.47 $\pm$ 0.08 (0.17)	N.D.	N.D.
Brown fat	1.47 $\pm$ 0.08 (0.69)	1.60 $\pm$ 0.11 (0.68)	1.64 $\pm$ 0.22 (0.65)	1.86 $\pm$ 0.16 (0.67)	N.D.	N.D.
Skin	2.09 $\pm$ 0.09 (0.99)	2.59 $\pm$ 0.24 (1.10)	2.23 $\pm$ 0.20 (0.88)	2.61 $\pm$ 0.30 (0.95)	0.11 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.01
Muscle	2.51 $\pm$ 0.18 (1.18)	3.22 $\pm$ 0.49 (1.37)	3.22 $\pm$ 0.52 (1.27)	3.82 $\pm$ 0.25 (1.38)	N.D.	N.D.
Eyeball	0.54 $\pm$ 0.03 (0.25)	0.65 $\pm$ 0.04 (0.28)	0.70 $\pm$ 0.07 (0.28)	0.76 $\pm$ 0.06 (0.28)	N.D.	N.D.
Harderian gland	1.45 $\pm$ 0.13 (0.68)	1.67 $\pm$ 0.20 (0.71)	1.66 $\pm$ 0.28 (0.66)	2.17 $\pm$ 0.36 (0.79)	N.D.	N.D.
Hypophysis	2.27 $\pm$ 0.14 (1.07)	2.67 $\pm$ 0.42 (1.14)	3.08 $\pm$ 0.70 (1.22)	3.65 $\pm$ 0.75 (1.32)	N.D.	N.D.
Spinal cord	0.20 $\pm$ 0.01 (0.09)	0.38 $\pm$ 0.13 (0.16)	0.28 $\pm$ 0.02 (0.11)	0.30 $\pm$ 0.02 (0.11)	N.D.	N.D.
Sciatic nerve	0.94 $\pm$ 0.10 (0.44)	1.02 $\pm$ 0.10 (0.43)	1.86 $\pm$ 0.76 (0.74)	1.89 $\pm$ 0.49 (0.68)	N.D.	N.D.
Lymph node	2.55 $\pm$ 0.13 (1.20)	3.61 $\pm$ 0.39 (1.54)	3.09 $\pm$ 0.35 (1.22)	5.00 $\pm$ 0.68 (1.81)	N.D.	N.D.
Bone	0.99 $\pm$ 0.10 (0.47)	1.08 $\pm$ 0.12 (0.46)	1.01 $\pm$ 0.15 (0.40)	1.20 $\pm$ 0.08 (0.43)	0.35 $\pm$ 0.02	0.36 $\pm$ 0.04
Artery	2.39 $\pm$ 0.23 (1.13)	3.01 $\pm$ 0.24 (1.28)	3.21 $\pm$ 0.55 (1.27)	3.34 $\pm$ 0.31 (1.21)	N.D.	N.D.
Vein	2.81 $\pm$ 0.30 (1.33)	2.91 $\pm$ 0.66 (1.24)	2.75 $\pm$ 0.28 (1.09)	5.43 $\pm$ 1.16 (1.97)	N.D.	N.D.

Each value represents the mean $\pm$ standard error for 4 rats.

Each value in parentheses represents the concentration ratio of tissue/blood.

N.D. : not detected, *n=3

Fig. 4 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at 30 min after the 7th administration of ^{14}C -DR-3355 to rats (dose: 20mg/kg/day)

1. Adrenal	8. Heart	15. Pancreas
2. Blood	9. Hypophysis	16. Salivary gland
3. Bone	10. Intestine	17. Skin
4. Bone marrow	11. Kidney	18. Spleen
5. Brain	12. Liver	19. Testis
6. Eyeball	13. Lung	20. Thymus
7. Stomach	14. Muscle	21. Urinary bladder

した。気管、唾液腺、脾臓、膵臓、静脈壁および血清では、血液中濃度の1.3~1.9倍であった。脳下垂体、骨格筋、肺、リンパ節、副腎、心臓、皮

膚、貯精嚢、胸腺および動脈壁は、血液とほぼ同じ濃度を示した。甲状腺、前立腺、精巣上体、褐色脂肪およびハーダー腺には血液中濃度の68~79

24 hr

Fig. 5 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at 24hr after the 21st administration of ^{14}C -DR-3355 to rats (dose: 20mg/kg/day)

1. Blood	3. Stomach	5. Skin
2. Bone	4. Intestine	

%, 大腿骨, 坐骨神経, 精巣, 眼球および白色脂肪には17~47%が認められた。大脳および脊髄は最も濃度が低く, 血液中濃度のそれぞれ6および9%であった。7回および14回投与後30分では, いずれの組織内濃度も3回投与後30分とほぼ同程

度の濃度を示した。21回投与後30分の組織内濃度は, 3回投与後と比較しほとんどの組織でその濃度は高かった。21回投与後72時間の大腿骨, 気管, 皮膚, 腎臓および肝臓の濃度は, 21回投与後30分のそれぞれ29, 9, 4, 1および1%に減衰し

168 hr

Fig. 6 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at 168hr after the 21st administration of ^{14}C -DR-3355 to rats (dose : 20mg/kg/day)

1. Blood

2. Bone

3. Intestine

た。21回投与後168時間においては、大腿骨および皮膚は21回投与後72時間とほぼ同濃度を示し、気管および腎臓濃度は21回投与後30分のそれぞれ7および1%であった。その他の組織はいずれも検出限界以下であった。

2) 全身オートラジオグラフィー

7回投与後30分、21回投与後24および168時間

の全身オートラジオグラムを Fig. 4, 5および6に示す。7回投与後30分のオートラジオグラムでは、消化管および膀胱内貯尿が最も高い放射能を示し、次いで腎臓、肝臓、唾液腺および骨に放射能による黒化が認められた。中枢神経系、眼球および精巣を除く他の組織は、血液とほぼ同濃度かやや高い放射能を示した。21回投与後24時間の

Table II Binding of radioactive substances to blood cell
after repeated oral administration of ^{14}C -DR-3355
to rats at a daily dose of 20mg/kg for 21 days

Number of dosing	Blood cell binding (%)		
	0.5 hr	72 hr	168 hr
3	52.5 $\pm$ 0.9	N.T.	N.T.
7	50.4 $\pm$ 2.6	N.T.	N.T.
14	55.3 $\pm$ 0.9	N.T.	N.T.
21	53.5 $\pm$ 0.9	N.D.	N.D.

Each value represents the mean $\pm$ standard error for 4 rats.
N.D. : not tested.

Table III Binding of radioactive substances to serum protein
after repeated oral administration of ^{14}C -DR-3355
to rats at a daily dose of 20mg/kg for 21 days

Number of dosing	Protein binding (%)		
	0.5 hr	72 hr	168 hr
3	20.2 $\pm$ 0.2	N.T.	N.T.
7	20.6 $\pm$ 3.0	N.T.	N.T.
14	16.2 $\pm$ 0.6	N.T.	N.T.
21	22.2 $\pm$ 1.8	N.D.	N.D.

Each value represents the mean $\pm$ standard error for 4 rats.
N.D. : not detected. N.T. : not tested.

Fig. 7 Cumulative excretions of radioactivity in urine and feces
after repeated oral administration of ^{14}C -DR-3355 to rats at
a daily dose of 20mg/kg for 21days
Arrows represent the dosing.

オートラジオグラムでは、骨および皮膚に高い放射能が認められた。21回投与後168時間のオートラジオグラムでは、消化管内容物および骨に低い放射能が認められたのみであった。いずれの時点においても、オートラジオグラム上で脳および脊髄には黒化はほとんど認められず、本薬物が中枢へ移行しにくいことが示された。

3. 血球結合率

血球結合率を Table II に示す。結合率は3回投与後30分で52.5%，7回投与後30分では50.4%，14回投与後30分では55.3%，21回投与後30分では53.5%であった。血球結合率は時間の経過にかかわらずほぼ一定していた。

4. 血清蛋白結合率

血清蛋白結合率を Table III に示す。結合率は3回投与後30分で20.2%，7回投与後30分では20.6%，14回投与後30分では16.2%，21回投与後30分では22.2%であった。血清蛋白結合率についても、時間の経過にかかわらずほぼ一定していた。

5. 尿および糞中排泄率

ラットに ^{14}C -DR-3355を20mg/kgの用量で24時間毎に21回反復投与した際の、毎回投与後24時間までの尿および糞中累積放射能排泄率を Fig. 7 に示す。毎回投与後24時間までの尿および糞への放射能排泄率は、投与回数に伴う変化が認められず ($p < 0.05$)，21回投与後の尿および糞中排泄率はそれぞれ投与量の31.9および63.1%であった。21回投与後120時間の尿中および糞中排泄率はそれぞれ32.1および63.7%で、尿および糞の合計は95.7%であった。

考 察

^{14}C -DR-3355をラットに反復経口投与後、30分における血液中濃度は21日間の投与期間を通して1.8~3.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (DR-3355換算)の濃度範囲であった。この血液中濃度範囲は、単回投与時³⁾の投与後30分の血液中濃度とほぼ同様であり、単回時の成績³⁾からシミュレートした推移からも反復投与による血液中濃度への上積みがないことが

確認された。また、投与後24時間の血液中濃度は試験期間を通して検出限界以下であることから、反復投与による血液中濃度への累積効果は認められなかった。さらに、21回投与後の血中濃度推移が単回投与時の成績³⁾とほぼ同様であることから、血中濃度に対する反復投与の影響がほとんどないことが確認された。

キノロン系抗菌剤は共通して軟骨組織あるいは皮膚に対し親和性が高く、これらの組織からの薬物の減衰は他の組織に比較して緩慢であることが明らかにされている⁵⁻⁷⁾。DR-3355は、反復投与時においてもこれらの組織からの放射能の減衰は若干遅れたが、その他の組織においては反復投与による放射能の蓄積効果は認められず、さらに全身オートラジオグラムからも特に蓄積傾向を示す組織は認められなかった。脳への放射能の移行は、測定した組織の中では最も低く血液中濃度の1/10以下であり、ほぼ単回投与時の濃度³⁾と同じレベルであった。

ラットに単回経口投与後 (20mg/kg) の尿中排泄は、投与後24時間で投与量の約43%であり、ほぼ24時間以内で尿中排泄が終了していた³⁾。このことから、本剤の反復投与における排泄への影響はほとんどないと推察できる。事実、排泄は経口的に一定しており、21回投与後120時間までに尿および糞中に合計で累積投与量の95.7%が排泄された。このことから反復投与時の排泄は、単回投与時の成績とほぼ同様であり、反復投与による排泄への影響は認められなかった。

また、血球結合率および血清蛋白結合率は投与期間中ほとんど一定であり、反復投与による影響は全く認められなかった。

要 旨

^{14}C -DR-3355 (20mg/kg) を1日1回、21日間反復してラットに経口投与し、体内動態を検討した。

投与後30分における血液中濃度は、全投与期間を通して1.8~3.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (DR-3355換算)の濃度範囲にあり、特に反復投与による血液中濃度の累積効果は認められなかった。一方、投与後24時間の血液中濃度は検出限界以下であった。

いずれの組織においても、反復投与により放射

能の累積は認められなかった。組織内濃度順位は、単回投与時のそれとほぼ同じであった。最終投与後の組織からの放射能の消失は、骨においてやや緩慢であった。

排泄は経口的に一定しており、21回投与後120時間までに尿および糞中に、それぞれ累積投与量の32.1および63.7%が排泄された。この成績は、

単回投与時の成績とほぼ同様であり、反復投与による排泄への影響は認められなかった。

血球結合率は約50~55%であり、反復投与期間中特に変化は認められなかった。また、血清蛋白結合率は約16~22%であり、反復投与期間中に特に変化は認められなかった。

文 献

- 1) Hayakawa, I., Atarashi, S., Yokohama, S., Imamura, M., Sakano, K. and Furukawa, M.: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **29**(1): 163-164 (1986).
- 2) Une, T., Fujimoto, T., Sato, K. and Osada, Y.: In vitro activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **32**(9): 1336-1340 (1988).
- 3) 青木浩之, 岡崎治, 倉田忠司, 新谷尚三, 立澤晴男, 伯水英夫: DR-3355の体内動態(第1報). ラット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**: 793-803 (1991).
- 4) 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* (Tokyo), **32** (Suppl.1): 1185-1202 (1984).
- 5) 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* (Tokyo), **29** (Suppl.4): 105-119 (1981).
- 6) 藤井敏彦, 古川日出夫, 吉田耕治, 宮崎亀, 橋本昌久: ^{14}C 標識 AT-2666のラットにおける体内動態(第1報) 1回投与試験, *Chemotherapy* (Tokyo), **32** (Suppl.3): 117-134 (1984).
- 7) 永田治, 山田健久, 山口俊明, 桶崎英一: 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* (Tokyo), **36** (Suppl.2): 151-173 (1988).