

## AB-206 のヒトにおける代謝

吉武 彬・川原一夫・庄野文章

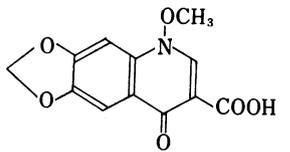
住友化学工業株式会社生物科学研究所

井沢昭雄・小松敏昭

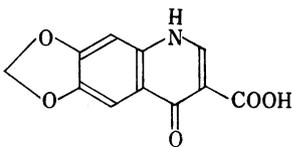
住友化学工業株式会社医薬事業部研究開発センター

AB-206 は強力な抗菌作用と広範な抗菌スペクトルを有する新合成化学療法剤である<sup>1)</sup>。本薬剤の生体内代謝については、<sup>14</sup>C-AB-206 を用いた実験動物における研究<sup>2),3)</sup>によって、代謝物質として M-1, M-2, M-3 およびグルクロン酸抱合された AB-206, M-1, M-2, M-3 (Fig. 1) の7種が存在することが明らかにされている。

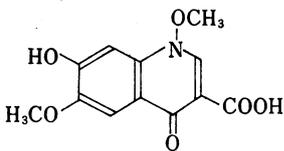
Fig. 1 Chemical structure of AB-206 and its metabolites



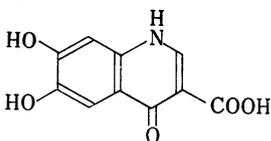
AB-206  
(AB-206-glu)



M-1  
(M-1-glu)



M-2  
(M-2-glu)



M-3  
(M-3-glu)  
glu: glucuronide

今回、筆者らは、これら実験動物で得た数多くの知見に基づき、AB-206 を健康人に投与した。その際に採取した血清と尿、さらに AB-206 の臨床試験において採取された胆汁および糞便について高速液体クロマトグラフィーによって分析し、上述の代謝物質の存否および AB-206 と代謝物質の量的関係を明らかにしたので、ここに、その結果を報告する。

## I. 実験方法

## 1. 生体試料の採取

東京共済病院内科において健康成人男子6名(年齢21~39歳)に食後 AB-206 500mg を経口投与し、経時的に上腕部より採血し、凝固後、遠心沈殿し血清を分離採取したもの、および同時に2時間ごとに8時間まで採尿したものを試料とした。胆汁は、九州大学医学部附属病院第1外科において胆管ドレナージを施した胆管結石症患者2名(女子、45歳、44歳)に食後 AB-206 1,000mg を1回経口投与し、経時的に採取されたものを試料とした。糞便は、大阪市立桃山病院感染症センターにおいて AB-206 を1日2,000mg 食後および就寝前に5日間内服させ、2日目と3日目に採取されたものを試料とした。

## 2. 生体試料の処理方法

1) 血清: 血清は倍量の蒸留水で希釈後1N塩酸にてpH5~6に調整し、2倍量の酢酸エチルエステルにて3回抽出した。抽出液は水洗後芒硝にて乾燥した。抽出液を減圧にて濃縮乾固し、残渣を0.5mlの1%炭酸ナトリウム水溶液に溶解し測定試料とした。抽出液の一部はエタノールを適宜加え、生じた不溶物質を遠心沈殿により除去した後、減圧下に濃縮乾固した。残渣を0.1M酢酸緩衝液(pH5.0)に溶解し、β-グルクロニダーゼ(Type B-10, Bovine Liver, Sigma Chemicals社)を適量加え37°Cで4時間インキュベート後さらにβ-グルクロニダーゼを追加し、37°Cで4時間インキュベートした。反応混合液を2倍量の酢酸エチルエステルにて3回抽出した。抽出液は前述と同様に処理し測定試料とした。

2) 尿および胆汁: 血清の場合と同様に処理した。

3) 糞便: 糞便試料に倍量の0.5Mリン酸緩衝液および適量量の海砂を加え乳鉢中にて充分混和した後、0.5

Mリン酸緩衝液 8 倍量を追加し振とうした。次いで、混合溶液を遠心沈殿し不溶物質を除去した。得られた溶液を塩酸で pH 5~6 に調整した後、等量の酢酸エチルエステルによって 3 回抽出した。抽出液を合し、水洗後、芒硝によって乾燥した。抽出液を減圧によって濃縮乾固し、残渣を 1% 炭酸ナトリウム水溶液に溶解したものを測定試料とした。

### 3. 高速液体クロマトグラフィー (HLC)

上述の試料の分析は HLC によって行なった。

測定条件：装置 島津製 830 型，カラム充填剤 強塩基性陰イオン交換樹脂 SAX (Du Pont 社)，展開溶媒 0.01 M クエン酸-0.03 M 硝酸ナトリウム水溶液 (pH 5.0)，カラム温度 40°C，溶出圧力 70 kg/cm<sup>2</sup>，検出器 紫外線吸光分析器 (254 および 330 nm)。

本測定条件下における標準物質の保持時間は、AB-206 : 3.8 分，M-1 : 9.3 分，M-2 : 5.9 分，M-3 : 25 分であった。定量はピーク面積積算法を採用し、標準物質によって作成した標準曲線より算出した。

## II. 結果と考察

### 1. 血清および尿中代謝物質

健康成人に AB-206 500 mg を食後経口投与したときの血清および尿を分析した結果は次のとおりであった。

#### 1) 血清中代謝物質

血清中には未変化体 AB-206 とそのグルクロン酸抱合体が存在した。これらの濃度推移を Table 1 に示した。AB-206 のピーク濃度は 2 時間前後に認められ、その平均濃度は 6 μg/ml であったが、最高 10 μg/ml，最低 5

μg/ml と個人差が大きかった。ピーク時以降濃度は漸減し、6 時間後の平均値は 0.8 μg/ml となった。AB-206 濃度が比較的低かった原因として、食事の影響が考えられる。事実、バイオアッセイによって測定された例であるが、絶食時には AB-206 濃度は摂食時に比べ高いと報告されている<sup>4)</sup>。

一方、AB-206 のグルクロナイドに関しては 1 例 (K.

Table 1 Serum levels of AB-206 and metabolites after single oral administration of 500 mg of AB-206 to healthy human subjects

Name	Concentration (μg/ml) <sup>a</sup>					
	Time after administration (hr.)					
	1/2	1	2	3	4	6
A. R.	0.5	7.0	5.7	2.7	1.9	0.3
K. S.	1.7	5.1	6.8	5.6	3.8	1.0
H. Y.	0.1	0.4	3.3	3.7	4.8	1.0
A. S.	0.9	4.0	4.8	4.8	2.0	0.3
F. T.	3.4	6.8	4.9	3.1	1.1	0.3
K. T.	0.9 (0) <sup>b</sup>	3.3 (0.4)	10.2 (1.0)	8.9 (1.4)	5.7 (2.3)	1.8 (-) <sup>c</sup>
Mean ± S. E.	1.3 ± 0.5	4.4 ± 1.0	6.0 ± 1.0	4.8 ± 0.9	3.2 ± 0.7	0.8 ± 0.2

a : M-1 was not detected in every sample.

b : Values in brackets ( ) indicate concentrations of AB-206-glucuronide.

c : Not measured.

Table 2 Urinary levels of AB-206 and M-1 after single oral administration of 500 mg of AB-206 to healthy human subjects

Name	Concentration of	Urinary level (μg/ml)				Recovery rate of AB-206 (%) (0~8 hr.)
		Time after administration (hr.)				
		0~2	2~4	4~6	6~8	
A. R.	AB-206	13.8	12.6	8.7	2.9	2.3
	M-1	0.02	0.10	0.15	0.19	
K. S.	AB-206	27.3	49.5	46.3	11.9	1.6
	M-1	0.01	0.01	0.01	0.01	
H. Y.	AB-206	11.8	54.1	30.0	11.1	2.5
	M-1	0.11	0.50	0.42	0.43	
A. S.	AB-206	58.5	64.3	23.5	4.3	2.7
	M-1	1.14	0.45	1.79	0.30	
F. T.	AB-206	13.4	26.0	4.7	1.4	2.4
	M-1	0.47	0.25	0.13	0.12	
K. T.	AB-206	15.0	28.5	13.9	13.6	1.5
	M-1	0.08	0.24	0.22	0.50	
Mean level of AB-206		23.3	39.2	21.2	7.5	2.2

Table 3 Urinary excretion of AB-206 and metabolites after single oral administration of 500 mg of AB-206 to a healthy human subject

Interval (hr.)		Metabolites* as :						Total recovery	
		Unconjugates			Glucuronides				
		AB-206	M-1	M-2	AB-206	M-1	M-2	mg	% of dose
0~2	$\mu\text{g/ml}$ mg	15.0	0.08	0	188	0	3.8	25.9	5.2
		1.88	0.01	0	23.5	0	0.49		
2~4	$\mu\text{g/ml}$ mg	28.5	0.24	0	482	0	22.2	53.3	10.7
		2.85	0.02	0	48.2	0	2.22		
4~6	$\mu\text{g/ml}$ mg	13.9	0.22	0	233	0	17.8	34.4	6.9
		1.77	0.03	0	30.3	0	2.31		
6~8	$\mu\text{g/ml}$ mg	13.6	0.50	0	236	0	57.8	21.6	4.3
		0.95	0.03	0	16.5	0	4.05		
Total	mg % of dose	7.45	0.10	0	119	0	9.07	135	27.0
		1.49	0.02	0	23.7	0	1.81		

a : Both unconjugated and conjugated M-3 were not detected.

T.) について測定したが、対 AB-206 濃度比が経時的に増加する傾向が認められ、4 時間後には約 1/2 (2.3  $\mu\text{g/ml}$ ) となった。他の代謝物質すなわち M-1, M-2, M-3 およびこれらの抱合体は、いずれも測定限界以下で検出されなかった。血清中代謝物質の種類が上述のように少ないことや未変化体 AB-206 濃度がそのグルクロナイド濃度に比べて高いことは実験動物の場合<sup>3)</sup> とよく類似していた。

## 2) 尿中代謝物質

尿中には、非抱合体として、AB-206 と M-1 が存在していた。これらの濃度推移を Table 2 に示した。AB-206 のピーク濃度は 2~4 時間尿にみられ、平均約 40  $\mu\text{g/ml}$  であったが、それ以後低下し、6~8 時間尿では約 8  $\mu\text{g/ml}$  となった。AB-206 の投与量に対する排泄率は 0~8 時間尿で 1.5~2.7% であった。

AB-206 に比べ M-1 の濃度はきわめて低く、1 例を除いて、すべて 0.5  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。例外的に A.S. のみが高かったが、AB-206 濃度も同時に高く、しかもたかだか 2  $\mu\text{g/ml}$  程度にとどまった。したがって、M-1 の尿中存在比率はヒトの場合、実験動物に比較してきわめて低かったといえる。

1 例 (K. T.) について水溶性代謝物質の分析を行なったが、その結果を Table 3 に示した。抱合体として、AB-206 および M-2 のグルクロナイドが検出された。AB-206 のグルクロナイドの量は最も多く、排泄率は 8 時間までに投与量の 24% で、最高濃度は 480  $\mu\text{g/ml}$  に達した。このように、AB-206 のグルクロナイドが尿中の主代謝物質であることは実験動物でも同様であった<sup>3)</sup>。ヒトでは M-2 のグルクロナイドが 8 時間までに約 2%

尿中に排泄されたが、実験動物ではラットの胆汁中や非抱合体として、ラットとマウスの糞中に多量に見出されている<sup>3)</sup>。また、M-2 に類似した代謝物質は、AB-206 と同様にメチレンジオキシ基を有する oxolinic acid においてもヒト尿中代謝物質として検出されている<sup>5)</sup>。M-1 のグルクロナイドは、実験動物ではわずかながら検出されているが、ヒトでは検出されなかった。これらの事実より、ヒトでの AB-206 の主代謝経路はグルクロン酸抱合される経路であって、M-1 と M-2 への代謝は動物に比較し、より minor であることが明らかとなった。

## 2. 胆汁および糞便中代謝物質

臨床試験において採取された胆汁および糞便の分析結果は以下のとおりであった。

### 1) 胆汁中代謝物質

胆管結石症術後患者 (肝機能検査 : 正常) に AB-206

Table 4 Concentrations of AB-206 and metabolites in bile after single oral dose of 1g of AB-206 to human subjects

Name (Age)	Time after dose (hr.)	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )				
		Unconjugates		Glucuronides		
		AB-206	M-1	AB-206	M-1	M-2
M. T. (45)	2	50.8	— <sup>a</sup>	10.6	3.0	2.5
	3	81.8	—	32.5	—	1.7
	4	32.0	—	19.5	—	1.6
Y. M. (44)	5	20.7	2.0	1.9	0.4	0.3
	6	11.9	1.9	3.1	0.3	0.3

a : Not detected

1g を1回経口投与したときの胆汁中の AB-206 および代謝物質の濃度を Table 4 に示した。AB-206 濃度は、1例で 80  $\mu\text{g/ml}$ 、他の例で 20  $\mu\text{g/ml}$  に達した。例数が少なく統計的な推定はできないが、前述の血清および尿中濃度に比較すれば、胆汁中の AB-206 も相当なレベルに達するものと推定される。2例に共通してみられた代謝物質は AB-206、M-1 および M-2 の各グルクロナイドであった。AB-206 のグルクロナイドが相対的に高濃度であったが、尿中濃度に比べれば、はるかに低かった。非抱合体としては、1例に M-1 が微量検出されたのみであった。ラットの胆汁<sup>3)</sup>と比較するとラットでは AB-206 のグルクロナイドはきわめて微量で、むしろ M-2 と M-3 のグルクロナイドが主代謝物質であった。

## 2) 糞便中代謝物質

下痢患者に AB-206 2,000 mg/日を連続経口投与し、2日目と3日目に採取した糞便について分析した。Table 5 に非抱合体の濃度を示した。AB-206 は 40~55  $\mu\text{g/g}$  の濃度で検出された。代謝物質として、M-1 と M-2 がかなり高濃度で検出された。実験動物では、AB-206 はサルにおいてのみ見い出された。M-1 と M-2 については、ラットとマウスにおいても糞中の主代謝物質であった<sup>3)</sup>。

Table 5 Concentrations of AB-206 and metabolites in feces after consecutive oral doses of 2g/day of AB-206 to a human subject

Day	Concentration ( $\mu\text{g/g}$ )		
	AB-206	M-1	M-2
2	38.2	28.1	22.9
3	49.0	49.5	76.5

## III. 総 括

健常人に AB-206 500 mg を食後内服させたときの血清と尿、胆管結石症術後患者に 1g を内服させたときの胆汁、および下痢患者に 2g を内服させたときの糞便について高速液体クロマトグラフィー分析を行ない、次の結果を得た。

1. 血清中 AB-206 濃度ピークは投与後 2 時間前後に

あり、平均 6.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。血清中代謝物質として AB-206 のグルクロナイドが検出されたが、その濃度は AB-206 の 1/2~1/10 であった。

2. 尿中 AB-206 濃度ピークは 2~4 時間尿において示され、平均 39.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。AB-206 の投与量に対する排泄率は 8 時間までに平均 2.2% であった。

3. 尿中主代謝物質は AB-206 のグルクロナイドで 8 時間までに、投与量の 24% の排泄率であった。他の代謝物質として M-2 のグルクロナイドが 2%、M-1 が 0.02% 排泄された。

4. 胆汁中 AB-206 濃度は最高約 80  $\mu\text{g/ml}$  に達した。代謝物質として、AB-206、M-1、M-2 の各グルクロナイドが検出され、なかでも AB-206 のグルクロナイドの濃度が高かった。M-1 が 1 例で認められたが低濃度であった。

5. 糞便中 AB-206 濃度は 40~50  $\mu\text{g/g}$  程度であった。代謝物質として M-1 と M-2 が検出された。

6. AB-206 のヒトでの代謝は、実験動物の場合と比較すれば、差を認めたが僅少であっておおむね一致していた。

(本研究期間は昭和 50 年 9 月から 52 年 7 月である。)

## 文 献

- 1) 井沢昭雄, 木崎容子, 入江健二, 江田靖子, 小松敏昭, 並木信重郎, 水谷 卓, 大村貞文: 新化学療法剤 AB-206 の抗菌作用. *Chemotherapy* 26 (Suppl. 4): 48~59, 1978
- 2) 吉武 彬, 川原一夫, 庄野文章, 井沢昭雄, 山森 芬, 小松敏昭: <sup>14</sup>C-標識 AB-206 の各種実験動物における吸収, 分布, 排泄. *Chemotherapy* 26 (Suppl. 4): 77~82, 1978
- 3) 吉武 彬, 川原一夫, 庄野文章, 井沢昭雄, 小松敏昭, 山森 芬: <sup>14</sup>C-標識 AB-206 の各種実験動物における代謝. *Chemotherapy* 26 (Suppl. 4): 83~90, 1978
- 4) 中川圭一, 鈴木達夫, 横沢光博: 新化学療法剤 AB-206 の健康人における第一相臨床研究. *Chemotherapy* 26 (Suppl. 4): 267~270, 1978
- 5) DICARLO, F. J.; M. C. CREW & R. C. GREENOUGH: Biotransformation of the methylenedioxy moiety of oxolinic acid in man. *Arch. Biochem. Biophys.* 127: 503~511, 1968

## METABOLISM OF AB-206 IN MAN

AKIRA YOSHITAKE, KAZUO KAWAHARA and FUMIAKI SHONO  
Institute for Biological Science, Sumitomo Chemical Co., Ltd.

AKIO IZAWA and TOSHIKI KOMATSU  
Research and Development Center, Pharmaceuticals Division,  
Sumitomo Chemical Co., Ltd.

The metabolism of 5,8-dihydro-5-methoxy-8-oxo-2H-1,3-dioxolo[4,5-g]-quinoline-7-carboxylic acid (AB-206), a new antimicrobial agent, was studied in man. Intact AB-206 and its metabolites in serum, urine, feces and bile were assayed by HLC.

The serum and urine samples were collected from six healthy adults dosed orally with 500 mg of AB-206. In the serum, the peak levels of intact AB-206 were observed within 3 hr. after administration and the average concentration was 6.0  $\mu\text{g/ml}$ . The glucuronide of AB-206 was detected as a metabolite in the serum but the concentrations were as low as 1/2 to 1/10 of those of intact AB-206. In the urine, the average concentration of intact AB-206 was 39  $\mu\text{g/ml}$  at the peak which was observed during 2~4 hr. periods after administration and the total recovery rate within 8 hr. was 2.2% of the dose. The major metabolite found in the urine was the glucuronide of AB-206 (24% of the dose within 8 hr.). Other metabolites detected in the urine were 5,8-dihydro-8-oxo-2H-1,3-dioxolo[4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid (M-1) (0.02% of the dose) and the glucuronide of 1,4-dihydro-7-hydroxy-1,6-dimethoxy-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid (M-2) (2% of the dose).

In the bile which was collected from the patients administered orally with 1g of AB-206, the concentration of intact AB-206 reached 82  $\mu\text{g/ml}$  at the highest. The biliary metabolites were the glucuronides of AB-206, M-1 and M-2, and unconjugated M-1 was also detected in one case.

In the feces which was obtained from the patient treated with 2g/day of AB-206, intact AB-206 was detected in the concentrations of 40~50  $\mu\text{g/g}$ . The metabolites found in the feces were M-1 and M-2.