9,3"-diacetylmidecamycin (MOM) のヒトにおける吸収・代謝・排泄

深谷 一 太^{世1)} 東大医科学研究所内科

庄村 知子・染谷佐和子・村田信二郎・梅村甲子郎 明治製菓中央研究所業物代謝室

> 鬼 海 庄 → 郎 明治製菓業品開発研究所

(昭和 55 年9月3日受付)

半合成マクロライド抗生物質 9,3"-diacetyl-midecamycin (MOM) とその母抗生物質 midecamycin (MDM) 各々 600 mg を健康成人男子 6 例に経口投与した際の血中および尿中濃度を測定し、 両薬剤を比較検討した。濃度測定は Micrococcus luteus ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法 (抗菌力濃度) および酢酸エチル抽出物の TLC 分析法 (代謝物別濃度) により行い、また薬動力学 解析は one-compartment-open-model に従った。MOM の血中濃度ピークは投与後 30 分 (空腹時 的投与の抗菌力濃度: 2.38 µg/ml) にみられ、MDM (同:0.97 µg/ml) と同じく速やかに吸収され ることを認めた。また MOM の主要代謝物は Mb-12, Mb-6, Mb-9a であり、これらは MDM の主要代謝物 M1 (=Mb-6), M2(=Mb-9a) に対応し、両薬剤の代謝経路はかなりの共通性 を示した。また両薬剤の各種投与条件下における薬動力学的パラメーターについて各個人別に相互 比較した結果、尿中排泄に観測されたパラツキの原因がこれらの薬剤の消化管からの吸収に対する ヒトの個人差に由来する本来的なものであると結論された。

はじめに

9,3"-diacetylmidecamycin¹⁾ (以下, MOM と略称す る, Fig.1) は16員環マクロライド抗生物質 midecamycin²⁾ (以下, MDM と略称する, Fig.1) のエステル型 誘導体で, *in vitro* 活性が母抗生物質 MDM とほぼ同

Fig. 1 Chemical structures of 9,3"-diacetylmidecamycin and midecamycin



註 1) 現所属,東芝林間病院 〒 228 相模原市上鶴 間 7-9-1

等であるにもかかわらず in vivo 活性、すなわちマウス による実験的感染治療試験では MDM よりはるかに優れ た有効性を示している。 一方, その毒性試験では特筆 すべき毒性を示さないことが明らかにされ、より有用な 新マクロライド剤として注目されるに到った。動物にお ける MOM の代謝⁴⁾, 組織分布⁶⁾等が明らかにされ, MOM の有効性に関与する要因について次第に明らかに されてきている。MOM は生体内で数種の代謝物にかわ るが (Fig. 2)", それらはいずれも有意に高い抗菌力を 維持しており³⁾, それら代謝物のいくつかは^{自2)}各々単 独投与によっても親物質 MDM と同等ないしはそれを遭 ぐほどの有効性を示した (Fig. 3)⁸⁾。またラットを用い た詳細な体内動態の 研 完⁶⁾ によれば, MOM は (MOM の代謝物は)組織移行性が高く、その結果、体内推移時 間の延長をきたし,おそらくその点が MOM の in tito 活性に最も大きく関係しているものと推察されている。 本研究ではヒトにおける MOM の吸収, 代謝, 排泄につ いて母抗生物質 MDM と比較し、また、空腹時および食

註 2) Fig.1 の MOM および MDM の化学構造式の下 段に示した略式表示によって Fig.2,3に各代謝物 の構造式と代謝経路を示した。 Fig. 2 Metabolic pathway of 9, 3"-diacetylmidecamycin (MOM)



後投与の比較によって同薬剤の吸収,代謝に及ぼす食事 の影響についても検討を加えた。また両薬剤の薬動力学 的パラメーターを各個人別に算出し,個人差についても 検討した。

実験材料および方法

1) 投与および採血,採尿:臨床検査により健康と 確認された志願者成人男子 (20~22 才) 6名に MOM (100 mg 錠6個), MDM (100 mg カプセル6個)をそ れぞれ1週間間隔にて,空腹時 MOM,空腹時 MDM, 食後 MOM,食後 MDM の計4回,約100 mlの木とと もに服用させた。採血は投与前および投与後 0.5, 1, 2,3,4,6 の各時間に行い,尿は 0-2, 2-4, 4-6, 6-24 の各時間間隔に全量を採取した。

2) Bioassay: 尿はそのまま,血清は冷却遠心分離 し,*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層 カップ法により測定した。標準希釈液の調製には,血清 中濃度測定には各薬剤の原体をスタンダードとし,原体 10 mg を Acetone 30 ml に溶解し,さらに温水 200 ml を加えて 200 μ g/ml としこれを M/10 phosphate buffer (pH 8):血清(コンセーラ)=1:1 で希釈した。ま た尿中濃度測定には上記緩衝液を用いた。また標準液の 濃度(2 μ g/ml) より高濃度の試料は同濃度附近まで希 駅(血清は上記緩衝液:血清(コンセーラ)=1:1 で, 尿は,緩衝液だけで)して測定した。

 3) 血中代謝物の分離定量:血液 5g に蒸留水 40 ml を加えて溶血し、7.5% NaHCOs 5 ml を加えて pH 8~
 8.4 に調整後, 酢酸エチル 100 ml を加えて振盪抽出(振 遺機を用い 20 分) 2 回行い抽出液を合して濃縮(減圧 下 30℃以下)後酢酸エチル 5 ml に溶解し、3% 酒石酸 水溶液 10 ml に逆転抽出後、水層を分離し NaHCOs 約

性3) Mb-1と Mb-2 は MOM 以上の in vivo 活性を示した。



Fig. 3 Metabolic pathway of midecamycin (MDM)

200 mg を加えて pH を 8~8.4 に調整し,再び酢酸エ チル 20 ml を加えて抽出した。抽出液を濃縮後,酢酸エ チル 1 ml に溶解し上記酸性水にて水層へ再逆転抽出し 酢酸エチルへ再々抽出し,濃縮乾燥の後 100 μ l の酢酸 エチルに溶解し 5-100 μ l を薄層にスポットして定量し た。定量値は投与前に採取した血液 5 g を既知量の標準 試料t4)を加え上記試料と同様に処理して得られた検量 線を用いて補正した。

4) 尿中代謝物の分離定量: 0~6時間の尿は 2時間当り 300 ml に蒸留水で希釈し、また 6~24 時間の尿は 2時はそのまま各 5 ml をとり、7.5% NaHCO₈ 0.5 ml を加え pH を 8~8.4 に調整し酢酸エチル 11 ml を加え血液の場合と同様に抽出濃縮し、0~6時間のものは 200~600 µl の酢酸エチルに溶解し定量用とした。0~24 時間の尿は酢酸エチル 1 ml に溶解後、血液の場合と同様に水層への逆転抽出および酢酸エチルへの再抽出により精製して定量用(100 µl 酢酸エチル溶液)とした。投与前の尿に既知量の標準試料性4)を加えて試料と同様に処理して得られた検量線を用いて定量値を補正した。

5) 薄層クロマトグラフィーによる定量法:薄層は E Merck, Silica gel 60 F 254 (0.25 mm)を用いた。

註4) 標準試料としては血液および尿中の主な代謝物 Mb-6 および Mb-12 を用いた。Mb-6 は MDM をラット肝ホモジネートに作用させて作成¹¹⁾し, Mb-12 は MOM 投与後のヒト尿中から抽出し, それぞれ分離精製したものを用いた。

H
mg/
000
MDM
and
MOM
of
(bioassay)
levels
Blood
Table 1

-			L	able 1	Blood lev	rels (bio	assay) of	MOM a	WOW Pu	600 mg/1	nan, ora	_			•	
			Fasting	(m/g#)			AUC	ڈ +		Po	stprandi	al (µg/m]	0		AUC	i F
0.5		1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	hr/ml)	1 1/2/11	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	hr/ml)	1 1/3 m
2.00		1.30	0.58	0.48	0. 38	0.20	3.875	1.109								
1.80		1.50	0.68	0.48	0.00	0.00	3.288	0.878	2.10	1.36	0.61	0.00	0.00	0 0	2.775	0.628
1.60		2.00	1.10	0. 77	0.40	0.00	4.826	0.992	1.36	1.05	0.93	0.87	0.48	0.00	4.012	2.326
2.60		1.60	0.87	0.61	0.42	0. 0	4.720	1.071	0.48	0.77	0.77	0.73	0.61	00 0	3. 378	1.758
4.60		2.80	1.90	1.00	0.50	0.38	8.420	1.131	1.54	1.21	1.07	0.87	0.83	8 0	5.116	4.796
1.70		1.50	1.00	0.58	0. 38	0. 0	4.220	1.362	3.69	2.36	0.95	0.87	8	8 0	5.601	0.856
2.38		1.78	1.022	0.65	0.35	0.097	4.857	1.270	1.83	1.35	0.87	0.67	0 38	0.0	4.094	1.488
0.47		0.22	0.19	0.08	0.07	0.060			0.53	0.27	80 0	0.17	0.17	0.00		
1.13	1	0.66	0.24	0.16	0.05	8	1.543	0.609	9 8	0 0	0.00	8	0.18	0 00	0.390	loder I
1.06		0.35	0. 22	0. 16	0. 12	0.00	1.384	0.601	0.48	0.21	0. 10	6	0 0	0 0	0.561	0. 555
0.00		0.14	0. 28	0.00	0.00	0.00	0.414	l	0.00	0.0	8	0.12	0. 18	0 00	0.461	ľ
1.59		0.72	0. 25	0.20	0.12	0.00	1.997	0.538	0 0	6 0	8 0	0.18	0.14	0 0 0	0.415	I
2, 03		1.07	0.56	0.35	0. 18	0.00	3 . 030	0. 807	0. 00	0 0 0	8	0.56	0 40	8	1.216	I
0.00		0.92	0. 28	0.20	0.09	0.0	1. 366	0. 711	0. 00 0	0 0 0	8 8	0 0 0	0.12	0 0	0.260	ł
0.97		0.64	0. 31	0.18	0.09	0.00	1.612	0.947	0 88	0.035	0.017	0.152	0.170	8 0	0 530	
0.34		0.14	0.05	0.05	0.03	0.00			0.08	0. 035	0.017	0.087	0.053	0.00		
	1							1 million and a million and		1	-				-	

APR. 1991

Table 2	2 Blood	m	etaboli	tes concer	ntrations (mea	n±S.	E) in	man after	P.O. adminis-
	tration	of	мом	(600 mg	tablets/man)	and	MDM	(600 mg	capsules/man)
	under f	fast	ing					_	

Time after		Blood metabolite concentration						
admi	nistration	1 hr		4 hr	•			
Sample	Metabolite	µg/ml	Ratio(%)	μg/ml	Ratio(%)			
	Mb-12	0.34 ± 0.04	24.5	0.11±0.01	14.0			
	Mb-2	0.03 ± 0.01	1.8	0.02 ± 0.01	2.0			
	Mb-3	0.12 ± 0.02	7.9	0.04 ± 0.03	9.0			
	МЪ-5	0.12 ± 0.02	9.4	0.05 ± 0.04	10.6			
МОМ	МЪ-6	0.38 ± 0.04	26.1	0.14 ± 0.02	29.7			
	Mb-9a	0.21±0.03	14.9	0.08 ± 0.01	17.0			
	Mb-9b	0.12 ± 0.02	8.1	0.04 ± 0.01	Ratio(%) 14.0 2.0 9.0 10.6 29.7 17.0 9.3 9.3 7.7 8.0 55.7 28.8			
	Others	0.11 ± 0.03	8.1	0.04 ± 0.01	9.3			
	MDM	0.29 ± 0.08	14.4	0.04±0.01	7.7			
MDM	Mx	0.19±0.05	9.5	0.04 ± 0.01	8.0			
INI DIM	M1 (Mb-6)	0.91±0.18	51.3	0.28 ± 0.05	55.7			
	M2 (Mb-9a)	0.45±0.11	23. 7	0.16 ± 0.05	28.8			

Table 3 Ratio of blood metabolite concentration (fasting)

Subject number	M Ratio (M	OM b- 6/Mb-12)	M Ratio (1	(DM M1/MDM)	Statistical	difference
	1 hr	4 hr	1 hr	4 hr	1 hr	4 hr
1	0.88	1.71	3. 29	7.67		
2	1.11	2.00	3. 33	7.00		
3	1.13	2. 33	5.13	18.00		
4	1.22	2.40	2. 51	4.67		
5	1.08	2.10	2. 31	9.20		
6 ·	1.08	3.00	3. 22	5.70		
mean + SF	1.08	2.26	3. 30	6.85	B < 0.001	P < 0.001
mean±SE	±0.01	±0.19	±0.99	±3.07	r \0.001	F \0.001

展開溶媒は クロロホルム:メタノール=10:1 または 15:1 を用いた。10% H₂SO₄ 噴霧,約80℃ に加温して 発色させ、島津クロマトスキャンナー CS 900 を使用し、 Sample: 475 nm Reference: 750 nm にて Density を 御定した。また同一プレート上に既知量の標準試料性約 をスポットして Density を補正した。

6) 薬動力学的解析:各代謝物の総尿中累積排泄率 (Table 4, 5) を one compartment model により近似 し、次式

$$U(t) = A(1 - e^{-h2t}), K_1 = A \cdot K_2$$

を用いて最少自乗法によりパラメーターを算出した。ただし U(f) は 投与後時間 t までの 累積尿中排泄率, K₁ は吸収速度定数, A は t₂ までの総代謝物排泄率, K₂ は戦利失速度定数である。

結果と考察

1) 血清中濃度 (Bioassay): Fig.4 に 健康成人 男子 6名に MOM 錠あるいは MDM カプセルをそれぞれ 600 mg/man 空腹時および食後投与したときの血清中濃 度推移を示し、Table 1 に Area Under Curve (AUC) と半減期 (T1/2)を集計した。これから明らかなように MOM は空腹時、食後投与ともに投与後 30 分にピーク 濃度(前者:2.38 μ g/ml,後者:1.87 μ g/ml(平均値)) を示し、かなり速やかな吸収速度を示すものと推察され た。MOM のように水に難溶性^{注 5)}の薬剤が経口投与後 30 分にピーク濃度に達っする点注目される。またこれ らの血清中濃度から算出される半減期(T1/2)は空腹時

註 5) MOM の水に対する溶解度: 4~20 µg/ml (25 ℃)

			Amount ex	creted (%)	
Treatment	Metabolite -	0~2 hr	0~4 hr	0~6 hr	0~24 hr
	Mb-12	0.83±0.11	1.08±0.11	1.17 ± 0.11	1.22 ± 0.12
	Mb-2	0.12 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.16 ± 0.02
	Mb-3	0.35 ± 0.07	0.44 ± 0.06	0.50 ± 0.07	0.54 ± 0.07
Fasting	Mb-5	0.24 ± 0.30	0.34 ± 0.03	0.37 ± 0.03	0.41 ± 0.03
•	Mb-6	0.86±0.09	1.21 ± 0.08	1.43 ± 0.13	1.55 ± 0.14
	Mb-9a	0.36 ± 0.04	0.41 ± 0.04	0.48 ± 0.04	0.51 ± 0.04
	Mb-9b	0.16 ± 0.02	0.22±0.03	0.26 ± 0.03	0.30 ± 0.03
	Mb-12	0.73±0.14	1.18±0.15	1.35±0.15	1.42 ± 0.15
Post-	Mb-2	0.08 ± 0.03	0.11 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.12 ± 0.03
	Mb-3	0.22 ± 0.05	0.36 ± 0.05	0.44 ± 0.06	0.49 ± 0.07
	Mb-5	0.17 ± 0.06	0.26 ± 0.06	0.30 ± 0.06	0.32±0.07
	Мb-6	0.56 ± 0.09	1.03 ± 0.14	1.23±0.16	1.36±0.18
	Mb-9a	0.18 ± 0.04	0.31 ± 0.05	0.38 ± 0.06	0.41 ± 0.06
	Mb-9b	0.05 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.16 ± 0.02

Table 4 Urinary excretion of the metabolites in man after P. O. administration of MOM (600 mg tablets/man) under fasting and postprandial conditions

 $mean \pm SE (n=6)$

Table 5 Urinary excretion of the metabolites in man after P. O. administration of MDM (600 mg capsules/man) under fasting and postprandial conditions

			Amount ex	creted (%)	
Treatment	Metabolite	0~2 hr	0~4 hr	0~6 hr	0~24 hr
	MDM	0.92 ± 0.17	1.14±0.21	1.17±0.21	1.20±0.21
	Mx	0.76 ± 0.14	0.89±0.17	0.92 ± 0.17	0.95±0.17
Fasting	M1	2.00 ± 0.23	2.69±0.28	2.93±0.29	3.07±0.29
	M2	0.63 ± 0.10	0.90±0.19	0.99 ± 0.15	1.03±0.19
	MDM	0.09 ± 0.07	0.50 ± 0.12	0.72±0.11	0.85±0.12
Post-	Mx	0.07 ± 0.06	0.41±0.11	0.74±0.14	1.06 ± 0.20
prandial	M1	0.16 ± 0.12	0.89 ± 0.21	1.34 ± 0.30	1.77±0.44
	M2	0.08 ± 0.07	0.30 ± 0.11	0.49 ± 0.15	0.65 ± 0.21

mean \pm SE ($\pi = 6$)

投与で 1.27 hr, 食後投与では 1.49 hr であり MDM の 場合(0.95 hr:空腹時)より大きな値を示し MOM は MDM に比べより持続性を示すものと推察された。また MOM は両投与条件における濃度差が小さく 投与条件 の如何にかかわらず良好な吸収を示したが MDM は空 腹時と食後とでかなりの濃度差を示し,吸収に対する食 事の影響がかなり大きいものと思われた。このような MOM と MDM とに見られた吸収の差異が,両薬剤の 本質的な差異によるものであるのか,あるいは用いられ た薬剤の剤型の差異(MOM は錠剤, MDM はカプセル 剤)によるものかについては今後の検討を要する。

2) 血液中代謝物の分離分析値:投与後1時間およ

び4時間の全血中代謝物を分離分析し Table 2 に示し た t b, Table から明らかなように, MOM 投与後の血 液中には Mb-12, Mb-6, Mb-9 a が高濃度に (1時間の Mb-12 は 0.34 μ g/ml, Mb-6 は 0.38 μ g/ml, Mb-9 a it 0.21 μ g/ml), Mb-2, Mb-3, Mb-5, Mb-9 b が低濃度 に検出されたが, 原体の MOM は全く検出されず, ま た代謝経路の 第1 段階である Mb-1 もまた検出されな かった。しかしあとで述べるように, Mb-1 は, 一般に 血液中よりより高い濃度を示す尿中において, きわめて 低レベルながら検出され, ヒトでの MOM の代謝がラ ット等と同様に Mb-1 経由であると推定された。 5ッ トでは門脈血中ですでに Mb-1, Mb-12, Mb-2 が生成 Fig.4 Serum concentration (bioassay) of MOM tablets and MDM capsules in man (600 mg/ man)



しており⁴, これらの代謝が消化管からの 吸収過程です でに進行しているものと推定されている。同様に, ヒト においても MOM は吸収の過程でかなりの代謝が進行 するものとみられ, 次に示すように, その代謝速度の速 いものほど, 吸収率が高くなる 傾向が示された。 すな わち代謝速度の指標として 4″位アシルの脱アシル化, Mb-12 から Mb-6 への変化過程を用い, 血中両代謝物 の濃度比(1時間値と4時間値の平均値を用いた) Mb-6/Mb-12 の値と, 吸収量の指標として尿中総代謝産物 排泄率(A) をそれぞれ各個人別に算出し, 両指数の 相関係を検討した結果(Fig.5), 相関係数0.754(n= 5)^{E b)}で両者の間に 有意な 相関がみられた。一方, MDM の場合には相対する代謝活性 M1/MDM と吸収 率との間に全く相関性がなく, 両薬剤の吸収のメカニズ Aは異なったものであろうと推察された。

以上のような MOM の消化管からの吸収過程での代 第の可能性は 1) でみられた MOM の速やかな吸収の 宴因のひとつになっているものと考えられる。 146 M

MOM の血中主要代謝物のひとつ Mb-12 は MDM と基本構造が同じで 4" 位が Acetyl か Propionyl かの 差である。従って Mb-12 から後の代謝は MDM のそ れと共通したものと考えられる。そこで血中代謝相互比 MOM の場合は Mb-6/Mb-12, MDM の場合は M1 (=Mb-6)/MDM の値を比較した結果 (Table 3), 前 者は後者に比し常に小さい値を示した。このことから, MOM の代謝物 Mb-12 は MDM に比べ比較的長く血 Fig. 5 Relationships between total urinary excretion of the metabolites and its metabolic ratio



中に存在することが明らかにされた。Mb-12 は 4" 位ア シル化構造のものであるが、この 4" 位のアシル基の存 在は抗菌力と密接な関係にあり、脱アシル化体に比べ、 **数倍の抗菌力をもっている。大村等¹⁰⁾によれば,その抗** 菌力は、アシル鎖の長いものほど強いことが明らかにさ れている。従って Mb-12 が比較的長く血中に存在す ることは, MOM の 治療効果に 対して 何等かの 意味が あると考えられる。また一方ラット肝ホモジネートによ る 4″ 位アシル鎖の 脱アシル化速度の 比較 においても Propionyl より Acetyl のほうが 遅く, ヒトの in vivo とラットの in vitro 実験とで同じ傾向が示された。 Mb-12 の 4" 位 Acetyl は MOM の 3" 位に導入され ている Acetyl 基に由来するものであるが", このことは MOM の治療効果に対する 構造上の 意義を 物語るもの と言えよう。 1 Carto

3) 尿中排泄と薬動力学的解析:尿中代謝物の分析結果を Table 4 (MOM) および Table 5 (MDM) に示した^{±6}。これらから明らかなように, MOM 投与後の尿中には Mb-12 と Mb-6 が最も多く排泄され, 24 時間

註 6) これらの代謝物は全て有機溶媒抽出性(アルカ リ性下)である。抗菌力があるものは全てこれら

、お に属する。抽出後の水層にβ-グルクローダーゼ・

(10.0 アリルスシファターゼを作用させた結果、これらの抱合体の存在を示唆する結果は得られなかった。

Treatment Fasting	Subject		мом			MDM	
Treatment	number	A	K1	K z	A	K 1	K:
	1	3.95	1.81	0.46	MDM A K_1 K_2 46 6.67 4.28 0.64 79 4.32 2.92 0.66 33 3.97 1.08 0.27 54 8.02 5.56 0.66 46 8.72 3.93 0.45 27 6.12 4.46 0.73 47 6.30 3.70 0.58 07 ± 0.78 ± 0.63 ± 0.07 26 3.78 0.56 0.14 61 3.444 1.47 0.43 21 4.08 0.47 0.13 28 9.93 1.53 0.15 47 3.49 0.47 0.13 35 4.84 0.88 0.19 16 ± 1.03 ± 0.20 ± 0.05	0.64	
	Subject number MOM Mom MI A K1 Kz A Kz A K1 Kz A Kz 1 3.95 1.81 0.46 6.67 4 2 3.77 2.98 0.79 4.32 2 3 5.46 1.78 0.33 3.97 1 4 5.66 3.05 0.54 8.02 5 5 5.63 2.58 0.46 8.72 3 6 3.97 1.08 0.27 6.12 4 mean $\pm SE$ 4.74 2.21 0.47 6.30 3 ± 0.38 ± 0.32 ± 0.07 ± 0.78 ± 0.78 ± 0.77 Postprandial 1 3.78 0.99 0.26 3.78 0 2 3.23 1.96 0.61 3.44 1 3 3.68 0.79 0.21 4.08 0 4	2.98	0. 79	4. 32	2.92	0.68	
		0. 33	3.97	1.08	0.27		
		5. 56	0.69				
Fasting	5	5.63	2. 58	0.46	0.33 3.97 1.08 0.27 0.54 8.02 5.56 0.69 0.46 8.72 3.93 0.45 0.27 6.12 4.46 0.73 0.47 6.30 3.70 0.58 2.077 ± 0.78 ± 0.63 ± 0.07 0.26 3.78 0.56 0.14 0.61 3.44 1.47 0.43 0.21 4.08 0.47 0.11 0.28 4.28 0.80 0.19		
	6	3. 97	1.08	0. 27	6. 12	4.46	0.73
		4.74	2.21	0. 47	6.30	3.70	0.58
	mean±SE	±0.38	±0.32	08 0.27 6.12 4.46 0.73 21 0.47 6.30 3.70 0.58 32 ± 0.07 ± 0.78 ± 0.63 ± 0.07 99 0.26 3.78 0.56 0.14 96 0.61 3.44 1.47 0.43			
	1	3. 78	0.99	0. 26	3.78	0. 56	0.14
	2	3. 23	1.96	0.61	MDM A K1 K2 3 6.67 4.28 0.64 3 4.32 2.92 0.68 3 3.97 1.08 0.27 4 8.02 5.56 0.69 3 8.72 3.93 0.45 7 6.12 4.46 0.73 7 6.30 3.70 0.58 7 ±0.78 ±0.63 ±0.07 3 3.78 0.56 0.14 1 3.44 1.47 0.43 1 4.28 0.80 0.19 3 9.93 1.53 0.15 7 3.49 0.47 0.13 5 4.84 0.88 0.19 5 4.84 0.88 0.19		
	3	3.68	0.79	0. 21	4.08	0.47	0.11
	4	4.56	1.28	0.28	3.72 3.93 0.45 27 6.12 4.46 0.73 47 6.30 3.70 0.58 77 ± 0.78 ± 0.63 ± 0.07 26 3.78 0.56 0.14 51 3.44 1.47 0.43 21 4.08 0.47 0.11 28 4.28 0.80 0.19 28 9.93 1.53 0.15 47 3.49 0.47 0.13		
Postprandial	5	6 .68	1.89	0.28	9.93	1.53	0. 15
Postprandial	6	6.10	2.86	0.47	3. 49	0.47	0. 13
	mean + SF	4.69	1.63	0. 35	4.84	0.88	0. 19
	incan ± 5E	±0.57	±0.31	±0.16	±1.03	±0.20	±0.05

Table 6 Pharmacokinetic parameters of MOM and MDM in man

A: Total excretion (%) of the metabolites

 K_1 : Input parameter (hr⁻¹)

 K_2 : Output parameter (hr⁻¹)

までに前者が 1.22%, 後者が 1.55% であった。ついで Mb-3 が 0.54%, Mb-9a が 0.51%, Mb-5 が 0.41 %, Mb-2 が 0.16% であった (いずれも空腹時)。また Table には示されていないが Mb-1 が低濃度^{住7})に確 認された。これらの結果はヒトにおける MOM の代謝 が Mb-1 を経て主として Mb-12→Mb-6→Mb-9a 経由 で代謝されることを示すものである。すなわち、ヒトで は 4″ 位 Acetyl より9位 Acetyl の離脱が速いことを示 すものと考えられる。しかしながら血中および尿中には Mb-2, Mb-3, Mb-5 等の9位 Acetyl を維持した代謝 物も, 主経路の代謝物の 1/3 から 1/4 の濃度で含まれて おり、これら 9-acyl 形代謝物は庄村等®によれば、より 高い組織移行性を示したものであり、ヒトにおいても また、これらの代謝経路 Mb-1→Mb-2→Mb-3 または Mb-5 が存在することは、MOM の治療効果の点で重要 な意味をもつものと考えられる。

MOM の空腹時投与と 食後投与における 代謝物の 生 成割合はほとんど同じであることから代謝に対する食事 の影響はあまり大きくないものと推察された。

MOM および MDM の尿中代謝物の相互比率は各々

	Coefficie	ent of corr	elation*
	A	K1	K1
	()	IOM~MDM	()
Fasting	0. 263	0.508	0. 729
Postprandial	0.965	0. 991	0. 99 5
	(Fastin	g~Postpra	ndial)
мом	0.623	0.704	0. 952
MDM	0.664	0. 161	0.563

Table 7 Relationship between each administrations among the pharmacokinetic parameters

*: Calculated from 5 numbers

の血中代謝物の相互比率とよく似ており、MOM および MDM の各代謝物の腎排泄クリアランスは皆同じよう なレベルであろうと推察された。

註7) MOM 空腹時投与0~6時間のヒト尿中には, Mb-1が排泄総代謝物比1.4%, 投与量比で0.066 %排泄された。

Fig. 6 Individual difference of pharmacokinetic parameters of MOM and MDM in oral postprandial administrations



た MOM の総消失速度定数 K_a は、空腹時 0.47 hr⁻¹, 食後では 0.35 hr⁻¹ であり、これらの 値か ら、 半減期 $(T_1/2=0.693/K_a)$ は空腹時で 1.48 hr、食後では 1.99 hr であり Bioassay に よって 測定された 血清中濃度か ら算出された値 (Table 1:空腹時 1.27 hr、食後 1.49 hr) よりいずれも大きな値であった。これは後者の値が 代謝物の血中からの消失に加え、代謝の進行によってお こる生物活性の減少をも含んだ^{住 9)} 見かけの値であるの に対し、前者が代謝物の質量的な減少速度だけを示した ものであるためと解釈された。

これらの薬動力学的パラメーターの各投与条件相互間 の関連性について検討した結果 (Fig. 6, Fig. 7) 吸収 率の指標であるA および K₁ は 食後投与 の MOM と MDM との間で高い相関性を示した (Fig. 6) t^8), すな わち MOM で高い吸収を示したとトは MDM でも高 く, MOM で低かったヒトは MDM でも低かったので ある。また同じ MOM の空腹時と食後との比較 (Fig. 7) においても、上記の場合ほど高くはないが、やはり良 い相関性を示し、空腹時に高い吸収を示したヒトは食後 でも高かった。一方、総消失速度定数 K₂ も各投与条件 間での相互関係が認められたが、このパラメーターのパ ラッキは3パラメーター中最も小さく、他の2つのパラ メーターにみられた個人差より、いくぶん差が少いもの と推察された。

以上のことから、ヒトではこれらの抗生物質の吸収に 対してかなりの個人差がみられ、それはある程度、恒常 的なものであること(テストされた期間は3週間であっ た)が明らかとなった。従って、尿への総排泄率にみら れたパラッキの原因は、ヒト個々の吸収の個人差による

- 註8) 試験された6名のうち1名(Na.1)は3パラメ -ターともに他5名とは異なり全く逆の方向を示 したため、何等かの原因による母集団の異なった ものとみなされ棄却された。
- 註9) 4" 位の Deacetylation によって抗菌活性(検 定菌 M.luteus による)は約 1/3に、Lactone、 環の水酸化によって 1/2 に減少する。

Fig. 7 Individual difference of pharmacokinetic parameters of MOM by fasting and postprandial administrations



ものであって、製剤等の薬物側の要因によるものではな いと結論された。

結

論

健康成人男子に MOM 100 mg 錠または MDM 100 mg カプセル各々 600 mg/man, 1 週間々隔にて空腹時 あるいは食後投与したときの血中濃度と尿中排泄を生物 検定法 (Bioassay) と 化学分析 (各代謝物の 分離定量) により測定し,次の結論を得た。

 MOM は消化管からきわめて速やかに吸収され、 また食事の影響を受けにくい。

 MOM の血中および尿中の主要代謝物は Mb-12, Mb-6, Mb-9a であり、その主な代謝経路は、 MOM から Mb-1 を経て Mb-12→Mb-6→Mb-9a であり、従的 な代謝経路は

$$Mb-1 \rightarrow Mb-2 \rightarrow Mb-3 \rightarrow Mb-9a$$

 $\searrow Mb-5 \rightarrow Mb-9b$

である。

3) MOM の血中主要代謝物のひとつ Mb-12 は抗菌 力が MOM とほぼ同等でかつ MDM の場合に比べ,比 較的長く血中に存在する。

4) MOM, MDM の尿中排泄にみられるパラッキの 原因はヒトの吸収にみられる個人差によるものであっ て、製剤等の薬剤側の要因によるものではない。

References

- NIIDA, T.; S. OMOTO, K. IWAMATSU & S. INOU-YE: Modifications of macrolide antibiotic midecamycin (Sf-837), I. Synthesis and structure of 9, 3"-diacetylmidecamycin. J. Antibiotics 29: 536~548, 1976
- NIIDA, T.; T. TSTRUOKA, N. ESAKI, T. SHOMU-RA, E. AKITA & S. INOUYE : A new antibiotic, Sf-837. J. Antibiotics 24 : 319~320, 1970
- KAZUNO, Y.; K. MIYAUCHI, Y. ORIGASA, T. YO-SHIDA, T. ISHII, T. WATANABE, R. OKAMOTO & M. KIRYU : Metabolism of 9, 3"-diacetylmidecamycin (MOM). II. Antimicrobial activities of MOM and its metabolites. 27 th Japanese Congress of Chemotherapy, Abstracts

11 p, 1979

- 4) UMEMURA, K.; S. MURATA, T. SHOMURA, S. SO-MEYA, S. INOUYE, S. OMOTO, K. IWAMATSU, K. KAZUNO, K. MIYAUCHI, T. YOSHIDA, T. WATA-NABE & Y. ORIGASA : Metabolism and biological activity of 9, 3"-diacetylmidecamycin (MOM). 17 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstracts 78, 1977
- 5) UMEMURA, K.; T. SHOMURA, S. SOMEYA, S. MU-RATA & Y. KAZUNO: Metabolism and tissue distribution of 9, 3"-diacetylmidecamycin. 11 th International Congress of Chemotherapy and 19 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (11 th ICC/19 th ICAAC), Abstracts 757, 1979
- SHOMURA, T.; S. SOMEYA, S. MURATA & K. UMEMURA: Tissue distribution of macrolide antibiotics. 100 th Japanese Congress of Pharmacy, Abstracts, 483 p, 1980
- 7) SHOMURA, T.; M. NISHIO, S. SOMEYA, S. MURA-

TA & K. UMEMURA : Metabolism of macrolide antibiotics, hydroxylation of 9, 3"-diacetylmidecamycin. 100 th Japanese Congress of Pharmacy, Abstracts, 513 p, 1980

- UMEMURA, K. & T. SHOMURA : Studies on absorption, distribution, metabolism and excretion of a new macrolide antibiotic, Sf-837, II. Pharmacokinetic studies on Sf-837, M1 and M2 substances. Chem. Pharm. Bull. 22 : 2427~2433, 1974
- 9) UMEMURA, K. & T. SHOMURA : Studies on absorption, distribution, metabolism and excretion of a new macrolide antibiotic, Sf-837.
 I. Absorption, metabolism and excretion of Sf-837. Chem. Pharm. Bull. 21 : 1824~1831, 1973
- 10) OMURA, S.; M. KATAGIRI, I. UMEZAWA, K. KO-MIYA, T. MAEKAWA, K. SEKIKAWA, A. MATSU-MAE & T. HATA : Structure-biological activities relationship among leucomycins and their derivatives. J. Antibiotics 21 : 532~538, 1968

ABSORPTION, METABOLISM AND EXCRETION OF 9, 3"-DIACETYLMIDECAMYCIN (MOM) IN HUMANS

KAZUFUTO FUKAYA^{*1}, TOMOKO SHOMURA^{*2}, SAWAKO SOMEYA^{*2}, SHOICHIRO KIKAI^{*3}, SHINJIRO MURATA^{*2} and KOSHIRO UMEMURA^{*2}

*1 : Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan

*2: Laboratory of Biopharmaceutics, Central Research Laboratories, Meiji Seika Kaisha Ltd.; Kohoku-ku, Yokohama, Japan

*3 : Pharmaceutical Development Laboratories, Meiji Seika Kaisha Ltd.; Kawasaki, Japan

The absorption, metabolism and excretion were studied, in a 6-subject crossover experiment, for 9,3"-diacetylmidecamycin (MOM) and midecamycin (MDM). The dosing was made on fasting and postprandial condition at each interval of a week.

The serum was analyzed for each case by the conventional agar-plate diffusion cup method, using *M.luteus* as the test organism; the blood and urine were analyzed for the metabolites by a TLCdensitometric method. The peak serum concentration, peak time, biological half-life, and area under the curve were evaluated. It has been demontrated that MOM was rapidly absorbed; the rate of absorption was found to be similar for two types of dose conditions, fasting and postprandial.

The serum profile parmeters of MOM were 30 min, $2.38\pm0.33\,\mu g/ml$ (fasting) and 30 min, $1.87\pm0.45\,\mu g/ml$ (postprandial), respectively, for the peak time and the peak concentration. On the other hand, significant differences were observed for the case of MDM, between these two conditions, 30 min, $0.97\pm0.33\,\mu g/ml$ (fasting), 3 hr, $0.17\pm0.05\,\mu g/ml$ (postprandial) were observed. A higher absorption has been shown to occur in the fasting condition. The blood metabolites concentrations were evaluated and the results obtained for MOM and MDM were compared.

The principal route for the MOM metabolism in humans has been found to be : $MOM \rightarrow Mb-1 \rightarrow Mb-12 \rightarrow Mb-6 \rightarrow Mb-9a$: the other pathways were : $MOM \rightarrow Mb-1 \rightarrow Mb-2 \rightarrow Mb-3$ (or Mb-5) $\rightarrow Mb-9a$ (or Mb-9b). While non-metabolized MDM, M1 (=Mb-6) and M2 (=Mb-9a) were found in blood and urine after dosing of MDM. The ratios Mb-6/Mb-12 (for MOM metabolism) and M1/MDM (for MDM metabolism) in blood have been shown to differ substantially; this demonstrates that Mb-12 is metabolized much slower relative to MDM.

The urinary excretions of total metabolites were evaluated by the pharmacokinetics and the results were compared among four formulations, MOM-fasting, MDM-fasting, MOM-postprandial and MDMpostprandial. The scatters observed in the urinary excretion data were ascribed to the intrinsic differences of the intestinal absorption of these antibiotics attributable to the individual subjects.

> *1 : Present adress : Toshiba Rinkan Hospital ; Sagamihara-shi, Kanagawa Prefecture, Japan