

TE-031 の体内動態 (第8報)

ヒトにおける吸収および排泄 (bioassay 法)

諏訪 俊男・浦野 英俊・児玉 智子・中村 方人

大正製薬株式会社総合研究所*

渡 辺 暉 邦

社会保険大宮総合病院

(昭和63年7月26日受付)

新規のマクロライド系抗生物質 TE-031 錠の体内動態を明らかにするため、健康成人男子 延べ 56 名を対象に吸収および排泄について bioassay により検討した。本剤 100, 200, 400 mg 経口投与後の消化管からの吸収は速やかで、 T_{max} は 1.20~2.74 時間に認められ、 C_{max} はそれぞれ 0.73, 1.16, 2.24 $\mu\text{g/ml}$ を示し、AUC もほぼ用量に比例した値を示した。血清からの消失は比較的緩慢で、 $T_{1/2}$ は 3.77~4.36 時間であり、投与後 12 時間においても明らかに活性が認められた。

尿中排泄率は用量に関係なくほぼ一定で、投与後 24 時間までに投与量の 38.3~46.3% に達した。糞中へは投与後 48 時間までに投与量の 11.3% が排泄された。

本剤の体内動態はその高い耐酸性を反映し、食前、食後いずれの投与においてもほとんど影響されず、個体間ばらつきの少ない血清中濃度および尿中排泄率を示した。

臨床推定用量である 1 回 200 mg, 1 日 2 回を 14 日間、計 27 回反復投与した結果、その体内動態は速やかに定常状態に達し、特に蓄積性・残留性は認められなかった。

唾液中濃度は血清中濃度の約 1/2 で推移し、AUC は血清の約 58% であった。

Key words: TE-031, マクロライド抗生物質, Pharmacokinetics, Bioassay, Human

TE-031 は新規の 14 員環マクロライド系抗生物質であり、その構造式は Fig.1 に示すように、エリスロマイシンAのラクトン環6位の hydroxy 基を methoxy 基に変換したものである。TE-031 の *in vitro* 抗菌力は EM とほぼ同等であるが、マウスにおける感染防御試験では全身感染症モデルで EM の 6~24 倍、呼吸器感染症モデルでは約 10 倍の著明な効果が認められている¹⁾。

これまでの実験動物における体内動態の研究から、TE-031 は耐酸性に優れるため経口投与後消化管でほとんど分解・不活化を受けることなく吸収され、血漿中濃度は EM の 4~5 倍で推移すること、また、良好な組織移行性を示し、肺をはじめ多くの組織に活性体として高濃度に分布すること、さらに尿中への排泄が他のマクロライド系抗生物質と異なりかなり高率であることが明らかにされている^{2~4)}。したがって、TE-031 の優れた感染防御効果はこのような体内動態の特徴が反映されたものと考えられる。

一方、すでに実施された TE-031 の第一相臨床試験あるいはヒトにおける EM との比較試験においても、先の動物試験で得られた体内動態の結果と同様な成績が得られ、また、高い安全性も確認されている⁵⁾。しかし、第一相臨床試験で用いた薬剤は TE-031 のカプセル剤であり、第二相臨床試験以降は新たに開発された錠剤が主に使用された。そこで今回、TE-031 錠のヒトにおける吸収および排泄について詳細な検討を行なった。

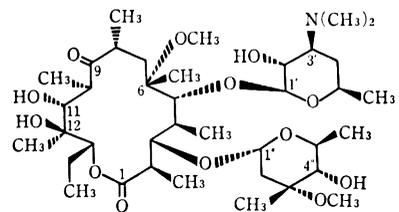


Fig. 1. Chemical structure of TE-031

Table 1. Background of subjects and summary of the studies on TE-031

Step	Age ^{a)} (yrs)	Body weight ^{a)} (kg)	Height ^{a)} (cm)	Purpose	Dose (mg)	Number of volunteers	Remarks
I	29.4 ±0.6	62.9 ±2.1	171.6 ±2.4	Dose response	100 400	8 ^{b)}	Fasting
II	30.9 ±0.6	61.6 ±2.5	170.4 ±2.6	Effect of meal Dose response	200	8 ^{b)}	Fasting and before meal
III	29.4 ±0.6	62.9 ±2.1	171.6 ±2.4	Effect of meal	200	8 ^{b)}	Fasting and after meal
IV	31.1 ±0.8	63.4 ±1.5	172.4 ±1.7	Repeated administration	200 2 times/day for 14 days	8	Before meal

a) : Mean ± SE

b) : Cross-over ; one-week interval

I. 試験方法

1. 被験者

自発的に参加を志願した成人男子に、試験の目的、方法、スケジュール、使用薬剤、事故発生時の対策、保障などについて十分な説明を行なったのち、各種臨床検査ならびに医師による問診の結果、適格と判断された18名を被験者とした。被験者の背景は年齢27~34歳(平均30.3歳)、身長160~180cm(平均171.5cm)、体重51~72kg(平均62.7kg)であった(Table 1)。なお、被験者からは書面による同意を得た。

2. 使用薬剤

使用したTE-031錠は1錠中にTE-031 100mg(力価)を含有するフィルムコート錠(Lot No. R 614)である。

3. 投与量および投与方法

試験はTable 1に示すように4stepに分けて実施し、step 1~3の単回投与試験で用量依存性、食事の影響を、step 4の反復投与試験で蓄積性の有無を検討した。すなわち、step 1では空腹時に本剤100または400mgを投与し、step 2は200mgを空腹時または食前30分に、step 3は200mgを空腹時または食後30分に単回投与した。以上の各stepはいずれもクロスオーバー法で実施し、休薬期間は1週間とした。Step 4は本剤200mgを12時間ごと(朝食および夕食前30分)に14日間、合計27回投与した。

薬剤はいずれも水150mlとともに服薬させた。

4. 被験者の管理

薬剤投与7日前から他剤の服用を禁止し、さらに、2日前からアルコールおよびカフェイン含有飲料の摂取と喫煙を禁止した。単回投与試験の際は投与前夜より絶食し、当日の午前9時に薬剤を投与した。食前投与群は投

与30分後に、食後投与群は投与30分前にサンドウィッチおよびジュース(500kcal)を摂らせ、その後はいずれの群も投与4時間後に同一内容の昼食(950kcal)を摂らせた。なお、飲水は過度とならぬ範囲で自由とした。

反復投与試験(step 4)では、採血を実施した1~4, 7, 10, 14日にstep 2食前投与群と同様に朝・昼食を、夕食は投与30分後に同一内容のもの(800kcal)を摂らせた。

5. 試料採取

血液：採血量は1回7mlとし、単回投与試験(step 1~3)では投与前および投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間(step 2, 3は2.5時間を追加)に採血した。反復投与試験(step 4)では初回、7回および最終投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間に採血し、さらに最終投与後は24, 48時間についても採取した。その他3, 5, 13, 19回目の投与前と投与後1.5時間にも採血した。採取した血液は4°C, 3,000rpmで30分遠心分離し血清を得た。

尿：単回投与試験は投与前および投与後0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-12, 12-24時間の尿を採取した。反復投与試験では初回および7回投与後は単回投与と同様に12時間まで、最終投与後はさらに12-24, 24-48, 48-72時間についても採取した。投与期間中はその他に2-6, 8, 13, 14, 19, 20回投与後0-12時間尿を採取した。採取した尿は全容量を測定した後、その15mlを採り測定試料とした。

糞便：step 2の食前投与群について投与後0-24, 24-48時間の糞便を全量採取した。

唾液：step 2の食前投与群について投与前および投与後1, 2, 4, 8, 12時間に口腔内に貯留した自然流出唾液を採取した。

採取した各試料は速やかに凍結し、測定に供するまで

-20°C に保存した。

6. 薬物濃度の測定

薬物濃度の測定に際し、血清はそのまま、尿および唾液は希釈液 (20 mM リン酸緩衝液, pH 7.4/MeOH=1:4) で適宜希釈したものを測定用試料とした。糞便は秤量した後 50 mM トリス・塩酸緩衝液, pH 8.4 を加え全量を 1,000 g とし、ブレンダー (33 BC 50, Warning Products Division) で均質化した。次いでホモジネート 2 g に 5 倍容量の酢酸エチルを加え 5 分間振盪抽出を行ない、遠心分離 (3,000 rpm, 10 min, 4°C) した上清を上記の希釈液で適宜希釈し測定に供した。標準液として血清は Concera (ニッスイ), 尿および唾液は希釈液, 糞便抽出物の場合は、酢酸エチル/希釈液 (1:9) を用いた。

測定は長手らの方法⁶⁾に従い, *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とし, ハートインフュージョン寒天培地, pH 8.0 を用いたペーパーディスク法により行なった。

7. 薬動学的解析

血清中濃度推移は one-compartment open model に従うものとし, 2つの指数項よりなる式 (1) について NONLIN⁷⁾ によるあてはめ計算を行ない, A, K_a, K_e, T_0 を求めた。

$$C = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d(K_a - K_e)} (e^{-k_e(t-T_0)} - e^{-k_a(t-T_0)}) = A(e^{-k_e(t-T_0)} - e^{-k_a(t-T_0)}) \quad (1)$$

- ただし, F = 生物学的利用率
- D = 投与量
- V_d = 分布容積
- K_a = 吸収速度定数
- K_e = 排泄速度定数
- T_0 = 吸収遅延時間

得られた各パラメーターを用い, 連続投与時における血清中濃度推移を式 (2) より算出した。

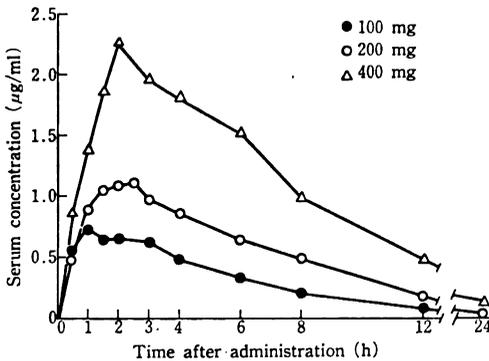
$$C_n = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d(K_a - K_e)} \left(\frac{1 - e^{-nK_e\tau}}{1 - e^{-K_e\tau}} e^{-K_e(t-T_0)} \right) + \left(\frac{1 - e^{-nK_e\tau}}{1 - e^{-K_e\tau}} e^{-K_e(t-T_0)} \right) \quad (2)$$

- ただし, n = 投与回数
- τ = 投与間隔

消失半減期 ($T_{1/2}$) は式 (3) より求めた。

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{K_e} \quad (3)$$

血清中濃度曲線下面積 (AUC) は台形近似法および消失相の傾きから無限大時間までの値を算出し, 分布容積 (V_d/F) は式 (4) を, 血清総クリアランス (Cl/F) は



Dose (mg)	Serum concentration (µg/ml)										
	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	2.5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
100	0.55 ± 0.10	0.71 ± 0.04	0.63 ± 0.05	0.64 ± 0.04	—	0.61 ± 0.06	0.47 ± 0.03	0.32 ± 0.02	0.20 ± 0.01	0.08 ± 0.01	ND
200	0.47 ± 0.17	0.89 ± 0.17	1.05 ± 0.17	1.07 ± 0.11	1.10 ± 0.08	0.97 ± 0.07	0.86 ± 0.07	0.63 ± 0.05	0.48 ± 0.05	0.18 ± 0.02	0.04 ± 0.01
400	0.86 ± 0.34	1.63 ± 0.45	1.86 ± 0.36	2.27 ± 0.36	—	1.96 ± 0.25	1.80 ± 0.22	1.51 ± 0.16	0.98 ± 0.07	0.48 ± 0.04	0.13 ± 0.03

Mean ± SE (N=8)
 ND : not detected
 — : not tested

Fig. 2. Serum concentration of TE-031 following single oral administration to healthy volunteers

Table 2. Pharmacokinetic parameters of TE-031 following single oral administration to healthy volunteers

Dose (mg)	K_a (h^{-1})	K_e (h^{-1})	T_0 (h)	C_{max} ($\mu g/ml$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	Cl/F (l/h)	V_d/F (l)	AUC_{inf} ($\mu g \cdot h/ml$)	UR (%)
100	3.95 ± 0.76	0.189 ± 0.011	0.18 ± 0.05	0.73 ± 0.05	1.20 ± 0.22	3.77 ± 0.24	21.6 ± 1.5	115 ± 6	4.53 ± 0.22	41.7 ± 3.5
200	2.29 ± 0.48	0.174 ± 0.008	0.33 ± 0.05	1.16 ± 0.10	1.93 ± 0.39	4.04 ± 0.20	23.6 ± 1.7	136 ± 9	8.98 ± 0.64	38.3 ± 1.8
400	1.35 ± 0.31	0.165 ± 0.011	0.38 ± 0.12	2.24 ± 0.30	2.74 ± 0.65	4.36 ± 0.31	22.0 ± 1.9	138 ± 15	20.30 ± 1.52	46.3 ± 3.7

Mean \pm SE (N=8) K_a : absorption rate constant Cl/F : total body clearance K_e : elimination rate constant V_d/F : apparent volume of distribution T_0 : lag time for absorption F : fraction of dose absorbed C_{max} : peak serum concentration AUC_{inf} : area under the serum concentration curve calculated by linear trapezoidal method with extrapolation to infinity T_{max} : time at which C_{max} occurs

UR : urinary recovery (0-24h)

$$C = \frac{K_a \cdot F \cdot D}{V_d (K_a - K_e)} (e^{-K_e(t-T_0)} - e^{-K_a(t-T_0)})$$

 C : serum concentration at time t ($\mu g/ml$) D : dose (mg) t : time after administration (h)

式(5)を用いて求めた。

$$V_d/F = \frac{K_a \cdot D}{A(K_a - K_e)} \quad (4)$$

$$Cl/F = V_d/F \cdot K_e \quad (5)$$

最高血清中濃度 (C_{max}) およびその到達時間 (T_{max}) は式(6), (7)により求めた⁹⁾。

$$C_{max} = \frac{F \cdot D}{V_d} \left(\frac{K_a}{K_e} \right)^{(K_a/(K_a - K_e))} \quad (6)$$

$$T_{max} = \frac{2.303}{K_a - K_e} \log \frac{K_a}{K_e} + T_0 \quad (7)$$

Step 2, 3 の食事の影響に際しては, C_{max} , T_{max} は実測値を用い, 消失半減期 ($T_{1/2}$) は消失相の傾きから算出した。

8. 統計処理

Step 2, 3 の食事の影響に関する各群間の比較は分散分析により, その他の比較は, STUDENT'S t-test により行ない, いずれも危険率 0.05 以下のものを有意とした。

II. 試験結果

1. 単回投与試験

1) 用量依存性 (step 1, 2)

TE-031 を空腹下に 100, 200, 400 mg 単回経口投与後, bioassay により測定した血清中濃度を Fig. 2 に示す。血清中濃度はいずれの用量においても速やかに上昇し, 投与後 1~2.5 時間で最高値に達した。その後の消失は比較的緩慢で, 投与後 12 時間においても 400 mg

投与で 0.48 $\mu g/ml$, 100 mg 投与でも 0.08 $\mu g/ml$ の濃度が認められた。個々の血清中濃度推移から one-compartment open model により求めた各パラメーターの平均値を Table 2 および Fig. 3 に示す。 C_{max} および AUC 値は用量の増加に伴い直線的な増加を示し, 最小二乗法により求めた相関係数はそれぞれ $r=0.999$, $r=0.998$ と良好な用量依存性が得られた。 T_{max} は 100 mg 投与で 1.20 時間であったが, 高用量となるに従い若干遅延傾向が認められ, 200 mg で 1.93 時間, 400 mg では 2.74 時間であった。しかし $T_{1/2}$ および Cl/F 値には用量による大きな変化は認められなかった。尿中排泄に関しては, いずれの用量においても投与後 2~4 時間に最高濃度を示し, その平均値は 100 mg 投与が 158.5 $\mu g/ml$, 200 mg が 275.9 $\mu g/ml$, 400 mg が 488.3 $\mu g/ml$ でほぼ用量依存的であった。また, 8-12 時間尿においても最高濃度の 1/5~1/8 の濃度が認められ, 12-24 時間にも若干の抗菌活性が検出された。累積の尿中排泄率は投与後 24 時間までに投与量の 38.3 (200 mg 投与)~46.3% (400 mg 投与) に達し, 各用量の間に有意な差は認められなかった (Fig. 4)。

2) 食事の影響

TE-031 の体内動態に及ぼす摂食の影響を調べるため, TE-031 200 mg を食前 30 分 (step 2) および食後 30 分 (step 3) に投与し, 血清中濃度推移, 尿中排泄を空腹時投与とクロスオーバー法により比較検討した。

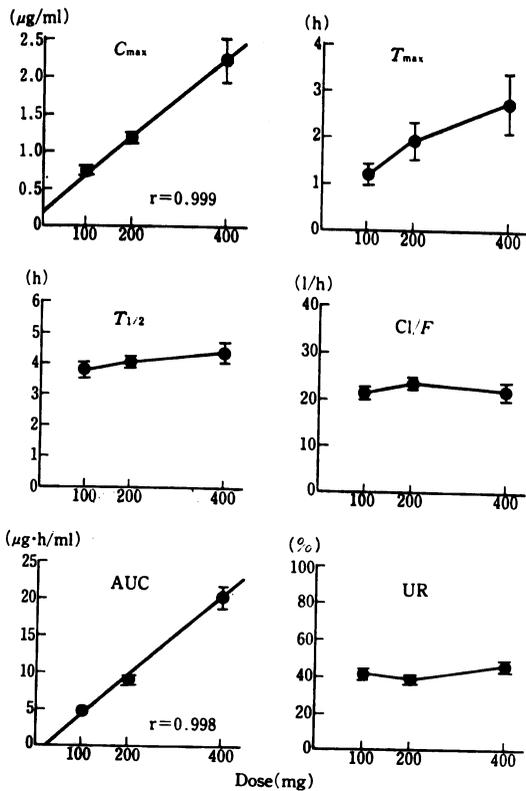


Fig. 3. Correlation of dose and pharmacokinetic parameters of TE-031 in healthy volunteers

食前 30 分に投与した場合、最高血清中濃度は投与後 1 時間 (1.43 $\mu\text{g/ml}$) に認められ、これは空腹時投与の同時点の値に比べ有意 ($p < 0.05$) に高かった。しかし、その他の時点における濃度は空腹時投与と比較しいずれも有意な差は認められず、ほぼ近似した推移を示した

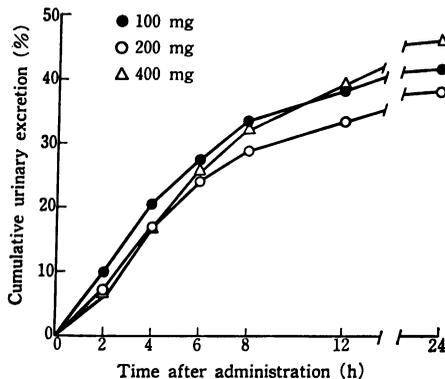


Fig. 4. Cumulative urinary excretion of TE-031 following single oral administration to healthy volunteers

(Fig. 5)。尿中排泄は投与初期に食前投与の方が高かったものの、投与後 24 時間までの累積排泄率は空腹時で 38.3%、食前投与で 41.3% であり、両者間に有意な差は認められなかった (Fig. 6)。また、Table 3 に示すように、算出した各薬動学的パラメーターはいずれも有意差がみられなかった。

一方、食後 30 分に投与した場合、血清中濃度の上昇はやや緩慢で、0.5~6 時間の各濃度は空腹時投与に比べ有意に低い値であった。尿中への排泄は投与後 24 時間までの累積排泄率が、空腹時投与で 37.0%、食後投与では 31.7% であり両者間に有意差は認められなかった。

薬動学的パラメーターを比較すると、空腹時に比べ食後投与では C_{max} および AUC 値の低下、 T_{max} および $T_{1/2}$ の延長傾向がみられたものの、 C_{max} 以外のパラメーターには両者間で有意な差 ($p < 0.05$) は認められなかった。

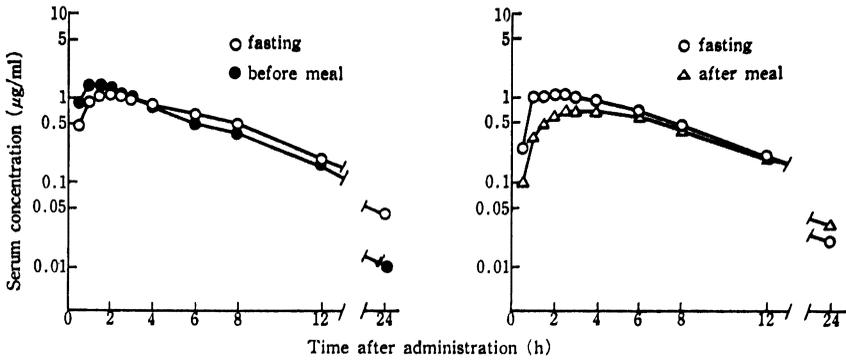
2. 反復投与と試験 (step 4)

TE-031 200 mg を 12 時間ごと (朝、夕食前 30 分) に 14 日間、計 27 回反復投与し、血清中濃度推移および尿中排泄を検討した。初回、7 回および 27 回投与後 12 時間までの血清中濃度推移を Fig. 7 に示す。各回投与とも投与後 1~2 時間に最高濃度に達し、その後はいずれもほぼ平行して比較的緩慢に消失した。投与後の各時点における濃度は投回数に伴って上昇する傾向がみられ、7 回 (4 日目) 投与後 0.5, 6, 12 時間の濃度、および 27 回 (14 日目) 投与後 0.5, 6, 8, 12 時間の濃度は、初回投与後の同時点の値と比べ有意 ($p < 0.05$)

Dose (mg)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
	0-2h	2-4h	4-6h	6-8h	8-12h	12-24h
100	89.0 ± 14.6	158.5 ± 22.9	101.0 ± 12.4	54.6 ± 8.7	19.5 ± 2.1	5.7 ± 1.1
200	159.5 ± 49.6	275.9 ± 47.6	256.5 ± 45.1	91.9 ± 7.7	36.5 ± 3.7	18.1 ± 2.1
400	165.3 ± 55.1	488.3 ± 62.7	446.5 ± 88.9	280.3 ± 46.1	104.8 ± 10.2	52.8 ± 11.4

Dose (mg)	Cumulative urinary excretion (% of dose)					
	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
100	9.9 ± 1.2	20.5 ± 1.9	27.3 ± 2.1	33.2 ± 3.2	38.3 ± 3.5	41.7 ± 3.5
200	7.1 ± 1.3	16.8 ± 1.5	24.0 ± 2.0	28.6 ± 2.0	33.5 ± 1.7	38.3 ± 1.8
400	6.8 ± 1.6	16.9 ± 2.6	25.9 ± 3.6	32.3 ± 4.0	39.2 ± 4.1	46.3 ± 3.7

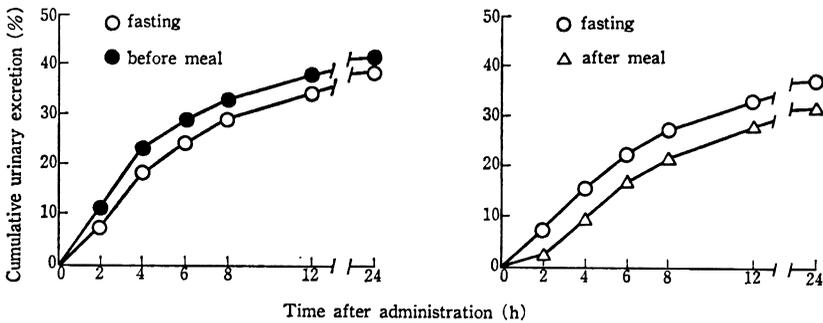
Mean \pm SE (N=8)



State	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)										
	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	2.5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
Fasting	0.47 ± 0.17	0.89 ± 0.17	1.05 ± 0.17	1.07 ± 0.11	1.10 ± 0.08	0.97 ± 0.07	0.86 ± 0.07	0.63 ± 0.05	0.48 ± 0.05	0.18 ± 0.02	0.04 ± 0.01
Before meal	0.89 ± 0.15	1.43 ± 0.15	1.42 ± 0.09	1.36 ± 0.13	1.12 ± 0.13	1.01 ± 0.10	0.84 ± 0.09	0.49 ± 0.05	0.38 ± 0.03	0.16 ± 0.01	0.01 ± 0.01
Fasting	0.87 ± 0.19	1.04 ± 0.17	1.02 ± 0.14	1.10 ± 0.09	1.10 ± 0.07	1.01 ± 0.06	0.90 ± 0.07	0.69 ± 0.05	0.45 ± 0.05	0.20 ± 0.03	0.02 ± 0.01
After meal	0.09 ± 0.08	0.34 ± 0.19	0.46 ± 0.13	0.58 ± 0.14	0.67 ± 0.09	0.68 ± 0.07	0.68 ± 0.06	0.58 ± 0.03	0.40 ± 0.03	0.19 ± 0.02	0.03 ± 0.01

Mean \pm SE (N=8)

Fig. 5. Effect of meal on serum concentration following single oral administration of TE-031 (200 mg) to healthy volunteers



State	Cumulative urinary excretion (% of dose)					
	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
Fasting	7.1 ± 1.3	16.8 ± 1.5	24.0 ± 2.0	28.6 ± 2.0	33.5 ± 1.7	38.3 ± 1.8
Before meal	10.9 ± 0.5	22.9 ± 1.2	28.4 ± 1.2	32.8 ± 1.3	37.5 ± 1.4	41.3 ± 1.5
Fasting	6.9 ± 1.3	15.7 ± 1.7	22.1 ± 1.6	27.2 ± 1.5	32.9 ± 1.6	37.0 ± 1.8
After meal	2.4 ± 0.9	9.4 ± 1.6	16.6 ± 1.5	21.5 ± 1.6	27.6 ± 1.7	31.7 ± 2.2

Mean \pm SE (N=8)

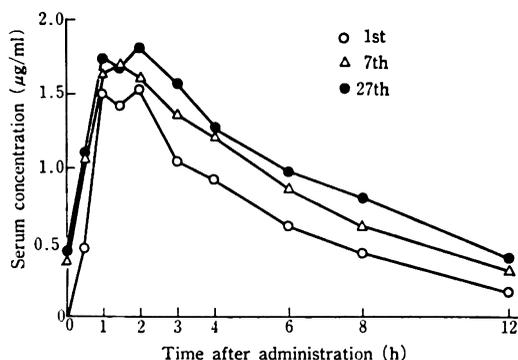
Fig. 6. Effect of meal on urinary excretion of TE-031 (200 mg) following single oral administration to healthy volunteers

Table 3. Effect of meal on pharmacokinetic parameters of TE 031 (200mg) following single oral administration to healthy volunteers

State	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	UR (%)
Fasting	1.27 ± 0.11	1.6 ± 0.3	4.42 ± 0.32	8.98 ± 0.64	38.3 ± 1.8
Before meal	1.55 ± 0.10	1.3 ± 0.1	4.19 ± 0.37	8.76 ± 0.68	41.3 ± 1.5
Fasting	1.27 ± 0.09	2.3 ± 0.5	3.47 ± 0.34	9.20 ± 0.52	37.0 ± 1.8
After meal	0.88* ± 0.12	3.8 ± 0.6	4.41 ± 0.61	6.92 ± 0.35	31.7 ± 2.2

Mean \pm SE (N=8)

Significantly different from fasting group, *: $p < 0.05$



Day	Times	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		0 h	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
1	1	ND	0.46 ± 0.12	1.50 ± 0.27	1.42 ± 0.09	1.53 ± 0.23	1.05 ± 0.13	0.92 ± 0.11	0.61 ± 0.07	0.43 ± 0.08	0.17 ± 0.02
4	7	0.38 ± 0.06	1.06 ± 0.20	1.63 ± 0.22	1.70 ± 0.18	1.61 ± 0.18	1.36 ± 0.11	1.21 ± 0.15	0.86 ± 0.08	0.61 ± 0.08	0.31 ± 0.06
14 ^{a)}	27	0.44 ± 0.09	1.10 ± 0.21	1.74 ± 0.26	1.69 ± 0.29	1.82 ± 0.24	1.57 ± 0.23	1.27 ± 0.15	0.98 ± 0.15	0.80 ± 0.15	0.39 ± 0.08

Mean \pm SE (N=8)

a) : N=7

ND : not detected

Fig. 7. Serum concentration of TE-031 following daily oral administration (200 mg \times 2/day, 27 times) to healthy volunteers

に高値を示した。しかし7回および27回投与後の濃度はいずれの時点においても有意差はみられなかった (Fig. 7)。

薬動学的パラメーターについてみると、27回投与後の T_{max} , $T_{1/2}$ および AUC_{0-12h} は初回投与のそれと有意な差 ($p < 0.05$) が認められたが、7回投与と27回投与との間にはいずれのパラメーターについても有意差はみられなかった (Table 4)。また、初回投与後の血清

中濃度推移から算出したパラメーターを基にシミュレーションを行なった結果、Fig. 8に示すように最高濃度 (投与後1.5時間) の値に若干のばらつきがみられたものの、実測値と概ね一致した。

各回投与後12時間までの尿中排泄量は、Fig. 9に示すように反復投与により増加傾向を示したが、27回投与後に比べ3回 (2日目)以降の排泄量に有意差はみられなかった。また、Fig. 10に示すように7回および27

Table 4. Pharmacokinetic parameters of TE-031 following daily oral administration (200 mg×2/day, 27 times) to healthy volunteers

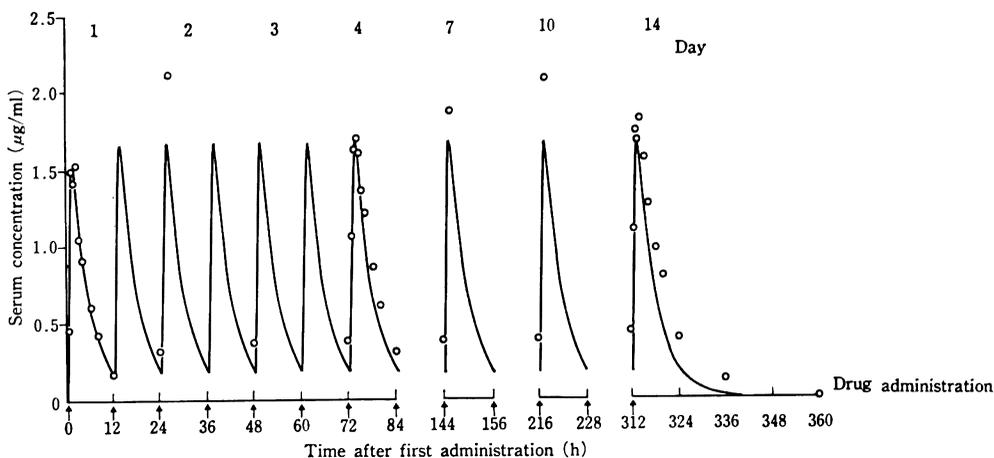
Day	Times	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	$AUC_{0-12\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)
1	1	1.79 ± 0.21	1.4* ± 0.1	9.00 ^{b)} ± 1.06	3.40* ± 0.14
4	7	1.90 ± 0.19	1.9 ± 0.3	10.84 ± 1.04	4.26 ± 0.54
14 ^{a)}	27	2.06 ± 0.26	1.9 ± 0.2	12.39 ± 1.67	4.20 ± 0.25

Mean \pm SE (N=8)

a) : N=7

b) : AUC_{inf}

Significantly different from the final dosing. * : $p < 0.05$



Lines are curves predicted from the pharmacokinetic parameters for the first administration

Fig. 8. Serum concentration of TE-031 following daily oral administration (200 mg×2/day, 27 times) to healthy volunteers

回投後 12 時間までの経時的な尿中排泄パターンはほぼ同様な推移であった。

3. 唾液中濃度

TE-031 200 mg を食前 30 分に投与した際、投与後 1, 2, 4, 8, 12 時間に自然排泄される唾液を同時に採取し、薬物濃度を測定した。

唾液中濃度は血清中濃度と同様に投与後速やかに上昇したが、最高濃度は血清より若干遅れ投与後 2 時間に達したのち、 $T_{1/2}$ は約 3.5 時間で比較的緩慢に消失した。 C_{max} は $0.75 \mu\text{g/ml}$ であり AUC_{inf} 値も血清の約 58% であった (Fig. 11)。

4. 糞中排泄

TE-031 200 mg を食前 30 分に投与した後の糞中排泄は投与後 24 時間までに投与量の 6.6%, 48 時間までに

Table 5. Fecal excretion of TE-031 following single oral administration (200 mg) to healthy volunteers before meal

	0~24 h	24~48 h
Concentration ($\mu\text{g/g}$)	82.9 \pm 27.2 (6.6 \pm 2.4)	143.2 \pm 26.8 (11.3 \pm 2.4)

Mean \pm SE (N=8)

Values in parentheses represent cumulative excretion (% of dose)

11.3% であった (Table 5)。

III. 考 察

健康成人男子を対象に、TE-031 錠の単回および反復経口投与時の体内動態について検討した。

空腹下に TE-031 錠を単回投与後の血清中濃度は速やかに上昇し、 T_{max} は 100 mg 投与で 1.20 時間であり、用量の増加に伴い延長する傾向がみられたものの、400 mg 投与においても 2.74 時間であった。また、 C_{max} 、AUC はほぼ用量比に応じた増加を示したことから、本剤の消化管からの吸収は良好であると考えられた。

用量-AUC 直線は原点を通らなかったが、これは他のマクロライド系抗生物質においてもみられる現象であり、各投与量とも肝臓において一定の割合で初回通過効果を受けるためと推察される。 $T_{1/2}$ は約 4 時間と他の同

系薬剤に比べて長く、投与後 12 時間の血清においても明らかな抗菌活性が検出された。先に実施した動物試験において TE-031 は極めて良好な組織移行性を示すことが明らかにされており^{2,4)}、これらの成績を考え合わせると本剤は 1 日 2 回の投与で十分な臨床効果が期待できるものと推察される。投与後 24 時間までの尿中排泄率は、用量に関係なく投与量の 38~46% に達した。これは従来の同系薬剤に比べ著明に高く、また、動物での成績^{2,4)} (マウス: 13%, ラット: 23%, サル: 12%) に比べても明らかに高率であった。ADACHI ら⁹⁾は TE-031 第一相臨床試験で採取した尿から未変化の TE-031 とともに主代謝物として (14R)-14-hydroxy TE-031 (M-5) を単離・同定しているが、M-5 は未変化体にほぼ匹敵する抗菌活性を有することが見出されている¹⁰⁾。したがって、ヒトにおける高い尿中排泄には未変化体に加え、活性代謝物 M-5 の排泄も大きく寄与していることが予想された。

本薬剤の体内動態に及ぼす食事の影響を検討するため、食前または食後 30 分に TE-031 錠 200 mg を投与し、血清中濃度および尿中排泄を空腹時投与と比較した。食前 30 分に投与した場合の血清中濃度は空腹時投与とはほぼ同様な推移を示し、各種の薬動学的パラメーターおよび 24 時間までの尿中排泄率に有意な差異は認められなかった。一方、食後投与では C_{max} が有意 ($P < 0.05$) な低下を示したが、 T_{max} および $T_{1/2}$ の延長、AUC には有意差は認められなかった。

一般にマクロライド系抗生物質の血清中濃度は食事により大きく低下することが知られており、これは食事による胃酸分泌の亢進、胃排泄能の遅延の結果、胃酸による分解・不活化を高率に受けるためと考えられている^{11,12)}。

TE-031 は化学構造から酸に対して極めて安定なこと

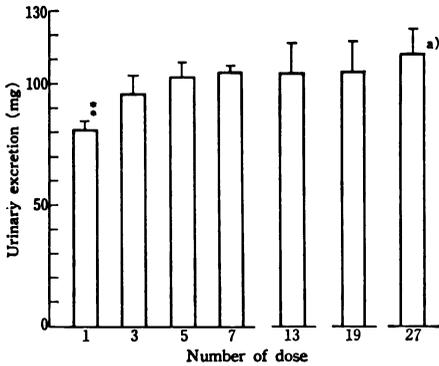


Fig. 9. Urinary excretion of TE-031 following daily oral administration (200 mg × 2/day, 27 times) to healthy volunteers

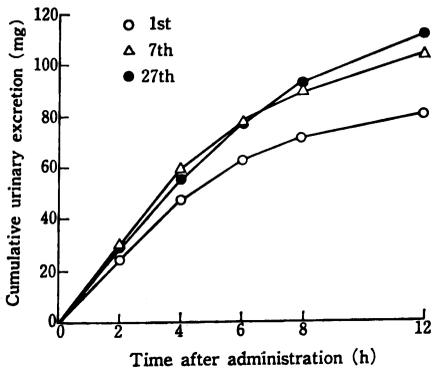
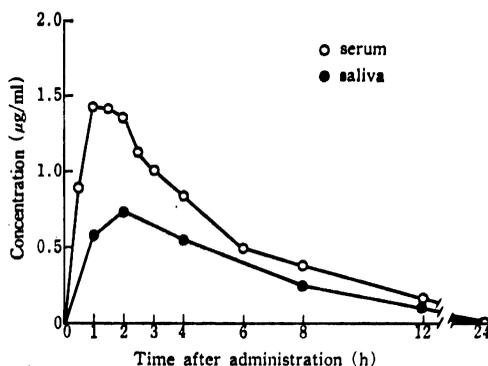


Fig. 10. Cumulative urinary excretion of TE-031 following daily oral administration (200 mg × 2/day, 27 times) to healthy volunteers

Day	Times	Cumulative urinary excretion (mg)				
		2 h	4 h	6 h	8 h	12 h
1	1	24.2 ± 2.0	47.2 ± 2.0	62.7 ± 2.4	71.8 ± 3.0	81.1 ± 3.4
4	7	30.6 ± 2.4	59.8 ± 3.3	78.0 ± 2.9	90.3 ± 2.5	104.7 ± 2.4
14 ^{a)}	27	29.2 ± 3.9	55.8 ± 7.1	77.2 ± 9.6	92.8 ± 10.2	112.3 ^{**} ± 10.4

Mean ± SE (N=8)
a): N=7
Significantly different from the excretion after 27th dose, **: P<0.01



	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)											AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	2.5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	
Serum	0.99 ± 0.15	1.43 ± 0.15	1.42 ± 0.09	1.36 ± 0.13	1.12 ± 0.13	1.01 ± 0.10	0.84 ± 0.09	0.49 ± 0.05	0.38 ± 0.03	0.16 ± 0.01	0.01 ± 0.01	8.98 ± 0.64
Saliva	—	0.58 ± 0.04	—	0.75 ± 0.09	—	—	0.57 ± 0.08	—	0.25 ± 0.05	0.10 ± 0.03	—	5.18 ± 0.69

Mean \pm SE (N=8)

—: not tested

Fig. 11. Concentration of TE-031 in serum and saliva following single oral administration (200 mg) to healthy volunteers before meal

が明らかにされているが¹³⁾、先の第一相臨床試験において食後に投与した場合、空腹時投与に比べ C_{\max} および AUC の有意な低下が認められ、また、尿中排泄も大きく低下することが報告されている⁹⁾。これは使用した製剤がカプセル剤であったため胃内で速やかに崩壊し、酸によりある程度の分解を受けた結果と思われる。しかし、錠剤を用いた今回の場合、血清中濃度は食事によりほとんど影響されず、個体間のばらつきも少なく、また、尿中排泄率にもほとんど変化がみられなかった。したがって、TE-031 は錠剤化することによりさらに酸安定性が改善されたものと考えられた。このことは、尿中代謝物を予備的に分析した結果、第一相臨床試験の尿中には酸分解により生成したと思われる脱クラジノース体 (M-4) が比較的多く検出されたのに対し、今回の尿中における M-4 の量が極めて少なかったことから裏付けられる。

次に本剤を反復投与した時の蓄積性の有無を調べるため、TE-031 200 mg を 1 日 2 回 14 日間、計 27 回反復投与し、血清中濃度および尿中排泄を検討した。

初回、7 回および 27 回 (最終回) 投与後 12 時間までの血清中濃度を比較すると、投与回数に伴い若干上昇傾向が認められたが、各回投与後の薬動学的パラメーターには有意な差異は認められず、また、7 回および 27 回投与後の濃度はほぼ一致した推移を示した。投与後 12 時間までの尿中排泄をみると、3 回投与以降の排

泄率に有意な変動は認められず、7 回および 27 回投与後の経時的な排泄パターンもほぼ同様であった。

以上の結果から、本剤を 1 日 2 回反復投与した場合、その体内動態は速やかに定常状態に達することが示され、蓄積性・残留性はほとんどないものと考えられた。

TE-031 錠 200 mg を食前に単回投与した際、同時に唾液を採取し、経時的に濃度推移を調べた。

唾液中濃度は血清中濃度に遅れて投与後 2 時間で最高濃度に達し、その時の血清中濃度の約 1/2 を示し、その後も血清中濃度にほぼ平行して比較的緩慢に消失した。

TE-031 の唾液中濃度に関してはこれまでにいくつかの報告がみられ、いずれも血清中濃度の 0.5~2 倍の良好な移行が示されており^{14,15)}、本剤の口腔外科領域における有用性が期待されるものと考えられた。

糞中へは投与後 48 時間までに投与量の 11.3% が排泄されたが、本剤の消化管吸収は良好であることから、その大部分は胆汁排泄に由来するものと推察された。

なお、今回 TE-031 錠について step 1~step 4 までの体内動態試験を健康成人男子延べ 56 名について実施したが、本試験を通して本剤の投与に起因すると思われる特別な症状や各種臨床検査値の有意な変動は認められなかった。なお、step 4 において 1 例が腹痛により脱落したが、その後の診断の結果本剤の投与によるものではないと判断された。

文 献

- 1) 長手尊俊, 杉田和彦, 沼田和生, 小野武夫, 宮地純子, 森川悦子, 大村貞文: 新マクロライド系抗生物質 TE-031 の抗菌作用について。Chemotherapy 36 (S-3): 129~155, 1988
- 2) 諏訪俊男, 吉田英生, 福島清実, 長手尊俊: TE-031 の体内動態 (第1報), ラットおよびマウスにおける TE-031 とエリスロマイシン ステアレートと比較。Chemotherapy 36 (S-3): 198~204, 1988
- 3) 諏訪俊男, 河野喜郎, 吉田英生, 福島清実: TE-031 の体内動態 (第2報), ラットにおける N-methyl-¹⁴C 標識体を用いた TE-031 とエリスロマイシンの比較。Chemotherapy 36 (S-3): 205~212, 1988
- 4) 諏訪俊男, 吉田英生, 河野喜郎, 吉富幸代, 亀井慶子, 江角凱夫, 高市松夫, 横田喬枝: TE-031 の体内動態 (第6報), サルにおける TE-031 の吸収, 分布, 代謝, 排泄。Chemotherapy 36 (S-3): 248~256, 1988
- 5) 水島 裕, 平塚秀雄: TE-031 の第一相臨床試験。Chemotherapy 36 (S-3): 452~499, 1988
- 6) 長手尊俊, 杉田和彦, 宮地純子, 宮崎真奈美, 竹市千恵, 小野武夫, 大竹盾夫, 大村貞文: TE-031 の体液内濃度測定法に関する研究 (第1報), Bioassay 法による体液内測定。Chemotherapy (S-3): 170~191, 1988
- 7) ELFRING G L, MCEWEN A J: A package of computer programs for pharmacokinetic modeling. Biometrics 30: 562~563, 1974
- 8) GIBALDI M, FERRIER D: Pharmacokinetics (2nd ed., Revised and expanded). Drugs and The Pharmaceutical Sciences 15: Marcel Dekker Inc., New York, 1982
- 9) ADACHI T, MORIMOTO S, KONDO H, NAGATE T, WATANABE Y, SOTA K: 14-hydroxy-6-O-methylerythromycins A active metabolites of 6-O-methyl erythromycin A. J Antibiot (in press)
- 10) 長手尊俊, 小野武夫, 杉田和彦, 明石 敏, 森川悦子, 宮崎真奈美, 竹市千恵, 大村貞文: TE-031 のヒト主要代謝物 M-5 の抗菌力。Chemotherapy 36 (S-3): 156~169, 1988
- 11) 大村 智, 柳原秀夫: 14 員環 macrolides 抗生物質の化学修飾。有機合成化学 38(4): 395~414, 1980
- 12) LAZAREVSKI T, RADOBOLJA G, DJOKIC S: Erythromycin VI: Kinetics of acid-catalyzed hydrolysis of erythromycin oxime and erythromycylamine. J Pharm Sci 67: 1031~1033, 1978
- 13) MORIMOTO S, TAKAHASHI Y, WATANABE Y, OMURA S: Chemical modification of erythromycins I. Synthesis and antibacterial activity of 6-O-methylerythromycins A. J Antibiot 37: 187~189, 1984
- 14) 椎木一雄, 山根伸夫: TE-031 の基礎的検討。Chemotherapy 36 (S-3): 511~520, 1988
- 15) 佐々木次郎, 他 (6施設): TE-031 錠の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-3): 1058~1073, 1988

METABOLIC FATE OF TE-031 (A-56268) (VIII)
ABSORPTION AND EXCRETION IN HUMANS (BIOASSAY)

TOSHIO SUWA, HIDETOSHI URANO, TOMOKO KODAMA and MASATO NAKAMURA

Research Center, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,
1-403 Yoshino-cho, Ohmiya, Saitama 330, Japan

TERUKUNI WATANABE
Ohmiya General Hospital

To study the pharmacokinetics and safety of TE-031 in tablet form, a new macrolide antibiotic, we examined its absorption and excretion in 56 healthy male volunteers by bioassay.

At oral doses of 100, 200 and 400 mg, peak serum levels were attained at 1.20~2.74 h, suggesting rapid absorption from the gastro-intestinal tract. C_{max} was 0.73, 1.16 and 2.24 $\mu\text{g/ml}$ at doses of 100, 200 and 400 mg, respectively, and AUC values were roughly proportional to the doses. Disappearance of TE-031 from serum was relatively slow, with a $T_{1/2}$ of 3.77~4.36 h and activity was clearly observed even 12 h after dosing.

Urinary excretion revealed an almost constant rate at these doses, which accounted for 38.3~46.3% of the dose within 24 h. Fecal excretion was 11.3% of the dose within 48 h.

It was demonstrated that the pharmacokinetic profile of TE-031 was scarcely influenced by food intake, owing to its high acid stability, and showed little inter-individual variation in serum level and urinary excretion.

During repeated clinical doses of TE-031 200 mg (2 times/day for 14 days, 27 times in total), both serum level and urinary excretion rapidly reached a steady-state and no accumulation was observed.

Levels in saliva were about 1/2 those in serum and AUC values about 58% that in serum.