

TE-031の体内動態(第3報)

マウス, ラットおよびイヌにおける ^{14}C -TE-031の吸収・分布・排泄

諏訪俊男・吉田英生・河野喜郎・吉富幸代・太田勝次

大正製薬株式会社総合研究所

[6-O-methyl- ^{14}C]TE-031のラット, マウスおよびイヌにおける吸収, 分布, 排泄を検討し, 以下の結果を得た。

^{14}C -TE-031は胃からはほとんど吸収されず, 主に空腸~回腸に至る小腸から速やかに吸収された。 ^{14}C -TE-031 5 mg/kg を経口投与後の全血中放射能濃度はいずれの動物も投与後1~2時間で最高に達したが, イヌの濃度はラット, マウスに比べ高値であった。投与後24時間においてはいずれもほぼ検出限界まで低下した。ラットに経口投与後1時間の組織中濃度は肝が血漿の約50倍で最も高く, 次いで肺, 小腸, 脾の順に高く, その他, 脳, 精巣を除く多くの組織に血漿を大きく上回る分布が認められた。また, 静脈内投与後5分では肺に極めて高濃度に分布し, 本薬物の肺への高い親和性が示された。

^{14}C -TE-031を経口投与後の放射能は糞中に多く排泄されたが, その大部分は胆汁に由来するものと考えられた。ラットにおいて一部腸肝循環の形成が示された。また, 呼気中への若干の $^{14}\text{CO}_2$ の排泄が認められた。ラットに ^{14}C -TE-031を5, 20, 100 mg/kg で経口投与した結果, 胆汁への放射能の排泄率は用量の増加に伴って低下し, この時, 肺における抗菌活性の濃度は用量比を大きく上回る増加を示した。これはTE-031の肝初回通過効果の飽和によるものと考えられた。 ^{14}C -TE-031の血漿蛋白結合率には種差がみられ, ヒト血清は0.25~5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲で42~50%であった。また, ^{14}C -TE-031は主にアルブミンに結合したが, 単位蛋白当たりに換算すると α_1 -acid glycoproteinへの結合性が最も高かった。ラットに経口投与後の放射能の結合率は27.9%であった。

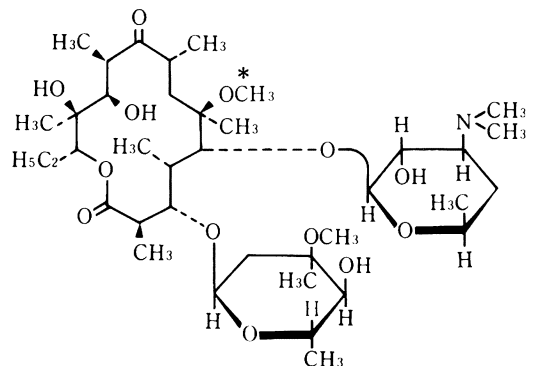
TE-031は森本ら¹⁾によって合成された新規の14員環マクロライド系抗生物質で, その構造はFig. 1に示すとおりエリスロマイシン(以下EMと略)のC-6水酸基をメトキシ基に変換したものである。

先に著者^{2), 3)}らは, ラットおよびマウスを用いてTE-031とEMの体内動態をradioassayおよびbioassayにより比較検討した。その結果, TE-031を経口投与後の血漿中濃度はEMに比べて明らかに高く, 組織移行性も良好で, 特に肺における濃度はEMに比べ著明に高かった。また, 尿中へも従来のマクロライド系抗生物質¹⁾に比べ, 活性体として高率に排泄された。このようなTE-031の高いバイオアベイラビリティは, 本薬物が酸に対して極めて安定なため¹⁾胃内において不活性化されることなく吸収され, かつ, 肺をはじめとする多くの組織へ高率に取り込まれるためと考えられた。

しかし, 実験に使用した標識化合物はN-methylの炭素を標識したものであり, [N-methyl- ^{14}C]TE-031を経口投与後の呼気中には投与量の35%の $^{14}\text{CO}_2$ が回収されることから, 標識した ^{14}C は体内において一部解離することが示された。

そこで本研究では, TE-031の各種動物における体内

動態をさらに詳細に検討するため, 代謝的に安定と思われるラクトン環6-O-methylの ^{14}C 標識TE-031を用いて, ラット, マウス, イヌにおける吸収, 分布, 排泄について検討した。

Fig. 1 Chemical structure of ^{14}C -TE-031

* : Labelled position

I. 実験材料および方法

1. 標識化合物

[6-O-methyl- ^{14}C]TE-031はNew England Nuclear社(NEN社, 19.6 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$)および根本特殊化学株式会社(11.6 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ および73.6 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$)において合成されたものを使用した。放射化学的純度は薄層クロマトグラフィーおよび高速液体クロマトグラフィーの結果、いずれも97%以上であった。

2. 実験動物

Wistar系雌雄ラット(7週齢)およびICR系雄性マウス(5週齢)を静岡県実験動物農業協同組合より購入し、1週間予備飼育のち健康状態の良好な動物を実験に使用した。イヌはLaboratory Research Enterprises, Inc.より購入した雄性ビーグル犬(体重10~12 kg)を使用した。各動物は水および固形飼料を自由に摂取させ、薬物投与16時間前より絶食し、投与後4時間より給餌を行った。なお、静脈内投与の場合は非絶食下で投与した。

3. 投与方法

^{14}C -TE-031を適宜非標識体で希釈し、5%アラビアゴム懸濁液としたのち、ラット、マウスは経口ゾンデを用い、イヌはゴム製カテーテルにより強制経口投与を行った。静脈内投与は当モル量の塩酸を加えて溶解し、ラットは尾静脈より、イヌは前腕橈側皮静脈より投与した。投与量は全身オートラジオグラフィーは20 mg/kg, その他の実験は特記しない限りすべて5 mg/kgで行った。

4. 消化管吸収

ラットの幽門部を結紮した胃内、または腸管の各部位に作製した長さ約1.5 cmの腸管結紮ループ内に ^{14}C -TE-031の希塩酸溶液1 ml (5 mg/kg)を注入したのち腹部を縫合し、尾静脈より経時的に20 μl ずつ採血し放射能濃度を測定した。また、薬物注入後1および4時間に胃または腸管ループを摘出し、内容物を生理食塩水で洗浄したのち一定量とし放射能を測定した。胃組織は蒸留水でホモジナイズし、その一部について、腸管ループは直接Soluene-350(Packard社)で溶解し放射能を測定した。

5. 全血中放射能濃度の測定

^{14}C -TE-031を経口投与後、所定時間にラット、マウスは尾静脈より20 μl を連続的に採血し、イヌは前腕橈側皮静脈より約8 mlずつ採血し、その一部について放射能を測定した。

6. 組織中放射能濃度の測定

ラットおよびマウスに ^{14}C -TE-031を投与後、所定時間に動物をエーテルで軽く麻酔し、ラットは大腿動脈、マウスは頸動脈切断によりヘパリン処理した試験管に採血後、放血致死した動物の臓器および組織の一部を摘出し、秤量した。肝、腎、心、肺、脾、脳、消化管は氷冷生理

食塩水で25%ホモジネートとしその0.5 mlを、他の組織は一部または全部について可溶性後放射能を測定した。血液は20 μl を、また遠心分離により得られた血漿は100~200 μl を採り放射能を測定した。

マウスの場合は血液および主要臓器についてのみ同様に処理し放射能を測定した。

また、投与量と組織中濃度および胆汁中排泄率の相関を調べる実験の際に行った肺内濃度の測定は、ラットに非標識TE-031を経口投与後、前報に準じてbioassayにより測定した。

7. 全身オートラジオグラフィー

^{14}C -TE-031を投与したラットを所定時間にエーテル麻酔死させたのち、直ちにドライアイス-ヘキサン混合液中で凍結し、クライオミクロトーム(LKB 2250, AHS/Japan)にて厚さ40 μm の全身切片を作製した。切片は凍結乾燥後工業用X線フィルム(No. 150, 富士写真フィルム)と4℃で4週間密着露出させ全身オートラジオグラムを得た。

8. 尿、糞および呼気中排泄

^{14}C -TE-031をラット、マウスおよびイヌに経口投与後、動物を代謝ケージに収め、自然排泄される尿および糞を経時的に分別採取した。尿は蒸留水で一定量としその一部を、糞は全重量を測定後蒸留水を加えてホモジナイズ後、その一部を採り放射能を測定した。ラットおよびマウスにおける呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ はアスカライト(和光純薬)を通した空気を400 ml/hrの流速で連続的に通気し、モノエタノールアミン/メタノール(3:2, V/V)の溶液に捕集し、その一部を採って放射能を測定した。

9. 胆汁中排泄および腸肝循環

エーテル麻酔下、ラットおよびマウスの総胆管にカニューレを挿入し、麻酔覚醒後 ^{14}C -TE-031を経口投与し、動物をボールマンケージに固定して経時的に胆汁を採取した。また、同様に胆管カニューレを施したラットの十二指腸内に別のラットから採取した胆汁0.5 mlを投与し、再度排泄される胆汁を採取して腸肝循環の有無を調べた。

10. 蛋白結合

1) *in vitro*

ラット、イヌの血漿、ヒト血清あるいはヒト血清の主な成分であるalbumin, α - β -globulin, α_1 -acid glycoprotein, γ -globulin(いずれもSigma社より購入)を1/15Mリン酸緩衝液(PBS, pH 7.4)で最終的に生理的濃度となるよう調製した溶液のそれぞれ5.4 mlに、PBSに溶解した ^{14}C -TE-031 0.6 mlを添加して最終濃度を0.25, 1.0および5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とし、37℃で30分間インキュベートしたのち、超遠心分離法により結合率を測定し

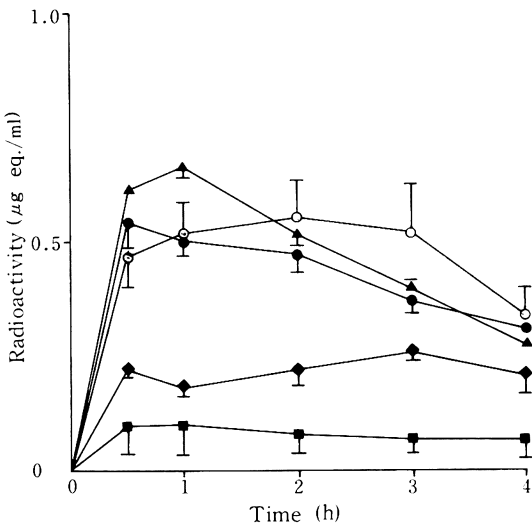
た。すなわち、インキュベート後の試料中放射能濃度(a)、および試料を200,000×gで12時間遠心分離(SCP 55 H, Hitachi)して得られた上清の放射能濃度(b)から次式により蛋白結合率を算出した。

$$\text{結合率}(\%) = (1 - b/a) \times 100$$

2) *in vivo*

ラットに¹⁴C-TE-031 5 mg/kg を経口投与後2時間到大腿動脈よりヘパリン処理を施した試験管に採血し、3,000 rpmで10分間遠心分離して得られた血漿について、*in vitro*試験と同様に超遠心分離法により放射能の蛋白結合率を求めた。

Fig. 2 Blood levels of radioactivity after injection of ¹⁴C-TE-031 (5mg/kg) to loops of the stomach (■), duodenum (●), jejunum (○), ileum (▲) and colon (◆) in rats



Each point represents the mean ± S.E. of four animals

Table 1 Gastrointestinal radioactivity after injection of ¹⁴C-TE-031 (5mg/kg) to loops of the stomach, duodenum, jejunum, ileum and colon in rats

Site	Remains of radioactivity (% of dose)			
	1h		4h	
	Contents	Tissue	Contents	Tissue
Stomach	93.47 ± 3.02	1.64 ± 0.28	86.63 ± 10.68	0.85 ± 0.18
Duodenum	8.61 ± 2.49	2.21 ± 0.79	1.27 ± 0.21	0.09 ± 0.01
Jejunum	12.07 ± 1.86	3.33 ± 0.65	6.69 ± 1.20 ^{a)}	0.29 ± 0.10 ^{a)}
Ileum	12.19 ± 1.40	3.28 ± 0.27	1.77 ± 0.40	0.18 ± 0.08
Colon	73.35 ± 2.67	2.46 ± 0.54	69.78 ± 2.95	0.48 ± 0.16

Each value represents the mean ± S.E. of four or eight(a) animals

11. 放射能の測定

血液、糞、組織ホモジネートおよび消化管内容物は Soluene-350(Packard 社)0.5~1.0 ml を加えて可溶化し、必要に応じてイソプロピルアルコール0.5 ml および 30%過酸化水素水0.4 ml で脱色後、1N-塩酸で中和し、シンチレーター(Insta-Gel, Packard 社)10ml を加え放射能を測定した。血漿、尿および胆汁は直接シンチレーター10 ml を加え放射能を測定した。呼気中の¹⁴CO₂を捕集したモノエタノールアミン溶液は、その0.5 ml にメタノール2 ml を添加したのちシンチレーターを加えた。各試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター(460 CD 型, Packard 社)により測定した。

II. 実験結果

1. 消化管吸収

消化管からの吸収率および吸収部位を検討するため、ラット消化管の各部位を結紮し作製したループ内に、¹⁴C-TE-031 5 mg/kg を注入後の全血中放射能濃度を経時的に測定するとともに、投与後1および4時間のループ内容および組織中残存率を求めた。Fig. 2 に示すように、十二指腸、空腸、回腸に投与した時の全血中放射能濃度は胃または結腸に投与した時に比べ速やかに上昇し、かつ4時間まで高い濃度で推移した。一方、Table 1 に示すように投与後1時間の胃および結腸のループ内残存率は投与量のそれぞれ93.47, 73.35%であり、4時間後においても大きな低下はみられなかったが、十二指腸、空腸、回腸では1時間後の残存率はすでに約10%であり、4時間後ではループ内容、組織ともさらに低下が認められた。

以上の結果から、¹⁴C-TE-031は主に小腸の上~中部から速やかに吸収されることが示された。

2. 全血中放射能濃度

ラット、マウスおよびイヌに¹⁴C-TE-031 5mg/kgを経口投与後の全血中放射能濃度推移をFig. 3に示す。投与後の濃度はいずれの動物においても速やかに上昇し、投与後1~2時間で最高値に達した。しかし、最高濃度は動物種で大きく異なり、マウスが0.22 μg eq./ml、ラットが0.25 μg eq./mlであったのに対して、イヌは2.80 μg eq./mlと他の2種に比べ極めて高い濃度を示した。投与後24時間においてはいずれの動物種においてもほぼ検出限界(back ground×2: 40 dpm)にまで低下した。台形則により算出した全血中濃度曲線下面積(AUC)もマウス、ラットはそれぞれ1.7および3.8 μg·hr/mlであったが、イヌは19.7 μg·hr/mlと高値であった。

なお、マウスの全血中濃度推移に性差は見られなかったが、ラットにおいては雌の方が雄に比べて若干低い濃度で推移した。

3. 組織中放射能濃度推移

¹⁴C-TE-031をラットおよびマウスに投与後の組織内放射能濃度をTable 2~5に示す。

雄ラットに経口投与した際の全血中濃度と血漿中濃度がほぼ等しかったことから、本薬物は血球へも血漿内濃度とはほぼ同レベルで移行することが示された。投与後1時間の濃度は大部分の組織で血漿を上回る分布が認められ、肝が血漿の約50倍で最も高く、次いで肺、小腸、脾の順であり、腎、膵臓、副腎、顎下腺、下垂体、骨髄、前立腺、胃にも血漿の10倍以上の分布が認められた。また、眼球、脂肪、精巣上体は血漿の1~2倍の濃度であり、精巣、脳への分布は極めて低かった。

TE-031の組織移行性をさらに明らかにするため、¹⁴C-TE-031を静脈内投与後の組織中放射能濃度を測定し

た。Table 3に示すように投与後5分で肺に53.58 μg eq./gの極めて高い濃度が認められ、腎、副腎、下垂体、甲状腺、肝、顎下腺にも血漿中濃度の7~18倍の高い分布がみられたが、脳、脂肪、精巣の濃度は経口投与の場合と同様に低かった。投与後2時間以降、多くの組織中濃度は経口投与時と近似した濃度で推移したが、肺においては12時間まで経口投与時に比べて明らかに高い濃度を示した。この結果から、TE-031は肺に極めて高い親和性を示し、かつ、消失も緩慢なことが明らかとなった。

雌ラットにおける組織中放射能濃度はTable 4に示すように雄ラットと同様な分布パターンであったが、雄ラットに比べ全般に低い濃度で推移した。

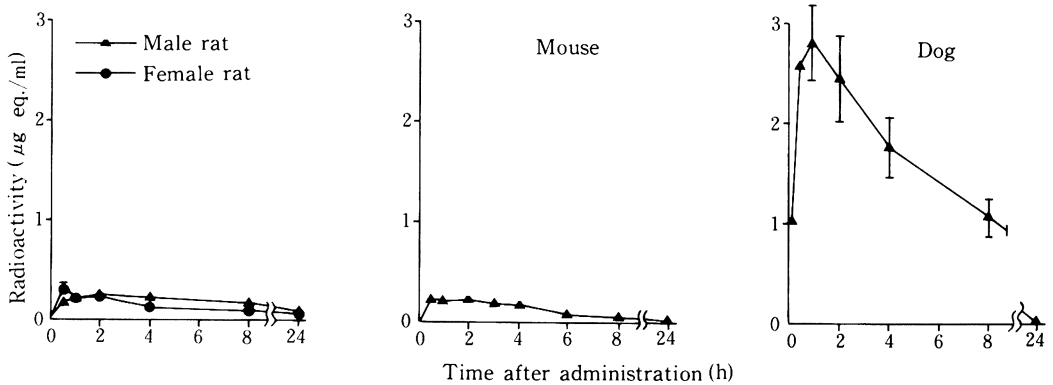
マウスにおける¹⁴C-TE-031 5mg/kg経口投与後の主要組織中濃度もラットと同様に血漿中濃度を大きく上回り、良好な組織移行性が示された。

4. 全身オートラジオグラフィ

¹⁴C-TE-031 20mg/kgを雌雄ラットに経口投与後の全身オートラジオグラムをFig. 4, 5に、また¹⁴C-TE-031 5mg/kgを雄ラットに静脈内投与後の全身オートラジオグラムをFig. 6に示す。

雄ラットに経口投与した場合、投与後1~2時間ではほぼ全身に血液レベルより高い放射活性の分布が観察された。最も高い放射活性は、消化管内容および膀胱内尿に認められ、次いで肺、肝、脾、腎に高い活性の分布が認められた。その他、膵、ハーダー腺、顎下腺、リンパ節、下垂体、甲状腺および骨髄においても筋肉レベルを上回る放射活性が認められたが、脳、脊髄および精巣に活性はほとんど検出されなかった。その後、各組織の放射活性は減衰したが、投与後8時間で腸内容のほか肺、肝、腎、ハーダー腺、リンパ節、骨髄および皮膚に比較的高い放

Fig. 3 Blood levels of radioactivity after oral administration of ¹⁴C-TE-031 (5 mg/kg)



Each point represents the mean ± S.E. of five or three (dog) animals

Table 2 Tissue levels of radioactivity after oral administration of ^{14}C -TE-031 (5mg/kg) to male rats

Tissue	Radioactivity (μg equivalent / g or ml)						
	1	2	4	8	12	24	120 (h)
Blood	0.40 ± 0.03	0.26 ± 0.01	0.24 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.03 ± 0.01
Plasma	0.35 ± 0.04	0.21 ± 0.02	0.22 ± 0.01	0.09 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00
Lung	11.73 ± 0.64	10.56 ± 1.16	8.09 ± 0.62	3.79 ± 0.25	1.19 ± 0.05	0.17 ± 0.03	0.02 ± 0.00
Liver	17.10 ± 2.96	10.13 ± 0.95	8.29 ± 0.79	3.26 ± 0.13	1.18 ± 0.03	0.53 ± 0.03	0.20 ± 0.02
Kidney	5.27 ± 0.17	3.04 ± 0.21	2.77 ± 0.19	0.92 ± 0.07	0.31 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.05 ± 0.00
Heart	1.77 ± 0.09	1.06 ± 0.07	1.06 ± 0.07	0.34 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
Spleen	6.91 ± 0.42	4.80 ± 0.38	4.35 ± 0.20	1.51 ± 0.11	0.77 ± 0.02	0.11 ± 0.02	0.02 ± 0.00
Brain	0.06 ± 0.00	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.00	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
Pancreas	3.91 ± 0.26	2.75 ± 0.14	2.30 ± 0.23	0.78 ± 0.09	0.30 ± 0.10	0.04 ± 0.00	0.02 ± 0.00
Adrenal	4.95 ± 0.38	3.11 ± 0.39	2.80 ± 0.18	0.99 ± 0.05	0.19 ± 0.02	0.05 ± 0.00	0.04 ± 0.01
Thymus	2.19 ± 0.13	2.04 ± 0.17	2.29 ± 0.14	1.08 ± 0.06	0.31 ± 0.06	0.07 ± 0.01	0.02 ± 0.00
Thyroid	3.02 ± 0.22	1.80 ± 0.17	1.82 ± 0.14	0.58 ± 0.02	0.28 ± 0.06	0.04 ± 0.01	0.06 ± 0.01
Submaxillary g	5.56 ± 0.56	3.22 ± 0.37	3.23 ± 0.28	1.12 ± 0.06	0.33 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.02 ± 0.00
Hypophysis	5.37 ± 0.73	6.20 ± 1.58	3.57 ± 0.98	1.40 ± 0.36	0.40 ± 0.05	0.10 ± 0.03	0.08 ± 0.01
Eye ball	0.45 ± 0.03	0.32 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.14 ± 0.01	0.06 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00
Bone marrow	5.50 ± 0.66	3.68 ± 0.69	2.96 ± 0.44	1.14 ± 0.18	0.49 ± 0.15	0.12 ± 0.02	0.05 ± 0.01
Skin	1.03 ± 0.05	0.91 ± 0.11	0.84 ± 0.07	0.38 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00
Fat	0.60 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.39 ± 0.03	0.14 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
Muscle	1.19 ± 0.06	0.99 ± 0.20	0.90 ± 0.09	0.36 ± 0.02	0.21 ± 0.06	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00
Testis	0.29 ± 0.01	0.32 ± 0.04	0.59 ± 0.05	0.53 ± 0.03	0.48 ± 0.11	0.22 ± 0.03	0.03 ± 0.00
Epididymis	0.77 ± 0.07	0.86 ± 0.09	1.20 ± 0.11	0.89 ± 0.13	0.55 ± 0.09	0.15 ± 0.02	0.02 ± 0.00
Prostate	3.79 ± 0.60	5.06 ± 1.97	2.39 ± 0.43	1.26 ± 0.22	0.35 ± 0.07	0.10 ± 0.01	0.02 ± 0.00
Stomach	5.88 ± 0.85	3.09 ± 0.32	3.21 ± 0.39	1.45 ± 0.12	0.37 ± 0.08	0.08 ± 0.01	0.02 ± 0.01
Intestine	10.86 ± 1.88	4.79 ± 1.43	2.97 ± 0.42	1.04 ± 0.16	1.37 ± 0.39	0.06 ± 0.01 ^{a)}	0.02 ± 0.00

Each value represents the mean ± S.E. of five or four(a) animals

Table 3 Tissue levels of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -TE-031 (5mg/kg) to male rats

Tissue	Radioactivity (μg equivalent / g or ml)							
	1/12	1	2	4	8	12	24	120 (h)
Blood	1.72±0.06	0.58±0.04	0.36±0.04	0.20±0.02	0.09±0.01	0.03±0.01	0.02±0.01	0.02±0.00
Plasma	1.52±0.06	0.48±0.01	0.31±0.02	0.17±0.02	0.08±0.01	0.02±0.00	0.01±0.00	0.00±0.00
Lung	53.58±1.94	45.20±2.37	24.77±1.95	12.73±1.01	6.07±0.44	0.72±0.18	0.19±0.01	0.01±0.00
Liver	11.55±1.28	15.31±1.23	8.11±0.76	5.20±0.59	3.35±0.28	0.56±0.08	0.30±0.02	0.23±0.03
Kidney	26.64±4.60	11.39±0.61	5.74±0.54	2.74±0.22	1.31±0.10	0.18±0.04	0.05±0.00	0.05±0.00
Heart	8.18±0.72	3.43±0.14	1.90±0.12	0.91±0.07	0.48±0.03	0.07±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00
Spleen	5.50±0.66	13.32±0.46	9.23±0.53	4.23±0.46	2.45±0.16	0.29±0.05	0.09±0.01	0.01±0.00
Brain	0.21±0.04	0.12±0.02	0.09±0.01	0.08±0.01	0.04±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
Pancreas	11.39±2.05	7.15±0.59	3.68±0.31	2.37±0.21	1.18±0.12	0.10±0.02	0.03±0.00	0.02±0.00
Adrenal	23.65±1.74	10.06±0.93	5.18±0.82	3.07±0.27	0.95±0.04	0.14±0.02	0.04±0.00	0.02±0.00
Thymus	4.79±0.25	5.76±0.18	4.71±0.38	2.64±0.11	1.30±0.11	0.20±0.03	0.04±0.00	0.02±0.00
Thyroid	16.20±3.62	7.39±0.84	3.78±0.63	1.93±0.39	0.85±0.07	0.13±0.03	0.07±0.03	0.07±0.02 ^{a)}
Submaxillary g	10.47±1.21	10.32±0.59	5.90±0.61	4.25±0.52	1.47±0.14	0.41±0.19	0.04±0.00	0.01±0.00
Hypophysis	17.29±2.49	12.09±2.87	7.49±1.47	4.29±0.54	1.58±0.25	0.30±0.06	0.05±0.01 ^{a)}	0.08±0.03
Eye ball	2.30±0.14	0.94±0.07	0.68±0.10	0.41±0.04	0.15±0.00	0.04±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00
Bone marrow	5.60±1.26	9.09±0.68	5.48±0.94	3.52±0.96	1.83±0.13	0.22±0.06	0.06±0.01	0.09±0.02
Skin	1.90±0.20	2.28±0.15	1.49±0.12	0.91±0.10	0.42±0.05	0.07±0.02	0.04±0.00	0.01±0.00
Fat	0.34±0.03	1.55±0.34	0.78±0.08	0.40±0.04	0.18±0.02	0.03±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
Muscle	6.79±1.05	3.54±0.14	1.34±0.11	0.96±0.07	0.39±0.04	0.07±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00
Testis	0.44±0.03	0.71±0.04	0.82±0.11	0.68±0.04	0.60±0.03	0.24±0.03	0.20±0.01	0.01±0.00
Epididymis	0.98±0.14	2.01±0.13	1.54±0.23	1.54±0.15	0.99±0.11	0.23±0.03	0.14±0.04	0.02±0.00
Prostate	3.51±0.48	8.64±0.93	3.96±0.29	2.91±0.56	1.52±0.38	0.20±0.06	0.05±0.01	0.01±0.00
Stomach	7.91±1.82	6.81±0.31	3.29±0.27	2.46±0.26	1.26±0.14	0.13±0.02	0.04±0.00	0.03±0.01
Intestine	5.04±0.99	4.99±0.90	2.04±0.11	1.55±0.34	1.35±0.47	0.30±0.05	0.06±0.01	0.01±0.00

Each value represents the mean ± S.E. of five or four(a) animals

射活性が観察された。投与後24時間では、腸内容およびハーダー腺のほか、肝にわずかな活性の残存が認められたが、他の組織の放射活性はほとんど消失した。一方、雌ラットに経口投与した場合、投与後2時間の子宮および卵巣に筋肉レベルをやや上回る放射活性が認められたが、他の組織における分布パターンは、雄ラットの場合とほぼ同様であった。

雄ラットに静脈内投与後の全身オートラジオグラムは、投与後5分で中枢神経系および精巣を除くほぼ全身に広範な放射能分布が認められ、腸内容および膀胱内尿と

もに、特に肺、腎、脾および膀胱に高い活性が観察された。投与後2時間においても、腸内容を除き、肺の活性は5分の場合とほぼ同程度で最も高く、次いでハーダー腺、肝、脾、腎および皮膚に筋肉レベルより高い放射活性が認められた。

5. 尿、糞および呼気中排泄

ラット、マウスおよびブイヌに ^{14}C -TE-031 5 mg/kg 経口投与後の尿、糞および呼気中への放射能の排泄率を Fig. 7 に示す。

いずれの動物種においても糞中が主な排泄経路であり、

Table 4 Tissue levels of radioactivity after oral administration of ^{14}C -TE-031 (5mg/kg) to female rats

Tissue	Radioactivity (μg equivalent / g or ml)						
	1	2	4	8	12	24	120 (h)
Blood	0.13 \pm 0.02	0.11 \pm 0.01	0.07 \pm 0.01	0.02 \pm 0.00	0.02 \pm 0.00	0.02 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01
Plasma	0.13 \pm 0.02	0.11 \pm 0.00	0.05 \pm 0.01	0.03 \pm 0.00	0.02 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Lung	3.69 \pm 0.55	3.22 \pm 0.27	2.37 \pm 0.16	1.10 \pm 0.11	0.97 \pm 0.13	0.11 \pm 0.01	0.01 \pm 0.00
Liver	9.33 \pm 1.26	3.63 \pm 0.22	1.85 \pm 0.30	0.57 \pm 0.02	0.37 \pm 0.02	0.18 \pm 0.01	0.10 \pm 0.01
Kidney	1.29 \pm 0.17	1.15 \pm 0.13	0.66 \pm 0.05	0.22 \pm 0.02	0.17 \pm 0.01	0.04 \pm 0.00	0.02 \pm 0.00
Heart	0.59 \pm 0.07	0.52 \pm 0.06	0.28 \pm 0.03	0.07 \pm 0.00	0.05 \pm 0.01	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
Spleen	2.20 \pm 0.27	2.13 \pm 0.23	1.17 \pm 0.09	0.42 \pm 0.01	0.28 \pm 0.02	0.05 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
Brain	0.02 \pm 0.00	0.02 \pm 0.00	0.02 \pm 0.00	0.02 \pm 0.01	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Pancreas	1.28 \pm 0.15	1.07 \pm 0.12	0.61 \pm 0.09	0.14 \pm 0.00	0.12 \pm 0.01	0.02 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
Adrenal	1.85 \pm 0.31	1.57 \pm 0.16	0.73 \pm 0.08	0.19 \pm 0.01	0.14 \pm 0.01	0.03 \pm 0.00	0.02 \pm 0.01
Thymus	0.70 \pm 0.08	0.83 \pm 0.07	0.68 \pm 0.06	0.32 \pm 0.02	0.23 \pm 0.01	0.03 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
Thyroid	0.94 \pm 0.08	0.96 \pm 0.13	0.52 \pm 0.09	0.17 \pm 0.02	0.11 \pm 0.02	0.04 \pm 0.00	0.02 \pm 0.01
Submaxillary g	1.41 \pm 0.21	1.36 \pm 0.07	0.90 \pm 0.12	0.20 \pm 0.01	0.18 \pm 0.01	0.02 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
Hypophysis	1.83 \pm 0.20	1.88 \pm 0.29	0.84 \pm 0.12	0.32 \pm 0.03	0.20 \pm 0.03	0.04 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01
Eye ball	0.11 \pm 0.02	0.11 \pm 0.01	0.09 \pm 0.01	0.05 \pm 0.02	0.03 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Bone marrow	1.27 \pm 0.17	1.37 \pm 0.21	0.64 \pm 0.11	0.33 \pm 0.01	0.28 \pm 0.05	0.07 \pm 0.02	0.03 \pm 0.02
Skin	0.30 \pm 0.03	0.32 \pm 0.04	0.21 \pm 0.02	0.08 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
Fat	0.18 \pm 0.02	0.16 \pm 0.02	0.08 \pm 0.00	0.03 \pm 0.01	0.02 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Muscle	0.34 \pm 0.05	0.37 \pm 0.03	0.25 \pm 0.03	0.11 \pm 0.02	0.05 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Uterus	0.54 \pm 0.07	0.58 \pm 0.07	0.46 \pm 0.04	0.20 \pm 0.03	0.14 \pm 0.01	0.03 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
Ovarium	0.60 \pm 0.08	0.72 \pm 0.04	0.47 \pm 0.05	0.20 \pm 0.01	0.14 \pm 0.01	0.03 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
Stomach	2.52 \pm 0.10	2.41 \pm 0.49	1.46 \pm 0.24	0.54 \pm 0.10	0.46 \pm 0.14	0.05 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
Intestine	8.14 \pm 1.64	4.60 \pm 0.51	1.34 \pm 0.22	0.28 \pm 0.04	0.16 \pm 0.02 ^{a)}	0.04 \pm 0.01	0.01 \pm 0.00

Each value represents the mean \pm S.E. of five or four(a) animals

Table 5 Tissue levels of radioactivity after oral administration of ^{14}C -TE-031 (5mg/kg) to male mice

Tissue	Radioactivity (μg equivalent / g or ml)					
	1	2	4	8	12	24 (h)
Blood	0.17 \pm 0.03	0.23 \pm 0.03	0.17 \pm 0.02	0.09 \pm 0.02	0.04 \pm 0.01	0.01 \pm 0.00
Plasma	0.17 \pm 0.02	0.27 \pm 0.04	0.19 \pm 0.02	0.10 \pm 0.01	0.06 \pm 0.01	0.02 \pm 0.00
Lung	1.91 \pm 0.37	1.92 \pm 0.17	2.28 \pm 0.39	0.66 \pm 0.13	0.20 \pm 0.04	0.03 \pm 0.00
Liver	2.91 \pm 0.41	3.76 \pm 0.60	2.52 \pm 0.31	1.17 \pm 0.12	0.59 \pm 0.05	0.16 \pm 0.02
Kidney	2.28 \pm 0.40	2.03 \pm 0.28	1.85 \pm 0.32	0.69 \pm 0.14	0.24 \pm 0.03	0.05 \pm 0.01
Heart	0.47 \pm 0.09	0.50 \pm 0.06	0.49 \pm 0.08	0.12 \pm 0.02	0.06 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
Spleen	1.56 \pm 0.38	1.34 \pm 0.18	1.45 \pm 0.33	0.39 \pm 0.07	0.11 \pm 0.01	0.03 \pm 0.00

Each value represents the mean \pm S.E. of five animals

Fig. 4 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in male rats after oral administration of ¹⁴C-TE-031 (20 mg/kg)

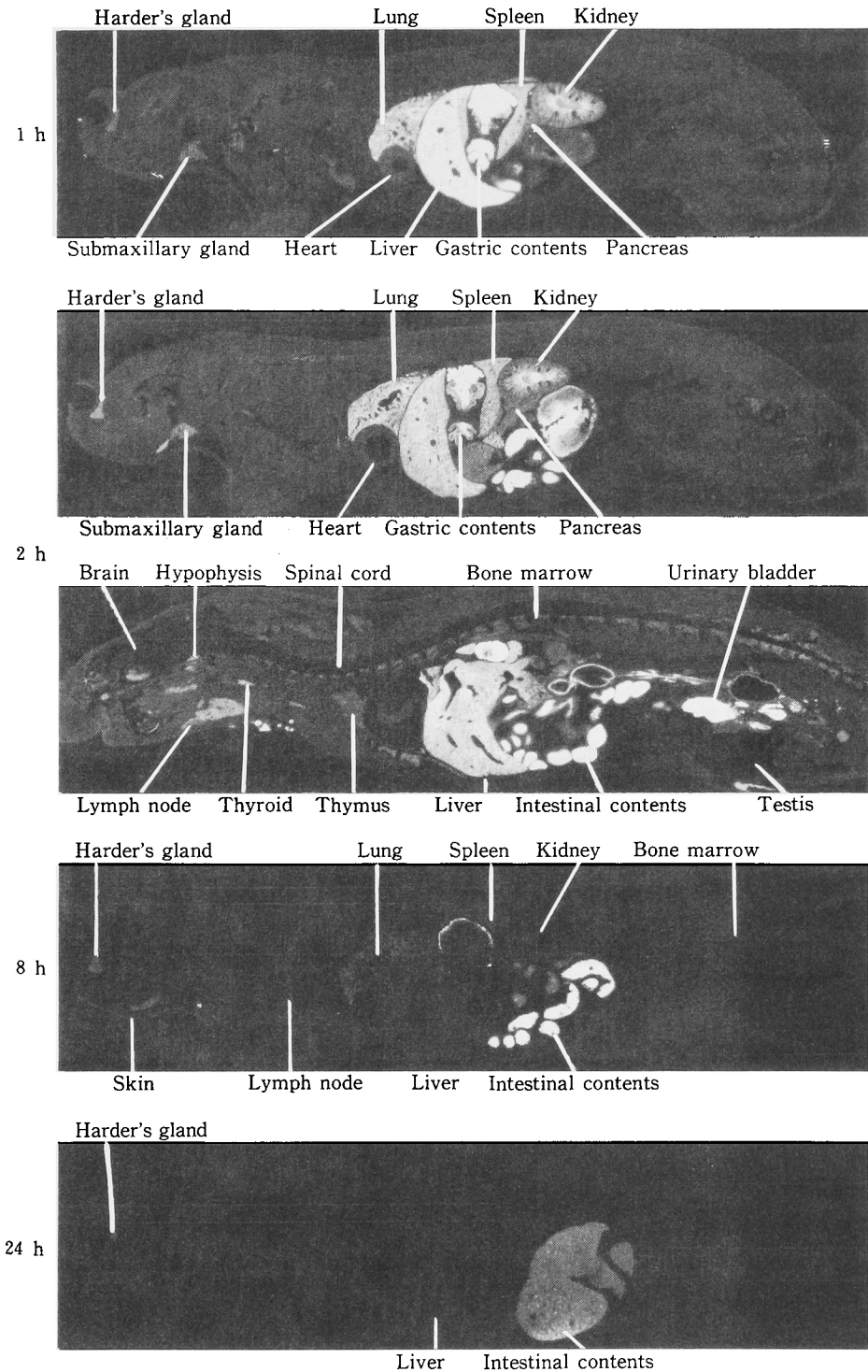


Fig. 5 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in female rats after oral administration of ^{14}C -TE-031 (20 mg/kg)

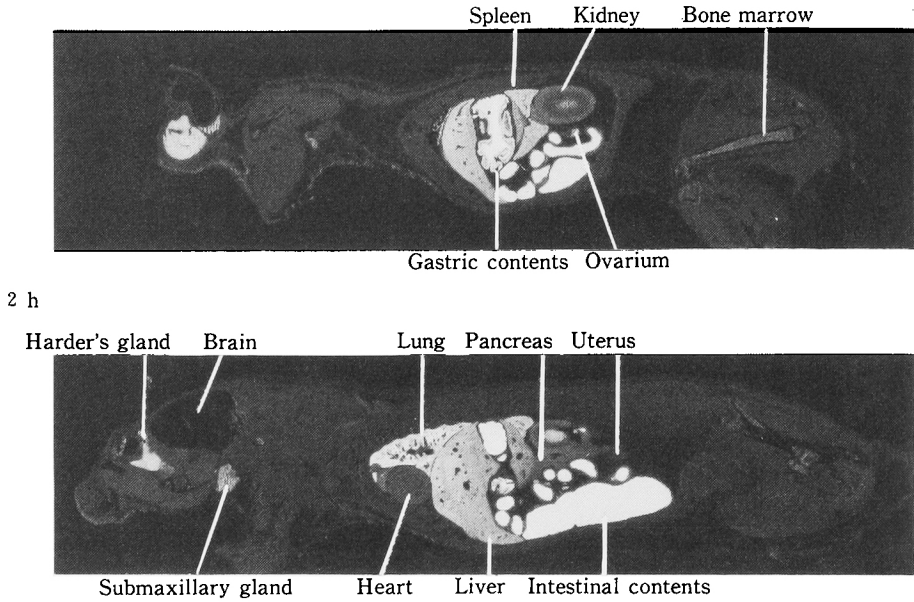
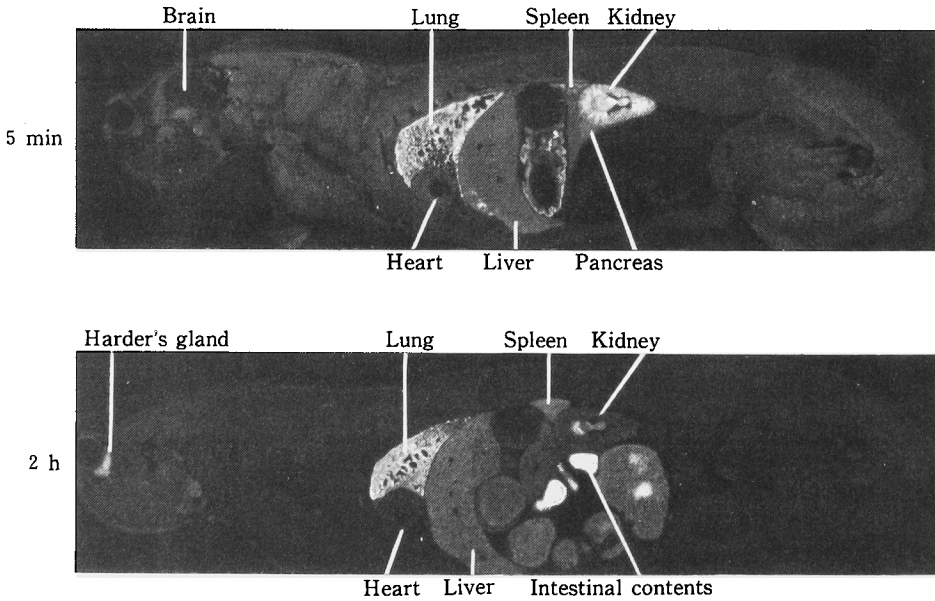


Fig. 6 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in male rats after intravenous administration of ^{14}C -TE-031 (5 mg/kg)



雄ラットの場合投与後24時間までに糞中へ投与量の53.99%，尿中へ23.48%，呼気中へ2.23%が排泄され、5日まではそれぞれ72.93%，25.01%，3.49%で合わせて101.43%が回収された。雌ラットの場合は5日までに糞中へ投与量の91.26%，尿中へ9.08%であり、雄ラットに比して糞中が多く尿中排泄が低かった。

マウスの場合は投与後5日までに糞中へ80.71%，尿中へ17.01%が排泄され、またラットと同様に呼気中へも7.18%が回収された。イヌにおいては他の2種に比べ糞中排泄(62.90%)が少なく尿中排泄(30.41%)が多かったが、尿糞合わせて93.31%であったことからラットやマウスと同様に呼気中にも若干の放射能が排泄されたものと推察された。

6. 胆汁中排泄および腸肝循環

ラットに¹⁴C-TE-031 5 mg/kg を経口投与後の放射能の胆汁中排泄率および腸肝循環を Fig. 8 に示す。

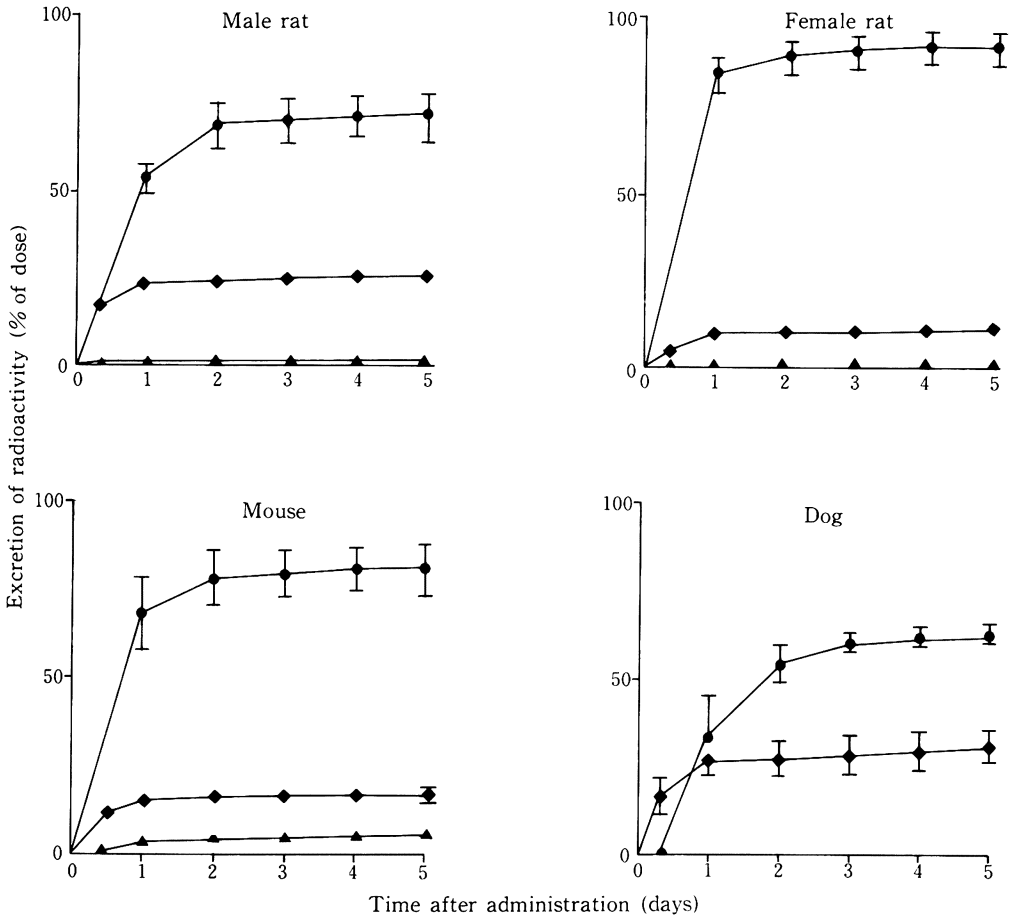
雄ラットでは投与後8時間までに投与放射能の35.10%，24時間では42.19%が排泄され、雌ラットの場合は8時間までに40.03%で雄に比べ有意差は認められなかったものの高い排泄率を示した。

また、投与後8時間までに採取した胆汁0.5 ml を別の胆管カニューレを施したラットの十二指腸内に投与した結果、投与放射能の19.14%が再度胆汁中に回収され、一部腸肝循環の形成が示された。

7. 組織中濃度および胆汁中排泄と投与量との相関

ラットに¹⁴C-TE-031を5，20および100 mg/kg の用量

Fig. 7 Cumulative urinary (◆), fecal (●) and pulmonary CO₂ (▲) excretion of radioactivity after oral administration of ¹⁴C-TE-031 (5 mg/kg)



Each point represents the mean \pm S.E. of four or three (dog) animals

で経口投与し、投与後8時間までの放射能の胆汁中排泄率を測定した。また、非標識 TE-031を同様に経口投与し、肺の濃度を bioassay により求め、投与量との相関を検討した。その結果、Table 6に示すように投与量が増加するに従って胆汁中排泄率は低下し、肺における AUC は用量比を大きく上回る値を示した。

8. 蛋白結合

ラット、イヌの血漿およびヒト血清に ^{14}C -TE-031 を 0.25, 1.0, 5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で添加し、超遠心分離法により蛋白結合率を求めた。

Table 7に示すように0.25~5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度範囲においてラット血漿は24~26%、ヒト血清は42~50%とほぼ一定の結合率を示した。一方、イヌ血漿の場合0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度では83.3%の結合率を示し、3種属間では最も高かったが、濃度が増すにつれて結合率は低下し、5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では39.4%であった。

ヒト血清の主成分である albumin, $\alpha\beta$ -globulin, γ -globulin の標品をそれぞれ生理的濃度に調製し、 ^{14}C -TE-031の結合率を同様に測定した。その結果、 ^{14}C -TE-031の添加濃度により、結合率は若干変動したものの、albumin が16.5~20.0%、 $\alpha\beta$ -globulin が11.5~13.9%、 γ -globulin が6.5~7.5%であった。また α_1 -acid gly-

coprotein (α_1 -AGP) に対する結合は10.0~10.8%であったことから、 $\alpha\beta$ -globulin への結合はその大部分が α_1 -AGP の関与によるものと考えられた。

この様に ^{14}C -TE-031のヒト血清に対する結合には血清中 albumin の寄与が最も大きかったが、これを単位蛋白当たりに換算すると α_1 -AGP に対する結合率は他の成分に比べ著明に高く、 ^{14}C -TE-031は α_1 -AGP に極めて高い結合性を示すことが示された。

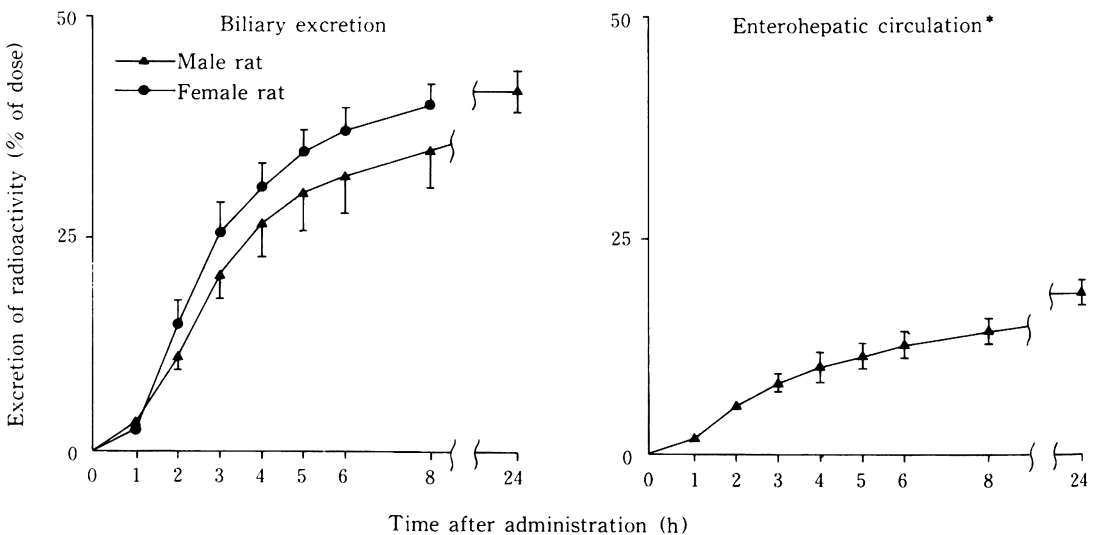
また、ラットに ^{14}C -TE-031 を 5 mg/kg 経口投与後2時間に採取した血漿について同様に蛋白結合率を測定した結果、27.9%で *in vitro* の結果と近似した値であった。

III. 考 察

先に著者ら³⁾は、N-methyl を ^{14}C で標識した TE-031 および Erythromycin (以下 EM と略) を用いてラットにおける体内動態を比較検討した。その結果、両薬物の場合とも24時間の血漿および各組織にかなりの放射能の残存が認められ、また投与後5日までの呼気中へ投与量の30~35%の放射能が回収された。したがって、標識した炭素は体内においてかなりの部分がN-脱メチル化反応により解離されるものと考えられた。

そこで今回は、ラクトン環の6-O-methyl を ^{14}C で標

Fig. 8 Cumulative biliary excretion of radioactivity after oral administration of ^{14}C -TE-031 (5 mg/kg) and enterohepatic circulation in rats



* : Bile was collected after intraduodenal injection of radioactive bile (0~8 h, 0.5 ml) obtained from other rats orally administered ^{14}C -TE-031 (5 mg/kg)

Each point represents the mean \pm S.E. of four animals

識した TE-031 を用いて、ラット、マウスおよびイヌにおける TE-031 の吸収、分布、排泄について詳細な検討を行った。

In situ 消化管吸収の実験において、 ^{14}C -TE-031 は胃からはほとんど吸収されず、十二指腸から回腸に至る小腸の広範な領域において速やかに吸収されることが示された。

^{14}C -TE-031 5 mg/kg を経口投与後の全血中放射能濃度はいずれの動物種においても投与後1~2時間で最高値に達したが、その濃度はラット、マウスに比べイヌは著明に高く、血中濃度曲線下面積(AUC)もイヌはマウスの12倍、ラットの約5倍であった。また、雌ラットの全

血中放射能濃度は雄ラットに比べ若干低い値で推移した。本薬物のラットにおける消化管吸収は極めて速やかなことから、これらの種差や性差は吸収以外の要因によるものと推察される。

ラットに ^{14}C -TE-031 5 mg/kg を経口投与後の組織中放射能の分布は、中枢神経系、精巣を除き多くの組織で血漿レベルより明らかに高く、投与後1時間の肝の濃度は血漿の49倍、肺は34倍であった。さらに、本薬物の組織親和性を調べるため ^{14}C -TE-031 を静脈内投与後の組織分布を検討した結果、先に報告した成績^{2,3)}と同様に投与後5分で肺に極めて高濃度の分布が認められた。他に腎、副腎、下垂体、甲状腺、ハーダー腺、顎下腺、

Table 6 Effect of dosage on lung uptake and biliary excretion in rats

Dose (mg/kg)	Biliary excretion ^{a)} (0 ~ 8h, % of dose)	Lung uptake ^{b)} (AUC _{0-8h} , $\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$) ^{c)}
5	35.1	14 (1)
20	19.6	170 (12)
100	8.0	2371 (169)

^{a)} : Excretion of radioactivity after oral administration of ^{14}C -TE-031

^{b)} : Uptake of biological activity after oral administration of TE-031

^{c)} : Calculated by trapezoidal analysis

Figures in parentheses are expressed as the ratio of AUC at a dose of 5mg/kg

Each value represents the mean of three animals

Table 7 *In vitro* protein binding of ^{14}C -TE-031

Protein	Protein binding (%)		
	0.25	1.0	5.0 ($\mu\text{g/ml}$)
Rat Plasma ^{a)}	23.9 ± 1.2	25.9 ± 0.8	25.1 ± 0.8
Dog Plasma	83.3 ± 1.3	77.5 ± 0.6	39.4 ± 3.3
Human Serum ^{b)}	49.9 ± 3.1	48.3 ± 3.2	41.8 ± 3.6
Albumin	20.0 ± 2.2 (1)	17.9 ± 1.9 (4)	16.5 ± 1.7 (19)
$\alpha\beta$ -Globulins	11.5 ± 0.4 (1)	13.9 ± 1.1 (6)	11.8 ± 1.0 (27)
α_1 -Acid glycoprotein	10.8 ± 1.5 (30)	10.2 ± 0.3 (113)	10.0 ± 1.0 (556)
γ -Globulin	6.9 ± 1.0 (2)	7.5 ± 0.9 (9)	6.5 ± 1.0 (38)
Saline	0	0	0

Albumin : Cohn fraction V, 43.2mg/ml

$\alpha\beta$ -Globulins : Cohn fraction IV, 21.6mg/ml

α_1 -Acid glycoprotein : Cohn fraction IV, 0.9mg/ml

γ -Globulin : Cohn fraction II, III, 8.6mg/ml

Ultracentrifugation method (200,000×g, 12h)

Figures in parentheses are expressed as the concentration of TE-031 binding to a unit protein (μg eq. TE-031/g protein)

Each value represents the mean ± S.E. of three, four (a) or five (b) animals

肝、脾をはじめ多くの組織で血液レベルを大きく上回る分布が全身オートラジオグラフィーにおいても確認され、これらの結果は本薬物が呼吸器あるいは全身感染症モデルに対して優れた効果を示す⁵⁾ことを裏付けるものと考えられた。

組織中放射能濃度は経口あるいは静脈内投与いずれの場合も血漿にはほぼ平行して減衰し先の N-methyl-¹⁴C 標識薬物を用いた実験でみられたように、投与後24時間において高濃度の放射能が残存することはなかった。しかし今回の[6-O-methyl-¹⁴C]TE-031の場合も、投与後120時間において微量ながら全身に広く放射能が検出され、また、ラットおよびマウスの排泄実験でも量的には少ないものの明らかに呼気中に放射能の排泄が認められた。したがって、6-O-methyl の標識炭素は N-methyl 標識に比べかなり安定であるが、一部 O-脱メチル化反応により解離することが示唆された。これらの結果から、投与後120時間において微量認められた放射能は ¹⁴C-TE-031 あるいはその代謝物によるものとは考え難く、よって本薬物は極めて高い組織移行性を示すにもかかわらず、特定臓器への蓄積性、残留性はないものと考えられた。

¹⁴C-TE-031投与後の放射能の排泄経路はいずれの動物においても糞中が主であり、尿中排泄は投与後5日までにマウスが17.01%、ラットが25.01%、イヌが30.41%であった。また雌ラットは雄に比べ尿中排泄が少なく、糞中が多かった。一方、胆汁中排泄は雄ラットが投与後24時間までに投与量の約42%に達し、また、本薬物の消化管吸収は極めて良好であることから、糞中に排泄されたものはその大部分が胆汁由来のものと推察された。さらに、雌ラットにおける胆汁中排泄は雄ラットに比べ多く、投与後8時間までに約40%であった。したがって、雌ラットの血中放射能濃度、組織中濃度および尿中排泄が雄ラットに比べて低かったのは、胆汁中排泄の性差がその一要因と考えられた。また、胆汁中に排泄されたものの一部は腸肝循環を形成することが示された。

以上のように本薬物は消化管から吸収されたのち肝で高率にトラップされ、胆汁を介して主に糞中へ排泄されるが、胆汁中に排泄されるものはその大部分が抗菌活性を持たない不活性代謝物であることがすでに明らかにされている³⁾。

真下ら⁶⁾は、16員環マクロライド系抗生物質である Josamycin は吸収されたのち肝で代謝不活性化され、胆汁中に排泄されるが、この濃度が一定以上になると初めて Josamycin が活性体のまま肝静脈血に出現し、心や肺に取り込まれることを報告している。

そこで、ラットに ¹⁴C-TE-031 を 5, 20, 100 mg/kg で経口投与後8時間までの胆汁中排泄率および非標識

TE-031を同様に投与したのち、bioassayにより求めた肺のAUCを指標とした組織濃度との相関を検討した。その結果、用量を増加するにしたがって胆汁中排泄率は低下し、100 mg/kgでは投与量の8%となった。このとき肺のAUCは2371 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{g}$ で5 mg/kg投与時の169倍に達した。この結果から、TE-031は低用量で投与すると、その多くは肝で高率にトラップされ、代謝・不活性化を受けたのち胆汁中へ排泄される。すなわち、肝での初回通過効果を強く受けるため、体循環へ到達する薬物量は比較的低い。しかし、高用量になると肝初回通過効果が飽和し、血中の活性薬物濃度は大幅に上昇して肺をはじめとする多くの組織へ高濃度に分布するものと考えられた。著者らは先に、ラットおよびマウスにTE-031を10または100 mg/kgで経口投与後の血漿あるいは各臓器の濃度が用量比を上回る上昇を示すことを見出したが、これも前述のような肝初回通過効果の飽和現象から説明されよう。

薬物の血漿蛋白との結合はその体内動態に大きな影響を及ぼし、また、抗生物質は一般に非結合型のみがその効果を発揮しうる^{7,8)}ため、血漿蛋白との結合性を検討することは重要な意義を有する。¹⁴C-TE-031の蛋白結合を調べるため、セルロースチューブによる平衡透析法、Centriflo membrane cone(CF 25)あるいは Micropartition system(MPS-1)を用いた限外濾過去により検討したが、特に低濃度において膜への高率な吸着が認められたため超遠心分離法を用いて測定を行った。

¹⁴C-TE-031の *in vitro*での血漿蛋白結合率を検討するため、薬物濃度を0.25~5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲で測定した結果、ラット血漿では24~26%でほぼ一定であったのに対し、イヌの場合0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で約83%とラットに比べ高い結合率であり、濃度の増加につれて低下したが、5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ においても約39%であった。この様なラットとイヌにおける血漿蛋白結合率の差が血中濃度にもみられた種差の一要因と思われる。

ヒト血清について同様に結合率を測定した結果、薬物濃度の増加に伴って若干低下したものの42~50%の結合率であった。血清蛋白結合についてさらに詳細な検討を行うため、ヒト血清の主要成分について個々に生理的濃度の溶液を調製し、同様に結合率を測定した結果、¹⁴C-TE-031の結合に最も関与する成分は albumin であった。しかし単位蛋白当たりの結合率を算出すると α_1 -acid glycoprotein (α_1 -AGP)が著明に高く、TE-031は同系薬物である EM⁹⁾や他の塩基性薬物¹⁰⁾と同様に α_1 -AGP に高い結合性を有することが示された。

なお、ラットにおける *in vivo*での放射能の血漿蛋白結合率は最高濃度において27.9%で *in vitro*の値と近似

しており、代謝物の結合率も TE-031 とほぼ同等であると推測される。また、これらの結合は、溶液の溶媒抽出により放射能がほぼ完全に抽出されることから、可逆的な結合であると考えられた。

文 献

- 1) MORIMOTO, S. ; Y. TAKAHASHI, Y. WATANABE & S. OMURA : Chemical Modification of Erythromycins I. Synthesis and Antibacterial Activity of 6-O-methyl-erythromycins A. J. Antibiot. 37 : 187 ~ 189, 1984
- 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 ステアレートの比較。Chemotherapy 投稿中
- 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 投稿中
- 4) 海野勝男, 須藤一郎 : 抗生物質・化学療法剤の尿中排泄。化学療法の領域 2 (11) : 77~81, 1986
- 5) MITSUHASHI, S ; T. ONO, T. NAGATE, K. SUGITA & S. OMURA : A new macrolide antibiotic, TE-031, *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. Abstracts of papers of 26th Intersci. conf. on Antimicrob. Agents Chemother. No. 412, New Orleans, La., 1986
- 6) 真下啓明, 加藤康道, 斎藤玲, 中山一郎, 小島愛司 : Josamycin の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 17(4) : 604~609, 1969
- 7) ANTON, A. H. : The relation between the binding of sulfonamides to albumin and their antibacterial efficacy. J. Pharmacol. Exp. Ther. 129 : 282~290, 1960
- 8) JOOS, R. W. & W. H. HALL : Determination of binding constants of serum albumin for penicillin. J. Pharmacol. Exp. Ther. 166 : 113~118, 1969
- 9) ZINNEMAN, H. H. ; W. H. HALL, L. HONG & U. S. SEAL : Binding of erythromycin, novobiocin, chloramphenicol, chlortetracycline and nitrofurantoin by serum proteins. Antimicrob. Agents Chemother. 1961 : 637~643, 1962
- 10) PIAFSKY, K. M. : Disease-induced changes in the plasma binding of basic drugs. Clin. Pharmacokinetics 5 : 246~262, 1980

METABOLIC FATE OF TE-031(A-56268)(III)
Absorption, distribution and excretion of ^{14}C -TE-031 in rats, mice and dogs

TOSHIO SUWA, HIDEO YOSHIDA, YOSHIRO KOHNO, SACHIYO YOSHITOMI and KATSUJI OHTA
Research Center, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd., Saitama

Absorption, distribution and excretion of (6-O-methyl- ^{14}C) TE-031 were studied in rats, mice and dogs. Results obtained were as follows.

^{14}C -TE-031 was rapidly absorbed from the small intestine, mainly jejunum to ileum, but was scarcely absorbed from the stomach. Blood levels of radioactivity after oral administration of ^{14}C -TE-031 (5 mg/kg), attained a peak at 1~2 h in all species, and was higher in dogs than in rats and mice.

The levels decreased to the detectable limit at 24 h. One hour after oral administration of ^{14}C -TE-031 to rats, the highest radioactivity was observed in liver, namely, about 50 times that in plasma, followed by lung, small intestine and spleen, in that order.

Radioactivity in other tissues was also rather higher than in plasma, except for brain and testis. When administered intravenously, remarkable uptake of radioactivity was observed in the lung, suggesting a high affinity of TE-031 to lung tissues. After oral administration, radioactivity was excreted mainly into feces, most of which seemed to be of biliary origin. Enterohepatic circulation was demonstrated in rats. In addition, a small amount of $^{14}\text{CO}_2$ was recovered in expired air. When ^{14}C -TE-031 was administered orally to rats at doses of 5, 20 and 100 mg/kg, biliary excretion decreased with the increase in dose, and antimicrobial activity in lung increased markedly over the ratio of the dose range. These phenomena were considered to be due to saturation of the first-pass effect in the liver.

The extent of protein binding of ^{14}C -TE-031 was different in each species. In human serum, 42~50% of the radioactivity was bound within a concentration range of 0.25~5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Albumin was shown to be the major protein fraction that bound ^{14}C -TE-031, but α_1 -acid glycoprotein had the highest binding affinity. Protein binding of radioactivity after oral administration in rats was 27.9%.