

TE-031の体内動態(第5報)
 ラットにおける¹⁴C-TE-031の胎盤通過性,
 乳汁中移行および反復投与時の体内動態

諏訪俊男・吉田英生・吉富幸代・太田勝次・河野喜郎
 大正製薬株式会社総合研究所

[6-O-methyl-¹⁴C]TE-031のラットにおける胎盤通過性, 乳汁中移行および反復投与時の体内動態を検討し, 以下の結果を得た。

妊娠中期(12日目)および後期(19日目)に¹⁴C-TE-031 5 mg/kgを経口投与した結果, 正常雌ラットと同様に良好な組織移行性が認められ, 子宮, 卵巣, 胎盤にも筋肉と同レベルの放射能の分布がみられたが, 羊水中濃度は血漿の約1/10と低濃度であった。妊娠中期の全胎仔中濃度は0.05 μg eq./gで母獣血漿の約1/4であり, 投与量に対する分布率は0.0003%以下であった。妊娠後期の胎仔中濃度も中期と同様であったことから, TE-031およびその代謝物の胎仔への移行は血液—胎盤関門により強く阻止されていると考えられた。

乳汁中の放射能濃度は投与後1時間で0.27 μg eq./mlで血液中濃度の約2.5倍を示し, その後血液にはほぼ平行して減衰した。

¹⁴C-TE-031 5 mg/kgを1日1回14日間反復投与したときの血液中放射能濃度推移は投与期間を通して有意な差は認められなかった。

最終投与後の組織中には, 中枢神経系を除き肺, 肝をはじめ多くの組織で血漿中濃度を大幅に上回る分布が認められ, これらは単回投与時の分布とほぼ同レベルであり, 反復投与による特定臓器への蓄積性は認められなかった。

¹⁴C-TE-031反復投与により若干尿中排泄の減少, 糞中排泄の増加傾向が認められ, 7日目以降は一定になり最終投与後5日までに尿中へ総投与量の18.78%, 糞中へ75.13%が回収された。

最終投与後24時間の尿中代謝物は未変化体, N-脱メチル体(M-1), 脱クラジノース体(M-4)が尿中総排泄量のそれぞれ20.7~28.6%を占め, 糞中ではM-1が主代謝物であった。これらの代謝物組成は初回投与後24時間の尿糞中代謝物とほぼ近似していた。以上の結果, TE-031 5 mg/kgを反復投与することにより, 体内動態に著しい変動はないものと判断された。

先に著者らは¹⁴C, 新規マクロライド系抗生物質 TE-031のマウス, ラットおよびイヌにおける体内動態に関する研究において, 本薬物は経口投与後消化管から速やかに吸収されたのち, 肺をはじめとする多くの組織に極めて良好に移行すること, また, 代謝を受けたのち主に胆汁を介して糞中へ排泄されるが, 従来の同系薬物に比べ尿中へ活性体として高率に排泄されることを明らかにした。

本研究では, ラットに[6-O-methyl-¹⁴C]TE-031を経口投与後の胎盤通過性, 乳汁中移行, 並びに14日間反復投与時の体内動態について検討した。

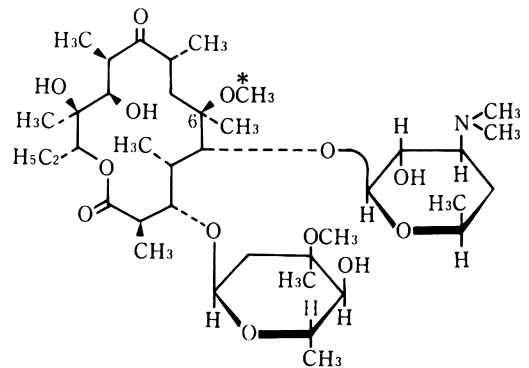
I. 実験材料および方法

1. 標識化合物

[6-O-methyl-¹⁴C]TE-031(Fig. 1)は前報に準じ, 根本特殊化学株式会社において合成されたものを使用した。

比放射能は73.6 μCi/mg, 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による

Fig. 1 Chemical structure of ¹⁴C-TE-031



*: Labelled position

分析の結果、いずれも97%以上であった。

2. 実験動物および投与方法

11週齢で交配させた Wistar 系雌ラットを妊娠9日目で購入し、妊娠中期(12日目)、妊娠後期(19日目)および分娩後14日目の動物を実験に供した。

反復投与実験は7週齢の Wistar 系雄ラットを購入後1週間予備飼育して実験に供した。動物はいずれも静岡県実験動物農業協同組合より購入した。

薬物投与は¹⁴C-TE-031を適宜非標識薬物で希釈し、5%アラビアゴム懸濁液として5 mg/kgの用量で経口投与した。なお、妊娠ラットの全身オートラジオグラフィの場合は20 mg/kgで投与を行った。反復投与実験は¹⁴C-TE-031 5 mg/kgを1日1回14日間経口投与した。なお、反復投与以外の実験は動物を薬物投与前16時間絶食させ、投与4時間後から給餌を行った。

3. 乳汁中への移行

分娩後14日目の授乳中ラットに¹⁴C-TE-031を経口投与後所定時間に乳汁20 μ lずつを採取し、同時に尾静脈より20 μ lを採血し放射能を測定した。なお、乳汁採取1時間前に oxytocin(持田製薬)を0.5 I.U./kgで腹腔内投与し、乳汁の分泌を促した。

4. 胎盤通過および反復投与時の体内動態

妊娠ラットの母獣および胎仔における組織中放射能の分布並びに反復投与時の吸収、分布、代謝、排泄はすべて前報^{3,4)}に準じて行った。

5. 放射能の測定

血液、組織、糞および乳汁は Soluene-350 (Packard社)0.5~1.0 mlを加え可溶化後、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を加えて脱色し、1N塩酸で中和した後、シンチレーター(Insta-Gel, Packard社)10 mlを加えて液体シンチレーションカウンター(460 CD, Packard社)で放射能を測定した。血漿および尿は直接シンチレーターを加え、同様に放射能を測定した。

II. 実験結果

1. 胎盤通過性

1) 組織中濃度

妊娠中期(12日目)および後期(19日目)のラットに¹⁴C-TE-031 5 mg/kgを経口投与後の母獣および胎仔の組織放射能濃度を Table 1に示す。

妊娠12日目:投与後2時間の母獣の組織中放射能濃度は脳を除いていずれも血漿中濃度を大きく上回り肝が8.26 μ g eq./gで最も高く、次いで肺、脾、腎、膀に2.80~1.41 μ g eq./gの比較的高い分布が認められた。子宮、卵巣、胎盤にも筋肉レベルの分布が認められたが、羊水中

中濃度は低く、血漿の約1/10の濃度であった。全胎仔中濃度は0.05 μ g eq./gで母獣血漿の約1/4であり、投与量に対する胎仔1匹当たりの分布量は0.0003%以下にすぎなかった。その後放射能は経時的に減衰したが、投与後24時間においても母獣の肝、胎盤をはじめ、胎仔にも微量の放射能が検出された。

妊娠19日目:母獣への分布は妊娠12日目とほぼ同様なパターンであり、肝が最も高く、脳および羊水中放射能濃度は極めて低かった。胎仔の主要組織中濃度を測定した結果、母獣と同様に肝および肺が高く、脳、血液の濃度は低かった。しかし、胎仔肝の濃度は母獣の血液と同レベルで母獣肝の1/57にすぎなかった。投与後2時間の全胎仔中濃度は12日目と同レベルであり、経時的に減衰し24時間では検出限界付近にまで低下した。

2) 全身オートラジオグラフィ

妊娠12日および19日目のラットに¹⁴C-TE-031 20 mg/kgを経口投与後の全身オートラジオグラムを Fig. 2に示す。

妊娠12日目の投与後2時間においては、母獣の消化管に最も高い放射活性が認められ、次いで肝、肺、脾、腎に血液を上回る活性が認められた。また、子宮、卵巣、胎盤にも明らかに放射活性の分布がみられ、特に胎膜に明瞭な分布が認められたが、羊水および胎仔への移行はほとんど検出されなかった。投与後8および24時間においても胎仔への放射活性の分布は認められなかった。妊娠19日目においても胎膜に比較的高い放射活性が認められたが、羊水および胎仔への移行はほとんどみられなかった。

2. 乳汁中移行

分娩後14日目の哺育中のラットに¹⁴C-TE-031を経口投与したのちの乳汁中放射能濃度は、Table 2に示すように投与後1時間で0.27 μ g eq./mlを示し、同時に測定した血液中放射能濃度の約2.5倍であった。その後は血液中濃度の2~3倍の濃度で減衰し、24時間では検出限界(back ground \times 2: 40 dpm)以下であった。

3. 反復投与時の体内動態

ラットに¹⁴C-TE-031 5 mg/kgを1日1回14日間反復経口投与し、血液中濃度、組織分布、尿糞中排泄率および尿糞中代謝物組成を検討した。

1) 血液中放射能濃度

Fig. 3に示すように各回投与後2時間の血液中濃度は全投与期間を通して0.18~0.24 μ g eq./mlの範囲にあり、初回投与後2時間との間に有意な差は認められず、また、投与後24時間の値はいずれも検出限界付近にまで低下した。最終投与後の血中濃度曲線下面積(AUC)は2.5 μ g·h/mlであり、初回投与時(2.2 μ g·h/ml)とに有意差

は認められなかった。

2) 組織内濃度

14日間反復経口投与後の組織中放射能濃度を Table 3 に示す。投与後2時間の各組織中濃度は脳を除きいずれも血漿中濃度より高く、肺および肝が血漿のそれぞれ44倍および36倍で著明に高い濃度を示した。次いでハーダー腺、脾、腎、消化管、副腎、顎下腺、骨髄、下垂体、甲状腺に血漿の10~20倍の分布が認められた。その後いずれの組織においても放射能は減少し24時間では肝およびハーダー腺を除き1 $\mu\text{g eq./g}$ 以下であった。しかし、120時間後においても微量ながら全身に広く放射能が検出された。

最終投与後2, 8および24時間に作製した全身オートラジオグラムを Fig. 4 に示す。投与後2時間においては、脳、脊髄を除くほぼ全身に血液レベルより高い放射活性の分布が認められた。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、ハーダー腺および腎に高い活性が認められたが、その他、

顎下腺、骨髄、下垂体および甲状腺においても比較的高い活性が観察された。投与後8時間においては、消化管内容を除き放射活性は減衰したが、肝、ハーダー腺、腎および肺に活性の分布が認められた。投与後24時間では腸内容を除き、肝およびハーダー腺にわずかな放射活性の残存が認められたが、120時間後に至ると、体内の放射活性はほとんど検出されなかった。

3) 尿糞中排泄

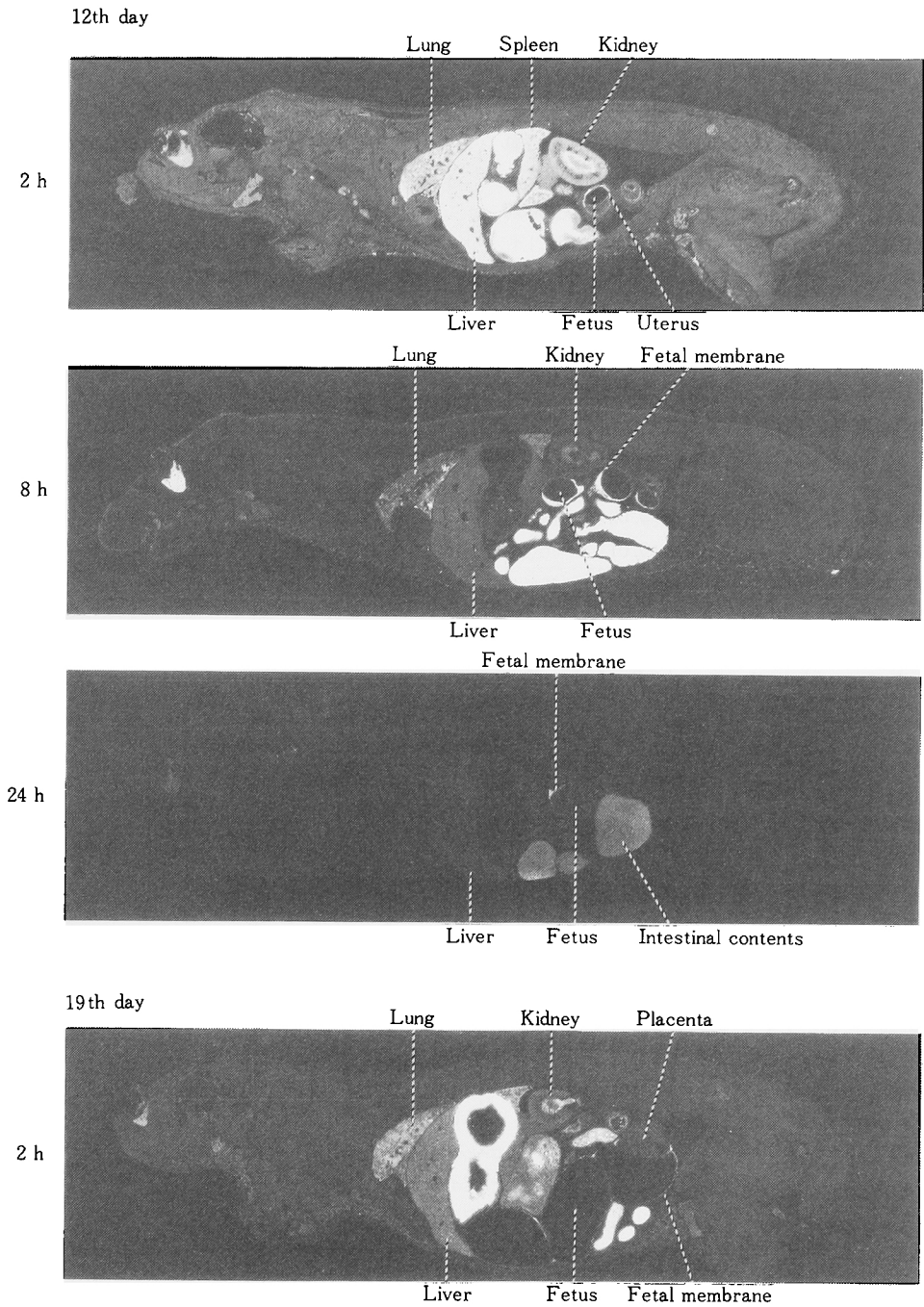
ラットに ^{14}C -TE-031 を反復経口投与時の尿糞中への放射能の排泄を Fig. 5 に示す。初回投与後24時間までに尿中へ投与量の25.52%、糞中へ57.88%が排泄された。しかし2日目から尿中排泄率は徐々に低下し、7日目以降は約19%のほぼ一定した排泄率を示した。一方、糞中排泄は2日目が69.40%でその後も若干増加し、7日目以降は約74%で一定の排泄率であった。最終投与後5日目までの総投与量に対する排泄率は尿中が18.78%、糞中が75.13%であり、先に報告した単回投与後5日目までの排泄率³⁾に比べると、尿中が少なく糞中が多かった。

Table 1 Tissue levels of radioactivity in 12th and 19th day gestating rats after oral administration of ^{14}C -TE-031 (5mg/kg)

| Tissue | Radioactivity ($\mu\text{g eq. / g or ml}$) | | | | | |
|----------------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|
| | 12th day | | | 19th day | | |
| | 2 | 8 | 24 (h) | 2 | 8 | 24 (h) |
| Blood | 0.19±0.02 | 0.05±0.00 | 0.02±0.01 | 0.13±0.03 | 0.11±0.01 | 0.02±0.01 |
| Plasma | 0.19±0.02 | 0.06±0.00 | 0.02±0.00 | 0.15±0.03 | 0.13±0.01 | 0.02±0.00 |
| Lung | 2.80±0.21 | 1.01±0.08 | 0.09±0.04 | 3.32±0.23 | 1.04±0.11 | 0.07±0.01 |
| Liver | 8.26±1.01 | 1.81±0.18 | 0.62±0.08 | 7.42±1.03 | 2.40±0.20 | 0.57±0.06 |
| Kidney | 1.48±0.14 | 0.29±0.02 | 0.08±0.01 | 1.49±0.08 | 0.59±0.04 | 0.12±0.02 |
| Heart | 0.71±0.10 | 0.11±0.01 | 0.02±0.00 | 0.93±0.10 | 0.21±0.01 | 0.02±0.00 |
| Spleen | 2.06±0.40 | 0.53±0.03 | 0.08±0.01 | 2.48±0.23 | 1.05±0.12 | 0.08±0.01 |
| Brain | 0.03±0.01 | 0.02±0.00 | 0.01±0.00 | 0.05±0.01 | 0.03±0.00 | 0.00±0.00 |
| Pancreas | 1.41±0.11 | 0.19±0.02 | 0.03±0.00 | 1.71±0.18 | 0.50±0.04 | 0.03±0.00 |
| Uterus | 0.72±0.05 | 0.28±0.01 | 0.07±0.02 | 0.67±0.13 | 0.73±0.12 | 0.13±0.04 |
| Ovarium | 0.52±0.05 | 0.16±0.02 | 0.04±0.01 | 0.45±0.03 | 0.21±0.02 | 0.04±0.01 |
| Placenta | 0.72±0.10 | 0.73±0.19 | 0.22±0.03 | 0.73±0.05 | 0.56±0.10 | 0.20±0.02 |
| Amniotic fluid | 0.02±0.01 | 0.01±0.00 | 0.01±0.00 | 0.03±0.02 | 0.04±0.01 | 0.03±0.01 ^{a)} |
| Amnion | — | — | — | 0.72±0.11 | 1.42±0.06 | 0.17±0.06 |
| Fetus | 0.05±0.01 | 0.04±0.01 | 0.03±0.01 | 0.06±0.01 | 0.04±0.01 | 0.02±0.01 |
| Fetal blood | — | — | — | 0.04±0.01 | 0.05±0.01 | 0.02±0.01 |
| Fetal lung | — | — | — | 0.11±0.02 | 0.06±0.00 | 0.04±0.01 |
| Fetal liver | — | — | — | 0.13±0.02 | 0.11±0.00 | 0.09±0.02 |
| Fetal brain | — | — | — | 0.02±0.00 | 0.03±0.00 | 0.03±0.01 |

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

Fig. 2 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in gestating rats after oral administration of ¹⁴C-TE-031 (20mg/kg)



4) 尿糞中代謝物

^{14}C -TE-031をラットに反復投与時の尿および糞中代謝物組成を Table 4に示す。

初回投与後24時間の尿中においては未変化体, N-demethyl TE-031 (M-1), decladinosyl TE-031 (M-4) がそれぞれ尿中総排泄量の20.7~28.6%を占め, 他に N,N-didemethyl TE-031 (M-2), TE-031 N-oxide (M-3) および(14R)-14-hydroxy TE-031 (M-5)が少量検出された。この代謝物組成を先の絶食単回投与時¹⁾と比較すると M-4の生成が多かった。最終投与後24時間の代謝物組成は初回投与時とはほぼ同様であった。

糞中は初回および最終投与時とも M-1が主代謝物であり, その他の代謝物の量も反復投与による変動はほとんど認められなかった。

Ⅲ. 考 察

TE-031の体内動態に関するこれまでの研究¹⁻³⁾から, 本薬物は肺をはじめ多くの組織に極めて良好な移行性を示すことが明らかとなった。したがって TE-031を反復投与した際の体内蓄積性や代謝の変動, あるいは妊娠時における胎盤通過性, 乳汁中への移行を把握することは本薬物の安全性の面から極めて重要と考えられる。

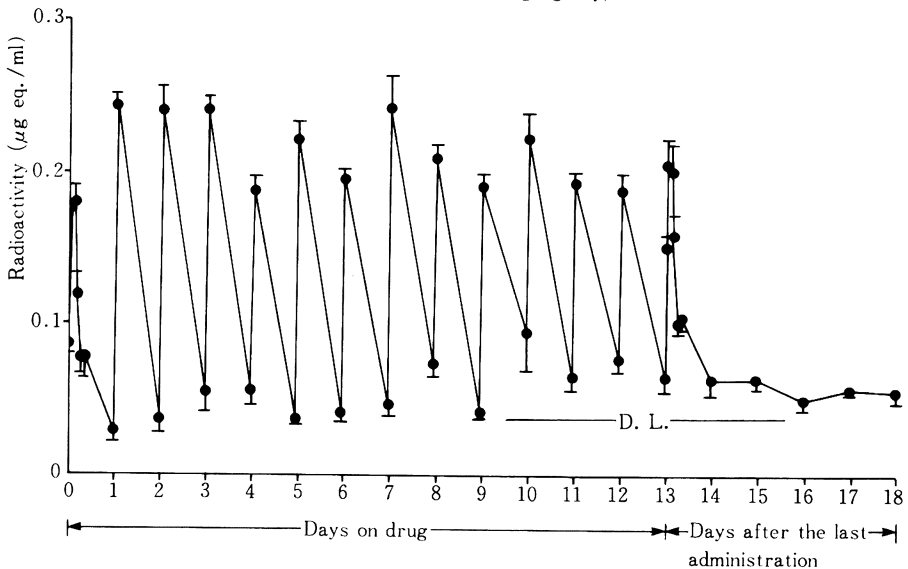
Table 2 Radioactivity in the milk and maternal blood of nursing rats after oral administration of ^{14}C -TE-031 (5mg/kg)

| Time (h) | Radioactivity ($\mu\text{g eq. / ml}$) | | Milk/Blood |
|----------|--|-----------------|------------|
| | Blood | Milk | |
| 1 | 0.11 \pm 0.02 | 0.27 \pm 0.05 | 2.45 |
| 2 | 0.07 \pm 0.00 | 0.21 \pm 0.05 | 3.00 |
| 3 | 0.08 \pm 0.02 | 0.16 \pm 0.02 | 2.00 |
| 4 | 0.08 \pm 0.01 | 0.19 \pm 0.05 | 2.38 |
| 6 | N.D. | 0.16 \pm 0.03 | — |
| 24 | N.D. | N.D. | — |

N.D. : Not detected

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

Fig. 3 Blood levels of radioactivity during and after repeated oral administration of ^{14}C -TE-031 (5mg/kg/day) to rats



D. L. : Detectable limit (background \times 2 ; 40dpm)

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

妊娠中期, すなわち器官形成期および妊娠後期のラットに ^{14}C -TE-031 を経口投与した時の母獣の組織中放射能分布は, 肝や肺をはじめ多くの組織で血漿中濃度を大きく上回る濃度が認められ, 前報⁹⁾の正常雌ラットにおける分布と一致したパターンであった。妊娠中, 後期いずれの場合も胎盤あるいは胎膜へ明らかな放射能の分布が認められたが, 羊水中への移行は極めて低く, また全胎仔中濃度は母獣血漿の約1/4の濃度であった。一般に血液—胎盤関門による生体異物の阻止能力は妊娠の時期により変動し, 妊娠後期(19日目)では阻止能力の低下することが知られている⁵⁾。しかし, ^{14}C -TE-031 投与後の胎仔1匹当たりの分布量は妊娠前期が投与量の0.0003%以下であり, 19日目の全胎仔中濃度にも変化がみられな

かったことから, 本薬物および代謝物の胎仔への移行は妊娠期間を通して血液—胎盤関門により強く阻止されていると考えられた。

薬物の乳汁中への移行はその pka, 脂溶性, 蛋白結合率などにより影響されることが知られている⁶⁾。 ^{14}C -TE-031 投与後の乳汁中放射能濃度は同時に測定した血液中濃度の2~3倍の濃度を示した。TE-031の同系薬剤であるエリスロマイシンの場合, ウシおよびヒツジに点滴静注し血中濃度が一定になったときのM/P値, すなわち乳汁および血漿中濃度比は4~6であり⁷⁾, またヒトに経口投与したのちの乳汁中濃度は4時間で最高値となるが, この時のM/P値は0.9であると報告されている⁸⁾。薬物の乳汁中への移行は, 一般に非イオン性の受

Table 3 Tissue levels of radioactivity in rats after repeated oral administration of ^{14}C -TE-031 (5mg/kg/day for 14 days)

| Tissue | Radioactivity ($\mu\text{g eq./ g or ml}$) | | | |
|-----------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 2 | 8 | 24 | 120 (h) |
| Blood | 0.36 \pm 0.06 | 0.11 \pm 0.01 | 0.07 \pm 0.02 | 0.03 \pm 0.01 |
| Plasma | 0.32 \pm 0.04 | 0.10 \pm 0.01 | 0.05 \pm 0.01 | 0.01 \pm 0.00 |
| Lung | 13.94 \pm 1.12 | 2.61 \pm 0.21 | 0.27 \pm 0.07 | 0.08 \pm 0.01 |
| Liver | 11.66 \pm 2.08 | 3.61 \pm 0.34 | 1.99 \pm 0.60 | 0.82 \pm 0.04 |
| Kidney | 4.67 \pm 0.70 | 0.91 \pm 0.08 | 0.47 \pm 0.09 | 0.32 \pm 0.02 |
| Heart | 1.60 \pm 0.19 | 0.28 \pm 0.04 | 0.13 \pm 0.02 | 0.08 \pm 0.01 |
| Spleen | 5.98 \pm 0.48 | 1.14 \pm 0.07 | 0.23 \pm 0.05 | 0.09 \pm 0.02 |
| Brain | 0.11 \pm 0.03 | 0.06 \pm 0.01 | 0.04 \pm 0.01 | 0.02 \pm 0.00 |
| Pancreas | 2.66 \pm 0.25 | 0.56 \pm 0.04 | 0.16 \pm 0.04 | 0.06 \pm 0.01 |
| Adrenal | 4.24 \pm 0.44 | 0.67 \pm 0.06 | 0.21 \pm 0.03 | 0.10 \pm 0.01 |
| Thymus | 2.34 \pm 0.15 | 0.60 \pm 0.07 | 0.20 \pm 0.03 | 0.06 \pm 0.01 |
| Thyroid | 3.14 \pm 0.35 | 0.77 \pm 0.09 | 0.20 \pm 0.06 | 0.07 \pm 0.01 |
| Submaxillary g. | 4.13 \pm 0.49 | 0.87 \pm 0.12 | 0.16 \pm 0.03 | 0.07 \pm 0.01 |
| Hypophysis | 3.78 \pm 0.61 | 0.96 \pm 0.09 | 0.24 \pm 0.06 | 0.05 \pm 0.01 |
| Eye ball | 0.45 \pm 0.03 | 0.12 \pm 0.00 | 0.05 \pm 0.01 | 0.02 \pm 0.00 |
| Harder's g. | 6.36 \pm 0.13 | 5.00 \pm 0.35 | 1.54 \pm 0.25 | 0.09 \pm 0.01 |
| Bone marrow | 3.97 \pm 0.41 | 0.86 \pm 0.14 | 0.40 \pm 0.13 | 0.05 \pm 0.01 |
| Skin | 0.98 \pm 0.09 | 0.23 \pm 0.03 | 0.15 \pm 0.03 | 0.05 \pm 0.01 |
| Fat | 0.52 \pm 0.03 | 0.13 \pm 0.02 | 0.06 \pm 0.01 | 0.04 \pm 0.01 |
| Muscle | 0.90 \pm 0.08 | 0.33 \pm 0.09 | 0.09 \pm 0.02 | 0.06 \pm 0.00 |
| Testis | 0.56 \pm 0.04 | 0.53 \pm 0.03 | 0.31 \pm 0.06 | 0.07 \pm 0.00 |
| Epididymis | 0.92 \pm 0.09 | 0.65 \pm 0.09 | 0.23 \pm 0.08 | 0.05 \pm 0.01 |
| Prostate | 2.01 \pm 0.65 | 1.18 \pm 0.48 | 0.16 \pm 0.04 | 0.04 \pm 0.01 |
| Stomach | 4.39 \pm 0.67 | 0.80 \pm 0.09 | 0.21 \pm 0.08 | 0.06 \pm 0.01 |
| Intestine | 2.79 \pm 0.66 | 0.78 \pm 0.18 | 0.26 \pm 0.14 | 0.06 \pm 0.01 |

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

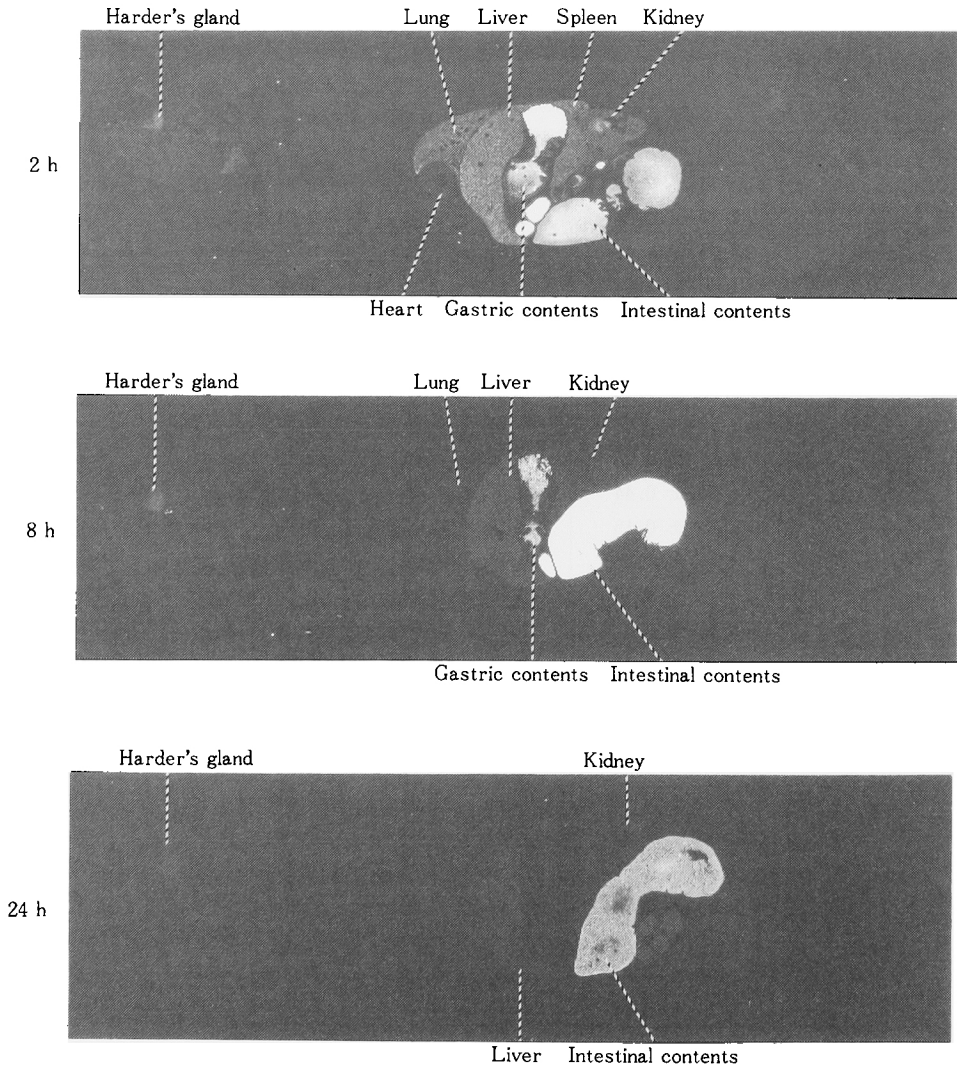
動的拡散の様式をとるとされており⁹⁾、乳汁のpHは血液のそれより若干酸性側に片寄っているため、エリスロマイシンのような弱塩基性薬物は血液中濃度がそれ以上で乳汁中へ移行するものと考えられている。TE-031のpkaは8.48であり、脂溶性も高くまた血漿蛋白結合率が比較的低いことから、エリスロマイシンと同様に乳汁中への移行が認められたものと推察される。しかし、乳汁中の放射能は血液中濃度とほぼ平行して推移し、投与後24時間においては検出限界以下まで減衰したことから、乳汁中への残留性は少ないものと考えられた。

以上、¹⁴C-TE-031の胎盤通過性および乳汁中への移行に関する試験成績は、本薬物のラットにおける器官形成期投与試験あるいは周産期、授乳期投与試験において特記すべき毒性所見が認められていない⁹⁾ことを支持するものとする。

¹⁴C-TE-031 5 mg/kgをラットに1日1回14日間反復経口投与し、蓄積性あるいは代謝的変動について検討した。

各回投与後の血液中放射能濃度および初回投与と最終投与後の血中濃度曲線下面積(AUC)には、有意な差は

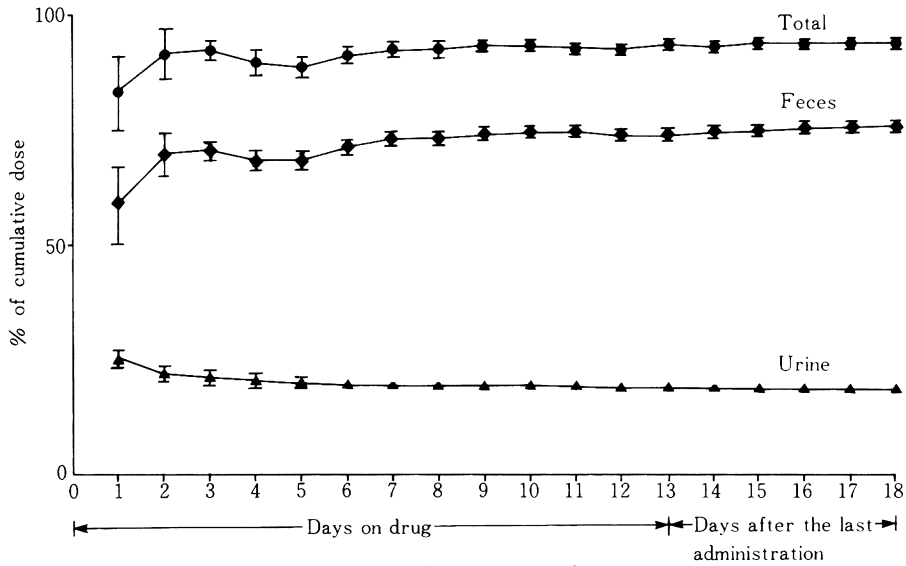
Fig. 4 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in male rats after repeated oral administration of ¹⁴C-TE-031 (5mg/kg/day for 14 days)



認められなかった。また最終投与後2時間の組織中放射能濃度は肺、肝をはじめ多くの組織で血漿中濃度を大きく上回る値が認められたが、これらを先に報告した単回投与時の濃度³⁾と比べた場合、いずれの組織においても大きな差異はなくその後の消失も単回投与時と同様に比較的速やかであった。しかし、投与後24および120時間におけるほとんどの組織中濃度は単回投与後の値に比べ

有意に高く、反復投与による放射能の蓄積が示された。¹⁴C-TE-031を投与後、長時間にわたって体内に広く微量の放射能が残留することは先の単回投与実験³⁾においても認められている。これは使用した[6-O-methyl-¹⁴C]TE-031の標識炭素が体内で一部O-脱メチル化反応を受け、生じたC-1 unitが長時間体内に留まることによる見かけ上の残留と考えられた。単回投与後24時間から

Fig. 5 Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces of rats during and after repeated oral administration of ¹⁴C-TE-031 (5mg/kg/day)



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

Table 4 Composition of metabolites in urine and feces of rats after repeated oral administration of ¹⁴C-TE-031 (5mg/kg/day)

| Amount | Dose | TE-031 | M-1 | M-2 | M-3 | M-4 | M-5 | Others |
|-------------------|-----------------------|--------|------|-----|-----|------|-----|--------|
| Total urinary (%) | Initial ^{a)} | 25.5 | 20.7 | 2.6 | 5.7 | 28.6 | 5.0 | 12.0 |
| | Final ^{b)} | 27.2 | 17.2 | 3.5 | 3.2 | 28.8 | 2.4 | 17.4 |
| Total fecal (%) | Initial | 3.5 | 28.9 | 6.6 | 5.6 | 4.9 | 3.1 | 47.4 |
| | Final | 5.6 | 32.5 | 6.5 | 8.1 | 4.7 | 2.3 | 40.3 |

M-1 : N-Demethyl TE-031

M-2 : N,N-Didemethyl TE-031

M-3 : TE-031 N-oxide

M-4 : Decladinosyl TE-031

M-5 : (14R)-14-Hydroxy TE-031

^{a)} : 0~24 hours after the 1st administration

^{b)} : 0~24 hours after the 14th administration

Each value represents the mean of three animals

120時間までの放射能の消失半減期は肝や腎で約70時間と極めて長い。したがってこれら残留する放射能が反復投与により加算された結果、単回投与時に比べて有意に高い濃度を示したものと推察された。

以上のことから、TE-031あるいはその代謝物は反復投与により特定臓器への著しい蓄積性や残留性は示さないものと考えられた。

反復投与時における初回投与後24時間までの放射能の排泄は尿中へ25.52%、糞中へ57.88%でこれは絶食単回投与時³⁾とほぼ同率であった。しかし、2日目以降糞中排泄は増加、尿中排泄は減少傾向を示し、7日目以降はいずれもほぼ一定となり、最終投与後5日までに尿中へ総投与量の18.78%、糞中へ75.13%、合わせて93.91%が回収された。そこで、反復投与による尿糞中排泄率の変動の原因を探るため、それぞれの代謝物組成を検討した。初回投与後24時間までの尿中代謝物はM-4(脱クラジノース体)、未変化体およびM-1(N-脱メチル体)が尿中総排泄量のそれぞれ20.7~28.6%を占め、他の代謝物はいずれも少量であった。これを絶食下単回投与時³⁾と比較すると未変化体、M-1の割合が若干低下し、M-4が大幅に増加した。TE-031はエリスロマイシンに比べ酸に対して極めて安定であるが、一部加水分解を受け脱クラジノース体を生ずることが知られている¹⁰⁾。したがって、初回投与時にみられたM-4の増加は摂食による胃酸分泌の亢進の結果、消化管内においてcladinoseの脱離を強く受けたことによるものと推察された。

最終投与後24時間の尿中代謝物組成は初回投与時のそれと大きな差異は認められなかった。

一方、糞中ではM-1が主代謝物であるが、最終投与後のM-1の割合は初回投与時に比べて若干多かった。

N-脱メチル化反応はチトクロームP-450によって行われるが、DANAN¹¹⁾らはラットにエリスロマイシン2mmole/kgを反復経口投与すると肝ミクロゾーム蛋白濃度が増加し、脱メチル化活性も増加することを報告している。また、TE-031の場合も100あるいは500mg/kg反復投与により肝チトクロームP-450量の増加が認められている¹²⁾。したがって、反復投与時において認められた糞中排泄率の増加はN-脱メチル化活性の亢進によりM-1の生成が増加し、胆汁中への排泄が高まったことがその一因と予想される。しかし、これらの変動はわずかであったことから、TE-031 5mg/kg投与の場合、反復投与による著しい代謝的変動はないものと結論される。

文 献

- 1) 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 ステアラートの比較。Chemotherapy 投稿中
- 2) 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
- 3) 諏訪俊男, 吉田英生, 河野喜郎, 吉富幸代, 太田勝次: 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¹⁴C-TE-031の吸収・分布・排泄。Chemotherapy 投稿中
- 4) 諏訪俊男・吉田英生・吉富幸代・亀井慶子: TE-031の体内動態(第4報)ラットおよびイヌにおける¹⁴C-TE-031の代謝。Chemotherapy 投稿中
- 5) 麻生芳郎: 薬物の胎盤通過性。月刊薬事 18(11): 35~40, 1956
- 6) 菅原和信, 豊口禎子: 薬剤の母乳への移行。南山堂, 1985
- 7) RASMUSSEN F.: Mammary excretion of benzylpenicillin, erythromycin and penethamate hydroiodide. Acta. Pharmacol. et Toxicol., 16: 194~200, 1971
- 8) 森操七郎: 抗生物質の体内動態に関する研究。日本産科婦人科学会誌 23(7): 547~555, 1971
- 9) 山田 隆, 大沢浩一, 中根貞雄: TE-031の生殖試験(第2報)ラットにおける器官形成期投与試験。Chemotherapy 投稿中
- 10) MORIMOTO S.; T. ADACHI, Y. TAKAHASHI, T. ASAKA, M. KASHIMURA, Y. WATANABE, S. OMURA & K. SOTA: A new macrolide antibiotic, TE-031. Synthesis and biological properties. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Abstracts No. 409, New Orleans, La., 1986
- 11) DANAN G.; V. DESCATOIVE & D. PESSAYRE: Self-induction by erythromycin of its own transformation into a metabolite forming an inactive complex with reduced cytochrome P-450. J. Pharmacol. Exp. Ther., 218: 509~514, 1981
- 12) 大島 隆, 新竹重信, 大出佳代子, 木村正明, 中根貞雄: TE-031の毒性研究(17報)肝薬物代謝酵素系におよぼす影響。(未発表)

METABOLIC FATE OF TE-031(A-56268)(V)
Feto-placental transfer, excretion into milk and repeated administration of
¹⁴C-TE-031 in rats

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

Feto-placental transfer and excretion into milk of (6-O-methyl-¹⁴C)TE-031 and its metabolic fate after repeated administration were studied in rats. The results obtained were as follows.

After oral administration of ¹⁴C-TE-031 (5 mg/kg) to gestating rats on days 12 and 19, favorable distribution of radioactivity was observed in tissues as in normal female rats, and the radioactivity in uterus, ovary and placenta was almost the same as in muscle, whereas the level in amniotic fluid, about one-tenth that of plasma, was very low. The fetal level of radioactivity on day 12 of gestation was 0.05 μ g eq./ml, which accounted for about one-fourth that in maternal plasma, and the percentage distribution of radioactivity in the fetus was less than 0.0003% of the administered dose. On day 19 of gestation, the fetal level of radioactivity was similar to that on day 12, which suggests that transport of TE-031 and its metabolites to the fetus was strongly limited by the blood-placental barrier. Radioactivity in milk was 0.27 μ g eq./ml at 1 hour after dosing, amounting to 2.5 times that in blood, and thereafter declined parallel with that in blood.

During repeated oral administration of ¹⁴C-TE-031 (5 mg/kg) once daily for 14 days, blood levels of radioactivity did not change significantly. After the final administration, radioactivity in most tissues (including lung and liver, but not the central nervous system) was considerably higher than in plasma and was similar to that after single dosing, indicating no significant accumulation in the specific tissues when administered repeatedly. A slight decrease in urinary excretion and increase in feces were observed, but both were almost constant after the 7th day of the repeated administration. Within 5 days after the final administration, 18.78% and 75.13% of the dose were recovered in urine and feces, respectively. In 24 hour urine after the repeated administration, unchanged TE-031, N-demethyl TE-031 (M-1) and dechlorinoyl TE-031 (M-4) accounted for 20.7~28.6% of the radioactivity excreted in urine, and M-1 was found as the main metabolite in feces. This metabolite composition was similar to that in the 24 hour urine and feces after the initial administration. These data indicate that no significant changes occurred in the metabolic fate after repeated administration of TE-031 at the dose of 5 mg/kg.