

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

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

江角凱夫・高市松夫・横田喬枝
第一化学薬品株式会社東海研究所

サルに¹⁴C-TE-031を投与後の体内動態について検討し, さらにエリスロマイシンとの比較をbioassayにより行った。

¹⁴C-TE-031 5 mg/kgを経口投与後の血液中放射能濃度は投与後2時間で最高値1.5 μg eq./mlに達し, 24時間までのAUC値は12.0 μg·h/mlであった。経口投与後2時間の組織中放射能濃度は肝が最も高く, その他肺, 骨髄, 腎等多くの組織で血液を上回る分布が認められた。一方, 静脈内投与では肺に最も高い濃度が認められ, TE-031の肺への高い親和性が示された。また, 胆嚢内胆汁には高濃度の放射能が認められた。肺における未変化体の占める割合は著明に高く, 他の組織においては未変化体のほかN-demethyl TE-031(M-1)および活性代謝物である(14R)-14-hydroxy TE-031(M-5)が多く認められた。排泄経路は糞中が主であり, 経口投与後7日までに糞中へ69.2%, 尿中へ24.1%が排泄された。尿糞中の主代謝物はM-1およびM-5であった。

BioassayによるEMとの比較検討の結果, TE-031を経口投与後の血漿中濃度はピーク時においてEMに比べ4倍であり, 半減期およびAUC値ともTE-031の方が明らかに高値を示した。経口および静脈内投与後のAUC値から求めたsystemic availabilityはTE-031が約70%であったのに対し, EMの場合約20%にすぎなかった。TE-031を経口投与後, 肺をはじめ各組織に血漿を大きく上回る濃度が認められたが, EMの場合はいずれも検出限界以下であった。尿糞中への排泄はTE-031を経口投与後, 尿中に投与量の11.8%, 糞中に4.0%が認められたが, EMの場合は極めて低く, 尿中への排泄は検出限界以下であった。

著者ら¹⁻⁴⁾はこれまでにマウス, ラットおよびイヌにおけるTE-031の体内動態について検討した。その結果, 本薬物は酸に対して安定なため, 経口投与後消化管内でほとんど分解, 不活化を受けることなく吸収され, 優れたバイオアベイラビリティを示すこと, さらに肺をはじめ多くの組織へ良好に移行することを明らかにした。また, TE-031は従来のマクロライド系抗生物質^{5,6)}に比べ尿中へ未変化体として高率に排泄されるが, 多くはN-脱メチル化反応を受け, 尿中あるいは胆汁を介して糞中へ排泄されることが示された。一方, ADACHIら⁷⁾はヒトにTE-031を経口投与後の尿中より(14R)-14-hydroxy TE-031(M-5)を主代謝物として単離同定しているが, この代謝物は動物では微量しか認められていない。M-5は未変化体とほぼ同等の抗菌活性を有すること⁸⁾が見出されており, したがって, ヒトにおける本薬物の効果には未変化体に加えM-5も大きく寄与するものと推察された。このように, TE-031の代謝様式はヒトとラット, イヌとの間で大きく異なることが示された

が, ヒトにおける本薬物の体内動態, 特に組織への移行性を類推するためには, ヒトにより近似した代謝様式を示す動物を用いて検討することが望まれる。そこで本研究では, 一般に薬物の代謝様式がヒトに類似する⁹⁾といわれているサルを用いて¹⁴C-TE-031の体内動態について検討し, さらにエリスロマイシンを投与後の血漿中濃度, 組織分布, 尿糞中排泄についてbioassayにより比較検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 薬物

標識化合物は, 前報¹⁾に準じ根本特殊化学株式会社において合成された[6-O-methyl-¹⁴C]TE-031(以下¹⁴C-TE-031と略)を使用した(Fig. 1)。比放射能は22.1 μCi/mg, 薄層クロマトグラフィーによる放射化学的純度は96%以上であった。また, エリスロマイシン(Abbott社, 以下EMと略)および大正製薬株式会社総合研究所において合成されたエリスロマイシン ステア

レート(以下 EM-S と略)を比較対照薬として使用した。

2. 実験動物

カニクイザル(雄性, 体重3.5~6.3 kg, 推定年齢3年以上, フィリピン産)を静岡県実験動物農業協同組合および日本チャールスリバー株式会社より購入し, 1カ月上予備飼育ののち1群3匹として実験に使用した。

3. 投与方法

^{14}C -TE-031およびEM-Sをそれぞれ5 mg/kg(EM-Sの場合はEM力価)の用量で5%アラビアゴム懸濁液とし, カテーテルを用いて強制経口投与した。静脈内投与は ^{14}C -TE-031またはEMに等モル量の塩酸を加えて溶解し, pH7付近に調整したものを5 mg/kgの用量で橈側皮静脈内に投与した。なお, 経口投与の場合は投与前16時間絶食し, 投与後4時間より給餌を行った。

4. 生体試料の採取

1) 血液および血漿

薬物をサルに経口あるいは静脈内投与後, 所定時間に大腿静脈よりヘパリン入り真空採血管を用いて採血した。血液はその100 μl を採取し, 残りは4°C, 3000 rpmで15分間遠心分離し血漿を得た。

2) 組織

薬物をサルに経口あるいは静脈内投与後, 所定時間に塩酸ケタミン麻酔下で脳脊髄液100 μl を採取したのち頸動脈にカニューレを施して採血死させ, 各組織を摘出, 秤量した。なお, 眼球についてはブドウ膜, 硝子体, 角膜, 水晶体および強膜に分けて採取し, 胆嚢内胆汁は全重量を測定したのち蒸留水で一定量とした。

3) 尿および糞

薬物を経口あるいは静脈内投与後動物を代謝ケージに収め, 所定時間毎に自然排泄尿および糞を採取した。尿は氷冷下で採取したのち蒸留水を加えて一定量とし, 糞

は全重量を測定後蒸留水を加えて攪拌均質化した。

5. 代謝物の分析

分析方法は前報¹⁾に準じて行った。すなわち, 血漿, 組織ホモジネートおよび糞ホモジネートは10% NaHCO_3 でpH9.0としたのち酢酸エチル抽出を行い, 高分解能薄層クロマトグラフィー(HPTLC, Silica Gel NH_2 F_{254S} 0.2 mm厚, 10×10 mm, Merck社)により代謝物を分析した。尿および胆汁は直接プレートにスポットし, 展開溶媒としては CHCl_3 : MeOH (97:3, V/V)を用いた。

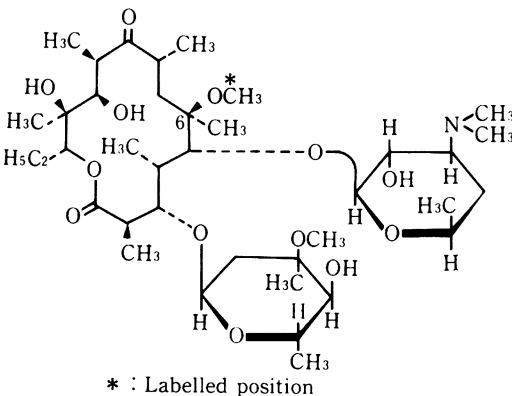
6. 放射能の測定

血液, 脳脊髄液および組織はSoluen-350(Packard社)2 mlで可溶化し, 必要に応じて過酸化ベンゾイル飽和のトルエン溶液0.4 mlを加え脱色したのちシンチレーター(ECONO-FLUOR, NEN社)13 mlを加え, 糞は可溶化後エマルジョン系シンチレーター(トルエン1 L, PPO 4 g, POPOP 0.1 g, ノニオン NS-210 500 ml)10 mlを加えたのち, それぞれ放射能を測定した。血漿にはシンチレーター(ATOMLIGHT, NEN社)13 ml, 尿および胆汁にはエマルジョン系シンチレーター10 mlを直接加え放射能を測定した。HPTLCで分離した代謝物の定量はプレートのオートラジオグラムを作成し, 前報¹⁾に準じた方法により各代謝物の放射能を測定した。各試料中の放射能は, 液体シンチレーションカウンター(LSC-903, Aloka社および460 CD Packard社)により測定した。

7 抗菌活性の測定

抗菌活性の測定は, 前報¹⁾に準じた方法により行った。すなわち, *Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌とし, 測定培地としてHeart infusion agar(HIA, 栄研)を用いたペーパーディスク法により測定し, 得られた値より0.1~100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲で作成した検量線を用いて, 各試料中の濃度をTE-031あるいはEM換算値として求めた。

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



II. 実験結果

1. ^{14}C -TE-031の体内動態

1) 血液および血漿中放射能濃度

^{14}C -TE-031 5 mg/kgをサルに投与後の血液および血漿中放射能濃度推移をFig. 2に示す。

経口投与後の血液および血漿中濃度はいずれも2時間で最高値に達し, それぞれ1.50および1.65 $\mu\text{g eq/ml}$ の濃度を示した。その後, 血液は3.5時間, 血漿は3.9時間の半減期で減衰し, 投与後24時間においてはいずれもピーク時の濃度の3%に減少した。台形則により求めた投与後24時間までのAUC値は, 血液で12.0 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 血漿で13.4 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。一方, 静脈内投与の場

合、投与後5分の血液および血漿中濃度はそれぞれ3.50および4.27 $\mu\text{g eq./ml}$ を示した。その後血液は4.8時間、血漿は5.0時間の半減期で減衰し、投与後24時間までのAUC値はそれぞれ21.9および27.9 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。

2) 組織中放射能濃度

^{14}C -TE-031 5 mg/kg をサルに投与後の組織中放射能濃度を Table 1に示す。

経口投与後2時間において多くの組織で血漿中濃度を上回る放射能の分布が認められ、肝が血漿の約10倍で最も高く、次いで肺、骨髄、腎、回腸、胃、下垂体、脾、脾、前立腺、顎下腺の順に高い濃度が認められた。他の組織にも血漿の1~2倍の濃度が認められたが、精巣、皮膚は血漿の1/2以下であり、大脳、脳脊髄液への分布は極めて低かった。また、眼球内各組織における放射能濃度を調べた結果、ブドウ膜に血漿の1.6倍の濃度が認められたが、他の組織は1 $\mu\text{g eq./g}$ 以下で、強膜、角膜、硝子体、水晶体の順であった。さらに、胆嚢内胆汁中には投与後2時間で1138 $\mu\text{g eq./g}$ の高濃度の放射能が認められ、これは投与量の11%に相当した。

投与後8時間では前立腺および精巣に2時間とほぼ同

等の濃度が認められたが、他の組織においては血漿中濃度の低下に伴って減衰し、24時間ではいずれの組織も2時間の濃度の1/7~1/100に低下した。

一方、静脈内投与後2時間の組織中濃度は肺が血漿の約9倍で最も高く、次いで腎および肝に高い分布が認められた。経口投与の場合と比較すると、血漿および肝の濃度はほぼ同レベルであったが、肺、腎、心等多くの組織では静脈内投与の方が明らかに高値を示した。

なお、中枢神経系、皮膚および精巣への分布は経口投与時と同様に低かった。また、胆嚢内胆汁中に703 $\mu\text{g eq./g}$ (投与量の約9%)の放射能が認められた。

3) 尿糞中放射能排泄

^{14}C -TE-031 5 mg/kg をサルに投与後の尿および糞中への放射能の排泄率を Fig. 3に示す。

経口投与後、尿中への排泄は速やかであり8時間までに尿中総排泄量の大部分が排泄され、投与後24時間までの排泄率は尿中が投与量の22.2%、糞中が12.8%であった。7日までの累積排泄率は尿中が24.1%、糞中が69.2%、併せて93.4%が回収された。静脈内投与後の排泄も糞中が主であり、24時間までに尿中へ28.3%、糞中へ36.5%、7日までにはそれぞれ29.3%、67.4%が回収され、総排泄率は投与量の96.6%であった。

4) 代謝物

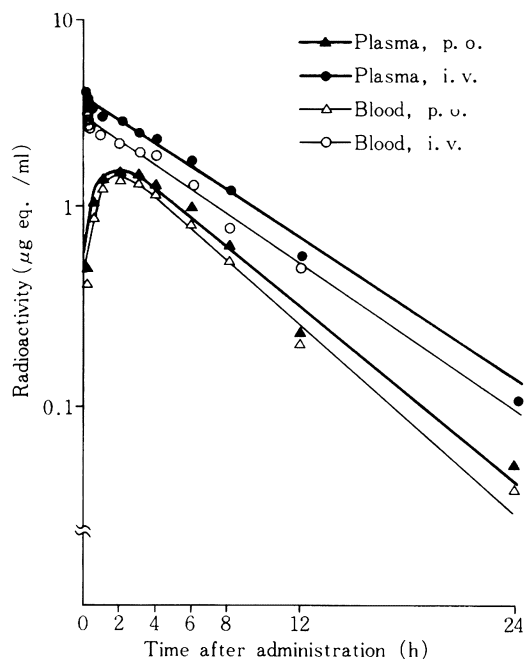
i) 血漿および組織中代謝物

^{14}C -TE-031 5 mg/kgをサルに経口投与後2時間の血漿および組織中代謝物の組成を Table 2に示す。血漿および肝では未変化体およびN-demethyl TE-031(M-1)が主代謝物であり、次いで(14R)-14-hydroxy TE-031(M-5)が比較的多く認められた。一方、肺においては未変化体の濃度が著明に高く、他の代謝物の占める割合は低かった。腎、心、脾および前立腺においても未変化体が最も多く、次いでM-1、M-5の順であり、N,N-didemethyl TE-031(M-2)、TE-031 N-oxide(M-3)およびdecladinosyl TE-031(M-4)もわずかに検出された。胆汁中にはM-1、M-2およびM-3が高濃度に認められ、他にM-5および未変化体も検出されたが、多くは未特定の高極性代謝物であった。

ii) 尿および糞中代謝物

^{14}C -TE-031 5 mg/kg をサルに経口投与後24時間までの尿および48時間までの糞中代謝物を分析した結果、Table 3に示すように尿中においてはM-1およびM-5がそれぞれ投与量の4.1および4.4%を占め、次いで未変化体が多く認められた。一方、糞中ではM-1が最も多く投与量の4.1%を占め、次いでM-5が2.6%認められたが、未変化体の割合は最も低く、さらに未知代謝物が多量検出された。

Fig. 2 Blood and plasma levels of radioactivity in monkeys after administration of ^{14}C -TE-031 (5 mg/kg)



Each point represents the mean of three animals
Each line shows the compartment model-fitted curve

2. Bioassay によるエリスロマイシンとの比較

TE-031とEMのサルにおける体内動態を比較するため、 ^{14}C -TE-031(5 mg/kg)を投与後の血漿、組織、排泄物、並びにEM-Sを経口またはEMを静脈内投与(いずれも5 mg/kg, EM力価)後の各試料について bioassay により抗菌活性薬物濃度を測定した。

1) 血漿中濃度

Fig. 4 に示すように経口投与の場合、TE-031およびEMともに投与後2時間で最高値に達したが、TE-031の濃度はEMに比べ4倍高かった。その後TE-031は半減期3.0時間で消失したが、EMの半減期は0.6時間と短く、投与後4時間で検出限界以下となった。一方、静脈

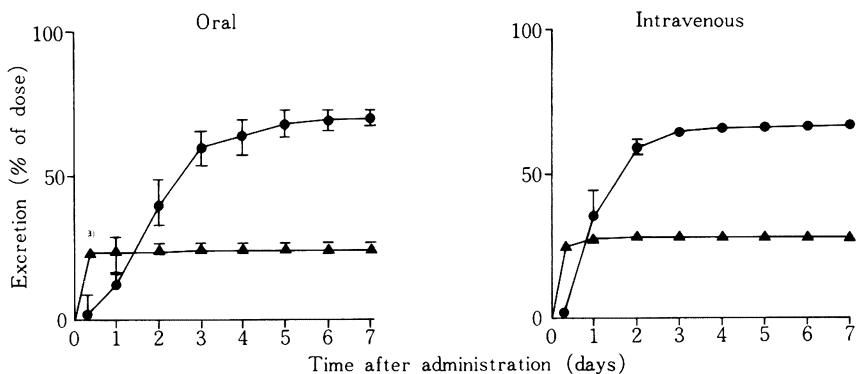
Table 1 Tissue levels of radioactivity in monkeys after administration of ^{14}C -TE-031 (5mg/kg)

Tissue	Radioactivity ($\mu\text{g eq./g}$ or ml)			
	Oral			Intravenous
	2	8	24	2 (h)
Blood	2.02 \pm 0.30	0.54 \pm 0.19	0.05 \pm 0.03	2.15 \pm 0.46
Plasma	2.67 \pm 0.39	0.67 \pm 0.26	0.05 \pm 0.03	2.68 \pm 0.55
Lung	14.65 \pm 3.56	3.70 \pm 0.16	0.15 \pm 0.06	24.77 \pm 9.53
Liver	29.61 \pm 4.22	10.70 \pm 2.65	2.02 \pm 0.91	22.35 \pm 3.25
Kidney	12.65 \pm 5.07	4.41 \pm 1.36	0.32 \pm 0.18	22.78 \pm 7.58
Heart	3.36 \pm 0.82	1.85 \pm 0.80	0.08 \pm 0.04	6.14 \pm 1.85
Spleen	9.27 \pm 2.58	2.81 \pm 0.65	0.14 \pm 0.07	13.32 \pm 2.48
Cerebrum	0.15 \pm 0.04	0.06 \pm 0.03	0.02 \pm 0.01	0.45 \pm 0.22
Cerebrospinal fluid	0.05 \pm 0.01	0.04 \pm 0.01	N.D.	0.11 \pm 0.03
Pancreas	9.63 \pm 1.97	3.21 \pm 0.65	0.26 \pm 0.11	11.35 \pm 3.61
Adrenal	3.99 \pm 0.70	1.10 \pm 0.23	0.11 \pm 0.05	6.97 \pm 2.92
Thymus	3.49 ^{a)}	1.18 ^{b)}	0.10 ^{b)}	4.65 ^{b)}
Thyroid	3.39 \pm 0.64	1.22 \pm 0.11	0.21 \pm 0.12	4.50 \pm 1.71
Submaxillary gland	6.73 \pm 0.83	3.96 \pm 1.22	0.33 \pm 0.16	12.31 \pm 4.32
Hypophysis	10.06 \pm 2.05	4.31 \pm 1.42	0.23 \pm 0.14	17.02 \pm 5.91
Eye, Uvea	4.18 \pm 1.19	3.22 \pm 1.01	0.62 \pm 0.22	13.00 \pm 1.70
Vitreous body	0.16 \pm 0.03	0.18 \pm 0.05	0.02 \pm 0.01	0.52 \pm 0.10
Cornea	0.30 \pm 0.12	0.20 \pm 0.08	N.D.	1.32 \pm 0.86
Lens	0.03 \pm 0.01	0.04 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.06 \pm 0.01
Sclera	0.84 \pm 0.23	0.57 \pm 0.10	0.10 \pm 0.05	1.93 \pm 0.34
Bone marrow	13.42 \pm 4.41	1.87 \pm 0.69	0.13 \pm 0.10	8.62 \pm 4.27
Skin	1.02 \pm 0.29	0.46 \pm 0.09	0.06 \pm 0.03	1.86 \pm 0.14
Muscle	2.01 \pm 0.48	0.88 \pm 0.28	0.06 \pm 0.03	3.08 \pm 0.24
Testis	1.14 \pm 0.19	1.18 \pm 0.21	0.16 \pm 0.07	1.72 \pm 0.25
Prostate	7.57 \pm 1.24	7.21 \pm 1.63	0.50 \pm 0.37	13.06 \pm 4.83
Stomach	11.15 \pm 1.87	3.35 \pm 0.67	0.68 \pm 0.41	5.60 \pm 0.88
Ileum	12.06 \pm 4.22	3.91 \pm 1.13	0.82 \pm 0.39	11.71 \pm 2.80
Colon	2.53 \pm 0.24	1.70 \pm 0.56	0.36 \pm 0.16	3.61 \pm 0.83
Bile ^{c)}	1138.32 \pm 237.83	677.22 \pm 262.52	194.18 \pm 91.96	702.69 \pm 318.96

N.D. Not detected

^{a)} : One animal^{b)} : Mean of two animals^{c)} In the gallbladderEach value represents the mean \pm S.E. of three animals

Fig. 3 Cumulative urinary (▲) and fecal (●) excretion of radioactivity in monkeys after administration of ^{14}C -TE-031 (5mg/kg)



▲ : Mean of two animals

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

Table 2 Composition of metabolites in tissues of monkeys after oral administration of ^{14}C -TE-031 (5mg/kg)

Tissue	Concentration (μg eq./ g or ml)							
	TE-031	M-1	M-2	M-3	M-4	M-5	Others	Unextractable
Plasma	0.66	0.60	0.04	0.03	0.01	0.09	0.20	0.01
Lung	10.10	1.69	0.40	0.50	0.14	0.79	0.54	0.50
Liver	2.65	3.44	0.64	0.65	N.D.	1.44	3.09	17.69
Kidney	2.67	1.27	0.09	0.09	N.D.	0.85	0.39	7.30
Heart	1.26	0.80	0.03	0.05	N.D.	0.43	0.19	0.61
Spleen	3.63	1.52	0.16	0.18	N.D.	1.39	1.80	0.59
Prostate	2.31	1.52	0.25	0.14	0.14	1.20	1.11	0.90
Bile ^{a)}	15.72	67.30	92.04	74.13	3.80	21.15	877.09	—

2 h after administration

M-1 : N-Demethyl TE-031 M-4 : Decladinosyl TE-031

M-2 : N, N-Didemethyl TE-031 M-5 : (14R)-14-Hydroxy TE-031

M-3 : TE-031 N-oxide

N.D. : Not detected ($<0.01 \mu\text{g/g}$) ^{a)} : In the gallbladder

Each value represents the mean of three animals

Table 3 Composition of metabolites in excreta of monkeys after oral administration of ^{14}C -TE-031 (5mg/kg)

Excreta	% of dose						
	TE-031	M-1	M-2	M-3	M-4	M-5	Others
Urine	1.8	4.1	1.1	1.4	0.9	4.4	8.7
Feces	0.5	4.1	1.7	2.3	1.7	2.6	16.6

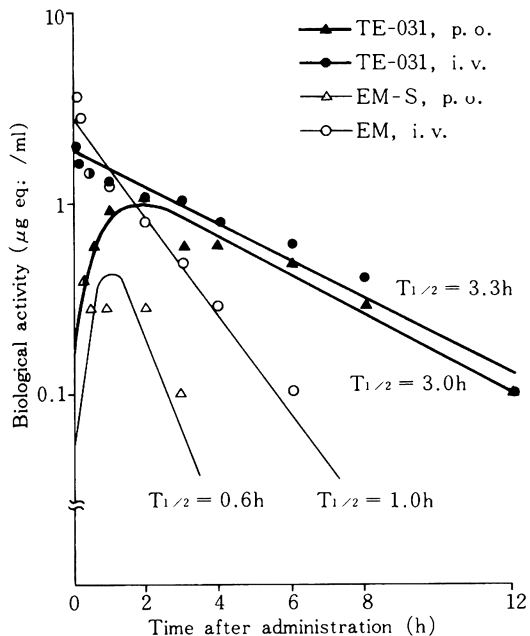
0~24 h (Urine) and 0~48 h (Feces) after administration

Each value represents the mean of three animals

内投与後の血漿中濃度の半減期はTE-031が3.3時間、EMが1.0時間であり、経口投与時とほぼ同様の消失パターンを示した。また、TE-031を経口および静脈内投

与後のAUC値はそれぞれ6.0および8.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ で、systemic availabilityは約70%であったが、EMの場合、経口投与時のAUC値(0.9 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)は静脈内投与時(4.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)の約20%にすぎなかった。

Fig. 4 Plasma levels of biological activity in monkeys after administration of TE-031 and EM (5mg/kg)



Each point represents the mean of three animals
Each line shows the compartment model-fitted curve

2) 組織中濃度

TE-031およびEMのサルにおける主要組織中濃度をTable 4に示す。

経口投与後2時間におけるTE-031の組織中濃度はいずれも血漿中濃度を大きく上回り、肺および肝が血漿の約18倍で最も高く、次いで腎、脾、前立腺、心の順に高い分布が認められた。その後各組織中濃度は経時的に低下し、投与後24時間ではいずれの組織においても検出限界以下となった。なお、同時に測定した胆嚢内胆汁中に極めて高い濃度が認められた。TE-031を静脈内投与後2時間では肺が17.7 $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ で最も高く、次いで腎、肝、前立腺、脾、心の順でいずれも血漿より高い濃度を示した。また、経口投与時と同様に胆汁中に高濃度の排泄が認められた。一方、EMの場合、経口投与後2時間で胆汁中に18.7 $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ の濃度が認められたが、各組織中濃度はいずれも検出限界以下であった。静脈内投与後2時間では胆汁中に極めて高い濃度が認められたが、組織中濃度は前立腺が3.0 $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ で他の組織はいずれもそれ以下であった。

静脈内投与後2時間のTE-031の組織中濃度をEMと比較すると、肺がEMの22倍と著明に高く、他の組織においても3~9倍の濃度であった。

3) 尿糞中排泄

TE-031を経口投与後のbioassayによる尿糞中排泄は

Table 4 Tissue levels of biological activity in monkeys after administration of TE-031 and EM (5mg/kg)

Tissue	Biological activity ($\mu\text{g eq.}/\text{ml}$ or g)					
	TE-031 p.o.			TE-031 i.v.	EM-S p.o.	EM i.v.
	2	8	24	2	2	2 (h)
Plasma	0.7±0.1	0.4±0.2	N.D.	2.4±0.2	N.D.	0.3±0.1
Lung	12.9±2.5	3.6±0.6	N.D.	17.7±3.1	N.D.	0.8±0.3
Liver	12.6±1.1	2.0±0.5	N.D.	10.7±3.1	N.D.	1.2±0.3
Kidney	7.3±2.3	1.5±0.8	N.D.	12.5±2.0	N.D.	2.3±0.3
Heart	2.0±0.3	0.8±0.4	N.D.	4.5±1.0	N.D.	1.0±0.5
Spleen	4.7±1.2	1.0±0.3	N.D.	9.5±2.5	N.D.	2.0±0.5
Prostate	4.2±1.2	2.0±1.0	N.D.	10.3±2.5	N.D.	3.0±1.0
Bile ^{a)}	65.0±16.8	27.3±8.2	10.9±8.8	35.3±10.9	18.7±5.4	114.8±103.7

^{a)} : In the gallbladder

N.D. : Not detected (plasma <0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, tissue <0.5 $\mu\text{g}/\text{g}$)

Each value represents the mean±S.E. of three animals

Fig. 5に示すように、投与後2日までに尿中に投与量の11.8%、糞中に4.0%が排泄された。静脈内投与の場合は、尿および糞中にそれぞれ16.2%および6.3%の排泄が認められた。一方、EMの場合、経口投与後の尿中排泄は検出限界以下であり、糞中への排泄は投与量の1.5%にすぎなかった。静脈内投与の場合は、尿および糞中にそれぞれ9.8%および1.5%の排泄が認められた。

Ⅲ. 考 察

サルに ^{14}C -TE-031 5 mg/kgを経口投与後の血液中放射能濃度は、投与後2時間で最高値 $1.5\ \mu\text{g eq./ml}$ に達し、台形則により求めたAUC値は $12.0\ \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。これを先に検討した他の動物種と比較すると最高濃度はマウス<ラット<サル<イヌの順に高く、また、Fig. 6に示すように各種動物の体重とAUC値との間には良好な相関($r=0.993$)が認められた。すなわち、AUC値は大動物となるにしたがって増加しており、このことからTE-031はヒトにおいてより高いAUC値を示すものと推察された。

経口投与後2時間の組織中放射能濃度は肝が最も高く、その他肺、骨髄、腎等多くの組織で血漿を上回る分布が認められ、大脳、脳脊髄液への移行は極めて低かった。一方、静脈内投与ではラットの場合と同様に肺が最も高濃度を示したことから、未変化のTE-031はサルにおいても肺へ高い親和性を有することが示された。このこと

は経口投与後の肺における未変化体の占める割合が約70%で、他の組織に比べ著明に高いことから裏付けられる。

TE-031の慢性毒性試験¹⁰⁾においてイヌに100 mg/kgを6カ月間投与すると、可逆的な変化ではあるが一部の動物に角膜縁白濁が観察されている。そこで今回、摘出した眼球の各組織における分布を詳細に検討した結果、経口投与後2時間のブドウ膜に血液の約2倍、静脈内投与では約6倍の放射能濃度が認められたが、強膜、角膜、水晶体、硝子体への分布は低かった。このことから、毒性試験において認められた角膜縁白濁等の眼症状は、TE-031がブドウ膜へ比較的高い親和性を示すことによって毛様体の機能が低下し、その結果間接的に発現したものと推察された。

同時に測定した胆嚢内胆汁には経口、静脈内投与いずれの場合も極めて高濃度の放射能が認められ、経口投与後2時間の胆汁中には投与量の約11%が存在した。ラットにおける胆汁中排泄率は経口投与後24時間までに投与量の約42%であったが³⁾、サルの場合もかなりの胆汁中排泄率を示すことが予想された。しかし、放射能を分析した結果、ラットの場合と同様に胆汁においては未変化体および活性代謝物M-5⁸⁾の占める割合は低く、N-脱メチル体(M-1、M-2)やN-オキシド体(M-3)、あるいは未同定の高極性代謝物が多くを占めた。胆汁および肝の場合、bioassayで求めた濃度は未変化体とM-5を合わせ

Fig. 5 Urinary (□) and fecal (▨) excretion of biological activity in monkeys after administration of TE-031 and EM (5 mg/kg)

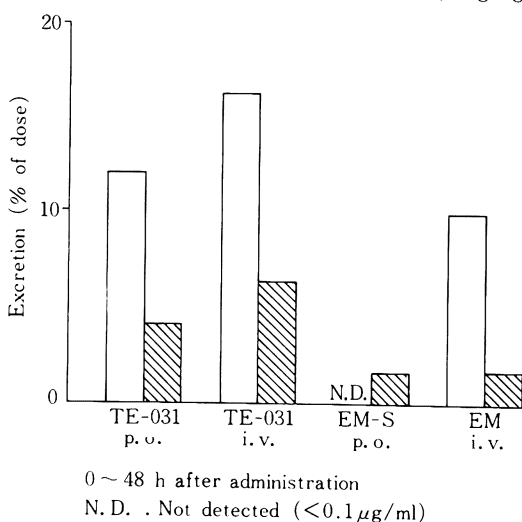
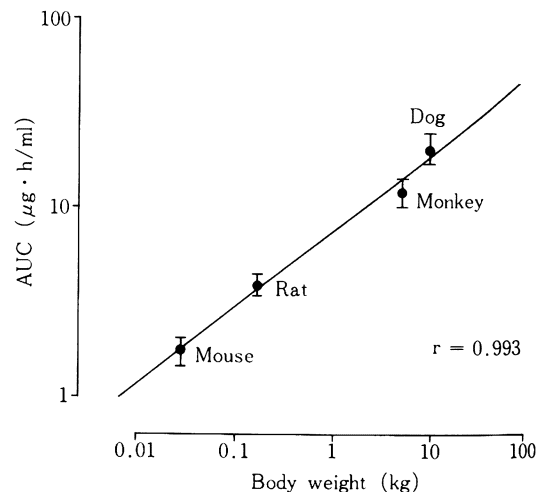


Fig. 6 Correlation between AUC and body weight for various animal species



AUC: Area under the blood concentration versus time curve of radioactivity after oral administration of ^{14}C -TE-031 (5 mg/kg)

た値に比べ2~3倍と明らかに高く、このことは胆汁や肝における未同定代謝物の中に抗菌活性を有するものが存在することを示唆していると考えられた。

尿糞中排泄は他の動物種の場合と同様に糞中が主排泄経路であり、経口投与後7日までに糞中へ69.2%、尿中へ24.1%が排泄された。一方、静脈内投与後の排泄パターンも経口投与時と近似しており、尿中排泄率の比から求めた経口投与時の吸収率は82%と算出された。尿糞中への未変化体としての排泄は比較的少なく、主代謝物はいずれもM-1およびM-5であり、ついでM-3が多く認められた。ラットおよびイヌにおけるTE-031の主代謝経路はN-脱メチル化反応であり⁴⁾、またヒトの場合は尿中に(14R)-14-hydroxy TE-031(M-5)が主代謝物として見出されている⁷⁾ことから、14位の水酸化反応が主な経路と推定されている。今回、代謝物を分析した結果、サルの場合はこれら両者とも主要な代謝経路であることが示された。M-5は未変化体とはほぼ同等の抗菌活性を有することから⁴⁾、その体内動態、とりわけ組織中濃度を知ることは重要と考えられる。経口投与後2時間の血漿におけるM-5の濃度は0.09 $\mu\text{g eq./ml}$ で未変化体の約1/7であったが、主要組織中濃度は血漿の5~16倍を示し、M-5も未変化体と同様に良好な組織移行性を示すことが明らかとなった。サルにおけるTE-031とEMの体内動態をbioassayにより比較した。TE-031の血漿中濃度の半減期は経口および静脈内投与いずれの場合もEMに比べて長く、AUC値もTE-031の方が明らかに高値を示した。経口および静脈内投与時のAUC値の比から systemic availability を求めると、TE-031が約70%であったのに対しEMは約20%にすぎなかった。

TE-031を経口投与後の組織中濃度は肺をはじめ各組織で血漿を大きく上回る値が認められたが、EMの場合はいずれも検出限界以下であり、静脈内投与後2時間の濃度もTE-031の方が著明に高く、血漿がEMの8倍、肺は22倍を示した。また、尿糞中への排泄についてもEMはTE-031に比べ極めて低く、経口投与後のEMの尿中排泄は検出限界以下であった。

これらの結果、経口投与されたEMは胃内の酸により一部分解され、さらに吸収後は速やかに代謝・不活化を受けるものと考えられる。これに対し、TE-031の場合は酸に極めて安定なためほとんど分解を受けることなく吸収され、その後はEMと同様にN-脱メチル化によって不活化されるが、一部は活性代謝物M-5へ変換される。したがって、bioassayにより測定した血漿、組織および尿糞中の薬物濃度はEMに比べ明らかに高値を示すものと考えられた。また、未変化体と同様にM-5も良

好な組織移行性が示されたことから、臨床における本薬物の治療効果には未変化体に加えM-5も大きく寄与するものと推察された。

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 ステアレート 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) 酒井敦史, 鈴木忠清, 遠藤里子, 渡辺真由美, 森下真孝: 動物におけるTMS-19-Qの吸収, 分布, 代謝および排泄に関する研究. Chemotherapy 32 (S-6): 93~98, 1984
- 6) SYOMURA, T. & K. UMEMURA: Studies on Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of a New Macrolide Antibiotic SF-837. Chem. Pharm. Bull. 21(8): 1824~1831, 1973
- 7) ADACHI T.; S. MORIMOTO, H. KONDO, T. NAGATE, Y. WATANABE & K. SOTA: 14-hydroxy-6-O-methylerythromycins A, active metabolites of 6-O-methylerythromycin A. J. Antibiot. Submitted publication
- 8) NAGATE T., T. ADACHI, T. OTAKE, H. YOSHIDA, J. MIYAJI, E. SEKIGUCHI, S. MORIMOTO & S. OMURA: A new macrolide antibiotic, TE-031. Structures and activity of metabolites. Abstracts of papers of 26th Intersci. Conf. on Antimicrob. Agents Chemother. No. 410, New Orleans, La., 1986
- 9) 加藤隆一: 薬物の毒性の問題点. 医学の歩み 78 (5): 267~271, 1971
- 10) 樽本保男, 阪川隆司, 川西正彦, 森泉高弘, 酒井茂, 中根貞雄, 三好幸二, 須藤鎮世: TE-031の毒性研究(第10報)イヌの慢性毒性試験. 未発表

METABOLIC FATE OF TE-031(A-56268)(VI)
ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM AND EXCRETION
OF TE-031 IN MONKEYS

TOSHIO SUWA, HIDEO YOSHIDA, YOSHIRO KOHNO, SACHIYO YOSHITOMI & KEIKO KAMEI
Reserch Center, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd., Saitama

YOSHIO ESUMI, MATSUE TAKAICHI & TAKASHI YOKOTA
Tokai Reserch Laboratories, Daiichi Pure Chemicals Co. Ltd., Ibaragi

The metabolic fate of ^{14}C -TE-031 was studied in monkeys, and compared with that of erythromycin by microbiological assay.

After oral administration of ^{14}C -TE-031 (5 mg/kg), radioactivity in blood reached a peak of $1.5 \mu\text{g eq./ml}$ at 2 h, and the $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ value was $12.0 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Two hours after oral administration, the highest radioactivity was observed in liver, and almost all other tissues-including lung, bone marrow and kidney-contained higher radioactivity than plasma. After intravenous administration, on the other hand, the highest concentration was observed in lung, suggesting high affinity of TE-031 to lung tissue. Furthermore, high radioactivity was observed in gallbladder bile. The amount of unchanged TE-031 in the lung was remarkably high, while other tissues contained appreciable amounts of N-demethyl TE-031 (M-1) and the active metabolite, (14 R)-14-hydroxy TE-031 (M-5), as well as unchanged TE-031.

The excretion route was mainly via feces, and fecal and urinary recovery within 7 days after oral administration was 69.2% and 24.1%, respectively. M-1 and M-5 were the main metabolites in urine and feces. Compared by microbiological assay, the peak plasma concentration of TE-031 was four times that of EM. The half-life and AUC value were also rather higher in the case of TE-031. Systemic availability (assessed by comparing the AUC value after oral and intravenous administration) was about 70% in TE-031, but only about 20% in EM. After oral administration of TE-031, concentration in each tissue including the lung was considerably higher than in plasma. Urinary and fecal recovery of TE-031 after oral administration was 11.8% and 4.0% of the dose, but was very low in the case of EM.