## 【原著・基礎】

Telithromycin のマウス, ラットおよびイヌにおける薬物動態学的研究

山崎 浩子 $^{\scriptscriptstyle 1)}$  · Roeder  $V^{\scriptscriptstyle 2)}$  · Vicat  $P^{\scriptscriptstyle 2)}$  · Bonnat  $C^{\scriptscriptstyle 2)}$  · Rainbeaud  $M^{\scriptscriptstyle 2)}$  · Mauriac  $C^{\scriptscriptstyle 2)}$  Laplace  $H^{\scriptscriptstyle 2)}$  · Jaulin  $F^{\scriptscriptstyle 2)}$  · Haegele K  $D^{\scriptscriptstyle 2)}$  · Meili  $M^{\scriptscriptstyle 2)}$  · Labbe  $G^{\scriptscriptstyle 2)}$  · Abecassis  $P-Y^{\scriptscriptstyle 2)}$  Flor  $M^{\scriptscriptstyle 2)}$  · Fougeat  $S^{\scriptscriptstyle 2)}$  · Dupront  $A^{\scriptscriptstyle 2)}$  · Coussediere  $D^{\scriptscriptstyle 2)}$  · Lenfant  $B^{\scriptscriptstyle 2)}$ 

1)アベンティスファーマ株式会社研究開発本部開発研究所薬物動態研究室\*

<sup>2)</sup>Department of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Aventis Pharma

<sup>14</sup>C-telithromycin(TEL)をマウス、ラットおよびイヌに投与し、その吸収、分布、代謝および排 泄について検討した。経口投与後の吸収率は,マウスおよびラットで 47%,イヌで 83% であり,バイ オアベイラビリティはそれぞれ 53,36 および 54% であった。ラットおよびイヌで初回通過効果がみ られたが、マウスではほとんどみられなかった。 $T_{max}$ は 0.25~2 時間であった。静注後の分布容積は、 マウス, ラットおよびイヌにおいてそれぞれ 1.41, 10.62 および 4.9 L/kg であり, 全身クリアランス はそれぞれ 0.80, 4.36 および 1.5 L/h/kg であった。また、半減期は 1.2~2.3 時間であった。ラット において、 $5\sim20 \,\mathrm{mg/kg}$  (p.o.) の範囲で、投与量に依存して  $\mathrm{C}_{\mathrm{max}}$  および AUC は増加したが、その増 加は用量比より大きく、非線形を示した。ラットに経口投与した時、中枢神経系を除き広範囲な分布が 確認され、投与後1~6時間では多くの組織において血漿中濃度より高かった。投与6時間後より放射 能は速やかに減少し,24時間までに全身の組織からほとんどの放射能が消失した。また,試験期間を 通じて高い放射能が消化管壁にみられ、TEL の消化管腔への分泌が示唆された。In vitro 血清蛋白結 合率は、マウス約90%、ラット、イヌでは70%以下であった。ラットおよびイヌの血漿中には、放射 能の 70.7~72.5% が TEL として存在しており,血漿中代謝物は,ラットでは定量限界以下(0.005 mg eq./L) であり、イヌでは、N-oxide 体(RU 76584)および N-desmethyl 体(RU 72365)が 15.3 お よび 2.7% 存在していた。未変化体としての排泄は、ラットでは尿中に投与量の 4%(尿中排泄の 72 %), 糞中に投与量の53% (糞中排泄の60%), イヌでは, 尿中に投与量の10.1% (尿中排泄の76%), 糞中に投与量の 35.8%(糞中排泄の 42%)であった。代謝物の排泄は,ラットの尿中ではいずれも投 与量の 0.5% 以下, 糞中では, RU 72365 が主で投与量の 7%, RU 78849 (脱芳香環カルボン酸体) お よび RU 76363 (脱アリル環されたアルコール体) がそれぞれ 3% 排泄された。イヌでは、尿中主代謝 物は,血漿中と同様で RU 76584 で投与量の 1.2% でその他は 0.7% 以下, 糞中主代謝物は, RU 72365 で投与量の17.7%, 次いでRU 78849 (7.5%), RU 76584 (4.6%), RU 76363 (2.4%) であった。 無処置およびデキサメタゾン前処置ラットに TEL を 5 日間または単回投与した群の肝ミクロソームで は、cytochrome p-450とのニトロソアルカン複合体は生成されなかった。TELの反復投与により、 erythromycin-N-demethylase 活性 (CYP 3 A に対応) および CYP 3 A 蛋白量は、わずかに上昇した が、その程度は TAO 群やデキサメサゾン群に比べ明らかに低かった。ラットに静注または経口投与し た時の主排泄経路である糞中には投与量の 81% 以上が排泄され,尿中排泄率は 6~14% であった。投 与 4 日後の体内残存量は 0.5% 以下であり、総回収率は 95% 以上であった。この糞中排泄は主に胆汁 中排泄を介して行われ、腸肝循環率は低く、投与量の11.2%であった。イヌに静注または経口投与し た時の4日間の糞中および尿中排泄率はそれぞれ78.0~85.1%,10.6~16.9%であり、4日間の総回 収率は約95%であった。

Key words: telithromycin, 薬物動態, 吸収, 分布, 代謝, 排泄

Telithromycin(TEL)は、フランス、アベンティスファーマ社において合成された新規のケトライド系経口抗菌薬である。今回 TEL の薬物動態学的なプロフィルを明らかにする目的で、マウス、ラットおよびイヌを用いて検討したので、その結果を報告する。

# I. 材料と方法

#### 1. 被験物質

試験に使用した <sup>8</sup>H-TEL, <sup>14</sup>C-TEL および TEL はフランス, アベンティス社で合成された。 <sup>8</sup>H-TEL および <sup>14</sup>C-TEL の比放射能は, 1.31 TBq/mmol および 1.95~

<sup>\*</sup>埼玉県川越市南台 1-3-2

Fig. 1. Chemical structures of <sup>14</sup>C-telithromycin (TEL) (left) and <sup>3</sup>H-TEL (right).

2.18 GBq/mmol であり、放射化学的純度は全て 95% 以上であった。非標識体は純度 97.0% 以上のものを使用した。 $^3$ H-TEL および  $^{14}$ C-TEL の構造式を Fig. 1 に示す。

#### 2. 実験動物

5 週齢の雄性 Swiss 系マウスおよび 6~9 週齢の雌雄 SD 系ラットは、Iffa Credo (France) より購入し、室温  $20\sim24$ ℃、湿度  $30\sim70$ %、照明 12 時間の飼育室で7日間の馴化期間の後実験に供した。マウス、ラットいずれも 1 群 5 匹としてプラスチックケージで飼育し、馴化期間中、動物は固形飼料(UAR A 04 C-10, France)を自由摂取させ、水は全期間中自由摂取させた。また、 $13\sim14$  か月齢の雄性ビーグル犬は CEDS (France)より購入し、室温  $15\sim25$ ℃、湿度  $30\sim70$ %、照明 12 時間の飼育室でペレット (UAR 125 C, France)を 1 お 10 300 g、水は自由摂取で飼育し、1 か月間の馴化後実験に供した。

## 3. 投与液

放射能標識体は、適宜非標識体を加えて比放射能を調整し、希塩酸に溶解させて投与液とした。

## 4. 測定法

試料中の TEL および代謝物の濃度は、HPLC<sup>1</sup>、LC/UV-radiometry、LC/MS<sup>1</sup>および液体シンチレーションカウンターによる放射能測定で行った。

TEL 濃度は HPLC あるいは LC/UV-radiometry を用い、血漿をアセトニトリルで除蛋白後、逆相条件下で分離した化合物を蛍光測定(励起波長; 263 nm、測定波長; 460 nm)した。代謝物の同定には LC/UV-radiometry および LC/ESI/MS/MS を使用し、その定量には LC/UV-radiometry および LC/APCI/MS を用いた。放射能測定は液体シンチレーションカウンターにより行った。

# 5. 試験方法

1) マウス, ラットおよびイヌにおける吸収 マウスおよびラットは1群70匹として各2群を用い, 絶食下でそれぞれ <sup>14</sup>C-TEL 10 mg/kg を単回で静脈内投与または経口投与した。投与後経時的に採血した。

また, ラットにおける投与量線形性を調べるため に, <sup>14</sup>C-TEL 5, 10 および 20 mg/kg を単回経口投与し た。

イヌ4頭を1群とし、最初に <sup>1</sup>C-TEL 5 mg/kg を経口投与し、4週間後に同量を静脈内投与した。各投与後、経時的に採血した。放射能は液体シンチレーションカウンターにより、TELの濃度は HPLC により測定した。

薬物動態学的パラメータは、WinNolin のソフトウエアを用い、ノンコンパートメントモデルで  $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $AUC_{(0-z)}$ 、CL、 $T_{1/2}$ 、 $V_z$ (分布容積)、 $f_a$ (吸収率)および F(絶対生物学的利用率)を算出した。

## 2) ラットにおける組織内分布

ラットにおける組織内分布は、<sup>14</sup>C-TEL 経口投与後 各臓器を摘出し放射能を測定する方法と、オートラジオ ルミノグラフィーによる方法で検討した。

前者の方法は、1群3匹ずつのラットに、絶食下 <sup>14</sup>C-TEL 10 mg/kg を経口投与した。一定時間後にエーテル麻酔下に屠殺し、血液、血漿、両副腎、小脳、膀胱、下垂体、前立腺、脾臓および胸腺は全部を、脳(半球)、心臓(心尖部)、腎臓(中心部)、肺(左葉)および精巣(片側)、骨髄(大腿骨)、腸間膜リンパ節、膵臓、骨格筋(下肢)および皮膚(腹部)は一部分を採取、秤量した。各試料を組織燃焼装置(Oxidizer 307、PACKARD)で燃焼し、発生する <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> をあらかじめシンチレーション液を加えておいた CaroSorb E(PACKARD)にトラップした。

オートラジオルミノグラフィー法は、 $7\sim9$  週齢の雄性 SD 系ラット 4 匹を用い、 $^{14}$ C-TEL 10 mg/kg を経口 投与し、投与 2、6、24 および 72 時間後に炭酸ガス吸入で屠殺し、 $-80^{\circ}$  で凍結保存した。2% カルボキシメチルセルロースで包埋後、再度 $-80^{\circ}$  で凍結し、Ullberg の方法 $^{\circ}$ にしたがい、クリオスタット(LKB PMV 450 MP)で  $30 \mu \text{m}$  の厚さの矢状切片を作成し、クリオ

スタット内で約 16 時間放置して脱水した。5 cm 厚の鉛 遮蔽箱内で乾燥切片を室温下 72 時間イメージングプレート(FUJI type  $\mathbb{II}$  s)と密着させ,その後,画像解析 装置(Fujix BAS 1500)で画像化した。得られたデジタル画像データを画像解析ソフトウエア(Tina, version 2.09)を用いて解析した。

3) マウス, ラットおよびイヌ血清蛋白との *in vitro* 結合試験

<sup>3</sup>H-TEL を用い、マウス、ラットおよびイヌの血清蛋白との *in vitro* 結合試験を平衡透析法で試験した。

使用したマウス血清中の蛋白およびアルブミン濃度はそれぞれ 52 および 27 g/L, ラット血清中の蛋白およびアルブミン濃度はそれぞれ 59 および 34 g/L, イヌの血清中の蛋白およびアルブミン濃度はそれぞれ 52 および 30 g/L であった。平衡透析法は、半透膜(Spectrapor 2)を用い、Dianorm®装置で 37  $\mathbb C$ 、定速(20 rpm)攪拌下で試験した。平衡になった時点で各セルの  $^3$ H—TELを液体シンチレーションカウンター(Tricarb 460 CD、PACKARD)で 測定 した。計算は、Urienの Micro Pharm® ソフトウエア $^3$ を用いた。

4) ラットおよびイヌにおける代謝物プロファイル ラットおよびイヌに <sup>14</sup>C-TEL を経口投与した時の尿, 糞および血漿中 TEL の主代謝物の同定および定量を行った。

雄性 SD 系ラット 1群 4 匹として 8 群用い、絶食後  $^{14}$ C-TEL 約 10 mg/kg を経口投与した。一定時間後に エーテル麻酔下で採血し、血漿を分離した。他の 1 群 は個々に代謝ケージに入れ、 $0\sim8$ 、 $8\sim24$ 、および  $24\sim48$  時間に採尿し、 $0\sim24$ 、 $24\sim48$  時間の糞を採取した後、採血した。

雄性ビーグル犬 3 頭を用い、絶食後  $^{14}$ C-TEL を約 5 mg/kg を経口投与した。採血は、投与前、投与 0.25、1、4、8 および 24 時間後に、採尿および採糞は、投与後  $0\sim24$ 、24 $\sim48$  および  $48\sim72$  時間に行った。

代謝物の同定は、ラジオクロマトグラムと LC/ESI/MS/MS のクロマトグラムとの一致により行った。TELおよびその代謝物の定量は、以下のように行った。

血漿についてはラットとイヌは同様に行った。すなわち、LC/radiometryを用い、ピークの定量は個々の分画の放射活性を合計し、その値を投与液の比活性で割り、mg/Lで示した。本法での定量限界は 0.005 mg/L であった。さらに標準物質が得られている主代謝物の RU 76584、RU 76363、RU 72365 および TEL は、APCI/MS により定量した。対応する分子イオンの質量を選択し (RU 76584 は 828.4 m/z、RU 76363 は 685.3 m/z、RU 72365 は 798.3 m/z、TEL は 812.4 m/z および内標準物質は 786.4 m/z)、内標準物質のピーク面積に対する比で算出した。本法での定量限界は、3 種の代謝物では 0.0025 mg/L、TEL では 0.0125 mg/L であった。

ラットおよびイヌの尿および糞については、各ホモジネートの放射性クロマトグラムの各ピークに相当する放射活性を投与量に対する比で示した。定量限界は、ラットの尿では投与量の0.02%、イヌの尿では0.1%、糞ではラット、イヌいずれも投与量の0.5%であった。イヌの尿ではLC/MS分析も行い、その定量限界は投与量の0.3%であった。

# 5) ラット肝 cytochrome P-450 に対する影響

1群  $5\sim6$  匹のラットを用い,TEL 0.5 mmol/kg(0.5 %メチルセルロースに懸濁)および troleandomycin (TAO) 0.5 mmol/kg(ゴマ油に溶解)を 1 日 1 回,5 日間経口投与した。対照群にはゴマ油を同期間経口投与した。別に,生理食塩水に溶解したデキサメタゾンを 50 mg/kg,1 日 1 回,3 日間腹腔内注射した群を 3 群用い,それぞれ TEL 0.5 mmol/kg,TAO 0.5 mmol/kg およびゴマ油を 1 回経口投与した。これらの動物は最終投与 1 時間後に屠殺し,肝臓を摘出した。

ミクロソームの調製は、Beaune らの方法 $^4$ にしたがい  $^4$ C で肝ホモジネートとし、 $13,500\times g$  で 20 分間遠心分離した後、さらに上清を  $105,000\times g$  で 60 分間超遠心分離した。沈渣に pH 7.4 の 0.08 mol/L ピロリン酸ナトリウム緩衝液 5 mL を加え glass—tefron Potterで再懸濁し、再度  $105,000\times g$  で 60 分間超遠心分離した。沈渣に pH 7.4 の 20% グリセロール含有 100 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液 1 mL を加えて再懸濁した。蛋白量は Lowry らの方法 $^5$  を用いた PIERCE—kit で測定し、cytochrome b 5 および P—450 量は、Omura and Sato の方法 $^6$  にしたがい差スペクトルで測定した。

Cytochrome P-450 とのニトロソアルカン複合体および非複合体の測定は、Larrey らの方法<sup>®</sup>にしたがい、erythromycin-N-demethylase 活性は、Danan らの方法<sup>®</sup>で測定した。また、CYP 3 A のウエスタンブロットによる検出は、蛋白を SDS-PAGE 電気泳動で分離し、これを nitrocellulose 膜に電気的にブロッティングし、CYP 3 A に対する抗体を膜上で反応させて検出した。

6) ラットおよびイヌにおける尿および糞中排泄

ラット(1 群各 5 匹)に <sup>14</sup>C-TEL 10 mg/kg を単回で 静脈内投与または経口投与した。投与後ただちに個別に 代謝ケージに入れ,24 時間ごとに4日間尿および糞を 採取した。

尿試料の一部をシンチレーション液と混合して測定した。 糞は秤量し、水を加えてホモジナイズし、前述の組織分布の場合と同様に燃焼後測定した。

イヌについては、雄性ビーグル犬4頭を用い、絶食下で $^{14}$ C-TEL 5 mg/kg を単回で静脈内投与または経口投与した。投与後ただちに個別に代謝ケージに入れ、24時間ごとに4日間尿および糞を採取し、秤量した。尿試料の一部をシンチレーション液に入れて測定した。糞は秤量し、2倍量の水を加えてホモジナイズし、燃焼後

測定した。

#### 7) ラットにおける胆汁排泄および腸肝循環

試験の  $7\sim10$  日前に麻酔下にてラットの胆管にカニューレ (silastic®) を挿入した。腸肝循環試験は、ドナーラット (5 匹) に  $^{14}$ C-TEL 10 mg/kg を静注し、胆汁を  $0\sim24$  時間にわたり採取した。次にドナーラットより  $0\sim4$  時間に採取した胆汁を、レシピエントラット (4 匹) の十二指腸に注入し (2.4 mg eq./kg),胆汁を  $0\sim24$  時間にわたり採取した。尿および糞は  $0\sim24$  時間分を採取し、それぞれの放射能を測定した。

#### II. 結果

1. マウス, ラットおよびイヌにおける吸収

#### 1) マウス

マウスに 10 mg/kg 投与した時の血漿中放射活性および TEL 濃度の推移を Fig. 2 に示した。

TELの血漿中濃度は、静注 5 分後放射活性で約 8 mg eq./L, HPLC で測定した TEL 濃度では  $7.30\pm0.44$  mg/Lとなり、いずれも短時間の分布相を経て徐々に減少し、2 時間後に約 1/3 に減少し、8 時間後には 5 分値の 1.2 ~1.5% に減少した。投与後 6 時間までの血漿中放射活性の 80% 以上が TELとして存在していた。経口投与では、放射活性および TEL レベルともに投与 45 分頃までは低く、1.5 時間後に  $C_{max}$  ( $3.26\pm0.28$  mg eq./L および  $2.91\pm0.22$  mg/L) となり、その後徐々に低下し、

8時間後のほぼ定量下限レベルとなった。

マウスにおける薬物動態学的パラメータを Table 1 に示した。 $T_{max}$  は放射活性および TEL 値とも 1.5 時間, $AUC_{(0-z)}$  は静注でそれぞれ 18.32 mg eq.·h/L および 14.82 mg·h/L,経口投与でそれぞれ 7.85 mg eq.·h/L および 7.15 mg·h/L であった。TEL のクリアランスは 0.8 L/h/kg,吸収率は 47%,バイオアベイラビリティは 53%,半減期は 1.2 時間であった。

#### 2) ラット

ラットに 10 mg/kg 投与した時の血漿中の放射活性および TEL 濃度の推移を Fig. 3 に示した。

TEL の血漿中濃度は、静注 5 分後放射活性で約 3 mg eq./L, TEL 濃度では  $2.92\pm0.11$  mg/L となり、その後急速に減少し、2 時間後にはともに 5 分値の  $9\sim10\%$  となり、6~8 時間後に 2% のレベルに低下した。投与後 5 分、2 および 6 時間までの血漿中放射活性のそれぞれ 98、88 および 60% が TEL として存在していた。経口投与では、放射活性および TEL レベルともに投与 15分にピーク、 $C_{max}$  ( $0.291\pm0.078$  mg eq./L および  $0.26\pm0.08$  mg/L)となり、その後不規則に変動しながら減少したが、1.5 時間後に第 2 のピーク( $0.211\pm0.045$  mg eq./L および 0.18 mg/L)となり、それぞれ  $C_{max}$  の 73 および 69% を示した。投与 3 時間前後までプラトー状態を示した後徐々に減少したが、 $6\sim8$  時間後も  $26\sim27$ 

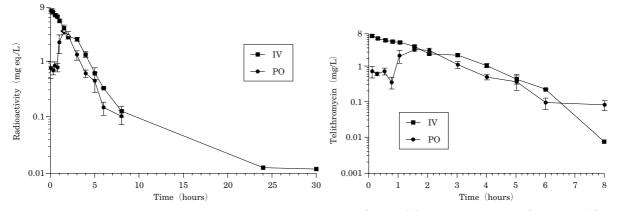


Fig. 2. Time course of the plasma concentrations of radioactivity (mg eq./L) and telithromycin (TEL, mg/L) after a single intravenous or oral administration of 10 mg/kg of  $^{14}\text{C-TEL}$  in male mouse.

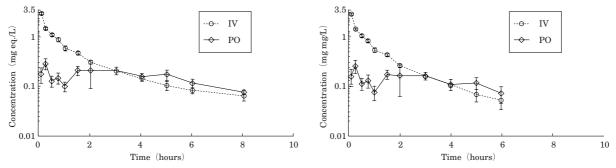


Fig. 3. Time course of the plasma concentrations of radioactivity (mg eq./L) and telithromycin (TEL,  $\,$ mg/L) after a single intravenous or oral administration of 10 mg/kg of  $^{14}C$ -TEL in male rat.

				,			
	D	Mouse (1	10 mg/kg)	Rat (10 mg/kg)		Dog (5 mg/kg)	
	Parameters	i. v.	p. o.	i. v.	p. o.	i. v.	p. o.
C	RA. (mg eq. /L)	8. 10 ± 0. 47	$3.26 \pm 0.28$	2.98	0.29	1.91 ± 0.09	0.81 ± 0.13
$C_{\text{max}}$	TEL (mg/L)	7.30 ± 0.44	2.91 ± 0.22	2.92	0.26	1.80 ± 0.08	$0.52 \pm 0.13$
m	RA (h)	_	1.5	_	0.25	_	0.25~2
$T_{max}$	TEL (h)	_	1.5	_	0.25	_	0.25~2
$AUC_{(0-Z)} = RA. (mg eq. \cdot h/I)$ $TEL (mg \cdot h/L)$	RA. (mg eq. ·h/L)	18.32	7.85	2.52	1.24	$7.4 \pm 0.6$	6.1 ± 0.7
	TEL (mg·h/L)	14.82	7.15	2. 15	0.82	$3.1 \pm 0.3$	$1.7 \pm 0.3$
CI.	TEL (L/h)	0.024	_	0.87	_	19.6 ± 2.9	_
CL TEL (L/h/kg)	TEL (L/h/kg)	0.80	_	4.36	_	$1.5 \pm 0.2$	_
$T_{1/2}$	h	1.2	_	1.7	_	2.3 ± 0.1	_
X7	TEL (L)	0.043	_	2. 11	_	62.6 ± 5.7	_
Vz	TEL (L/kg)	1.41	_	10.62	_	4.9 ± 0.4	_
Absorption	on f <sub>a</sub> (%)	_	47	_	47	_	83 ± 4
Bioavaila	bility F (%)	_	53	_	36	_	54 ± 7

Table 1. Pharmacokinetic parameters of radioactivity and telithromycin (TEL) following a single intravenous or oral administration of  ${}^{14}C$ -TEL in male mouse, rat and dog

RA.: Radioactivity
TEL: telithromycin

Table 2.	Pharmacokinetic parameters of radioactivity following a single oral administration of
	5, 10 and 20 mg/kg of <sup>14</sup> C-telithromycin in male rat

Parameters	Dose					
Farameters	5 mg/kg	10 mg/kg	$20~\mathrm{mg/kg}$			
$C_{max}$ (mg eq. /L)	0.095 ± 0.021	0.265 ± 0.081	0.652 ± 0.103			
T <sub>max</sub> (h)	0.25~4	0.25~4	0.25~6			
$AUC_{(0-Z)}$ (mg eq. ·h/L)	0.290 ± 0.066	1.006 ± 0.271	3.071 ± 0.270			
C <sub>max</sub> /dose	0.019	0.027	0.033			
$AUC_{(0-z)}/dose$	0.058	0.101	0.154			

%のレベルを維持していた。経口投与後 15 分,1.5 および 6 時間までの血漿中放射活性のそれぞれ 89, 85 および 61% が TEL として存在していた。

ラットにおける薬物動態学的パラメータを Table 1 に示した。 $T_{max}$  は放射活性および TEL 値とも 15 分, $AUC_{(0-2)}$  は静注でそれぞれ 2.52 mg eq.·h/L および 2.15 mg·h/L,経口投与でそれぞれ 1.24 mg eq.·h/L および 0.82 mg·h/L であった。TEL のクリアランスは 4.36 L/h/kg,吸収率は 47%,バイオアベイラビリティは 36%,半減期は 1.7 時間であった。

 $5\sim20~mg/kg$  の用量で線形性の検討を行った時の各群の薬物動態パラメータを Table 2 に示した。血漿中濃度の経時的推移は不規則で投与 15 分後と  $4\sim6$  時間後にそれぞれ 2 つのピークを示し、投与量比 2 に比べ  $C_{max}$  および  $AUC_{(0-2)}$  はいずれも  $2.5\sim3$  倍となり、非線形性を示した。

また、各投与量の0.5、2 および6 時間後の血漿中放

射活性と TEL 濃度の比を測定した場合,それぞれ 71~84%,68~76% および 55~62% と高い比率を占めた。

## 3) イヌ

イヌに 5 mg/kg 投与した時の血漿中の放射活性および TEL 濃度の推移を Fig. 4 に示した。

TELの血漿中濃度は、静注 5 分後放射活性で約 2 mg eq./L, TEL 濃度では  $1.798\pm0.078$  mg/L と な り、そ の後 8 時間後まで徐々に減少し、2 時間後にはともに 5 分値の  $28\sim36\%$  となり、8 時間後には  $5.3\sim11\%$  のレベルに低下した。投与後 5 分、2 および 8 時間での血漿中放射活性のそれぞれ 94、73 および 44% が TEL として存在していた。経口投与では、放射活性は 1 時間後に、TEL レベルでは 30 分後に  $C_{max}$  となり( $0.715\pm0.143$  mg eq./L および  $0.438\pm0.110$  mg/L)、その後 8 時間後まで徐々に減少し、8 時間後には  $14\sim27\%$  のレベルとなった。経口投与後 1、4 および 8 時間での血漿中放射活性のそれぞれ 59、45 および 33% が TEL とし

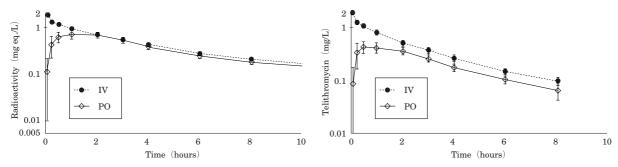


Fig. 4. Time course of the plasma concentrations of radioactivity (mg eq./L) and telithromycin (TEL,  $\,$ mg/L) after a single intravenous or oral administration of 10 mg/kg of  $\,$ 14C-TEL in male dog.

## て存在していた。

イヌにおける薬物動態学的パラメータを Table 1 に示した。経口投与時の  $T_{max}$  は,放射活性および TEL 値とも  $0.25\sim2$  時間の間にあり, $C_{max}$  はそれぞれ 0.81 mg eq./L および 0.52 mg/L であった。AUC (0-x) は静注でそれぞれ 7.4 mg eq.·h/L および 3.1 mg·h/L,経口投与でそれぞれ 6.1 mg eq.·h/L および 1.7 mg·h/L であった。TEL のクリアランスは 1.5 L/h/kg,吸収率は 83%,バイオアベイラビリティは 54%,半減期は 2.3 時間であった。

## 2. ラットにおける組織内分布

#### 1) 組織内濃度

ラットに 10 mg/kg 投与した時の組織内濃度の推移を Table 3 に示した。

投与 1 時間後では、投与量の大部分が小腸内にあり、小腸には 20.0%、胃および小腸内容物にそれぞれ 2.4 および 62.6% 含まれていた。血漿中濃度は  $0.140~\mu g$  eq./g、血液中濃度は  $0.145~\mu g$  eq./g で血漿との比(Rt)は 1.03 であった。中枢神経系および精巣の Rt はそれぞれ  $0.11\sim0.18$  および 0.46 と低く、一方、Rt が 15 以上の臓器は、肝臓、副腎、脾臓、下垂体および腎臓であった。

投与 2 時間後では、小腸に投与量の 17.1%、胃および小腸内容物にそれぞれ 4.1 および 65.1% 含まれていた。血漿中濃度は  $0.178\,\mu g$  eq./g に上昇し、投与量の 0.054% が血漿中に存在していた(体重は  $195.5\,g$  で、血漿量は体重の 3% として算出)。血液中濃度は  $0.182\,\mu g$  eq./g (Rt は 1.02) であり、中枢神経系および精巣の Rt はそれぞれ  $0.07\sim0.11$  および 0.25 と非常に低かった。Rt が 8 以上の臓器は、肝臓、腎臓、下垂体、副腎、腸間膜リンパ節および脾臓であった。

投与 6 時間後では、小腸に投与量の 11.8%、小腸および大腸内容物にそれぞれ 58.1 および 7.8% 含まれていた。血漿中濃度は  $0.136\,\mu\mathrm{g}$  eq./g に下降し、血液中濃度は  $0.132\,\mu\mathrm{g}$  eq./g (Rt は 0.949) となった。中枢神経系および精巣の Rt は 1 以下であり、Rt が 10 以上の臓器は、肝臓、脾臓、下垂体、副腎、腎臓および骨髄であった。体内総残存率は 81.6% であった。

投与 24 時間後では、大腸内容物に 11.2% 残存するだけとなり、体内総残存量も 12.94% に減少した。血漿中濃度も  $0.007\,\mu g$  eq./g に下降し、血液中濃度は  $0.006\,\mu g$  eq./g (Rt は 0.880) となった。Rt が 10 以上の臓器は、肝臓、腸間膜リンパ節、下垂体、脾臓、副腎、腎臓および骨髄であった。

投与 48 時間後では、ほとんどの組織で定量限界レベルとなり、体内総残存率も 0.47% に減少し、投与 72 時間後の体内総残存率は 0.35% となった。

各組織における薬物動態パラメータを Table 4 に示した。血漿と同様に多くの組織で 2 峰性の推移を示し,1~2 時間後と 2~6 時間後に高値となり,6~24 時間にかけて急速に減少した。胃腸管系と排泄系の肝および腎以外では副腎と脾臓の AUC および  $C_{max}$  が高値を示した。 $T_{max}$  は大部分の組織で投与 1~2 時間であったが,精巣,前立腺および胸腺では 6 時間であった。 $T_{1/2}$  は多くの組織で 3.4 時間(肝および肺)から 5.5 時間(リンパ節)の間であったが,分布の少ない中枢神経系および精巣で 7.9 および 10.2 時間と長くなる傾向がみられた。

## 2) オートラジオルミノグラフィー法

<sup>14</sup>C-TEL 10 mg/kg を単回経口投与し, 2 時間後の全身オートラジオルミノグラムを Fig. 5 に示し, 主要臓器・組織の放射濃度の推移を Table 5 に示した。

投与2時間後では、小腸全体に大部分の放射活性が みられ、大腸内容物に放射活性はなかったが、大腸壁に 明らかな活性がみられた。膀胱内容物にも明らかな放射 活性を認めた。脳、脊髄、精巣、鼠径部脂肪、後腹膜腔 脂肪および骨緻密質では定量下限(45.5 ng eq./g)以下 であり、一方、血液中濃度(164 ng eq./g)との比(Rt) が8以上(1312 ng eq./g以上)の組織は、肝臓、腎臓 (内側髄質、内側皮質)、副腎、脾臓、甲状腺および外側 眼窩涙腺であった。

投与6時間後では、腸管系、特に盲腸に高い放射活性がみられ、大腸壁に明らかな活性がみられたが、内容物に活性はなかった。定量限界以下の組織は、前述の組織の他に限も含まれ、もっとも高い濃度を示した組織は、外側眼窩涙腺、肝臓、脾臓、下垂体およびハーダー腺であった。胸腺、外側眼窩涙腺、リンパ節、ハーダー腺、

Table 3. Time course of tissue concentrations after a single oral dose of 10 mg/kg of  $^{14}$ C-telithromycin in male rat

		Concentration (µg eq. /g or mL)				
Tissues	after 1 h	after 2 h	after 6 h			
Plasma	$0.140 \pm 0.015$	$0.178 \pm 0.040$	$0.136 \pm 0.031$			
Blood	$0.145 \pm 0.016$	$0.182 \pm 0.040$	$0.132 \pm 0.036$			
Brain	$0.015 \pm 0.001$	$0.013 \pm 0.004$	$0.015 \pm 0.004$			
Cerebellum	$0.025 \pm 0.001$	$0.019 \pm 0.005$	$0.021 \pm 0.004$			
Pituitary grand	$2.600 \pm 0.390$	1.810 ± 0.290	$2.560 \pm 0.670$			
Bone marrow	1.760 ± 0.290	$0.930 \pm 0.160$	1.620 ± 0.370			
Lymph nodes	1.110 <sup>a)</sup>	$1.700 \pm 0.390$	1.080 <sup>b)</sup>			
Thymus	0.399 ± 0.071	$0.247 \pm 0.048$	0.641 ± 0.091			
Heart	$0.700 \pm 0.038$	$0.570 \pm 0.110$	$0.440 \pm 0.120$			
Lungs	1.470 ± 0.260	1.090 ± 0.220	1. 160 ± 0. 300			
Liver	9.010 ± 0.920	11.500 ± 2.200	9. 400 ± 2. 300			
Pancreas	$0.736 \pm 0.044$	$0.610 \pm 0.110$	$0.620 \pm 0.140$			
Spleen	$3.200 \pm 0.620$	1.600 ± 0.270	$2.790 \pm 0.750$			
Kidneys	$2.310 \pm 0.330$	$2.150 \pm 0.480$	$1.660 \pm 0.400$			
Adrenals	$3.440 \pm 0.560$	1.740 ± 0.270	2. 210 ± 0. 510			
Testes	$0.066 \pm 0.012$	$0.043 \pm 0.008$	$0.124 \pm 0.020$			
Prostate	$0.770 \pm 0.250$	$0.470 \pm 0.230$	$0.801 \pm 0.092$			
Skeletal muscle	$0.447 \pm 0.075$	$0.260 \pm 0.037$	$0.352 \pm 0.093$			
Skin	$0.424 \pm 0.062$	$0.265 \pm 0.046$	$0.412 \pm 0.070$			
Bladder	$0.424 \pm 0.002$ $1.560 \pm 0.460$	$0.203 \pm 0.040$ $0.990 \pm 0.290$	$0.412 \pm 0.070$ $0.580 \pm 0.160$			
Stomach	$7.500 \pm 0.400$ $7.500 \pm 4.600$	$0.990 \pm 0.290$ $4.300 \pm 2.600$	$0.880 \pm 0.120$			
Small intestine						
	$64.730 \pm 0.470$ $0.910 \pm 0.210$	$54.700 \pm 5.000$ $0.588 \pm 0.073$	$41.600 \pm 3.100$ $4.200 \pm 2.400$			
Large intestine	0.310 ± 0.210					
Tissues	after 24 h	after 48 h	after 672 h			
Plasma	$0.007 \pm 0.001$	$0.004 \pm 0.000$	$0.004 \pm 0.000$			
Blood	$0.006 \pm 0.000$	$0.003 \pm 0.001^{\circ}$	$0.004 \pm 0.000$ $0.004 \pm 0.000$			
Brain	$0.003 \pm 0.000$	$0.003 \pm 0.001$ $0.002 \pm 0.000$	$0.004 \pm 0.000$ $0.003 \pm 0.000$			
Cerebellum	$0.003 \pm 0.000$ $0.004 \pm 0.000$	$0.002 \pm 0.000$ $0.003 \pm 0.000$	$0.003 \pm 0.000$ $0.003 \pm 0.000$			
		0.003 ± 0.000				
Pituitary grand	$0.144 \pm 0.086^{\circ}$		BLQ			
Bone marrow	$0.075 \pm 0.006$	0.016 <sup>d)</sup>	BLQ			
Lymph nodes	$0.106 \pm 0.031$	$0.037 \pm 0.002$	$0.034 \pm 0.003$			
Thymus	$0.040 \pm 0.004$	$0.017 \pm 0.001$	$0.015 \pm 0.001$			
Heart	0.018 ± 0.001	0.013 ± 0.002	0.013 ± 0.001			
Lungs	0.031 ± 0.003	$0.025 \pm 0.002$	$0.020 \pm 0.001$			
Liver	0.248 ± 0.046	0. 168 ± 0. 018	0. 182 ± 0. 021			
Pancreas	$0.023 \pm 0.002$	$0.014 \pm 0.001$	0.013 ± 0.001			
Spleen	0.101 ± 0.011	$0.060 \pm 0.007$	$0.044 \pm 0.002$			
Kidneys	0.081 ± 0.005	$0.061 \pm 0.004$	$0.056 \pm 0.000$			
Adrenals	$0.095 \pm 0.003$	$0.051 \pm 0.007$	$0.044 \pm 0.003$			
Testes	$0.037 \pm 0.008$	$0.027 \pm 0.010$	0.011 ± 0.001			
Prostate	$0.047 \pm 0.001$	$0.017 \pm 0.000$	$0.011 \pm 0.001$			
Skeletal muscle	$0.012 \pm 0.001$	$0.007 \pm 0.001$	$0.007 \pm 0.000$			
Skin	$0.033 \pm 0.006$	$0.024 \pm 0.001$	$0.022 \pm 0.000$			
Bladder	$0.030 \pm 0.011$	0.004 <sup>d)</sup>	BLQ			
Stomach	$0.089 \pm 0.045^{\circ}$	BLQ	$0.270 \pm 0.180^{\circ}$			
Small intestine	$0.293 \pm 0.088$	$0.047 \pm 0.006$	$0.073 \pm 0.008$			
Large intestine	$1.690 \pm 0.280$	0.040 <sup>d)</sup>	$0.071 \pm 0.036^{\circ}$			

 $<sup>^{</sup>al}$ Only one measure,  $^{bl}$ Only two measures,  $^{cl}$ One result below the limit of quantification,  $^{dl}$ Two results below the limit of quantification BLQ: Three results below the limit of quantification

Table 4. Pharmacokinetic parameters of tissues after a single oral dose of 10 mg/kg of  $^{14}$ C-telithromycin in male rat

Tissues	$\mathrm{AUC}_{\scriptscriptstyle (0-72\mathrm{h})} \ \ (\mu g \ \mathrm{eq.} \cdot \mathrm{h/L})$	$C_{\text{max}}$ (mg eq. /L)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
Plasma	2.368	0.178	2	4.3
Brain	0.357	0.015	1	7.9
Pituitary grand	39. 943	2.600	1	4.3
Bone marrow	23.848	1.760	1	4.1
Lymph nodes	20.749	1.700	2	5.5**
Thymus	9.501	0.641	6	4.5
Heart	7.807	0.700	1	3.9
Lungs	18.441	1.470	1	3.4
Liver	152. 584	11.500	2	3.4
Spleen	41.989	3. 200	1	3.8
Kidneys	29. 786	2.310	1	4.1
Adrenals	35. 851	3.440	1	4.0
Testes	3.089	0.124	6	10.2
Bladder	11. 146	1.560	1	4.2*
Stomach	33. 039	7.500	1	5.4
Small intestine	667. 223	64. 730	1	2.5
Large intestine	85. 875	4. 200	6	13.7

 $T_{^{1/2}} \, calculated \, between \, 6 \, and \, 24 \, h \, sampling \, times \, except \quad ^*(between \, 1-24 \, h) \ \ and \quad ^{**}(between \, 2-24 \, h)$ 

Table 5. Time course of tissue concentrations measured by autoradioluminographic analysis after a single oral dose of 10 mg/kg of  $^{14}C$ —telithromycin in male rat

Tissues		Concentration of rad	ioactivity (ng eq. /g)	
1155405	2 h	6 h	24 h	72 h
Blood	164 ± 16	<45.5°	b)	b)
Liver	$6,058 \pm 63$	1, 326 ± 23	97. 2 ± 2. 8	139.5 ± 1.9
Kidney inner cortex	1,573 ± 66	369. 2 ± 7. 7	<45.5°	<45.5°
Kidney inner medulla	1, 637 <sup>a)</sup>	390 ± 12	<45.5°	<45.5°
Kidney outer cortex	978 ± 31	369. 2 ± 7. 7	<45.5°	<45.5°
Kidney outer medulla	1, 150 ± 110	390 ± 12	<45.5°	<45.5°
Adrenals	1,600 <sup>a)</sup>	600 ± 70	<45.5°	<45.5°
Spleen	$1,509.3 \pm 7.0$	999 ± 16	<45.5°	49.6 ± 1.9
Lacrimal grand	1, 406 <sup>a)</sup>	2, 268 ± 81	350 <sup>a)</sup>	68a)
Lungs	446 ± 19	178.8 ± 4.1	b)	b)
Pituitary grand	$1,265 \pm 54$	917 ± 20	b)	p)
Thyroid grand	1,551 <sup>a)</sup>	633 ± 14	b)	<45.5°
Lymph node	509 ± 30	730 ± 46	b)	b)
Thymus	310.0 ± 8.4	377.7 ± 3.9 <sup>b)</sup>	<45.5°	<45.5°

 $^{a)}$ : number of measurements less than or eq. ual to 2,  $^{b)}$ : not measured,  $^{c)}$ : limit of quantification = 45.5 ng eq. /g

精巣,後腹膜腔脂肪,前立腺および上皮小体では2時間値より高くなった。

投与24~72時間後にはほとんどの組織で定量限界以下であったが、外側眼窩涙腺、肝臓、脾臓、ハーダー腺および前立腺では、まだ測定可能なレベルが残存してい

た。

3) マウス, ラットおよびイヌの血清蛋白との *in vitro* 結合試験

マウス,ラットおよびイヌ血清蛋白との結合試験の結果を Table 6 に示した。

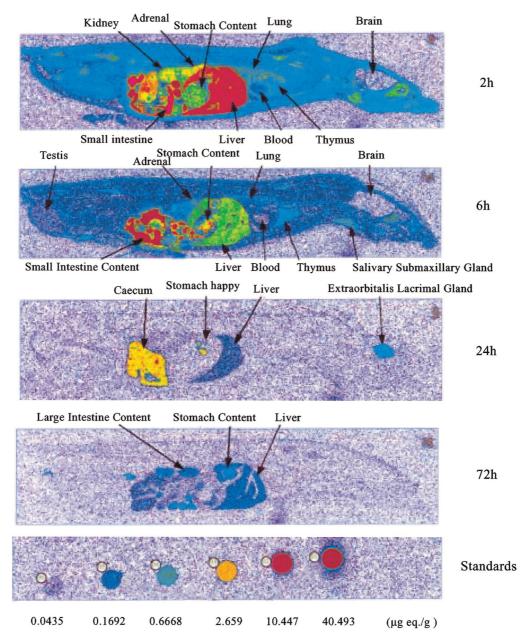


Fig. 5. Radioactivity distribution by radioluminography after oral administration of a single dose of 10 mg/kg of  $^{14}\text{C}$ -telithromycin in male rat.

Table 6. Binding parameters of telithromycin to mouse, rat and dog serums

Animal	Percentage binding (%)	and concentration $\;(\mu M)\;$	Binding coefficient (NKa)		
Animai	maximun maximun		1 st site (NKa <sub>i</sub> )	2 nd site (NKa <sub>2</sub> )	
Mouse	89.63 ± 0.83 (0.171)	$35.75 \pm 0.91$ (124)	$0.72 \pm 0.51$	$8.35 \pm 2.67$	
Rat	57.88 ± 3.55 (0.127)	$36.68 \pm 0.72$ (124)	$0.77 \pm 0.36$	$0.57 \pm 0.53$	
Dog	44.98 ± 3.95 (0.118)	30.40 ± 2.21 (112.4)	$0.59 \pm 0.06$	0.23 ± 0.11	

マウス血清蛋白に対し TEL はラット, イヌに比べて強く結合し, 結合率は  $1.71\,\mu\mathrm{mol/L}$  ( $1.39\,\mathrm{mg/L}$ ) までの濃度では  $88\sim90\%$ ,  $7.31\,\mu\mathrm{mol/L}$  ( $5.94\,\mathrm{mg/L}$ ) までは 76% 以上であり, それ以降減少して  $124.1\,\mu\mathrm{mol/L}$  ( $100.8\,\mathrm{mg/L}$ ) で 36% となった。2 つの結合サイトが

存在し、結合定数はそれぞれ 0.72 ± 0.51 および 8.35 ± 2.67 であった。

ラット血清蛋白に対する TEL の結合は弱く、結合率は  $0.64 \, \mu \text{mol/L} \, (0.52 \, \text{mg/L})$  までの濃度では  $57 \sim 58$ %、  $6.38 \, \mu \text{mol/L} \, (5.18 \, \text{mg/L})$  までは 54% 以上であ

り、それ以降減少して  $123.9 \, \mu \text{mol/L}$  ( $100.6 \, \text{mg/L}$ ) で 37% となった。2 つの結合サイトの結合定数は、それ ぞれ  $0.77 \pm 0.36$  および  $0.57 \pm 0.53$  であった。

イヌ血清蛋白に対しても TEL の結合は弱く、結合率は  $2.85\,\mu\mathrm{mol/L}$ ( $2.31\,\mathrm{mg/L}$ )までの濃度では  $43{\sim}46$ %、 $11.63\,\mu\mathrm{mol/L}$ ( $9.44\,\mathrm{mg/L}$ )まで  $40\%\,\mathrm{以上を維持}$ し、それ以降減少して  $112.4\,\mu\mathrm{mol/L}$ ( $91.3\,\mathrm{mg/L}$ )で 30% となった。2つの結合サイトの結合定数は、それぞれ  $0.59\pm0.06$  および  $0.23\pm0.11$  であった。

## 3. 代謝物プロファイル

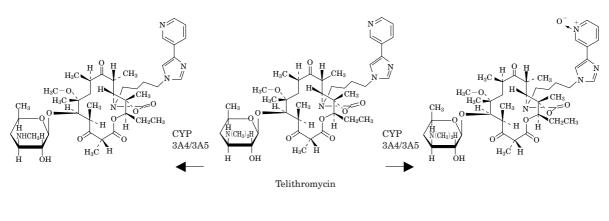
ラットおよびイヌにおける TEL の推定代謝経路およびそれぞれの化学構造を Fig. 6 に示した。

## 1) ラット

ラットに 10 mg/kg を経口投与した場合,血漿中に検

出される化合物は母化合物のTELのみで、その代謝物はまったく検出されなかった。血漿中の放射活性およびTELの濃度推移および薬物動態パラメータをTable 7に示した。血漿中の総放射活性の72.5%がTELであり、残りは同定不能のバックグランドノイズおよび定量限界以下(LC/radiometryで0.005 mg eq./L, LC/MSで0.0025 mg/L)の種々のピークを含むと考えられる。

投与後  $0\sim48$  時間における TEL およびその代謝物の 尿中および糞中の排泄割合を Table 8 に示した。尿中の 未変化体は 48 時間までの尿中総排泄量の 72% で,投 与量の 4% に相当した。クロマトグラム上で種々の代 謝物のピークが検出されたが,M4 (2 種の混合物) が もっとも多く投与量の 0.45% で,その他に同定された 代謝物 である RU 76363,その N-desmethyl 体,RU



N-desmethyl-desosamine RU72365 (rat, dog, human)

(rat, dog, human)

N-oxide-pridine RU76584 (rat, dog, human)

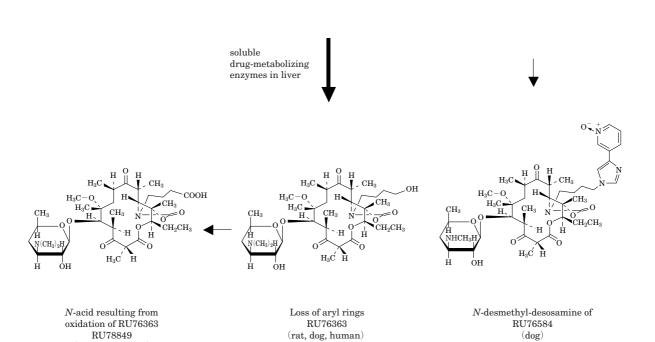


Fig. 6. Metabolic pathway of telithromycin in male rat and male dog.

Table 7. Plasma concentrations and pharmacokinetic parameters of radioactivity, telithromycin (TEL) and its metabolites after oral administration of  $^{14}C$ -TEL in male rat and male dog

		Plasma conc	centrations (mg eq.	/L or mg/L)		
	rat 10	mg/kg		dog 5	mg/kg	
	radioactivity	TEL	radioactivity	TEL	RU 76584	RU 72365
Time 0 (h)	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ
0.25	0. 147	0.081	$0.35 \pm 0.20$	$0.32 \pm 0.18$	$0.035 \pm 0.021$	$0.010 \pm 0.008$
0.75	0.058	0.045	_	_	_	_
1	0.050	0.034	$0.717 \pm 0.041$	$0.575 \pm 0.062$	$0.127 \pm 0.015$	$0.031 \pm 0.004$
2	0.108	0.089	_	_	_	_
4	0.171	0.132	$0.289 \pm 0.031$	$0.171 \pm 0.030$	$0.041 \pm 0.007$	$0.007 \pm 0.001$
8	0.075	0.039	$0.122 \pm 0.009$	$0.068 \pm 0.009$	$0.014 \pm 0.001$	LOQ
24	_	_	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ
		Pha	rmacokinetic param	eters		
C <sub>max</sub> a)	0.171	0.132	$0.717 \pm 0.041$	$0.579 \pm 0.064$	0.127 ± 0.015	0.031 ± 0.004
$T_{max}(h)$	4	4	1	1	1	1
AUC <sub>(0-z)</sub> b)	0.933	0.676	2.77 ± 0.22	1.97 ± 0.23	0.425 ± 0.029	0.074 ± 0.010
R <sup>e)</sup> (%)	_	72.5	_	$70.7 \pm 4.0$	$15.34 \pm 0.17$	$2.65 \pm 0.14$

 $<sup>^{</sup>a)}mg~eq.~/L~or~mg/L,\\ ^{b)}mg~eq.~\cdot h/L~or~mg~\cdot h/L,\\ ^{c)}TEL~over~radioactivity~AUC_{\scriptscriptstyle (0-z)}~ratio$ 

TEL: telithromycin

Table 8. Urinary and fecal excretion of telithromycin (TEL) and its metabolites (%dose)  $0\sim48$  h after oral administration of 10 mg/kg of "C-TEL in male rat (pools of 4 rats)

Peak	no. and structural hypothesis	0~48 h urinary excretion (%)	$0{\sim}48h$ fecal excretion (%)
М 3	RU 78849	0.10	3.4
M 4	mixture 2 <sup>a)</sup>	0.45	6.4 (M 4+M 4')
M 4′	mixture 2 include dioxide	0.16	_
М 6	mixture 2 include dioxide	0.21	2.0
M 8	RU 76584	0.04	1.3
М 9	mixture 2	0.03	1.4
M 10	N-desmethyl-RU 76363	0.03	_
M 11	RU 76363 + oxide	0.16	3.4
M 12	m/z 860	_	1.0
M 13	dioxide	0.11	_
M 14	RU 72365	0.03	7.3
TEL		4.03	52.9
Total <sup>b)</sup>		5. 63	88.7

a) mixture of 2 metabolites

78849, RU 76584, RU 72365, oxiside 体および dioxides 体はいずれも 0.2% 以下であった。

葉中の未変化体は 48 時間までの糞中総排泄量の 60% で、投与量の 53% に相当した。糞中の主要代謝物は、RU 72365 すなわち TEL の N-desmethyl-desosamine 体で糞中総排泄量の 8% で、投与量の 7% であった。RU 76363 および RU 78849、すなわち TEL の脱芳香環アルコール体およびカルボン酸体として、それぞれ投与量の約 3% が排泄された。

#### 2) イヌ

雄性ビーグルに 5 mg/kg を経口投与した場合,血漿中に検出される平均放射活性,TEL およびその主要代謝物である RU 76584 と RU 72365 の経時的推移および薬物動態パラメータを Table 7 に示した。最高血漿中濃度は投与後  $15\sim60$  分後に到達し, $C_{\text{max}}$  は放射活性で  $0.665\sim0.797$  mg eq./L,TEL では  $0.453\sim0.665$  mg/L であった。血漿中の放射活性の 70.7% が TEL,15.34% が RU 76584,2.65% が RU 72365 であった。この 2

b) total radioactivity including background noise and peaks below the limit of quantification (urine: 0.02% dose, feces: 0.5% dose) TEL: telithromycin

つの代謝物は投与 1 時間後に  $C_{max}$  となり、それぞれ  $0.107\sim0.156$  mg/L、 $0.025\sim0.037$  mg/L であった。血 漿中の放射活性および TEL は投与 24 時間後に定量限 界以下に低下した。血漿中のその他の代謝物として、RU 76584の N-desmethyl-desosamine 体および RU 78849 が検出されたが、いずれも 0.030 mg eq./L 以下と微量であった。

投与後  $0\sim24$  時間における TEL およびその代謝物の 尿中排泄率および  $0\sim72$  時間における糞中の排泄率を Table 9 に示した。投与後  $0\sim72$  時間に排泄された尿中の総放射活性は投与量の 13.5% で,その  $91.7\sim97.0\%$  が  $0\sim24$  時間尿に検出された。尿中の未変化体は  $0\sim24$  時間の総排泄量の 76% で,投与量の 10.1% に相当した。尿中の主要代謝物は RU 76584 で  $0\sim24$  時間の尿中総排泄量の 9% で,投与量の 1.2% に相当し,その他,M 5,M 3 (RU 78849),M 11 は投与量の 0.7% 以下で

あった。

投与後  $0\sim72$  時間の糞中総放射活性は投与量の 85.7%に達し、未変化体は  $0\sim72$  時間の糞中総排泄量の 42%で、投与量の 35.8% に相当した。糞中の主要代謝物は、RU 72365 であり、糞中総排泄量の 21% で、投与量の 17.7% に相当し、次いで RU 78849,RU 76584および RU 76363 がそれぞれ投与量の 7.5, 4.6 および 2.4% 排泄された。

## 3) ラット肝 cytochrome P-450 に対する影響

0.5 mmol/kg の TEL を 5 日間経口投与したラットの肝ミクロソームでは、cytochrome P-450 とのニトロソアルカン複合体の形成はまったく認められなかったのに対し、TAO を同様に投与した群では肝ミクロソーム中cytochrome P-450 のうち 67.5% の複合体形成が認められた。また、dexamethasone 前処置ラットに TEL 単回投与した場合も cytochrome P-450 複合体の形成は非常

Table 9. Mean urinary and fecal excretion of telithromycin (TEL) and its metabolites (% dose) after oral administration of 5 mg/kg of  $^{14}C$ -TEL in male dog (n = 3)

Peak	No. and structural hypothesis	0∼24 h urinary excretion	$0{\sim}72\mathrm{h}$ fecal excretion
M 3 RU 78849		0.198 ± 0.015	$7.46 \pm 0.81$
M 4	mixture 2 <sup>a)</sup>	0.208 ± 0.035	3. 23 ± 0. 33 (M 4+M 4')
M 4′	not identified	0.51 ± 0.10	_
M 5	N-desmethyl-desosamine of RU 76584	0.194 ± 0.038	1.17 ± 0.11
M 6	not identified	0.062 ± 0.062	_
M 8	RU 76584	1.21 ± 0.10	$4.59 \pm 0.10$
M 9	mixture 2	_	$0.707 \pm 0.077$
M 10	mixture 2 incl. oxide of TEL	$0.096 \pm 0.050$	$1.94 \pm 0.35$
M 11 a	RU 76363	$0.153 \pm 0.026  (M11a + M11b)$	$2.44 \pm 0.32$
M 11 b	oxide of TEL	_	$1.89 \pm 0.29$
M 12	mixture 2 incl. oxide of TEL	_	$1.23 \pm 0.14$
M 14	RU 72365	0.161 ± 0.042	$17.65 \pm 0.52$
TEL		10.09 ± 0.84	35.8 ± 1.1
Total <sup>b)</sup>		13. 22 ± 0. 99	$85.68 \pm 0.75$

a) mixture of 2 metabolites

Table 10. Detection of nitrosoalkane complexes in liver microsomes of normal rats and Dexamethasone pretreatment rats administered orally of telithromycin or troleandomycin

Groups	Total P–450 (n mol/mg proteins)		Complexed P–450 (n mol/mg proteins)		Complexed P-450 (%)	
Groups	Normal rat	Rat desed with Dexa.	Normal rat	Rat desed with Dexa.	Normal rat	Rat desed with Dexa.
Control TEL TAO	1.66 ± 0.37 1.87 ± 0.35 4.12 ± 0.39	1. 48 ± 0. 08 1. 56 ± 0. 10 1. 77 ± 0. 13	ND ND 2. 92 ± 0. 15	ND 0.011 ± 0.006 0.92 ± 0.12	ND ND 67. 52 ± 1. 23	ND 0.7 ± 0.3 51.30 ± 2.70

ND: not detected

TEL: telithromycin, TAO: troleandomycin

b) total radioactivity including background noise and peaks below the limit of quantification (urine: 0.1% dose, feces: 0.5% dose)

TEL: telithromycin

に少なかったが (0.7%), TAO 単回投与群では 51.3% の形成が認められた (Table 10)。

一方、TELを5日間経口投与したラットにおける CYP 3 A 4 の酵素誘導は、TEL 投与群の erythromycin –N-demethylase 活性は、Table 11 に示したように、対照群の3倍の活性上昇を示したのに対し、dexamethasone 投与群では6~7倍、TAO 投与群では10倍の活性上昇を示した。また、肝ミクロソーム中の CYP 3 A 蛋白量は、対照群に比べ約 4 倍であったのに対し、dexamethasone 処置群では約 46 倍であった。

4) ラットおよびイヌにおける尿および糞中排泄 雌雄ラットに 10 mg/kg 投与した時の尿中, 糞中およ び総排泄量を Table 12 に示した。

静注後の $0\sim24$  時間における尿中排泄率は雄で投与量の $11.0\sim15.0\%$ ,雌で $11.7\sim16.2\%$ であり,その後の排泄は非常に少なく0.2% 以下であった。 $0\sim96$  時間の尿中総排泄率は,雄で12.77%,雌で13.99%であった。経口投与後の $0\sim24$  時間における尿中排泄率は雄で $3.5\sim12.4\%$ ,雌で $3.0\sim10.1\%$ であった。その後の排泄は投与量の0.6% 以下で, $0\sim96$  時間の尿中総排泄量は,雄で6.23%,雌で6.16%であった。

糞中排泄率は、静注後  $0\sim24$  時間において雄で 73.8  $\sim87.4\%$ , 雌で  $56.7\sim82.0\%$ ,  $24\sim48$  時間では雄で 1.4

 $\sim$ 7.0%,雌で  $1.6\sim$ 18.9% であり,その後  $48\sim$ 72 時間 および  $72\sim$ 96 時間の排泄率は,雌雄いずれも 4% 以下 および 1% 以下と非常に少なかった。96 時間までの糞中累積排泄率は,雄で 85.56%,雌で 81.48% であった。経口投与後の  $0\sim$ 24 時間における糞中排泄率は,雄で  $72.1\sim$ 89.8%,雌で  $49.7\sim$ 95.3%,24~48 時間で雄:  $0.7\sim$ 13.9%,雌:  $4.5\sim$ 40.1% であり,その後  $48\sim$ 72 時間 および  $72\sim$ 96 時間の排泄量は,雌雄いずれも 5% 以下 および 1% 以下であった。96 時間までの糞中累積排泄量は,雄で 88.92%,雌で 98.71% であった。

投与4日後のラット体内に残存する放射活性は、静注、経口いずれの投与も投与量の0.6%以下であった。したがって、総回収率は、静注した場合、雄で $98.71\pm1.13\%$ 、雌で $95.98\pm2.72\%$ 、経口投与の場合、雄で $95.31\pm1.11\%$ 、雌で $105.01\pm1.66\%$ となった。

イヌに 5 mg/kg 経口投与した時の尿中, 糞中および 総排泄率を Table 13 に示した。

投与方法にかかわらず尿中排泄は速やかで、 $0\sim24$  時間の排泄率は、静注で  $12.74\sim18.71\%$ 、経口投与で  $6.93\sim13.10\%$  であり、 $24\sim48$  時間では投与量の 1% 以下に減少した。4 日間の尿中総排泄率は、静注で  $16.9\pm1.9\%$ 、経口投与で  $10.6\pm1.7\%$  であった。

糞中排泄率については、経口投与時、1 例に 0~24 時

Table 11. Erythromycin–N–demethylase activity (nmoles HCHO/mg protein/mg) after 5 days treatment with telithromycin. Comparison with troleandomycin and dexamethasone treated groups

	Control	Dexamethasone	Telithromycin	Troleandomycin
Mean ± SE	4.05 ± 0.46	26.95	$12.78 \pm 2.58$	40.75 ± 2.79

Table 12. Excretion of radioactivity (% of dose) for 4 days after IV or PO administration of single dose of 10 mg/kg of <sup>14</sup>C-telithromycin in male and female rate (n = 5)

	Male					Female						
Sampling Time (h)	in urine		in feces		total		in urine		in feces		total	
	IV	РО	IV	РО	IV	РО	IV	РО	IV	РО	IV	PO
0~24	12.66 ± 0.92	6. 20 ± 1. 61	81.39 ± 2.70	80. 25 ± 3. 74	94.04 ± 1.84	86. 45 ± 3. 61	13.91 ± 0.74	5.98 ± 1.38	70. 20 ± 5. 12	78. 95 ± 8. 61	84.11 ± 4.93	84. 92 ± 7. 56
24~48	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.01	3.48 ± 0.99	7.61 ± 2.42	3.52 ± 1.00	7.63 ± 2.42	0.04 ± 0.00	0.13 ± 0.11	8.87 ± 3.01	17.63 ± 6.72	8.90 ± 3.01	17.77 ± 6.82
48~72	0.07 ± 0.02	0.01 <sup>a)</sup> ± 0.01	0.61 ± 0.19	0.97 ± 0.47	0.68 ± 0.18	0.98 ± 0.47	0.04° ± 0.03	0.02 <sup>a)</sup> ± 0.02	1.83 ± 0.68	1.80 ± 0.82	1.87 ± 0.68	1.82 ± 0.84
72~96	0.00 <sup>b)</sup>	0.00 <sup>b)</sup>	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.03	0.00 <sup>b)</sup>	0.04 <sup>a)</sup> ± 0.04	0.58 ± 0.10	0.33 ± 0.12	0.58 ± 0.10	0.37 ± 0.15
0~96	12.77 ± 0.91	6. 23 ± 1. 63	85.56 ± 1.86	88.92 ± 1.81	98.33 ± 1.12	95.15 ± 1.00	13.99 ± 0.75	6. 16 ± 1. 47	81. 48 ± 2. 96	98.71 ± 1.61	95.47 ± 2.76	104.9 ± 1.64
Body radioactivity				0.38 ± 0.02	0.16 ± 0.02	Body radioactivity			0.51 ± 0.12	0.14 ± 0.04		
Total recovery				98.71 ± 1.13	95.31 ± 1.11	Total recovery			95. 98 ± 2. 72	105.0 ± 1.66		

a)4 values≤0.02% (limit of detection), b)all the values≤0.02% (limit of detection), o)3 values≤0.02% (limit of detection)

Table 13. Excretion of radioactivity (% of dose) for 4 days after IV or PO administration of single dose of 5 mg/kg of  $^{14}$ C-TEL in male dogs (n = 4)

Sampling	Urinary	excretion	Fecal ex	xcretion	Total excretion		
Time (h)	IV	PO	IV	PO	IV	PO	
0~24	15.3 ± 1.3	9.9 ± 1.4	62.1 ± 5.8	$68.9 \pm 2.9^{a}$	77.4 ± 5.7	77.7 ± 4.2 <sup>a)</sup>	
24~48	1. 23 ± 0. 89	$0.46 \pm 0.13$	13.9 ± 4.2	$15.0 \pm 5.4^{a}$	15. 2 ± 4. 9	$15.4 \pm 5.3^{a}$	
48~72	$0.236 \pm 0.063$	0.161 ± 0.091	1.55 ± 0.62	1.73 ± 0.34	1.78 ± 0.66	1.89 ± 0.26	
72~96	0.132 ± 0.063	$0.078 \pm 0.050$	$0.485 \pm 0.061$	$0.389 \pm 0.081$	$0.62 \pm 0.12$	$0.47 \pm 0.07$	
0~96	16.9 ± 1.9	10.6 ± 1.7	$78.0 \pm 2.2$	85.1 ± 2.3	94.94 ± 0.34	95.7 ± 1.0	

a) n = 3, dog 2 did not defecated on day 1.

Table 14. Biliary (cumulated), urinary and fecal excretion of radioactivity in donor rat after intravenous administration of 10 mg/kg of <sup>14</sup>C-telithromycin (TEL) and in recipient rats after intraduodenal administration of 2.4 mg/kg of <sup>14</sup>C-TEL

Sample and	Donor rat $n=5$	$(mean \pm s. e.)$	Recipient rat $n=4$ (mean $\pm$ s. e.)			
collection time	(% dose recovered)	Cumulated	(% dose recovered)	Cumulated		
Bile 0∼ 1	17.7 ± 3.0	$17.7 \pm 3.0$	$0.059 \pm 0.017$	$0.059 \pm 0.017$		
1~ 2 (0~2)	$14.9 \pm 2.0$	$32.6 \pm 4.4$	$0.70 \pm 0.15$	$0.76 \pm 0.15$		
2~ 3 (0~3)	$4.70 \pm 0.69$	$37.3 \pm 4.1$	$2.40 \pm 0.33$	$3.15 \pm 0.40$		
3~ 4 (0~4)	$4.49 \pm 0.65$	$41.8 \pm 3.8$	2.44 ± 0.20	$5.59 \pm 0.59$		
4~ 5 (0~5)	$4.18 \pm 0.36$	$46.0 \pm 3.9$	$1.68 \pm 0.25$	$7.26 \pm 0.81$		
5~ 6 (0~6)	$2.82 \pm 0.20$	$48.8 \pm 3.9$	$0.94 \pm 0.19$	$8.21 \pm 0.96$		
$6\sim24\ (0\sim24)$	$8.90 \pm 0.64$	$57.7 \pm 3.2$	$2.96 \pm 2.43$	$11.2\pm1.4$		
Urine (0~24)	$19.1 \pm 1.2$	19.1 ± 1.2	1.86 ± 0.35	$1.86 \pm 0.35$		
Feces (0~24)	16.5 ± 1.3	16.5 ± 1.3	62.3 ± 6.7	$62.3 \pm 6.7$		
Total (0~24)	_	93.3 ± 1.3	_	$75.3 \pm 5.6$		

 $Table~15.~~Biliary, urinary~and~fecal~metabolic~profiles~in~donor~rats~after~intravenous~administration~of~10~mg/kg~of~^4C-telithromycin~after~intravenous~administration~of~10~mg/kg~of~^4C-telithromycin~after~intravenous~administration~of~10~mg/kg~of~^4C-telithromycin~after~intravenous~administration~of~10~mg/kg~of~^4C-telithromycin~after~after~intravenous~administration~of~10~mg/kg~of~^4C-telithromycin~after$ 

Peak number	Structural hypothesis	Bile	(%)	Urine (%)	Feces (%)
Peak number	Reference compound	0∼4 h	4∼24 h	0∼24 h	0∼24 h
M 3/M 4	Mixture of metabolites	7. 1	14.4	ND	4.26
M 8	N-oxid-pyridine RU 76584	24.3	35. 5	ND	ND
M 11	Loss of aryl rings RU 76363	ND	ND	ND	4.3
M 14	N-desmethyl-desosamine RU 72365	7.8	11.4	ND	6.22
TEL+α-epimer	Unchanged compound	41.4	4.3	86.8	56.7

ND: not detected

間の排便がみられなかったが、0~48 時間の排泄率として他の3例と同程度の値を示した。したがって、この1例は、0~24、24~48 時間の集計から除外したが、0~48 時間以降の累積集計には組み入れた。0~24 時間の排泄率は、静注で47.59~73.93%、経口投与で64.20~74.05%(3例)であり、0~48 時間では、静注で70.06~80.88%、経口投与で78.65~87.07%であり、3日以降の排泄率は投与量の3%以下に減少した。4日間の糞中総排泄率は、静注で78.0±2.2%、経口投与で85.1±2.3%であり、4日間の総排泄率は、静注で94.94±0.34

%,経口投与で95.7±1.0%となった。

## 5) ラットにおける胆汁排泄および腸肝循環

胆管カニューレを施したドナーラットおよびレシピエントラットにおける放射活性の胆汁,尿中および糞中排泄を Table 14 に示した。静注後のドナーラットの胆汁中への排泄は,投与  $0\sim1$  時間で投与量の 17.7%, $1\sim2$  時間で 14.9%,以降徐々に減少した。 $0\sim24$  時間の胆汁中排泄率は,57.7%,尿中排泄率は 19.1% および糞中排泄は 16.5% であり,24 時間の総排泄率は, $93.3\pm1.3\%$  となった。

レシピエントラットの胆汁中への排泄は, 投与 0~2時間では少なく投与量の 0.76%, 2~4時間にかけて増加し, 1時間当り 2.4% となり, 以降徐々に減少した。 0~24時間の胆汁中排泄率より, 腸肝循環率は 11.2% と見積もられた。

Table 15 に示したように、ドナーラットの胆汁中に排泄される主要ピークは未変化体で、 $0\sim4$  時間で排出放射活性の41% を占め、 $4\sim24$  時間では4% を占めた。胆汁中の主要代謝物は、RU 76584 で $0\sim4$  および $4\sim24$  時間の排泄割合は胆汁中排泄放射活性の24 および36% を占めた。その他、RU 72365 および未知代謝物の混合ピーク(M 3/M 4)が認められたが、それぞれ 15% 以下であった。

# III. 考 察

<sup>14</sup>C-TELをマウス,ラットおよびイヌに投与し,その吸収,分布,代謝および排泄について検討した。

TELの in vivo 主薬効がマウスで検討されているので、 TEL の吸収およびバイオアベイラビリティをマウスで 調べることは意義があり、以下のような薬物動態学的な 特徴が示された。分布容積は1.4 L/kg であり、マウス の体重あたりの容積よりわずかに大きい程度(1.4倍) で、総クリアランスは 0.8 L/h/kg と低かった。消失半 減期 (T<sub>1/2</sub>) は 1.2 時間でラット (1.7 時間) およびイヌ (2.3 時間)と大差はなかった。静注および経口投与後 の血漿中放射能濃度推移より計算された吸収率はマウス で約50%であり、バイオアベイラビリティも約50% であったことから初回通過効果は無視できる程度と考え られる。投与経路にかかわらず TEL の血漿中濃度は投 与6時間後においても放射活性の70%以上を占めてい たことは TEL の代謝は中程度であることを示している。 <sup>14</sup>C-TEL 10 mg/kg を経口投与した時,投与後 1.5 時間 で TEL の  $C_{\text{max}}$  (2.91  $\mu g/mL$ ) となり, 8 時間後まで 0.05 μg/mL 以上の血漿中濃度を示した。

ラットおよびイヌにおいても, 投与経路にかかわらず 投与6時間後のTELの血漿中濃度は、それぞれ放射活 性の 60 および 40% 以上を占めており TEL の代謝は中 程度であることを示している。経口投与時のラット血漿 中濃度は不規則な変動を示したが、個体間変動(各採血 時の血漿濃度はそれぞれ別個体)および吸収の不完全性 の他に、広範囲な吸収部位の存在、血中から消化管系へ TEL の分泌および腸肝循環が関与している可能性が考 えられる。それに対し、イヌの個体間変動は少なかった。 静注時の消失相に関連した分布容積は、ラットおよびイ ヌでそれぞれ 10.62 L/kg および 4.9 L/kg で,動物の体 重あたりの容積の11および5倍に相当した。総クリア ランスはいずれも高く、ラットで4.36 L/h/kg、イヌで 1.5 L/h/kg であり、終末相消失半減期はそれぞれ 1.7 および 2.3 時間であった。経口投与後の吸収率は、ラッ トで47%, イヌで83%, バイオアベイラビリティはそ

れぞれ 36 および 54% で、初回通過効果は中程度のものであることが示された。静注および経口投与時に観察された代謝物プロファイルの類似性は、TELの代謝は投与経路の影響を受けないことを示唆している。

ラットにおいて、5~20 mg/kg の用量範囲で経口投与した場合、各用量での AUC は、投与量の増加比以上の値を示し、非線形の薬物動態プロファイルが観察された。また、血漿放射活性中の TEL の存在比は、上記の用量範囲でいずれの用量でも投与後 0.5~2 時間で 70~80%、6 時間後で 55~62% と用量および時間による差は少なかった。

ラットにおいて、10 mg/kg 経口投与1~6 時間後の 放射能濃度は,多くの臓器・組織で血漿中濃度より高く 分布容積の大きさが示唆された。しかし、中枢神経系組 織の濃度は血漿中濃度より低く、血液-脳関門の通過は 少ないものと考えられる。最高組織内濃度はおおむね投 与1~2時間後にみられ(精巣,胸腺および前立腺では 6時間),一部の組織を除き各組織への分布は速やかで あった。この試験を通じて,消化管内容物の除去を注意 深く行い、消化管壁の洗浄を十分に行っても消化管壁に かなりの濃度の放射能濃度が検出されたことは、いった ん吸収された後, 放射能が消化管壁を通して分泌される ことを示唆している。肝臓中に高い放射能濃度が検出さ れたことは、本薬の排泄の器官として肝臓が重要な役割 を果たしていることを示しており,一方,膀胱中濃度が 低いことは、尿排泄ルートが中程度の役割であることを 示している。投与6時間後以降すべての臓器で速やか な濃度低下がみられ、24時間後の濃度は6時間後の濃 度の 1/20~1/40 となり、この時点での総残存量は投与 量の 0.4% であることから、24 時間で排泄がほぼ完了 していると考えられる。AUC に有意な影響をおよぼさ ない24および72時間後の終末消失相を考慮せずに計 算すると、全臓器・組織の放射能消失半減期は、3.4時 間(肝と肺)と10.2時間(精巣)の間であった。ラッ トの全身オートラジオルミノグラフィーによる結果も前 述の臓器・組織内濃度の測定結果と一致していた。

In vitro におけるマウス,ラット,およびイヌの血清蛋白との結合試験を約 $0.1\sim110\,\mu\mathrm{g/mL}$ の濃度範囲の  $^3\mathrm{H-TEL}$  を用い平衡透析法で行った結果,マウスでは,約 $0.1\sim3\,\mu\mathrm{g/mL}$  において他の動物に比べやや高い結合率(最大値は約90%)を示した。すべての動物種において,高濃度で結合の飽和がみられた。また,結合パラメータの解析から結合サイトは2つ存在することが示された。

ラットに TEL を経口投与した場合, 血漿中の総放射活性の 72.5% が TEL であり, 残りは同定不能のバックグランドノイズおよび定量限界以下のピークであったのに対し, イヌでは, 血漿中に TEL (血漿中総放射活性の 70.7%) の他に RU 76584 (N-oxide-pyridine 体) お

よ び RU 72365 (N-desmethyl-desosamine 体) が それぞれ 15.3 および 2.7% 存在し、母化合物と同様な推移を示した。ラットの尿中主要放射能成分は、未変化体 (尿中排泄総放射活性の 72% で、投与量の 4% に相当) で、代謝物として RU 76363 およびその N-desmethyl体、RU 78849、RU 76584、RU 72365 などが同定されたが、いずれも 0.2% 以下であった。ラットの糞中の主要成分も未変化体(尿中排泄総放射活性の 60% で、投与量の 53% に相当)で、主代謝物は RU 72365 で、投与量の 7% が排泄され、その他、TEL の脱芳香環アルコール体およびカルボン酸体である RU 76363 および RU 78849 がそれぞれ投与量の 3% 排泄された。

イヌにおいても尿中主要放射能成分は、未変化体(尿中に排泄された総放射活性の76%で、投与量の10.1%に相当)で、主代謝物はRU76584で、投与量の1.2%を占め、その他の代謝物は投与量の0.7%以下であった。糞中の主要成分も未変化体(尿中排泄総放射活性の42%で、投与量の35.8%に相当)で、主代謝物はラットと同様にRU72365で、投与量の17.7%(糞中総放射活性の21%)が排泄され、TELの脱芳香環アルコール体およびカルボン酸体であるRU76363およびRU78849がそれぞれ投与量の4.6および7.5%であった。

TEL は8位のクラジノースの部分をケト基で置換し た14-員環化合物であるが、構造的に新規な分類となる ケトライドに位置付けられる。ある種のマクロライド系 化合物は多くの薬物相互作用にかかわっており、2つの 異なった機序を介して肝 cytochrome P-450 が触媒する 酸化反応に影響をおよぼすことが知られている®。その 1つは、CYP3A型誘導(グルココルチコイド誘導型) でヒト, ウサギおよびラットでみられる。もう1つは, ジメチルアミノ基が酸化されてニトロソアルカン代謝物 となり、安定な cytochrome P-450 Fe(Ⅱ)-代謝物複 合体を形成して CYP 3 A 分子種を強く阻害する。TAO は、CYP3Aの阻害剤/誘導剤としてよく知られており、 薬物相互作用に関与している。CYP3Aによって代謝 される薬物, たとえば, エルゴタミンやテオフィリンと 同時投与すると、それらの血漿中濃度や半減期が増加す る<sup>10)</sup>。無処置ラットに TEL を 5 日間経口投与した場合 およびデキサメサゾン前処置ラットに TEL を単回経口 投与した場合のいずれにおいてもニトロソアルカン複合 体は生成されなかった。これらのラットでは、 erythromycin-N-demethylase 活性 (CYP 3 A に対応) および CYP 3 A 蛋白量は、わずかに上昇したが、TAO 群やデキサメサゾン群に比べ明らかに低かった。新規な マクロライドである azithromycin (azalide) でも同様 な結果が Amacher ら<sup>11)</sup>により報告されている。以上の 結果より、TEL は mechanism based inhibition による CYP3A4の阻害を起こさないと推定できる。

雌雄ラットに TEL を静注または経口投与した場合の

主排泄経路は糞中であった。静注後, 糞中排泄速度に雌雄で若干の差異がみられ, 24 時間排泄率は, 雄で 81.4%, 雌で 70.2% であった。雌雄いずれも両投与経路における糞中排泄は 48 時間でほとんど完了した。尿中排泄率は, 雌雄いずれも経口投与(平均 6.2%)に比べ, 静注で多く, 平均 13.4% に達し, 投与 24 時間後に排泄は完了した。総回収率は 95.3~105.0% で良好な結果であった。

イヌに静注および経口投与し、尿および糞中排泄を調べた結果、いずれの投与経路でも4日間で投与量の約95%が排泄された。主排泄経路は糞中で、静注の場合、投与量の78.0%、経口投与の場合、85.1%が排泄された。尿中には静注で16.9%回収され、経口投与では10.6%であり、静注時の62%に相当した。経口投与時の尿中排泄が、吸収量をよく反映していると仮定すると、経口投与量の62%が吸収されたことを意味している。

ラットに TEL を静注および経口投与した場合の主な 排泄ルートが糞中であることは、胆汁中排泄が大きいこ とを示唆している。また, 前述の臓器・組織内濃度の測 定において、消化管壁にかなりの濃度の放射能濃度が検 出されたことから、いったん吸収された後、消化管壁を 通して分泌される可能性も示唆された。以上の事実より, 胃腸管分泌の程度を測定することも考慮して, 胆管カニ ューレを施したドナーラットに<sup>14</sup>C-TELを静注したと ころ、投与量の15%以上が糞中に排泄され、さらに、 0~24 時間の代謝プロファイルから、糞中の放射活性の 56%以上が未変化体であることが示され、血液コンパ ートメントから腸管腔へTEL が分泌されるという仮説 を強く支持しているものと考えられる。ドナーラットに おける胆汁中への放射活性の排泄率が、投与後6時間 で投与量の48.8%,24時間後で57.7%であったことか ら, 胆汁中排泄がラットの主要排泄経路であると確認さ れた。レシピエントラットにドナー胆汁を十二指腸内投 与する試験では, 実際の放射能排泄量を想定し, ドナー ラットより採取した0~4時間プール胆汁(24時間の総 排泄量の71%に相当する)を用いた。無麻酔無拘束ラ ットにおける放射活性の再循環は中程度であり、腸肝循 環は 11.2% と見積もられた。

#### 文 献

- 山崎浩子, 土田晃敬, 小幡淳雄, 他: Telithromycin の体液内測定法に関する研究。日化療会誌 51 (S-1): 161~181, 2003
- 2) Ullberg S: The technique of whole-body autoradiography, Cryosectioning of larg specimen. Science tools, the LKB Instrument Journal, Pul.: LKB-Produkter AB-BROMMA-SWEDEN, Ed. Alyfeld O, Special issue: 2~29, 1977
- Urien S: MicroPharm, a software designed to analyse pharmacological data from kinetic, binding and tissue extraction expriments. Bull. Cancer 78: 654, 1991

- 4) Beaune P, Flinois J P Kiffel L, et al.: Purification of a new cytochrome P-450 from human liver microsomes. Biochem. Biophys. Acta. 840: 364  $\sim$ 370, 1985
- Lowry O H, Rosebrough N J, Farr A L, et al.: Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem 193: 265~275, 1951
- 6) Omura T, Sato R: The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. 1. Evidence for its hemoprotein nature. J. Biol. Chem. 239:  $2370\sim2378,\ 1964$
- 7) Larrey D, Tinel M, Pessayre D: Formation of inactive cytochrome P-450 Fe(II)-metabolite complexes with several erythromycin derivatives but not with josamycin and midecamycin in rats. Biochemical Pharmacology 32: 1487~1493, 1983
- 8) Danan G, Descatoire V, Pessayre D: Self induction

- by erythromycin of its own transformation into a metabolite forming an inactive complex with reduced cytochrome P–450. J. Pharmac. Exp. Ther. 218:  $509\sim514$ , 1981
- Varoquaux O, Advenier C, Renier E: Troleandomycin acetate, dangerous drug combination. Gaz. Med. France 88: 1625~1629, 1981
- 10) Branigan T A, Robblins R A, Cady W Y, et al.: The effects of erythromycin on the absorption and disposition kinetics of theophyline. Eur. J. Pharmacol. 21: 115~120, 1981
- 11) Amacher D E, Schomaker S J, Retsema J A: Comparison of the effects of the new azide antibiotic, Azithromycin, and Erythromycin estolate on rat liver cytochrome P-450. Antimicrob. Agents Chemother. 35: 1186~1190, 1991

# Pharmacokinetic studies of telithromycin in mouse, rat and dog

$$\begin{split} & \text{Hiroko Yamazaki}^{\scriptscriptstyle{1}}, \ \ Roeder \ V^{\scriptscriptstyle{2}}, \ \ Vicat \ P^{\scriptscriptstyle{2}}, \ \ Bonnat \ C^{\scriptscriptstyle{2}}, \\ & \text{Rainbeaud M}^{\scriptscriptstyle{2}}, \ \ Mauriac \ C^{\scriptscriptstyle{2}}, \ \ Laplace \ H^{\scriptscriptstyle{2}}, \ \ Jaulin \ F^{\scriptscriptstyle{2}}, \\ & \text{Haegele K D}^{\scriptscriptstyle{2}}, \ \ Meili \ M^{\scriptscriptstyle{2}}, \ \ Labbe \ G^{\scriptscriptstyle{2}}, \ \ Abecassis \ P-Y^{\scriptscriptstyle{2}}, \\ & \text{Flor M}^{\scriptscriptstyle{2}}, \ \ Fougeat \ S^{\scriptscriptstyle{2}}, \ \ Dupront \ A^{\scriptscriptstyle{2}}, \\ & \text{Coussediere D}^{\scriptscriptstyle{2}} \ \ \text{and Lenfant B}^{\scriptscriptstyle{2}} \end{split}$$

<sup>1)</sup>Drug Metabolism & Pharmacokinetics, Lead Optimization, Drug Inovation & Approval Division, Aventis Pharma Ltd., 1–3–2, Minamidai, Kawagoe, Saitama, Japan

<sup>2)</sup>Department of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Aventis Pharma

The studies on absorption, distribution, metabolism and excretion of telithromycin (TEL) were carried out in mouse, rat and dog using 14C-TEL. Absorption rates after oral dosing were 47% in mouse and rat, 83% in dog, and bioavailability in these animals were 53, 36 and 54%, respectively. The first pass effect observed was low and moderate in rat and dog respectively, but none observed in mouse. T<sub>max</sub> of these animals were from 0.25 to 2 h, and suggested that TEL will be absorbed from small intestine to large intestine. The volume of distribution in mouse, rat and dog after intravenous dosing were 1.41, 10.62 and 4.9 L/kg, respectively, and total clearance of these animals were 0.80, 4.36 and 1.5 L/h/kg, respectively. The terminal plasma half-life of these animals were form 1.2 to 2.3 h. After single oral administration of doses ranging between 5 and 20 mg/kg in rat, Cmax and AUC were increased dose dependently, but these increments were more than the dose-ratio and indicated a non linear pharmacokinetic profile. In rats after oral dosing, higher concentration of radioactivity in most of the tissues was measured than that in plasma, except for central nervous system. All of the radioactivity found in tissues were rapidly decreased from 6 h after administration, and almost total elimination of radioactivity from the body's tissues were observed within 24 h of administration. Throughout the study, the fact that high concentration of radioactivity was detected in intestinal wall suggested probable secretion of radioactivity from the blood compartment to the lumina of the gastrointestinal tract. In vitro serum protein binding studies, TEL was bound to mouse serum protein about 90%, but was weakly bound to that of rat and dog (less than 70%). In the studies rat and dog, TEL accounted for 70.7–72.5% of plasma radioactivity in rat and dog. Its metabolites in plasma of rat were below the limit of quantification (0.005 mg eq./L), but in dog plasma, RU 76584 (N-oxidepyridine) and RU 72365 (N-desmethyl-desosamine) accounted for 15.3 and 2.7% of plasma radioactivity. The amount of TEL excreted unchanged in rat represented 4% of the dose in urine (corresponding to 72%) of urinary secretion), and represented 53% of the dose in feces (corresponding to 60% of fecal secretion). In dog, it was 10.1% in urine, (corresponding to 76% of urinary excretion) and 35.8% in feces, corresponding to 42% of fecal secretion. In urine in rat, numerous metabolites were presented but accounted individually for less than 0.5% of the dose. RU 72365 was the main metabolite excreted in feces, representing 7% of the dose, and RU 76363 (alcohol resulting from the loss of aryl rings) as well as RU 78849 (acid resulting from the loss of aryl rings) accounted individually for 3% of the dose. The main urinary metabolite in dog was RU 76584, which represented 1.2% of the dose (9% of urinary excretion). The other urinary metabolites accounted individually for less than 0.7% of the dose. RU 72365 was the main fecal metabolite, representing 17.7% of the dose (21% of fecal excretion). RU 78849, RU 76584 and RU 76363 were accounted for 7.5, 4.6 and 2.4% of the dose, respectively. No nitrosoalkane complexes were formed in non-treated and dexamethasone pre-treated rats receiving a repeated (5 days) or acute single dose of TEL, respectively. In these rats erythromycine N-demethylase activity (representative of CYP 3 A) and CYP 3 A protein were slightly increased. But those values were clearly less than that of troleandomycin treated rats or Dexamethasone treated rats. The main excretion route of rat administered intravenously or orally was fecal route, excreting greater than 81% in males and females, and the amount of urinary excretion was 6-14% in both sex of rat. The residual radioactivity at 4 days after administration in the male and female carcasses was less than 0.5%, and total recovery of radioactivity was more than 95 % of the dose. These results suggested that fecal excretion resulted predominantly from biliary elimination. However the extent of enterohepatic circulation was low, representing only 11.2% of the administered dose. After intravenous and oral dosing of <sup>14</sup>C-TEL in dog, the radioactivity excreted in feces and urine for 4 days were 78.0–85.1% and 10.6–16.9% of the dose, respectively, and consequently total recovery was about 95%.