

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、表1及び2に示す標識体又は混合物を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はスピネトラムに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

表1 標識体の略号及び標識位置

	略称	標識位置
①	^{14}C -スピネトラム-J	スピネトラム-J のマクロライド環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの
②	^{14}C -スピネトラム-J(D5)	スピネトラム-J のマクロライド環の炭素を均一に ^{14}C で標識し、さらにマンノピラノシドの3位のエトキシ基を重水素で標識したもの
③	^{14}C -スピネトラム-J(D2)	スピネトラム-J のマクロライド環の炭素を均一に ^{14}C で標識し、さらにインダセン環の4及び5位を重水素で標識したもの
④	^{14}C -スピネトラム-L	スピネトラム-L のマクロライド環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの
⑤	^{14}C -スピネトラム-L(D5)	スピネトラム-L のマクロライド環の炭素を均一に ^{14}C で標識し、さらにマンノピラノシドの3位のエトキシ基を重水素で標識したもの
⑥	^{14}C -スピネトラム-L(D2)	スピネトラム-L のマクロライド環の炭素を均一に ^{14}C で標識し、さらにインダセン環の4及び5位を重水素で標識したもの

表2 投与及び処理に用いた混合物の組成

略号	組成
^{14}C -スピネトラム-J(I)	① : ② : ③ = 1 : 1 : 1
^{14}C -スピネトラム-J(II)	① : ② = 1 : 1
^{14}C -スピネトラム-L(I)	④ : ⑤ : ⑥ = 1 : 1 : 1
^{14}C -スピネトラム-L(II)	④ : ⑤ = 1 : 1

1. 動物体内運命試験

(1) スピネトラム-J

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各4匹）に ^{14}C -スピネトラム-J(I)を10 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）若しくは100 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量で静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表3に示されている。

単回経口投与したスピネトラム-Jは速やかな吸収及び消失を示した。血漿

中における $T_{\max}$ 及び $T_{1/2}$ に性差は認められなかった。(参照 2)

表 3 血漿中放射能濃度推移

投与方法	単回経口投与				静脈内投与	
投与量(mg/kg 体重)	10		100		10	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)	1.4	1.5	2.0	1.7		
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	0.2	0.3	2.0	1.7	19.0	9.5
$T_{1/2}$ (時間)	3.9	3.9	8.7	10.7	7.4	6.8

／：適用せず

b. 吸収率

排泄試験[1. (1)④]における静脈内投与での糞中排泄率は77.4～85.1%であり、そのうち親化合物は6.9～16.6%であった。経口投与後の糞中の親化合物と代謝物の割合は、静脈内投与と類似していたことから、経口投与されたスピネトラムの一部は、吸収された後、未変化の親化合物として排泄されたと考えられた。

したがって、尿中総放射能、投与後 24 時間に排泄された糞中の代謝物由来の放射能及び投与後 24～168 時間に排泄された糞中の総放射能の合計から、低用量投与群における経口吸収率は、雄で 72%、雌で 77%と推定された。

(参照 2)

② 分布

a. 分布①

血中濃度推移検討試験[1. (1)①a.]及び排泄試験[1. (1)④]で得られた組織及び臓器を用いた体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

投与 168 時間後の組織中放射能濃度は、いずれの投与群においても、雄では脂肪、腎臓、肝臓、リンパ節及び胃腸管で高く、雌ではそれらに加え卵巣で高かった。しかし、いずれの投与群の組織においても投与 168 時間後には 2% TAR を超えず、スピネトラム-J 及び代謝物に残留性はないと考えられた。低用量群と高用量群の組織中放射能濃度を比較すると、雌雄ともにほぼ 10 倍の差が認められた。単回経口投与群と反復経口投与群の組織中放射能濃度はほぼ同じであった。静脈内投与群の組織中放射能濃度は、多くの組織で、単回経口投与群よりも約 3 倍高かった。(参照 2)

表 4 主要組織中の残留放射能濃度 (μg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 168 時間後
単回経口	10	雄	腎臓(0.36)、脂肪(0.29)、肝臓(0.16)、リンパ節(0.12)、胃腸管(0.11)、その他(0.1 未満)
		雌	脂肪(0.43)、腎臓(0.37)、肝臓(0.14)、胃腸管(0.12)、卵巣(0.12)、リンパ節(0.10)、子宮(0.10)、その他(0.1 未満)
	100	雄	脂肪(11.8)、腎臓(4.06)、リンパ節(2.73)、副腎(1.89)、胃腸管(1.62)、脾臓(1.36)、肝臓(1.09)、その他(1.0 未満)
		雌	脂肪(12.2)、腎臓(3.54)、卵巣(2.53)、胃腸管(2.23)、リンパ節(2.13)、膀胱(1.89)、副腎(1.74)、皮膚(1.69)、脾臓(1.54)、肝臓(1.53)、その他(1.0 未満)
反復経口	10	雄	脂肪(0.30)、腎臓(0.28)、肝臓(0.17)、リンパ節(0.11)、胃腸管(0.10)、その他(0.1 未満)
		雌	脂肪(0.49)、腎臓(0.27)、肝臓(0.14)、リンパ節(0.12)、胃腸管(0.11)、その他(0.1 未満)
静脈内	10	雄	腎臓(0.89)、脂肪(0.88)、肝臓(0.41)、脾臓(0.33)、骨髓(0.26)、副腎(0.23)、リンパ節(0.19)、胃腸管(0.18)、皮膚(0.15)、その他(0.1 未満)
		雌	脂肪(2.37)、腎臓(0.74)、肝臓(0.37)、卵巣(0.35)、脾臓(0.31)、胃腸管(0.25)、リンパ節(0.24)、副腎(0.23)、膀胱(0.23)、子宮(0.18)、甲状腺(0.15)、肺(0.15)、脾臓(0.10)、その他(0.1 未満)

b. 分布②

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に ^{14}C -スピネトラム-J(II)を低用量又は高用量で単回経口投与し、 $C_{\max}$ 時（投与 2 時間後）及び $1/2C_{\max}$ 時（投与 7 時間後）にと殺して得られた組織及び臓器を用いた体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 5 に示されている。

$C_{\max}$ 時における組織中放射能濃度は、雌雄いずれの投与群においても、消化管、リンパ節、肝臓、肺、副腎及び脾臓で高かった。 $1/2C_{\max}$ 時における消化管、脂肪、リンパ節、肺及び副腎では、 $C_{\max}$ 時と同等かそれ以下の濃度で残存していたが、肝臓では減少していた。

低用量群と高用量群の組織中放射能濃度を比較すると、ほとんどの組織中放射能濃度はほぼ用量に比例し 10 倍の差が認められた。

低用量群において、 $1/2C_{\max}$ 時の組織中放射能濃度は、平均して $C_{\max}$ 時の 60%であった。このことから、ほとんどの組織において投与 7 時間後以前に放射能濃度は最高値に達し、投与 7 時間後より減少し始めたことが示された。高用量群においては $C_{\max}$ 時と $1/2C_{\max}$ 時の組織中放射能濃度の差は、低用量群で認められた差より小さく、100 mg/kg 体重の用量で飽和が生じたことが示された。（参照 3）

表 5 主要組織中の残留放射能濃度 (μg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	C _{max} 時 (投与2時間後)	1/2C _{max} 時 (投与7時間後)
10	雄	消化管(152)、リンパ節(37.2)、肝臓(14.0)、肺(12.7)、副腎(7.26)、脾臓(6.43)、骨髄(5.68)、膀胱(5.53)、その他(5.0未満)	消化管(157)、リンパ節(9.16)、肺(5.70)、副腎(4.29)、膀胱(4.24)、脂肪(4.0)、その他(4.0未満)
	雌	消化管(119)、リンパ節(32.3)、肝臓(22.4)、肺(21.6)、副腎(16.0)、脾臓(11.6)、骨髄(10.6)、脾臓(7.86)、腎臓(7.38)、脂肪(5.56)、甲状腺(5.12)、その他(5.0未満)	消化管(122)、肺(10.5)、リンパ節(9.38)、脂肪(8.19)、骨髄(7.84)、脾臓(6.32)、脾臓(5.26)、副腎(4.98)、肝臓(4.96)、その他(4.0未満)
100	雄	消化管(1,270)、肝臓(170)、リンパ節(135)、肺(92.6)、副腎(76.9)、脾臓(51.4)、骨髄(50.5)、その他(50.0未満)	消化管(834)、リンパ節(128)、肺(62.2)、骨髄(60.6)、副腎(46.4)、脂肪(45.3)、その他(40.0未満)
	雌	消化管(1,160)、肝臓(172)、リンパ節(140)、肺(133)、副腎(114)、骨髄(83.8)、脾臓(74.0)、脾臓(65.6)、甲状腺(51.9)、その他(50.0未満)	消化管(803)、リンパ節(170)、骨髄(149)、肺(112)、副腎(91.5)、脂肪(72.2)、脾臓(67.8)、肝臓(67.6)、卵巣(49.5)、胸腺(40.6)、その他(40.0未満)

③ 代謝

排泄試験[1. (1) ④]で得られた尿及び糞並びに体内分布試験②[1. (1) ② b.]で得られた血漿、肝臓、腎臓及び甲状腺を用いて代謝試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 6 に示されている。

全投与群の代謝物プロファイルには、投与量、性別又は投与回数による大きな差は認められなかった。尿中において、親化合物は、低用量単回経口投与群の雌雄及び反復経口投与群では認められず、高用量単回経口投与群の雌で 0.06%TAR、静脈内投与群から 0.05～0.29%TAR 認められた。糞中からは、親化合物はいずれの投与群でも認められた (6.9～40.0%TAR)。尿中の主要代謝物はスピネトラム-J のグルタチオン抱合体であり、2.0～5.4%TAR 認められた。糞中の主要代謝物はスピネトラム-J のシステイン抱合体であり、26.7～57.1%TAR 認められた。

血漿、肝臓、腎臓及び甲状腺中において、親化合物は C_{max} 群では 4 種の組織全部から、1/2C_{max} 群では血漿を除く全組織から検出された。親化合物は肝臓で最も多く認められ、C_{max} 群では 1.4～3.1%TAR であった。代謝物は 7 種類認められたが、5%TAR を超えるものはなかった。最も多く認められたのは親化合物のグルタチオン抱合体であり、肝臓で 1.2～2.1%TAR であった。その他に F 及び F のグルタチオン抱合体が主に肝臓及び腎臓で 1%TAR 以下認められた。

スピネトラム-J の主要代謝経路は、親化合物のグルタチオン抱合化、*N*-脱メチル化、*O*-脱エチル化及び水酸化により生じた代謝物のグルタチオン抱合化及びグルタチオン抱合体からシステイン抱合体への変換が考えられた。
(参照 2、3)

表 6 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	スピネトラム -J	代謝物
単回経口	10	雄	尿	0.0	スピネトラム-J-Glu(2.1)、F-Glu(1.1)、M-Glu(0.27)、B-Glu(0.21)、J-Ace(0.14)、F-CysI(0.02)、N-Glu(0.01)、未同定代謝物(0.17)
			糞	20.9	スピネトラム-J-Cys(29.1)、F-CysI(12.4)、F-CysII(11.7)、F(6.6)、N-Glu(4.4)、M-Cys(1.8)
		雌	尿	0.0	スピネトラム-J-Glu(2.4)、F-Glu(1.2)、M-Glu(0.30)、B-Glu(0.24)、J-Ace(0.15)、F-CysI(0.06)、N-Glu(0.02)、未同定代謝物(0.21)
			糞	14.7	スピネトラム-J-Cys(45.8)、F-CysII(7.6)、F-CysI(7.2)、F(3.9)、N-Glu(2.4)、M-Cys(1.1)、未同定代謝物(1.6)
	100	雄	尿	0.0	スピネトラム-J-Glu(3.4)、B-Glu(0.34)、F-Glu(0.24)、M-Glu(0.06)、J-Ace(0.05)、F-CysI(0.04)、N-Glu(0.02)、未同定代謝物(0.05)
			糞	40.0	スピネトラム-J-Cys(30.8)、F-CysI(5.5)、F-CysII(2.2)、N-Glu(1.9)、M-Cys(0.33)、未同定代謝物(3.0)
		雌	尿	0.06	スピネトラム-J-Glu(3.6)、B-Glu(0.36)、F-Glu(0.33)、J-Ace(0.10)、M-Glu(0.08)、F(0.04)、F-CysI(0.03)、N-Glu(0.01)、未同定代謝物(0.15)、
			糞	15.6	スピネトラム-J-Cys(57.1)、F-CysI(6.9)、N-Glu(2.4)、F-CysII(1.7)、M-Cys(0.25)
反復経口	10	雄	尿	0.0	スピネトラム-J-Glu(2.0)、F-Glu(0.80)、B-Glu(0.20)、M-Glu(0.19)、F-CysI(0.04)、N-Glu(0.01)、未同定代謝物(0.10)
			糞	22.0	スピネトラム-J-Cys(38.5)、F-CysII(6.4)、F(6.3)、J-Ace(5.3)、F-CysI(4.8)、N-Glu(1.7)、M-Cys(0.95)
		雌	尿	0.0	スピネトラム-J-Glu(2.6)、F-Glu(0.78)、B-Glu(0.26)、M-Glu(0.19)、F-CysI(0.06)、J-Ace(0.06)、N-Glu(0.02)、未同定代謝物(0.11)
			糞	22.2	スピネトラム-J-Cys(47.7)、F-CysI(6.2)、F-CysII(4.6)、F(4.3)、N-Glu(2.2)、M-Cys(0.69)、未同定代謝物(1.70)
静脈内	10	雄	尿	0.05	スピネトラム-J-Glu(5.2)、F-Glu(2.2)、M-Glu(0.53)、B-Glu(0.52)、J-Ace(0.32)、F-CysI(0.03)、N-Glu(0.01)、未同定代謝物(0.10)

投与方法	投与量 (mg/kg体重)	性別	試料	スピネトラム -J	代謝物
			糞	6.9	スピネトラム-J-Cys(26.7)、F-CysII(15.0)、 F(11.5)、F-CysI(11.1)、N-Glu(3.9)、M-Cys(2.3)
		雌	尿	0.29	スピネトラム-J-Glu(5.4)、F-Glu(2.1)、 B-Glu(0.54)、M-Glu(0.51)、J-Ace(0.50)、 F-CysI(0.06)、N-Glu(0.02)、未同定代謝物(0.13)
			糞	16.6	スピネトラム-J-Cys(27.3)、F(14.4)、 F-CysII(12.8)、F-CysI(9.0)、N-Glu(3.2)、 M-Cys(1.9)

-Glu：グルタチオン抱合体、-Cys：システイン抱合体、-Ace：アセチルシステイン抱合体
F-CysI：Fのシステイン抱合体 異性体I、 F-CysII：Fのシステイン抱合体 異性体II

④ 排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に非標識スピネトラム-J を低用量で 14 日間経口投与し、15 日目に ^{14}C -スピネトラム-J を低用量で投与した反復経口投与群並びに血中濃度推移検討試験[1. (1) ①a.] で用いた単回経口投与群及び静脈内投与群から得られた、投与後 168 時間の尿及び糞を用いた排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

単回経口投与群では、投与後 168 時間の尿中に 4%TAR 以上、糞中に 80%TAR 以上が排泄され、そのほとんどが投与後 24 時間に排泄された。主要排泄経路は糞中であつた。投与量、性別及び投与回数の違いによる差は認められなかつた。また、投与経路にかかわらず、同量の放射能（約 90%TAR）が糞及び尿に排泄された。静脈内投与においては、経口投与した場合より尿中に排泄された割合が高かつたが（9～10%TAR）、主要排泄経路は糞中であつた。（参照 2）

表 7 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法	単回経口							
投与量	10 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 168 時間*	4.8	86.9	4.6	84.6	4.3	83.3	4.8	83.9
投与方法	反復経口				静脈内			
投与量	10 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 168 時間*	3.7	85.8	4.1	89.6	9.1	77.4	9.8	85.1

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

*：反復投与試験については、標識体投与後 168 時間。

(2) スピネトラム-L

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に ^{14}C -スピネトラム-L(II)を低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 8 に示されている。

単回投与したスピネトラム-L は速やかな吸収及び消失を示した。血漿中における $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 及び $T_{1/2}$ に性差は認められなかった。(参照 4)

表 8 血漿中放射能濃度推移

投与方法	単回経口投与				静脈内投与	
投与量(mg/kg 体重)	10		100		10	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)	3.5	1.3	4.0	3.0	/	/
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	0.3	0.4	2.3	2.9	23.3	9.5
$T_{1/2}$ (時間)	7.8	7.3	22.8	23.9	12.0	11.6

/ : 適用せず

b. 吸収率

排泄試験[1. (2) ④]における静脈内投与での糞中排泄率は 78.5~80.7%であり、そのうち親化合物は 16.9~22.5%であった。経口投与後の糞中の親化合物と代謝物の割合は、静脈内投与と類似していたことから、経口投与されたスピネトラムの一部は、吸収された後、未変化の親化合物として排泄されたと考えられた。

したがって、尿中総放射能、投与後 24 時間に排泄された糞中の代謝物由来の放射能及び投与後 24~168 時間に排泄された糞中の総放射能の合計から、低用量投与群における経口吸収率は、雄で 74%、雌で 83%と推定された。

(参照 4)

② 分布

a. 分布①

血中濃度推移検討試験[1. (2) ①a.]の及び排泄試験[1. (2) ④]で得られた組織及び臓器を用いて体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の主要組織中の残留放射能濃度は表 9 に示されている。

投与 168 時間後の組織中放射能濃度は、いずれの投与群においても、雄では脂肪、リンパ節、副腎、胃腸管及び脾臓で高く、雌ではそれらに加え卵巣及び子宮で高かった。しかし、いずれの投与群の組織においても 6%TAR を超えず、スピネトラム-L 及び代謝物に残留性はないと考えられた。低用量群

と高用量群の組織中放射能濃度を比較すると、雌雄ともに 10 倍以上の差が認められた。単回経口投与群と反復経口投与群の組織中放射能濃度はほぼ同じであった。静脈内投与群の組織中放射能濃度は、多くの組織で、単回経口投与群よりも約 3 倍高かった。(参照 4)

表 9 主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 168 時間後
単回 経口	10	雄	脂肪(2.18)、リンパ節(1.16)、副腎(0.63)、肝臓(0.63)、胃腸管(0.40)、腎臓(0.34)、脾臓(0.26)、膀胱(0.21)、その他(0.2 以下)
		雌	脂肪(2.81)、リンパ節(0.72)、皮膚(0.64)、副腎(0.53)、胃腸管(0.43)、卵巣(0.39)、脾臓(0.36)、子宮(0.32)、膀胱(0.30)、腎臓(0.27)、肝臓(0.24)、その他(0.2 以下)
	100	雄	脂肪(56.5)、リンパ節(18.5)、皮膚(13.7)、副腎(13.1)、胃腸管(7.51)、腎臓(7.51)、脾臓(5.84)、肝臓(5.10)、その他(5.0 未満)
		雌	脂肪(58.1)、卵巣(15.4)、リンパ節(13.9)、子宮(11.4)、皮膚(11.1)、副腎(8.83)、胃腸管(8.80)、腎臓(7.72)、脾臓(5.91)、膀胱(5.36)、その他(5.0 未満)
反復 経口	10	雄	脂肪(2.37)、リンパ節(0.94)、胃腸管(0.74)、副腎(0.60)、皮膚(0.46)、肝臓(0.39)、腎臓(0.37)、骨髄(0.33)、脾臓(0.32)、その他(0.2 未満)
		雌	脂肪(2.31)、リンパ節(0.91)、卵巣(0.75)、副腎(0.50)、胃腸管(0.47)、子宮(0.45)、膀胱(0.38)、腎臓(0.27)、骨髄(0.27)、脾臓(0.25)、その他(0.2 未満)
静脈内	10	雄	脂肪(6.73)、リンパ節(2.38)、副腎(1.50)、胃腸管(1.08)、肝臓(1.06)、腎臓(0.79)、脾臓(0.78)、膀胱(0.55)、皮膚(0.51)、甲状腺(0.44)、脾臓(0.39)、その他(0.3 未満)
		雌	脂肪(7.01)、皮膚(2.21)、リンパ節(2.18)、脾臓(1.21)、副腎(1.15)、膀胱(0.89)、腎臓(0.74)、胃腸管(0.73)、卵巣(0.57)、骨髄(0.46)、肝臓(0.46)、その他(0.4 未満)

b. 分布②

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に ^{14}C -スピネトラム-L(II)を低用量又は高用量で単回経口投与し、 $C_{\max}$ 及び $1/2C_{\max}$ 時¹⁾にと殺して得られた組織及び臓器を用いて体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 10 に示されている。

$C_{\max}$ 時における組織中放射能濃度は、雌雄いずれの投与群においても、消化管、リンパ節、肝臓、肺、副腎及び脾臓で高かった。 $1/2C_{\max}$ 時における消化管、脂肪、リンパ節、肺及び副腎では、 $C_{\max}$ 時と同等かそれ以下の濃度

¹⁾ $C_{\max}$ 時：低用量群の雄は投与 3 時間後、雌は投与 2 時間後、高用量群の雄は投与 4 時間後、雌は投与 3 時間後。 $1/2C_{\max}$ 時：低用量群の雄は投与 10 時間後、雌は投与 8 時間後、高用量群の雄は投与 21 時間後、雌は投与 10 時間後。

で残存していたが、肝臓では減少していた。

低用量群と高用量群の組織中放射能濃度を比較すると、ほとんどの組織でほぼ用量に比例した差が認められた ($C_{\max}$ 時で 17 倍、 $1/2C_{\max}$ 時で 9~13 倍)。

雄における $1/2C_{\max}$ 時の組織中放射能濃度は、平均して $C_{\max}$ 時の 80% (低用量群) 又は 40% (高用量群) であった。一方、雌における $1/2C_{\max}$ 時の組織中放射能濃度は、平均して $C_{\max}$ 時の 130% (低用量群) とほぼ同等 (高用量群) であった。(参照 5)

表 10 主要組織中の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	$C_{\max}$ 時 ¹⁾	$1/2C_{\max}$ 時 ²⁾
単回経口	10	雄	消化管(112)、リンパ節(25.2)、肝臓(22.9)、肺(21.4)、副腎(14.6)、脾臓(11.7)、骨髄(9.71)、腎臓(7.99)、膵臓(7.93)、下垂体(7.21)、脂肪(5.56)、甲状腺(5.30)、その他(5.0未満)	消化管(67.2)、肺(24.6)、リンパ節(17.0)、副腎(11.5)、骨髄(10.4)、脂肪(8.24)、肝臓(6.65)、甲状腺(5.52)、胸腺(5.36)、その他(5.0未満)
		雌	消化管(108)、肝臓(34.9)、リンパ節(33.4)、肺(19.0)、副腎(16.1)、脾臓(10.6)、腎臓(8.02)、膵臓(7.40)、骨髄(5.59)、下垂体(5.28)、その他(5.0未満)	消化管(73.6)、肺(26.3)、リンパ節(21.5)、骨髄(16.1)、副腎(15.3)、脾臓(11.8)、肝臓(9.77)、甲状腺(6.87)、脂肪(6.50)、下垂体(6.44)、腎臓(6.09)、膵臓(5.80)、卵巢(5.71)、胸腺(5.57)、その他(5.0未満)
	100	雄	消化管(934)、リンパ節(434)、肺(303)、肝臓(270)、副腎(236)、骨髄(174)、脾臓(153)、膵臓(128)、脂肪(124)、甲状腺(116)、腎臓(110)、下垂体(97.0)、胸腺(79.7)、心臓(53.5)、皮膚(52.9)、その他(50.0未満)	消化管(371)、リンパ節(217)、脂肪(156)、骨髄(91.9)、副腎(77.8)、脾臓(57.1)、肺(51.3)、胸腺(50.2)、その他(50.0未満)
		雌	消化管(903)、リンパ節(300)、肝臓(284)、肺(224)、副腎(175)、骨髄(168)、脾臓(123)、甲状腺(118)、膵臓(106)、腎臓(95.2)、下垂体(78.2)、卵巢(73.5)、脂肪(71.7)、その他(50.0未満)	消化管(602)、リンパ節(338)、骨髄(249)、副腎(199)、脂肪(169)、肺(117)、脾臓(117)、肝臓(109)、卵巢(92.8)、胸腺(75.0)、下垂体(65.8)、甲状腺(64.0)、腎臓(62.2)、膵臓(58.9)、皮膚(58.9)、その他(50.0未満)

- 1) 低用量群の雄は投与 3 時間後、雌は投与 2 時間後、高用量群の雄は投与 4 時間後、雌は投与 3 時間後。
- 2) 低用量群の雄は投与 10 時間後、雌は投与 8 時間後、高用量群の雄は投与 21 時間後、雌は投与 10 時間後。

③ 代謝

排泄試験[1. (2) ④]で得られた尿及び糞並びに体内分布試験②[1. (2) ②]

で得られた血漿、肝臓、腎臓及び甲状腺を用いて代謝試験が実施された。

尿及び糞の代謝物は表 11 に示されている。

全投与群の代謝物プロファイルには、投与量、性別又は投与回数による大きな差は認められなかった。親化合物は、尿中では最大で 0.07% TAR、糞中では 6.5~26.1% TAR 認められた。主要代謝物は、尿中ではスピネトラム-L のグルタチオン抱合体 (1.3~2.4% TAR)、糞中ではスピネトラム-L のシステイン抱合体 (49.2~64.0% TAR) であった。

血漿、肝臓、腎臓及び甲状腺中において、親化合物は C_{max} 群及び $1/2C_{max}$ 群ともに検出された。親化合物は肝臓で最も多く認められ、 C_{max} 群では 3.4~6.0% TAR であった。代謝物は 8 種類認められたが、5% TAR を超えるものはなかった。最も多く認められた代謝物は C であり、 C_{max} 群の肝臓で 0.8~2.3% TAR であった。スピネトラム-L のグルタチオン抱合体は、 C_{max} 群の肝臓で 0.8~1.2% TAR であった。

スピネトラム-L の主要代謝経路は、親化合物のグルタチオン抱合化、N-脱メチル化、O-脱エチル化により生じた代謝物のグルタチオン抱合化及びグルタチオン抱合体からシステイン抱合体への変換が考えられた。(参照 4、5)

表 11 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	スピネトラム -L	代謝物
単回 経口	10	雄	尿	0.00	スピネトラム-L-Glu(1.6)、G-Cys(0.20)、 C-Glu(0.19)、K-Sul(0.16)、未同定代謝物(0.04 ~0.23)
			糞	16.9	スピネトラム-L-Cys(51.5)、C(6.5)、I-Glu(5.2)、 K-Sul(4.5)
		雌	尿	0.00	スピネトラム-L-Glu(1.6)、G-Cys(0.21)、 K-Sul(0.18)、C-Glu(0.18)、未同定代謝物(0.08 ~0.28)
			糞	6.50	スピネトラム-L-Cys(58.3)、K-Sul(6.7)、 I-Glu(4.5)、C(3.9)、未同定代謝物(4.08)
	100	雄	尿	0.00	スピネトラム-L-Glu(2.1)、C-Glu(0.25)、 G-Cys(0.14)、K-Sul(0.11)、未同定代謝物(0.05 ~0.32)
			糞	18.4	スピネトラム-L-Cys(64.0)
		雌	尿	0.05	スピネトラム-L-Glu(2.0)、C-Glu(0.24)、 K-Sul(0.16)、G-Cys(0.13)、未同定代謝物(0.07 ~0.37)
			糞	21.8	スピネトラム-L-Cys(55.7)、C(5.9)
反復 経口	10	雄	尿	0.00	スピネトラム-L-Glu(1.6)、C-Glu(0.19)、 K-Sul(0.16)、G-Cys(0.13)、未同定代謝物(0.05 ~0.19)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	スピネトラム -L	代謝物
静脈内	10		糞	21.5	スピネトラム-L-Cys(50.9)、C(7.7)、K-Sul(3.6)、未同定代謝物(3.0)
			尿	0.00	スピネトラム-L-Glu(1.3)、C-Glu(0.16)、G-Cys(0.15)、K-Sul(0.14)、未同定代謝物(0.06~0.20)
		雌	糞	26.1	スピネトラム-L-Cys(49.2)、C(4.9)、K-Sul(3.0)、G-cys(1.1)、未同定代謝物(2.0)
			尿	0.07	スピネトラム-L-Glu(2.4)、C-Glu(0.28)、G-Cys(0.16)、K-Sul(0.13)、未同定代謝物(0.05~0.39)
		雄	糞	22.5	スピネトラム-L-Cys(52.6)、未同定代謝物(5.4)
			尿	0.18	スピネトラム-L-Glu(2.1)、C-Glu(0.24)、G-Cys(0.18)、K-Sul(0.10)、未同定代謝物(0.06~0.36)
			糞	16.9	スピネトラム-L-Cys(55.4)、K-Sul(3.6)、未同定代謝物(2.6)

-Sul : 硫酸抱合体 -Glu : グルタチオン酸抱合体 -Cys : システイン抱合体

④ 排泄

Fischer ラット（雌雄各 4 匹）に非標識スピネトラム-L を低用量で 14 日間経口投与し、15 日目に ^{14}C -スピネトラム-L を低用量で投与した反復投与群並びに血中濃度推移検討試験[1. (2) ①a.] で用いた単回経口投与群及び静脈内投与群から得られた尿及び糞を用いて、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

経口投与群では、投与後 168 時間の尿中に 2.3%TAR 以上、糞中に 80%TAR 以上が排泄され、そのほとんどが投与後 24 時間に排泄された。投与量、性別及び投与回数の違いによる差は認められなかった。また、静脈内投与群においても、尿及び糞中への排泄の割合は経口投与群と同様であった。（参照 4）

表 12 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口							
投与量	10 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 168 時間*	3.2	84.6	2.9	84.0	3.4	82.5	3.5	83.3
投与方法	反復経口				静脈内			
投与量	10 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 168 時間*	2.9	86.7	2.3	86.4	4.4	80.7	3.7	78.5

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

* : 反復投与試験については、標識体投与後 168 時間。