抗アレルギー薬 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-
1H-1,4-diazepin-1-yl)-1H-benzimidazole Difumarate
(KG-2413) のラットおよびモルモットにおける代謝

和田 幸雄, 高橋 秀之, 浜田 司, 酒井 孝範
川島 恒男, 栗田 則男

鐘紡株式会社薬品研究所 〒534 大阪市都島区友淵町1-5-90

Key words : 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-1H-benzimidazole difumarate (KG-2413), Antiallergic agent, Metabolism, Excretion, Interspecies difference, Rat, Guinea pig

Metabolism of an antiallergic Agent, 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(
hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-1H-
benzimidazole Difumarate (KG-2413),
in Rats and Guinea Pigs

Yukio WADA, Hideyuki TAKAHASHI, Tsukasa HAMADA, Takanori SAKAI,
Tsunao KAWASHIMA and Norio AWATA
Pharmaceuticals Research Center, Kanebo, Ltd., 5-90, Tomobuchi-cho
1-chome, Miyakojima-ku, Osaka 534, Japan

Summary

The metabolism of an antiallergic agent, 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-1H-benzimidazole difumarate (KG-2413), was studied in rats and guinea pigs after oral administration of the ¹⁴C labelled compound.

KG-2413 and its metabolites in the urine, bile, plasma and liver of rats were quantified. The major metabolites of KG-2413 in rats were 5-hydroxylated compound (M5b), 6-hydroxylated compound (M5a) and their conjugated metabolites. Tracer concentration of the unchanged drug was found, so it was assumed that KG-2413 was rapidly metabolized in rats.

The urinary metabolites in guinea pigs were also quantified. The major metabolite was N-oxide compound (M9), and M5a and M5b were present mostly as conjugated metabolites, but the amounts of them were about one sixth of M9. The urinary excretion of the unchanged drug in guinea pigs was higher than that in rats.

There were remarkable interspecies differences in the urinary excretion of the metabolites after oral administration of KG-2413.

緒 言

1-(2-Ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate (KG-2413) は、Fig. 1 に示す化学構造を有し、強い抗ヒスタミン作用並びにケミカルメディエーター遊離抑制作用を示す新規な抗アレルギー薬であり、また、副作用が少ないことが知られている¹⁻⁴。KG-2413 の体内動態については、ラット、モルモットおよびイヌで詳細な検討が行われ⁵⁻¹¹⁾、これらの実験動物において、KG-2413 は消化管から良好に吸収されること、活発な胆汁排泄と腸肝循環が認められること、および未変化体の血漿中挙動から KG-2413 の生物学的利用率に種差があることが明らかとされている。また、KG-2413 の代謝様式として、a) ベンズイミダゾール環の5位または6位の水酸化、b) 1,4-ジアゼピン環の4位の窒素の *N*-酸化および *N*-脱メチル化、c) 1,4-ジアゼピン環の α -炭素の酸化(ラクタム形成)およびd) 側鎖の脱エチル化などが明らかとなり、これらが単独あるいは逐次的に起こった代謝物が、ラット尿および胆汁中より単離同定されている¹²⁾。本研究では、ラット尿、胆汁、血漿および肝臓中代謝物の定量を行い、代謝経路の推定を行った。また、モルモット尿中代謝物についても定量を行い、種差について検討を加えた。

Fig. 1. Structure of KG-2413-¹⁴C

*: labelled position with ¹⁴C

実験材料および実験方法

1. 使用薬物

KG-2413-¹⁴C は、当研究室にて合成されたものを使用した¹³⁾。その比放射能は、2.00 または 2.01 GBq/mmol (54.0 または 54.4 mCi/mmol) であった。KG-2413 は前報⁵⁾ と同一のものを用いた。KG-2413 の代謝物合成標品である 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-5-hydroxy-1*H*-benzimidazole、

1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-6-hydroxy-1*H*-benzimidazole、1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole *N*-oxide、1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole、2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-benzimidazole は当研究所にて合成した¹⁴⁾。その他の試薬は、いずれも市販の試薬特級を和光純薬工業(株)より購入した。

2. 実験動物

雄性 Wistar 系ラット (specific pathogen free, 体重 200~260 g) および雄性 Hartley 系モルモット (体重 330~370 g) を静岡県実験動物農業協同組合より購入した。ラットおよびモルモットは、恒温恒湿下 (22±1°C, 55±5%) で1週間以上予備飼育した後、薬物投与前20~24時間絶食して使用した。なお胆汁を採取する際には、投与直前に軽いエーテル麻酔下で常法に従って胆管にカニューレを施した。餌 (CE-2 または CE-4, 日本クレア(株)) は薬物投与後6時間以降、通常通り与えた。なお、試験期間中水は自由に与えた。

3. 投与液の調製および投与方法

投与液は、KG-2413-¹⁴C に非標識 KG-2413 を加え、ラットでは 0.4 mg/0.74 MBq (20 μ Ci)/ml となるように、モルモットでは 0.6 mg/0.56 MBq (15 μ Ci)/ml となるように生理食塩液を加え溶解、調製した。ラットでは 1 mg/1.85 MBq (50 μ Ci)/kg の、モルモットでは 2 mg/1.85 MBq (50 μ Ci)/kg の投与量で、胃ゾンデを用いて強制的に胃内に注入した。

4. 尿、胆汁、血漿および肝臓の採取

薬物投与後ラットおよびモルモットは、代謝ケージにて個別に飼育し、投与後24時間までに排泄された尿を採取した。胆管にカニューレを施したラットは、投与後ボールマンケージに固定し、投与後24時間までの胆汁を採取した。また、ラット血漿および肝臓を得る際には、投与後所定時間にエーテル麻酔下開腹し、腹下大静脈よりヘパリン処理した注射筒を用いて採血した後、肝臓を摘出した。血液は直ちに遠心分離 (3,000 rpm, 10 分間) し、血漿を得た。

Scheme 1. Procedure for the fractionation of the metabolites in plasma and liver

5. 試料の分画

尿および胆汁中の代謝物は、前報¹²⁾の方法に従って分画した。

血漿および肝臓は Scheme 1 に示す方法に従って、非抱合体画分、抱合体画分、酸性画分および極性画分に分画した。各画分中の放射能を測定するとともに、非抱合体画分および抱合体画分の一部、あるいは全量を代謝物の合成標品とともに薄層クロマトグラフィー (TLC) に供し、オート

ラジオグラム (TLC-ARG) を作成した。

6. TLC-ARG の作成

市販のシリカゲルプレート (Pre-coated Kieselgel 60 F₂₅₄, 20×20 cm, 厚さ 0.25 mm, Merck) を用い、一次溶媒: ジクロロメタン/メタノール/25~28%アンモニア水 (40:9:1, v/v), 二次溶媒: n-ブタノール/25~28%アンモニア水 (5:1, v/v) で二次元に展開した。展開後, TLC の板を工業用X線フィルム (Fuli X-ray film Ix, 25.4

×30.5 cm, 富士写真フィルム(株)に7~14日間密着させ, TLC-ARG を作成した.

7. 代謝物の定量

UV (254 nm) 照射により TLC 上の代謝物標品の位置を確認後, 各代謝物に相当する部分および TLC-ARG の黒化部位のシリカゲルをかき取った. シリカゲルはよく粉碎後バイアル瓶に入れ, メタノール/トリエチルアミン (100:1) を1ないし2 ml 加えて10分間超音波処理した後, Scintisol® EX-H (株同仁化学研究所) 12 ml を加えて放射能を測定した.

8. 放射能の測定

尿および胆汁中放射能の測定は, 前報¹²⁾の方法に従った.

肝臓 (6.8~8.0 g) は, あらかじめ氷冷した約30 ml の75%エタノール溶液とともにヒスコトロンを用いて懸濁した後一定用量とした. 肝臓懸濁液 50 μ l または血漿 30 μ l に, それぞれ水 1 ml および Scintisol® EX-H 12 ml を加え, 測定試料とした. 放射能の測定は, 液体シンチレーションカウンター (Packard, model B-2450) により行った.

結 果

1. ラット尿中代謝物の定量

前報¹²⁾にて報告したように, ラットに KG-2413-¹⁴C を 1 mg/kg 経口投与後24時間までの尿 (24.5±3.3% of dose) を溶媒分画した結果, 放射能は主に抱合体 (54.7±8.0% of urine) として排泄される. また, 非抱合体も尿中排泄量の約1/4 (23.5±3.6% of urine) を占める. さらに非抱合体画分の TLC-ARG では, KG-2413 遊離塩基 (未変化体) のスポットのほかに, 約14種の放射性スポットが, 抱合体画分の TLC-ARG では約6種の放射性スポットが認められ, その大部分が単離同定されている.

そこで, これら非抱合体画分および抱合体画分中の未変化体および代謝物 (M1-M12 a, b) について定量を行い, その結果を投与量に対する割合で Table I に示した. 非抱合体画分では, M5 a および M5 b の両水酸化体が最も多く検出され, 未変化体の排泄量はごく僅かであった. 一方, 抱合体画分では, M5 b が最も多く検出され,

Table I. Urinary excretion of KG-2413 and its metabolites after oral administration of KG-2413-¹⁴C in rats

Metabolites	Urinary excretion (% of dose)	
	Unconjugated	Conjugated
KG-2413 base	0.10±0.02	N. D.
M1	0.08±0.02	N. D.
M2 a, b	0.13±0.04	N. D.
M3, 4	0.45±0.03	N. D.
M5 a	2.07±0.54	1.21±0.56
M5 b	1.43±0.44	8.23±1.69
M6	0.09±0.01	N. D.
M7	0.34±0.04	N. D.
M8	0.08±0.00	N. D.
M9	0.07±0.01	N. D.
M10 a, b	0.15±0.05	0.08±0.03
M11 a, b	0.03±0.01	0.16±0.02
M12 a	0.02±0.00	0.20±0.07
M12 b	0.03±0.01	2.05±0.50

Each value represents the mean±S.D. of four animals.

N.D. : not detectable

Table II. Biliary excretion of KG-2413 and its metabolites after oral administration of KG-2413-¹⁴C in bile-duct-cannulated rats

Metabolites	Biliary excretion (% of dose)
	Conjugated
KG-2413 base	N. D.
M2 a, b	0.93±0.06
M3, 4	N. D.
M5 a	10.01±0.59
M5 b	36.68±3.02
M6	N. D.
M7	N. D.
M8	N. D.
M9	N. D.
M10 a	1.66±0.25
M10 b	1.70±0.14
M11 a	1.14±0.07
M11 b	0.55±0.15
M12 a, b	0.31±0.03

Each value represents the mean±S.D. of four animals.

N. D. : not detectable

次いで、M12b および M5a が比較的多く認められた。

2. ラット胆汁中代謝物の定量

前報¹²⁾で示したように、ラットに KG-2413-¹⁴C を 1 mg/kg 経口投与後24時間までの放射能の胆汁排泄率は、投与量の89.4±5.8%を占める。また、放射能は主に抱合体 (65.6±1.3% of bile) として存在し、非抱合体画分 (2.8±0.7% of bile) はごく僅かである。さらに抱合体画分の TLC-ARG では、放射性代謝物として約8種のスポットが認められている。

そこで、抱合体画分中代謝物について定量を行い、その結果を投与量に対する割合で Table II に示した。胆汁中では、M5a および M5b の両水酸化体が抱合体として最も多く認められた。

3. ラット血漿中代謝物の定量

ラットに KG-2413-¹⁴C を 1 mg/kg 経口投与後の血漿を、Scheme 1 に示した操作に従い溶媒

分画した。その結果を Table III に示した。放射能の最高血漿中濃度到達時間 (10~15分)⁶⁾において、血漿中放射能は主として抱合体として存在した。また、各画分の比率を前述の24時間尿の結果¹²⁾と比較すると、抱合体画分は尿とほぼ同様であり、また、非抱合体画分も尿より僅かに低い程度であった。投与後60分でも、各画分の比率に顕著な変化は認められなかったが、放射能の第2のピークが認められる投与後6時間⁶⁾では、非抱合体画分の占める割合が急激に減少し、ほとんどが抱合体として存在した。

次に1例として、投与後15分の血漿の非抱合体画分および抱合体画分の TLC-ARG の模式図を Fig. 2 に示した。非抱合体画分では未変化体以外に放射性代謝物として約10種の、抱合体画分では約5種のスポットが認められた。

また、投与後15分および60分の非抱合体および抱合体画分中の代謝物を定量した結果を Table

Table III. Plasma levels and fractionation of radioactivities in the plasma after oral administration of KG-2413-¹⁴C in rats

Time (min)	Plasma level (ng equivalent to KG-2413 base/ml)	% of plasma			
		Unconjugated	Conjugated	Acidic	Polar
15	72.28±20.77	16.1±2.03	60.4±3.84	0.3±0.06	17.7±0.32
60	26.47±6.88	14.8±3.14	56.7±3.09	0.4±0.15	19.1±2.74
360	22.90±4.25	2.6±0.42	85.4±2.00	0.2±0.28	11.1±5.26

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

Fig. 2. Autoradiograms of the two-dimensional TLC of the metabolites extracted from plasma sample collected 15 min after oral administration of KG-2413-¹⁴C in rats

a) Unconjugated fraction, b) Conjugated fraction
A : KG-2413 base

Table IV. Quantification of KG-2413 and its metabolites in the plasma after oral administration of KG-2413-¹⁴C in rats

Metabolites	% of plasma				
	15 min		60 min		360 min
	Unconjugated	Conjugated	Unconjugated	Conjugated	Conjugated
KG-2413 base	0.61±0.07	N. D.	0.67±0.08	N. D.	N. D.
M2 a, b	2.48±0.42	N. D.	4.26±1.14	N. D.	N. D.
M3, M4	3.25±0.15	N. D.	2.38±0.48	N. D.	N. D.
M5 a	1.32±0.19	8.23±2.76	1.05±0.33	7.66±1.03	7.46±1.24
M5 b	0.37±0.10	33.99±1.92	0.31±0.05	30.91±3.28	62.16±2.45
M6	0.30±0.04	N. D.	0.29±0.12	N. D.	N. D.
M7	0.43±0.12	N. D.	1.14±0.33	N. D.	N. D.
M8	0.15±0.01	N. D.	0.13±0.04	N. D.	N. D.
M9	0.33±0.05	N. D.	0.22±0.08	N. D.	N. D.
M10 a, b	N. D.	4.41±1.15	N. D.	3.81±0.50	N. D.
M11 a, b	0.35±0.03	1.99±0.92	N. D.	5.25±0.47	N. D.
M12 a, b	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	1.59±0.34

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

N. D. : not detectable

Table V. Liver levels and fractionation of radioactivities in the liver after oral administration of KG-2413-¹⁴C in rats

Time (min)	Liver level (% of dose)	% of liver			
		Unconjugated	Conjugated	Acidic	Polar
15	21.95±3.22	38.4±3.44	43.8±2.62	0.5±0.00	19.3±2.54
60	6.18±1.42	47.2±5.23	28.3±3.76	1.0±0.06	23.5±2.95
360	1.44±0.05	—	—	—	—

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

— : not tested

IV に示した. 非抱合体画分では, M2 a, b, M3 または M4 (M4 は未同定) に相当する代謝物および M5 a が多く検出され, また, 投与後 60 分では M7 も多く認められた. 一方, 抱合体画分では, M5 b が最も多く検出され, 次いで M5 a, M10 a, b および M11 a, b が認められた.

4. ラット肝臓中代謝物の定量

ラットに KG-2413-¹⁴C を 1 mg/kg 経口投与後の肝臓を, Scheme 1 に示した操作に従い溶媒分画した. その結果を Table V に示した. 肝臓の非抱合体画分は, 投与後 15 分および 60 分においていずれも 40% 前後であり, 血漿あるいは尿に比べて高い比率を示した. それに対して, 抱合体画分の占める割合が血漿あるいは尿より少なかった.

た.

次に 1 例として, 投与後 15 分の肝臓の非抱合体画分および抱合体画分の TLC-ARG の模式図を Fig. 3 に示した. 非抱合体画分では未変化体以外に放射性代謝物として約 11 種の, 抱合体画分では約 7 種のスポットが認められた.

投与後 15 分および 60 分の非抱合体および抱合体画分中の各代謝物を定量した結果を Table VI に示した. 非抱合体画分では, M5 a および M7 が多く検出され, 次いで M5 b が多く認められた. 未変化体は投与後 15 分では多く認められるが, 60 分になると急激に減少した. 一方, 抱合体画分では, M5 a および M5 b が多く検出された. また, M10 a, b, M11 a, b および M2 a, b,

Fig. 3. Autoradiograms of the two-dimensional TLC of the metabolites extracted from the liver 15 min after oral administration of KG-2413- ^{14}C in rats

a) Unconjugated fraction, b) Conjugated fraction

A : KG-2413 base

Table VI. Quantification of KG-2413 and its metabolites in the liver after oral administration of KG-2413- ^{14}C in rats

Metabolites	% of dose			
	15 min		60 min	
	Unconjugated	Conjugated	Unconjugated	Conjugated
KG-2413 base	0.90 ± 0.28	N. D.	0.07 ± 0.03	N. D.
M2 a, b	0.15 ± 0.04	1.93 ± 0.19	0.07 ± 0.01	N. D.
M3, M4	0.08 ± 0.01	N. D.	N. D.	N. D.
M5 a	3.44 ± 0.40	4.09 ± 0.92	0.75 ± 0.39	0.34 ± 0.12
M5 b	0.93 ± 0.14	0.38 ± 0.07	0.27 ± 0.13	0.40 ± 0.12
M6	0.20 ± 0.06	N. D.	0.06 ± 0.00	N. D.
M7	0.68 ± 0.28	N. D.	0.66 ± 0.22	N. D.
M8	0.12 ± 0.04	N. D.	0.03 ± 0.01	N. D.
M9	0.02 ± 0.01	N. D.	0.01 ± 0.00	N. D.
M10 a, b	0.12 ± 0.10	1.06 ± 0.33	0.03 ± 0.01	0.10 ± 0.09
M11 a, b	0.01 ± 0.03	0.12 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.30 ± 0.09
M12 a	0.06 ± 0.04	0.23 ± 0.11	N. D.	N. D.
M12 b	N. D.	0.05 ± 0.03	N. D.	0.02 ± 0.01

Each value represents the mean $\pm$ S.D. of three animals.

N.D. : not detectable

Table VII. Excretion and fractionation of radioactivities in the 24 h urine after oral administration of KG-2413- ^{14}C in guinea pigs

Excretion (% of dose)	% of urine			
	Unconjugated	Conjugated	Acidic	Polar
37.3 ± 3.2	52.4 ± 3.4	10.0 ± 1.0	0.8 ± 0.1	36.8 ± 2.8

Each value represents the mean $\pm$ S.D. of four animals.

Fig. 4. Autoradiograms of the two-dimensional TLC of the urinary metabolites after oral administration of KG-2413- ^{14}C in guinea pigs

a) Unconjugated fraction, b) Conjugated fraction
A : KG-2413 base

Table VIII. Urinary excretion of KG-2413 and its metabolites after oral administration of KG-2413- ^{14}C in guinea pigs

Metabolites	Urinary excretion (% of dose)	
	Unconjugated	Conjugated
KG-2413 base	3.67 ± 1.82	N. D.
M2	N. D.	N. D.
M3, M4	0.34 ± 0.10	0.61 ± 0.07
M5 a	0.18 ± 0.11	0.45 ± 0.13
M5 b	0.43 ± 0.23	1.19 ± 0.11
M6	0.56 ± 0.22	N. D.
M7	0.46 ± 0.11	0.15 ± 0.00
M8	0.43 ± 0.20	N. D.
M9	12.63 ± 1.15	N. D.
M10 a, b	N. D.	0.13 ± 0.03
M11 a, b	N. D.	N. D.
M12 a	0.39 ± 0.10	0.13 ± 0.01
M12 b	0.08 ± 0.01	0.14 ± 0.02

Each value represents the mean $\pm$ S.D. of four animals.

N. D. : not detectable

M12 b (投与後15分のみ) も比較的多く認められた。

5. モルモット尿中代謝物の定量

モルモットに KG-2413- ^{14}C を 2 mg/kg 経口投与後 24 時間までの尿を、ラット尿と同一の方法¹²⁾で溶媒分画した。その結果を Table VII に示した。24 時間までの放射能の尿中排泄量は、ラ

ットと顕著な差は認められない。しかしながら、モルモットでは抱合体画分がラットの約 1/5 程度と少なく、尿中には主に非抱合体として排泄された。また、極性画分もラットに比べ若干高い値を示した。

次に、非抱合体画分および抱合体画分の TLC-ARG の模式図を Fig. 4 に示した。非抱合体画分では未変化体以外に放射性代謝物として約 9 種の、抱合体画分では約 7 種のスポットが認められた。

各画分中の代謝物を定量した結果を Table VIII に示した。非抱合体では N-オキシド体である M9 が最も多く検出され、次いで未変化体が多く認められた。一方、抱合体画分では M5 b が多く検出され、M5 a および M3, 4 も比較的多く存在した。

考 察

KG-2413- ^{14}C を 1 mg/kg 経口投与したときのラット尿、胆汁、血漿および肝臓中代謝物、および 2 mg/kg 経口投与したときのモルモット尿中代謝物の定量を行った。

ラット尿中では、M5 b および M5 a の両水酸化体が非抱合体および抱合体として最も多く存在し、尿中放射能の 52% を占めた (Table I)。また、M12 b も比較的多く認められた。これに対して、未変化体は尿中放射能の僅か 0.4% 程度にすぎなかった。また、すでに報告したように、尿

中代謝物の抱合体は主としてグルクロン酸抱合体であった¹²⁾。

胆汁中では、M5b および M5a の両水酸化体の抱合体が、胆汁中放射能の52%を占めた (Table II)。また、胆汁抱合体画分中の代謝物はすべて水酸基を持っていることから、水酸基部分が抱合されたものが活発に胆汁中へ排泄されると考えられる。

投与後15~60分における血漿中では、M5b が抱合体として最も多く存在し、血漿中放射能の約1/3程度を占めた (Table IV)。次いで、M5a とその抱合体が血漿中放射能の9%程度認められた。M5a と M5b の量的関係は、尿中のそれらの存在比 (Table I) と良く対応している。また、その他にも M2a,b, M3,4, M10a,b および M11a,b も比較的多く認められ、さらに少量のM7の存在も認められた。これに対して、未変化体の占める割合は投与初期から僅かであり、KG-2413 は速やかに代謝されると推察される。ラットに KG-2413-¹⁴C を経口投与すると、投与後6時間前後に腸肝循環に起因すると思われる第2のピークが認められている⁹⁾。このときの血漿中放射能はほとんどが抱合体として存在し (Table III)、そのうち M5b が抱合体として血漿中放射能の62%を占めた。M5b は抱合体として胆汁中に活発に排泄されており、これが腸管内で脱抱合された後再吸収され、再び肝臓中で抱合化され、血漿中に出現したものと推察される。

投与後15~60分における肝臓中では、血漿中と同様、M5a と M5b およびそれらの抱合体が多く認められた (Table VI)。M5a と M5b の量的関係は尿、胆汁および血漿中 (Table I, II および IV) とは異なり、M5a の方が多かった。しかしながら、肝を用いた *in vitro* 代謝では、M5b の方が多く生成する¹⁵⁾ ことから、M5b が抱合体として肝臓から胆汁および血漿中に速やかに移行するため、M5a の方が多く検出されたものと考えられる。また、投与後15分では M2a,b および M10a,b も比較的多く存在するが、投与後60分になるとこれらは減少し、M7やM11a,bの占める割合が高くなった。また、未変化体は時間の経過に伴い急激に減少し、かつ血漿や胆汁中に未変化体はごく僅かしか認められなかった。

以上の結果から、ラットにおいて KG-2413 は速やかに代謝されること、およびその主代謝物はベンズイミダゾール環の5位または6位の水酸化体およびその抱合体であり、芳香環の水酸化がラットにおける主代謝経路であることが明らかとなった。

前述のように、ラットにおける KG-2413 の代謝様式として、a) ベンズイミダゾール環の水酸化、b) 1,4-ジアゼピン環の *N*-酸化および *N*-脱メチル化、c) 1,4-ジアゼピン環の α -炭素の酸化 (ラクタム形成)、および d) 側鎖の脱エチル化が明らかとなっており、これらの反応が単独あるいは複合的に起こった代謝物 (M1~M12a, b) が尿および胆汁中より単離同定されている¹²⁾。今回、さらにこれらの代謝物が血漿および肝臓中にも存在することが明らかとなった。しかしながら、c) の代謝様式については、KG-2413 のラクタム型代謝物は認められていないことから、KG-2413 自身の α -炭素は酸化されにくいから、あるいは反応が極めて遅いのではないかと推察される。

一方、モルモット尿中では *N*-オキシド体である M9 が主代謝物であり、未変化体も比較的多く存在した (Table VIII)。また、M5b および M5a の二種の水酸化体は主に抱合体として存在するが、両者の和は M9 の約6分の1程度であった。したがって、モルモット尿で抱合体画分に比べ非抱合体画分の割合が多かった (Table VII) のは、M9 が M5a および M5b よりも排泄量が多かったことによることが明らかとなった。モルモット尿中には、ラット尿中代謝物以外の新たな代謝物は認められなかったことから、基本的にはラットと同様な代謝経路を経ると考えられる。以上のことから、ラットおよびモルモットにおける KG-2413 の代謝経路は、Scheme 2 のように推察された。

ラットおよびモルモットの主要な代謝物の尿中排泄率 (非抱合体+抱合体) を比較すると Fig. 5 のようになる。KG-2413 を経口投与した際の尿中主代謝物は、ラットではベンズイミダゾール環の5位または6位の水酸化体であるが、モルモットでは 1,4-ジアゼピン環の4位の窒素が *N*-酸化された *N*-オキシド体であり、ラットとモルモ

Scheme 2. Proposed metabolic pathways of KG-2413 in rats and guinea pigs
M1, M2 and M11a,b were not detected in guinea pigs.

Fig. 5. Urinary excretion of KG-2413 and its main metabolites (unconjugated+conjugated) after oral administration of KG-2413-¹⁴C in rats (1 mg/kg) and guinea pigs (2 mg/kg)

ットでは、代謝物の尿中排泄量に種差が認められた。このうち M9 は、ラットにおいて胆汁中にも認められず、かつ尿中排泄量が極めて少ないことから、KG-2413 の *N*-酸化活性が非常に弱いから、

あるいは *N*-オキシド体の還元が関与しているとも考えられる。この点に関しては、*in vitro* 代謝実験により検討し、別途報告する。

文 献

- 1) Fukuda, T., Morimoto, Y., Iemura, R., Kawashima, T., Tsukamoto, G. and Ito, K. : Effect of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl) benzimidazole difumarate (KB-2413), a new antiallergic, on chemical mediators. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **34**(II) : 801-805 (1984).
- 2) Fukuda, T., Saito, T., Tajima, S., Shimohara, K. and Ito, K. : Antiallergic effect of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl) benzimidazole difumarate (KB-2413). *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **34**(II) : 805-810 (1984).
- 3) Fukuda, T., Saito, T. and Ito, K. : Antiasthmatic effect of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl) benzimidazole difumarate (KB-2413), a new antiallergic. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **34**(II) : 811-815 (1984).
- 4) Fukuda, T., Saito, T., Yoshidomi, M. and Ito, K. : Influence of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl) benzimidazole difumarate (KB-2413), a new antiallergic, on ciliary movement. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **34**(II) : 816-818 (1984).
- 5) Hamada, T., Kadowaki, M. and Awata, N. : Radioreceptor assay for a new antiallergic agent, 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl) benzimidazole difumarate (KB-2413), in plasma. *Chem. Pharm. Bull.*, **35** : 3329-3335 (1987).
- 6) Sakai, T., Takahashi, H., Hamada, T., Awata, N. and Watanabe, J. : The biological fate of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl) benzimidazole difumarate (KB-2413) I. Absorption and excretion after oral administration to rats and guinea pigs. *Xenobio. Metabol. and Dispos.*, **2**(2) : 123-131 (1987).
- 7) Sakai, T., Takahashi, H., Hamada, T., Awata, N. and Watanabe, J. : The biological fate of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl) benzimidazole difumarate (KB-2413) II. Distribution after single and multiple oral administration to rats. *Xenobio. Metabol. and Dispos.*, **2**(2) : 133-145 (1987).
- 8) Sakai, T., Takahashi, H., Hamada, T., Awata, N. and Watanabe, J. : The biological fate of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl) benzimidazole difumarate (KB-2413) III. Transfer to fetus and milk in rats. *Xenobio. Metabol. and Dispos.*, **2**(2) : 147-154 (1987).
- 9) Sakai, T., Hamada, T., Awata, N. and Watanabe, J. : Interspecies differences in pharmacokinetics of an antiallergic agent, 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1,4-diazepin-1-yl) benzimidazole difumarate (KG-2413) after intravenous administration to rats, guinea pigs and dogs. *Chem. Pharm. Bull.*, **37** : 753-756 (1989).
- 10) Hamada, T., Kadowaki, M., Nakamura, Y. and Awata, N. : Determination of the antiallergic agent KB-2413 in plasma by means of capillary gas chromatography with a nitrogen sensitive detector. *Chem. Pharm. Bull.*, **34** : 1168-1171 (1986).
- 11) 浜田 司, 酒井孝範, 栗田則男, 渡辺 淳 : 新規抗アレルギー薬 KG-2413 の実験動物における血漿中濃度. 日本薬学会第107年会講演要旨集, p.855 (1987).
- 12) 栗田則男, 高橋秀之, 能海和宣, 酒井孝範, 浜田 司 : 抗アレルギー薬 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate (KG-2413) のラットにおける代謝物の同定. 薬誌., **109** : 318-328 (1989).
- 13) Awata, N. and Satomi, O. : Synthesis of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl) benzimidazole difumarate ($[^{14}\text{C}]$ KG-2413). *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **24** : 331-338 (1987).
- 14) Iemura, R., Hori, M. and Ohtaka, H. : Syntheses of the metabolites of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole

difumarate (KG-2413) and their related compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, **37** : 962-966 (1989).

- 15) 和田幸雄, 浜田 司, 栗田則男: 新規抗アレルギー薬 KG-2413 の代謝における種差. 第2回日本薬物動態学会年会講演要旨集, 72-73 (1987).

正誤のお知らせ

Vol. 4, No. 4 P.459~P.470に掲載しました鐘紡
(株)和田幸雄・他の論文に正誤がありましたので下記の
通り訂正いたします.

訂正箇所

Fig. 3 (a)の図中 M5, M5 を M5a, M5b に訂正

(b)の図中 M2 を M2a, b に訂正

Scheme 2の図中 M2a, M2b を M2b, M2a

M5a, M5b を M5b, M5a

M10a, M10b を M10b, M10a

M11a, M11b を M11b, M11a

M12a, M12b を M12b, M12a