薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (9) 967-972 (1980)

新鎮痛剤 *l*-1,4-Dimethyl-10-hydroxy-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1,6-methano-1*H*-
4-benzazonine Hydrobromide (*l*-ST-2121) の生体内運命 (第 3 報¹⁾)
マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サルおよびヒトにおける
吸収, 排泄および代謝について

小川貫山, 野上祐喜, 宮村靖子, 亀田繁雄, 辻 俊一,
宮村佳男, 宮本重夫,^{2a)} 小泉 保^{2b)}

日本医薬品工業株式会社総合研究所,^{2a)} 富山医科薬科大学薬学部^{2b)}

Metabolic Fate of a New Analgesics *l*-1,4-Dimethyl-10-hydroxy-2,3,4,5,6,7-
hexahydro-1,6-methano-1*H*-4-benzazonine Hydrobromide (*l*-ST-2121). III.¹⁾
Absorption, Excretion and Metabolism in Mouse, Rat,
Rabbit, Dog, Monkey and Man

MICHITAKA OGAWA, YUKI NOGAMI, YASUKO MIYAMURA, SHIGEO KAMEDA,
SHUNICHI TSUJI, YOSHIO MIYAMURA, SHIGEO MIYAMOTO,^{2a)}
and TAMOTSU KOIZUMI^{2b)}

Research Laboratory of Nihon Iyakuhin Kogyo Co., Ltd.^{2a)} and Toyama Medical
and Pharmaceutical University, Faculty of Pharmaceutical Sciences^{2b)}

(Received April 5, 1980)

The biological fate of *l*-1,4-dimethyl-10-hydroxy-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1,6-methano-1*H*-4-benzazonine hydrobromide (*l*-ST-2121) was studied in mouse, rat, rabbit, dog, monkey and man after *i.v.* or *s.c.* administration.

Plasma levels of unchanged *l*-ST-2121 showed typical two-phase elimination curve after *i.v.* administration to rat and rabbit, and conjugated *l*-ST-2121 reached the maximum in about 30 min after the injection to rabbit. After *s.c.* administration to mouse, rat, rabbit, dog, and man, plasma levels of the unchanged drug reached the maximum (for example about 2 μ g/ml in mouse) within about 40 min and the peak was shifted to the later time in larger animals. The plot of the biological half-life vs. body weight of each animals in log-log scale gave a linear function curve except for rat, and the maximum plasma levels of the unchanged form were approximately proportional to each dose.

Urinary excretion percentage of the unchanged form, the conjugated, 9,10-dihydroxy compound and nor-compound were measured after *s.c.* administration to each animals and man.

Total excretion percentages were 65—99% and the species differences were observed in the excretion pattern of the unchanged and nor-compound, that is, the largest excretion of the unchanged form is 36% in mouse and the least is 5% in dog, and the largest excretion of nor-compound is 13% in man and the least is 1% in dog.

Keywords—analgesic; *l*-1,4-dimethyl-10-hydroxy-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1,6-methano-1*H*-4-benzazonine hydrobromide (*l*-ST-2121); absorption; excretion; metabolism; animal scale-up

Shiotani *et al.*³⁾ によって新規に合成された benzazonine 系誘導体, 1,4-dimethyl-10-hydroxy-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1,6-methano-1*H*-4-benzazonine hydrobromide (以下 ST-2121 と略す) は強い鎮痛作用を示す薬

1) 第 2 報: 野上祐喜, 宮村靖子, 黒部 明, 小川貫山, 宮本重夫, 小泉 保, 薬誌, **100**, 407 (1980).

2) Location: a) 350-1 Hariwaranakamachi, Toyama; b) 2630 Sugitani, Toyama.

3) S. Shiotani, K. Mitsuhashi, T. Kometani, T. Nozawa, A. Kurobe, O. Futsukaichi, *J. Med. Chem.*, **19**, 803 (1976).

物であり、さらに光学分割により特徴ある薬理作用を示すことが、野沢らおよび Shiotani らによって報告されている。⁴⁾

著者ら⁵⁾は ST-2121 の光学異性体間における生体内挙動のちがいを検討するために、*d*, *l* および *dl* 体の ¹⁴C 標識化合物を用いて、ラット皮下投与における吸収、分布、代謝および排泄を検討し、光学異性体間における顕著な差異を見出した。

さらにラットにおける代謝を詳細に検討するためにガスクロマトグラフィー—マススペクトロメトリー (GC-MS) 法を用いて尿中代謝物の検索を行い、ST-2121 の未変化体および 9,10-dihydroxy 体、9-methoxy-10-hydroxy (または 9-hydroxy-10-methoxy) 体、*nor* 体およびそれらのグルクロナイドを同定するとともに、光学異性体間におけるそれらの代謝物の尿中排泄率の差異を定量的に明らかにした。¹⁾

一方鎮痛剤としては、*l* 体が有望視されることから^{4,6)} ¹⁴C-*l*-ST-2121 を用いてラット皮下投与における吸収、分布、代謝および排泄を検討し先に報告した。⁷⁾

今回著者らは、*l*-ST-2121 の“animal scale-up”を企図し、各種動物およびヒトに投与して、血中濃度および尿中排泄率に関して比較検討したので報告する。

実 験 の 部

投与薬物および代謝物標品 投与薬物 *l*-ST-2121, 代謝物標品 1,4-dimethyl-9,10-dihydroxy-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1,6-methano-1*H*-4-benzazonine hydrobromide (9,10-dihydroxy 体) および 1-methyl-10-hydroxy-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1,6-methano-1*H*-4-benzazonine hydrobromide (*nor* 体) は当研究所で合成された。

定量用内部標準物質として、*l*-ST-2121 および 9,10-dihydroxy 体の N-メチル重水素標識化合物 (N-CD₃) も同じく合成された。

実験動物 ddY 系雄マウス (23—30 g), SD 系ラット (雌 170—190 g, 雄 200—250 g), 日本在来白色雌雄ウサギ (2.6—3.0 kg), 雌雄ビーグル犬 (8—10 kg) および雄カニクイザル (2.0—2.2 kg) を使用した。

ボランティア 健康な成人男子 (33—53 才) が自由意志にもとづいてボランティアとなった。

投与方法 *l*-ST-2121 を生理食塩水にとかし、10 mg/ml (遊離塩基換算, 以下同じ) に調製し、静注または皮下投与した。静注は、ラットでは頸静脈から、ウサギでは耳介静脈から行なった。皮下投与は、ヒトでは上腕部に、他は背部皮下に行った。

採血および採尿方法 マウスでは各所定時間毎に 1 群 3 匹から心臓採血 (1 回限り) し、ラットでは頸静脈から (継続的に)、ウサギでは心臓から、イヌでは前肢静脈から、そしてヒトでは前腕静脈から採血した。

採尿には、ヒト以外では採尿ケージを用い、容器にあらかじめ酢酸を加えて酸性を保つようにした。マウスでは 1 ケージに 3 匹入れた。

抱合体の加水分解 血液および尿に特級塩酸 (和光) を加えて 4 N となるように調整し、窒素置換し密封して沸とう水浴中で 1 hr 加熱した。なおこの条件で抱合体が定量的に加水分解されることをあらかじめ確認した。抱合体のみの値を求めるために、加水分解の操作を加えずに求めた未変化体の値を差引きした。

抽出分離および Trimethylsilyl 化 (TMS 誘導体化) 前報¹⁾ にしたがって操作した。すなわち血液または尿に内部標準物質として *l*-ST-2121 または 9,10-dihydroxy 体の N-メチル重水素標識化合物 (N-CD₃) を加え、必要に応じて加水分解した。*l*-ST-2121 および *nor* 体の場合は特級アンモニア水 (和光) で pH 10 に調整し酢酸エチルで抽出し、ついで 0.2 N HCl で逆抽出し、再び特級アンモニア水で pH 10 にしたのち酢酸エチルで抽出した。抽出液は溶媒を減圧留去したのち、10% N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide (BSA) アセトニトリル溶液を加えて室温で TMS 化した。ただし、*nor* 体の場合は抽出後、内部標準としてペンタゾシンを加え、BSA 原液で TMS 化した。

9,10-Dihydroxy 体の場合は特級アンモニア水で pH 7 に調整し、Na₂SO₃ 飽和水、KHCO₃ 飽和水および

4) 野沢 勉, 水橋徹男, 池田政男, 五味保男, 塩谷俊作, 日本薬学会第 97 年会, 東京, 1977 年 4 月; S. Shiotani, T. Kometani, T. Nozawa, A. Kurobe, O. Futsukaichi, *J. Med. Chem.*, 22, 1558 (1979).

5) 小川貫山, 黒部 明, 亀田繁雄, 小林宗雄, 野上祐喜, 小泉 保, 日本薬学会第 97 年会, 東京, 1977 年 4 月.

6) 野沢 勉, 大野孝明, 水橋徹男, 池田政男, 五味保男, 応用薬理, 印刷中.

7) 野上祐喜, 二日市修, 小川貫山, 小泉 保, 薬誌, 99, 757 (1979).

(NH₄)₂CO₃を加えて、混合溶媒酢酸エチル-クロロホルム-イソプロパノール (7: 1: 1) で抽出した。抽出液は溶媒を減圧留去し、10% BSA アセトニトリル溶液を加えて室温で TMS 化した。

測定法 血中および尿中の *l*-ST-2121 および代謝物の測定は前報¹⁾と同様に Mass Fragment (MF) 法を用いて行った。すなわち、装置は日本電子製 JGC-20K/JMS D-100/MS-PD-01 型多重イオン検出器を用いた。測定条件は 3% OV-17 Gas Chrom Q (80—100 mesh). 2 mm×1 m のガラスカラムを装着し、カラム温度 200—250°, キャリヤーガス He とし、イオン化電圧 25 eV, 加速電圧 3 kV, イオン化電流 300 μ A に設定した。測定イオンは m/z 303 (*l*-ST-2121 M⁺), m/z 306 (*l*-ST-2121 重水素標識体 M⁺), m/z 391 (9,10-dihydroxy 体 M⁺), m/z 394 (9,10-dihydroxy 体の重水素標識体 M⁺), m/z 361 (*nor* 体 M⁺), および m/z 289 (ペンタゾシン M⁺-68) を用いた。

結 果

静注における血中濃度推移

ラットおよびウサギに *l*-ST-2121 を静注 (5 mg/kg) すると、Fig. 1 および Fig. 2 に示すようにいずれも典型的な二相性の消失パターンを示した。消失半減期は Table I に示した。ウサギにおける血中抱合体濃度は投与後約 30 分でピークに達し、未変化体よりも長い半減期で減少した。また抱合体の血中レベルは未変化体よりも数倍高くなった。

Fig. 1. Plasma Levels of *l*-ST-2121 after *i.v.* Administration in Rats ($n=3$)

Dose; 5 mg/kg, —●—; ♂, —○—; ♀.

Fig. 2. Plasma Levels of *l*-ST-2121 and Conjugate after *i.v.* Administration in Rabbits ($n=3$)

Dose; 5 mg/kg, —; unchanged, —●—; conjugated, —○—; ♀.

TABLE I. Biological Half-lives of *l*-ST-2121 *i.v.* Administered to Rat and Rabbit

Animals	Sex	$t_{1/2}$ (min)	
		Unchanged	Conjugated
Rat	♂	34.8 ± 1.4	—
	♀	44.0 ± 4.8	—
Rabbit	♂	60.3 ± 3.2	72.0 ± 11.5
	♀	48.5 ± 5.0	97.5 ± 11.1

Dose; 5 mg/kg.

Each values show the mean ± S.E. of 3 animals.

Fig. 3. Plasma Levels of *l*-ST-2121 after s.c. Administration in Various Animals and Human (♂)

Dose; mouse (○), rat (△), rabbit (□), 10 mg/kg,
 $n=6$ $n=6$ $n=3$
 dog (●), 3 mg/kg, man (■), 10 mg/body.
 $n=3$ $n=5$

Fig. 4. Plasma Levels of Conjugated *l*-ST-2121 after s.c. Administration in Various Animals and Human (♂)

Dose; mouse (○), rat (△), rabbit (□), 10 mg/kg,
 $n=6$ $n=6$ $n=3$
 dog (●), 3 mg/kg, man (■), 10 mg/body.
 $n=3$ $n=5$

TABLE II. Biological Half-lives of *l*-ST-2121 s.c. Administered to Various Animals and Human

Animals	<i>n</i>	Sex	Dose (mg/kg)	$t_{1/2}$ (min)	
				Unchanged	Conjugated
Mouse	6	♂	10	18.0 ± 1.4	92.5 ± 21.5
Rat	6	♂	10	63.2 ± 6.5	130.0 ± 16.4
Rabbit	6	♀	10	52.0 ± 1.9	63.5 ± 2.5
	3	♂	10	58.4 ± 3.2	92.9 ± 8.5
Dog	3	♀	10	80.4 ± 3.8	120.9 ± 15.4
	3	♂	3	67.2 ± 7.9	156.7 ± 13.1
Human	3	♀	3	80.8 ± 4.8	126.3 ± 6.9
	5	♂	10 ^{a)}	100.4 ± 8.3	

a) mg/body.

Each value shows the mean ± S.E.

皮下投与における血中濃度

マウス、ラット、ウサギ (いずれも 10 mg/kg), ビーグル犬 (3 mg/kg) およびヒト (10 mg) に *l*-ST-2121 を皮下投与すると、雄における血中未変化体は Fig. 3 に示すごとく推移した。血中からの消失速度はマウスでもっとも速く、ヒトでもっとも遅い。ピークに達する時間もマウスからヒトへとしだいにおそくなっている。抱合体の血中レベルは、Fig. 4 に示すように、未変化体よりもおくらせてピークに達し、より高いレベルとより長い半減期で消失していくことがわかる。これらの消失半減期の値を Table II にまとめて示した。性差については、有意性にとばしい。

尿中排泄率

投与量の影響 雄性ラットに 2 および 20 mg/kg の割合で皮下投与し、24 hr にわたる尿中排泄率を各代謝

TABLE III. Effects of Dose on Urinary Excretion Percentage of Metabolites after *s.c.* Administration in Rats

Dose (mg/kg)	% of dose				
	Unchanged	Conjugated	<i>nor</i>	9,10-Dihydroxy	Total
2	19.9±1.3	58.2±2.5	0.5±0.3	0.8±0.6	79.5±2.6
20	12.3±0.8	56.0±2.2	1.6±0.1	3.5±0.4	73.6±1.1

Each values show the mean±S.E. of 7 animals.

TABLE IV. Effects of Age on Urinary Excretion Percentage of Metabolites after *s.c.* Administration in Rats

Age (weeks)	% of dose				
	Unchanged	Conjugated	<i>nor</i>	9,10-Dihydroxy	Total
5	14.6±2.5	62.2±1.2	2.9±0.4	3.9±0.4	83.7±2.9
7	14.4±0.5	55.3±1.4	1.4±0.1	2.6±0.4	73.7±1.5
9	15.2±1.0	53.6±1.2	1.5±0.2	2.2±0.2	72.5±1.4

Dose; 10 mg/kg.

Each values show the mean±S.E. of 5 animals.

TABLE V. Urinary Excretion Percentage of the Metabolites after *s.c.* Administration in Various Animals and Human

Animals	<i>n</i>	Sex	Dose (mg/kg)	% of dose				
				Unchanged	Conjugated	<i>nor</i>	9,10-Dihydroxy	Total
Mouse	6	♂	10	36.2±2.9	57.4±2.4	0.5±0.0	4.9±0.9	99.0±0.4
Rat	7	♂	10	18.1±1.5	56.7±1.7	1.6±0.1	1.9±0.1	78.3±1.9
Rabbit	3	♂	10	7.2±0.1	52.8±3.9	2.3±1.0	2.0±0.1	64.2±4.9
Dog	3	♂	3	5.3±0.7	58.0±1.1	1.2±0.3	2.0±0.2	66.5±0.9
Monkey	4	♂	2	13.3±1.9	56.0±0.6	7.2±1.1	4.3±1.0	80.7±2.0
Human	5	♂	10 ^{a)}	12.5±0.6	53.0±5.3	12.9±2.5	4.1±1.3	82.5±5.7
Rat	5	♀	10	14.8±1.3	62.1±1.3	0.5±0.0	1.1±0.0	78.4±1.8
Rabbit	3	♀	10	5.2±0.5	57.9±1.6	0.8±0.0	1.6±0.4	65.3±1.7
Dog	3	♀	3	4.2±0.0	66.6±2.3	1.0±0.0	2.3±0.3	74.0±2.5

^{a)} mg/body.

Each value shows the mean±S.E.

物について測定した。その結果、Table III に示すように投与量 20 mg/kg において未変化体（抱合体を含む）が少し減少し、他の代謝物が少し増加した。

週令差の影響 通常使用の 7 週令の前後 2 週令ずつ変えた雄性ラットに 10 mg/kg 皮下投与し 24 hr までの尿中排泄率を各代謝物について測定したところ、Table IV に示すように週令差はほとんどみられなかった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒトにおける尿中排泄率 *I*-ST-2121 をマウス、ラットおよびウサギにいずれも 10 mg/kg、イヌに 3 mg/kg、サルに 2 mg/kg およびヒトに 10 mg を皮下投与し、24 hr までの尿中排泄率を各代謝物について測定した。その結果を Table V に示した。未変化体の排泄率はマウスにおいて際立って大きく、抱合体および 9,10-dihydroxy 体は動物間において大きな差はみられない。*nor* 体はマウス、ラット、ウサギおよびイヌでは排泄率が小さく、サルおよびヒトでは大きい。

性差はそれほどはっきりしない。総排泄率では、マウスが100%に近く、ウサギが約65%と最も小さかった。

考 察

I-ST-2121 を小動物から大動物へそしてヒトに静注または皮下投与し、血中濃度および尿中排泄率を測定し比較検討を行なった。

ラットとウサギに同一投与量 (5 mg/kg) で静注すると、初期血中レベルはほとんど等しくなったが、消失半減期はウサギの方が若干長くなった。ウサギ静注における血中抱合体濃度は、投与後約 30 分間は上昇を続け、その後未変化体より遅い半減期で消失した。この急激な上昇は肝臓における抱合体形成が投与初期において非常に活発に行われることを示している。Fig. 2 を見ると抱合体が急速に成長しており、未変化体減少にかなり寄与していることが考えられる。金本ら⁸⁾ は ^{14}C -I-ST-2121 をウサギに静注し、血中未変化体および抱合体を測定し、同様の結果を得た。さらに pharmacokinetics にもとづいて解析を行い、組織分布のそれに次いで大きな抱合体代謝速度定数を算出した。

Fig. 5. Plasma Half-lives of Several Mammals

Mouse (○), rat (△), rabbit (□), dog (●), man (■).
n=6 n=6 n=3 n=3 n=5

とはラットにおける血中濃度の直線の傾きを決定づけているのは、皮下からの吸収速度ではないかと推定される。ウサギの場合は静注と皮下投与とで半減期がほとんど等しいことから、ラットの皮下投与の場合のみ例外となっていることがわかる。

尿中排泄率については、Table V に示されるように、未変化体の排泄率においてマウスが最も大きく、ついでラット、サルと大きく、ウサギ、イヌおよびヒトでは等しい。抱合体は全動物においてほとんど変わらず、若干の性差がみられる。nor 体ではサルおよびヒトで急に大きくなっており、脱メチル活性の活発なことが知られる。9,10-dihydroxy 体については特に大きな種差はみられない。総排泄率において、ウサギおよびイヌの値が小さいが、排泄速度によるのか、他の代謝物を逃がしているのか明らかではない。

速度論的な解析は今後の課題としたい。

謝辞 本研究にあたり終始助言をいただいた当研究所所長 池田政男博士に感謝します。

8) 金本郁男, 植村佳孝, 片山和憲, 掛見正郎, 小泉 保, 日本薬学会第 100 年会, 東京, 1980 年 4 月.

9) Robert L. Dedrick, *J. Pharmacol. Biopharm.*, **1** (5), 435 (1973).

10) 渡辺 淳, *ファルマシア*, **19**, 619 (1973).