ラットにおける Trimoprostil の体内動態に関する研究 (第1報): Trimoprostil 経口投与後の 血中濃度, 体内分布および尿, 糞, 胆汁中排泄

富澤宏樹, 市本範子, 市原成泰, 深沢英雄, 立石 満

日本ロシュ研究所 生化学部 〒247 神奈川県鎌倉市梶原200

藤野明治, 大谷勇作, 矢島多恵

野村生物科学研究所 〒247 神奈川県鎌倉市梶原4-7-1

Key word : Trimoprostil/Blood level/Distribution/Excretion (rat)

Pharmacokinetic studies of Trimoprostil in Rats (I): Blood level profile, tissue distribution and excretion after a single oral administration of trimoprostil

Hiroki TOMISAWA, Noriko ICHIMOTO, Shigeyasu ICHIHARA,

Hideo FUKAZAWA and Mitsuru TATEISHI

Department of Biochemistry, Nippon Roche Research Center, 200 Kajiwara,
Kamakura Kanagawa 247, Japan

Akiharu FUJINO, Yusaku OHTANI and Tae YAJIMA

N. R. I. Life Science 4-7-1 Kajiwara Kamakura Kanagawa 247, Japan

Summary

Trimoprostil [11R, 16, 16-trimethyl-15R-hydroxy-9-oxoprostano-*cis*-5-*trans*-13-dienoic acid] labeled with either ^3H or ^{14}C was orally administered to rats (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) to examine blood level profile, tissue distribution, excretion and reabsorption.

The blood peak level occurred within 45 min then the concentration followed a biphasic decline; $t_{1/2}$ from the peak time to 3 hr was 1.1-1.6 hr and $t_{1/2}$ from 3 to 24 hr was 5.2-5.9 hr. The intact drug comprised 30-40% of total radioactivity during the first 4 hr. The liver, kidney and GIT wall were the organs containing a high radioactivity.

Approximately 90% of the administered radioactivity was recovered from the urine and feces during 24 hr postdosing period. Biliary excretion was as high as 80-90%.

緒 言

trimoprostil は PGE_2 誘導体の 1 つであり、胃酸分泌抑制、胃粘膜保護作用等の薬理活性¹⁾を有することから臨床面において抗潰瘍剤として期待される化合物である。今回、著者らは trimoprostil をラットに単回経口投与した時の血中濃度、体内分布、尿、糞、胆汁中排泄ならびに再吸収について検討を加え若干の知見を得たので報告する。

実験材料および実験方法

1. 使用動物

Sprague-Dawley 系雌雄ラット（日本チャールス・リバー株式会社）を恒温恒湿（ $23 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ， $55 \pm 5\%$ ）の条件下で約 1 週間予備飼育し、体重増加等に異常のない個体を選び、8 週齢にて実験に供した。予備飼育期間および実験期間を通じて、固型飼料（NMF，オリエンタル酵母工業株式会社）および水道水を自由に摂取させた。投薬時の体重は雄で 261～300 g，雌で 175～187 g であった。全身オートラジオグラフィでは、Sprague-Dawley 系雌雄ラット（日本チャールス・リバー株式会社）を恒温恒湿（ $24 \pm 2^\circ\text{C}$ ， $55 \pm 10\%$ ）の条件下で 2 週間予備飼育し、異常のない個体を選び 8 週齢にて実験に供した。飼料には固型飼料（CRF-1，オリエンタル酵母工業株式会社）を用いた。

2. 使用薬物

trimoprostil [11 R, 16, 16-trimethyl-15 R-hydroxy-9-oxoprostano-cis-5-trans-13-dienoic acid]（分子量 378.53）は Fig. 1 に示す構造を有する微黄色澄明の粘度の高い液状化合物であり F. Hoffmann-La Roche 社（スイス）にて合成され、供与を受けた。また、その 11 位のメチル基を ^3H で標識した化合物（ ^3H -trimoprostil）と 5 位を ^{14}C で標識した化合物（ ^{14}C -trimoprostil）はいずれも

Fig. 1. Chemical structure of trimoprostil.

Hoffmann-La Roche 社（アメリカ）にて合成され供与を受けた。 ^3H -trimoprostil の比放射能は、39.2 mCi/mg でその放射化学的純度は、展開溶媒として（1）エチルエーテル，（2）n-ヘキサン/酢酸エチル/酢酸（65 : 35 : 1, by vol），（3）n-ヘキサン/酢酸エチル（1 : 3）を用いたシリカゲル TLC にていずれも 96% 以上であることを確認した。 ^{14}C -trimoprostil の比放射能は 103 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ で、その放射化学的純度は ^3H -trimoprostil と同様の方法により 99% 以上であることを確認した。その他の試薬は市販の最高純度のものを用いた。

3. 標識化合物の合成法

（1） ^3H -trimoprostil の合成法（Fig. 2）

3,3 aR, 4,5,6,6 a S-hexahydro-4 R-[4,4-dimethyl-3 R-(2-2 H-tetrahydropyranyloxy)-1-trans-octanyl]-5 R-hydroxymethyl-2 H-cyclopenta[b]-furan-2-one[I] に triphenylphosphine およびヨウ素を室温にて作用させヨウ化メチル体 [II] を得る。ヨウ化メチル体 [II] をトリメチルアミンおよび ^3H ガス存在下パラジウムカーボンにて接触還元し、トリチウム標識体 [III] を得る。[III] をジイソブチルアルミニウム・ヒドリドにて対応するラクツールに変換後、sodium bis(trimethylsilyl) amide と 4-carboxybutyltriphenylphosphonium bromide より合成した Wittig 試薬と反応させヒドロキシカルボン酸体 [IV] を得る。[IV] を Jones 酸化により酸化後、酢酸にて保護基を除去し ^3H -trimoprostil [V] を得る。

（2） ^{14}C -trimoprostil の合成法（Fig. 3）

5-bromopentanoic-5- ^{14}C acid (I)²⁾ を常法に従い、triphenylphosphonium 塩に変換後、相当する lactol (III) とテトラヒドロフラン中カップリングを行い、シス配位の化合物 (IV) を定量的に得た。(IV) はひきつづき Jones 酸化、および酸による脱 THP 反応を行い、5- ^{14}C -trimoprostil (V) を得た（I よりの収率 30%）。

4. 投与液の調製および投与方法

非標識 trimoprostil に ^3H -trimoprostil を加えたトルエン溶液とした後、窒素気流下室温にて乾固した乾固物をポリエチレングリコール 400 (PEG 400) に溶解後、蒸留水にて希釈し 40% (W/V) PEG 400 水溶液とし、これを投与液として用い

Fig. 2. Synthetic method of ^3H -trimoprostil.

た. 投与液 ($20 \mu\text{g/ml}$) の比放射能は $17.3 \mu\text{Ci/ml}$ であった. あらかじめ 16~18 hr 絶食させたラットにこの投与液を $100 \mu\text{g/kg}$ (5 ml/kg) の用量で胃ゾンデを用い強制的に経口投与した (なお上記用量は, 本薬物の推定臨床用量が $500 \mu\text{g q.i.d.}$ であることを参考にして決定した). 投与後ラットを代謝ケージまたはボールマンケージ (胆汁中排泄実験) に個別に収容し, 投与後 4 hr まで絶食を続けたが, 水は自由に摂取させた. なお, 実験中の飼育は RI 動物室 (温度: $20 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度: $52 \pm 5\%$) にて行った.

全身オートラジオグラフィでは ^{14}C -trimoprostil (比放射能 $103 \mu\text{Ci/mg}$) を ^3H -trimopro-

stil と同様に調製し投与液 ($100 \mu\text{g/kg}$) とした. なお, 投与放射能は 1 匹あたり雄で $2.7 \mu\text{Ci}$, 雌で $1.8 \mu\text{Ci}$ であった. 実験中は RI 動物室 ($24 \pm 2^\circ\text{C}$, $55 \pm 5\%$) にて飼育を行った.

5. 血中濃度測定法

雌雄各 3 匹のラットに ^3H -trimoprostil を経口投与 ($100 \mu\text{g/kg}$) し, 投与後所定の時点 (15, 30, 45 min, 1, 2, 3, 4, 7, 24 hr) に, ヘパリン処理を施したガラス製マイクロピペットを用いてラット尾端より無麻酔下血液 $50 \mu\text{l}$ を採取した. 血液試料は自動燃焼装置 (ASC-113, Aloka) にて燃焼処理後, 生成したトリチウム水を液体シンチレーションカウンター (LSC-703, Aloka) を用い

Fig. 3. Synthetic method of ^{14}C -trimoprostil.

測定した。シンチレーターは Aquasol-2 (NEN) を用いた。各測定値は、投与薬物の比放射能を用いて血液 1 ml あたりの ng trimoprostil 当量に換算した。

血中未変化体の定量は以下の方法により行った。投与後 45 min, 2, 4, 24 hr に上記の方法により血液約 150 μl を採取し、ヘマトクリット遠心機にて遠心分離を行った。ヘマトクリット値を記録後、血漿を 1 匹あたり 50 μl ずつ分離し、3 匹分を分わせた後、担体として非標識 trimoprostil 2 μg を加えて分析試料とした（この試料のうち、15 μl は血液と同様に燃焼処理し、血漿中放射能の測定に用いた）。血漿 135 μl に 200 mM ト

リス-塩酸緩衝液 (pH 7.4) 1 ml を加えた後、酢酸エチル (2 ml $\times$ 2) にて trimoprostil を抽出し、窒素気流下乾固した。乾固物は HPLC の溶離液（アセトニトリル/水/リン酸, 1250 : 1000 : 1, by vol) 200 μl に溶解し HPLC 分析用試料とした。HPLC では、カラムに Zorbax ODS (4.6 mm $\times$ 250 mm, デュボン) を用い、上記溶離液にて溶出 (1 ml/min) を行った。trimoprostil (保持時間 : 12.5 ~ 13.1 min) の検出は 197 nm にて行った。trimoprostil の HPLC 溶出画分を分取し、10 ml のシンチレーター (Aquasol-2) を加え、液体シンチレーションカウンターにて放射能を測定した。一方、HPLC のクロマトグラム上の trimoprostil のピーク面積から担体の回収率を求め、放射能測定値から算出した血漿中濃度を補正した。なお、担体の回収率は 73 ~ 80% であった。血漿中放射能測定の結果、血中放射能のすべて（実測値 : 103 ~ 118% : 未発表データ）が血漿中に回収されたことから下記の式にて血中未変化体濃度を算出した。

$$\text{血中未変化体濃度} = \text{血漿中未変化体濃度} \times (1 - \text{ヘマトクリット値})$$

6. 組織、尿、糞中濃度測定法

雌雄各 6 匹のラットに ^3H -trimoprostil を経口投与 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) し、ただちに代謝ケージに個別に収容した。投与後 45 min および 24 hr に雌雄各 3 匹をエーテル麻酔下にて腹大動脈より採血、脱血致死せしめた後、主要臓器および組織を摘出した。また、投与後 24 hr には尿（クロロホルム共存下）および糞を分別採取した。

摘出臓器および組織は生理食塩液にて洗浄した後、正確に秤量した。脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、胃、小腸、大腸（各消化管はいずれも内容物を含む）、胸腺、精巣、子宮、骨（大腿骨）、残骸のミンチ、および糞は約 3 ~ 10 倍量の水でホモジナイズし、ホモジネート 200 μl を用い血中総放射能測定法に準じ放射能を測定した。気管、下垂体、甲状腺、副腎、卵巣、膀胱、腸間膜リンパ節、褐色脂肪、皮膚、筋肉および白色脂肪はそのままあるいはその一部 (30 ~ 100 mg) を直接燃焼処理後放射能を測定した。また、尿試料ではその 100 μl に 10 ml の Aquasol-2 を加えて放射能測定を行った。

投与後 45 min の肺、肝臓、腎臓および投与後 24 hr の肝臓については、そのホモジネート 200 μ l を用いて血液と同様の方法にて未変化 trimoprostil の定量を行った。

7. 全身オートラジオグラフィー

雄 3 匹、雌 2 匹のラットに ^{14}C -trimoprostil を経口投与 (10.3 $\mu\text{Ci}/100 \mu\text{g}/\text{kg}$) し、投与後所定の時点 (雄: 45 min, 4, 24 hr, 雌: 45 min, 24 hr) にクロロホルム吸入死させ、屍体をドライアイス-アセトン中で凍結しブロック作成後、マイクローム (NA 200 F, 中川製作所) を用いて厚さ 40 μm の全身切片を作成した。切片を凍結乾燥後、X線フィルム (サクラマクロオートラジオグラフィフィルム ^3H タイプ, 小西六写真工業株式会社) と、4 $^{\circ}\text{C}$ で 5 週間密着させ、オートラジオグラムを作成した。

8. 胆汁中排泄実験

雌雄各 5 匹のラット (16~18 hr 絶食) にエーテル麻酔下、常法により胆管カニューレーションを施した。施術後約 30 min にラットの覚醒を待って ^3H -trimoprostil を強制的に経口投与 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) した後、個別にボールマンケージに固定し

た。投与後 1, 2, 4, 7, 24 hr に胆汁 (クロロホルム共存下) を、7, 24 hr に尿 (クロロホルム共存下) を、24 hr に糞を採取し分析用試料とした。胆汁 (20 μl) および尿 (100 μl) には直接 10 ml の Aquasol-2 を加え、また、糞試料では前述の方法に従い放射能を測定した。

9. 放射性胆汁再投与試験

胆汁中排泄実験で、投与後 4 hr までに採取した放射性胆汁 (2 匹分) を、あらかじめ 16~18 hr 絶食させた後、胆管カニューレーションを施した雄ラット ($n=3$) に 1.5 ml あて胃ゾンデにて強制的に経口投与した。投与後 7 および 24 hr に胆汁、尿 (共にクロロホルム共存下) および糞を分別採取し、胆汁中排泄実験と同様に試料中放射能を測定した。また、対照群として正常雄ラット ($n=3$) にも同様に放射性胆汁を投与し、投与後 15, 30, 45 min, 1, 2, 3, 4, 7, 24 hr に前述の方法に従い血中放射能を測定した。さらに投与後 24 hr にはエーテル麻酔下、腹大動脈より脱血致死せしめ、胃、小腸、大腸 (いずれも内容物を含む) を摘出し、前述の方法に従い消化管における放射能を測定した。

Fig. 4. Blood level profiles of ^3H -radioactivity and intact ^3H -trimoprostil after a single oral administration of ^3H -trimoprostil at a dose of 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ to male and female rats. Each point with the vertical line represents the mean value $\pm$ S.E. of three rats.

Table I. Tissue levels of ^3H -radioactivity in male and female rats after a single oral administration of ^3H -trimoprostil at a dose of $100\text{ }\mu\text{g/kg}$. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of three rats.

	45 min						24 hr					
	male			female			male			female		
	ng eq./g tissue		% of dose	ng eq./g tissue		% of dose	ng eq./g tissue		% of dose	ng eq./g tissue		% of dose
Blood	36.3 $\pm$ 3.3		2.79 $\pm$ 0.26	57.4 $\pm$ 8.2		4.41 $\pm$ 0.63	0.490 $\pm$ 0.079		0.04 $\pm$ 0.01	0.425 $\pm$ 0.064		0.03 $\pm$ 0.01
Brain	1.88 $\pm$ 0.15		0.01 $\pm$ 0.00	3.51 $\pm$ 0.49		0.04 $\pm$ 0.00	<D. L. (0.0960)			<D. L. (0.0908)		
Heart	20.4 $\pm$ 1.0		0.07 $\pm$ 0.00	44.3 $\pm$ 4.8		0.18 $\pm$ 0.02	0.142 $\pm$ 0.060		<0.01	0.208 $\pm$ 0.020		<0.01
Lung	11.2 $\pm$ 2.4		0.06 $\pm$ 0.01	24.1 $\pm$ 3.4		0.12 $\pm$ 0.02	0.212 $\pm$ 0.063		<0.01	0.305 $\pm$ 0.052		<0.01
Trachea	14.8 $\pm$ 5.2			10.8 $\pm$ 1.4			<D. L. (0.219)			<D. L. (0.238)		
Liver	735 $\pm$ 32		20.97 $\pm$ 0.84	824 $\pm$ 94		23.36 $\pm$ 2.50	8.16 $\pm$ 1.07		0.32 $\pm$ 0.04	6.03 $\pm$ 0.82		0.26 $\pm$ 0.04
Kidney	119 $\pm$ 6		1.04 $\pm$ 0.05	167 $\pm$ 14		1.53 $\pm$ 0.17	1.98 $\pm$ 0.36		0.02 $\pm$ 0.00	1.74 $\pm$ 0.20		0.02 $\pm$ 0.00
Spleen	6.55 $\pm$ 0.32		0.01 $\pm$ 0.00	11.3 $\pm$ 2.3		0.03 $\pm$ 0.01	<D. L. (0.220)			<D. L. (0.213)		
Pancreas	17.8 $\pm$ 3.4		0.07 $\pm$ 0.01	21.8 $\pm$ 3.3		0.09 $\pm$ 0.03	0.254 $\pm$ 0.056		<0.01	0.144 $\pm$ 0.043		<0.01
Stomach	2840 $\pm$ 390		20.14 $\pm$ 2.10	2130 $\pm$ 670		16.44 $\pm$ 5.64	2.18 $\pm$ 0.65		0.05 $\pm$ 0.01	1.86 $\pm$ 1.19		0.05 $\pm$ 0.03
Small intestine	775 $\pm$ 54		32.77 $\pm$ 0.52	528 $\pm$ 58		24.63 $\pm$ 3.17	32.9 $\pm$ 6.7		1.03 $\pm$ 0.23	27.4 $\pm$ 8.5		1.17 $\pm$ 0.36
Large intestine	85.0 $\pm$ 54.8		2.96 $\pm$ 2.24	48.6 $\pm$ 38.3		1.45 $\pm$ 1.17	299 $\pm$ 87		10.61 $\pm$ 3.65	187 $\pm$ 51		10.12 $\pm$ 3.96
Pituitary gland	9.15 $\pm$ 1.02		<0.01	15.7 $\pm$ 2.0		<0.01	<D. L. (0.874)			<D. L. (0.715)		
Thyroid gland	11.7 $\pm$ 3.0		<0.01	40.6 $\pm$ 14.8		<0.01	<D. L. (0.525)			<D. L. (0.715)		
Thymus	3.30 $\pm$ 0.67		<0.01	7.06 $\pm$ 0.73		0.02 $\pm$ 0.00	<D. L. (0.190)			<D. L. (0.178)		
Adrenal gland	27.8 $\pm$ 1.8		<0.01	38.8 $\pm$ 4.2		0.01 $\pm$ 0.00	<D. L. (0.315)			0.341 $\pm$ 0.101		<0.01
Testis	2.95 $\pm$ 0.58		0.03 $\pm$ 0.00				0.147 $\pm$ 0.025		<0.01			
Uterus				22.9 $\pm$ 4.8		0.06 $\pm$ 0.02				<D. L. (0.362)		
Ovary				37.3 $\pm$ 17.0		0.02 $\pm$ 0.01				0.301 $\pm$ 0.046		<0.01
Bladder	16.0 $\pm$ 2.0		<0.01	39.2 $\pm$ 13.7		0.01 $\pm$ 0.00			<0.01	0.367 $\pm$ 0.062		<0.01
Mesenteric lymph node	10.8 $\pm$ 2.0			13.1 $\pm$ 3.3			0.273 $\pm$ 0.055			<D. L. (0.192)		
Brown fat	13.5 $\pm$ 2.8			34.2 $\pm$ 2.9			1.14 $\pm$ 0.24			1.74 $\pm$ 0.60		
Carcass	10.6 $\pm$ 2.1		8.44 $\pm$ 1.73	21.4 $\pm$ 2.5		16.37 $\pm$ 2.01	1.04 $\pm$ 0.44		0.84 $\pm$ 0.35	0.759 $\pm$ 0.088		0.60 $\pm$ 0.06
Skin	6.30 $\pm$ 0.38			8.08 $\pm$ 0.33			0.216 $\pm$ 0.021			<D. L. (0.202)		
Muscle	5.24 $\pm$ 1.16			6.57 $\pm$ 0.82			<D. L. (0.183)			<D. L. (0.154)		
Fat pad	5.41 $\pm$ 0.91			14.7 $\pm$ 7.4			<D. L. (0.161)			<D. L. (0.161)		
Bone	5.30 $\pm$ 0.68			5.71 $\pm$ 0.64			<D. L. (0.166)			<D. L. (0.271)		
Urine			—			—			17.79 $\pm$ 0.47			54.30 $\pm$ 4.93
Feces			—			—			69.17 $\pm$ 5.00			36.44 $\pm$ 2.89
Total			89.38 $\pm$ 1.34			88.78 $\pm$ 0.97			99.87 $\pm$ 0.97			102.99 $\pm$ 2.01

<D.L. : Below the detection limit.

Figures in Paren. : Detection limit for each tissue.

実験結果

1. 血中濃度

雌雄ラットに ^3H -trimoprostil を経口投与 ($100 \mu\text{g}/\text{kg}$) したときの血中放射能濃度および血中未変化体濃度の経時変化を Fig. 4 に示した。

血中放射能濃度は雌雄ラット共に投与後 45 min に最高値 (雄: $15.6 \pm 5.3 \text{ ng eq.}/\text{mL}$, 雌: $37.3 \pm 3.7 \text{ ng eq.}/\text{mL}$) に達し、その後見かけ上二相性の減少曲線が観察された。すなわち、投与後 3 hr までは雄で 1.6 hr, 雌で 1.1 hr の半減期で速やかに減少し、次いで投与後 24 hr までは雄で 5.9 hr, 雌で 5.2 hr の半減期で比較的緩やかな消失を示した。投与後 24 hr における雌雄ラットの血中放射能濃度はそれぞれ対応する最高値の 1 (雌) および 3 % (雄) に減少していた。この時点までの血中放射能濃度対時間曲線下面積 (AUC)

は雄で $77.8 \pm 10.2 \text{ ng eq. hr}/\text{mL}$, 雌で $123.1 \pm 5.9 \text{ ng eq. hr}/\text{mL}$ であった。最高血中濃度, AUC には雌雄ラット間で統計学的有意差 (それぞれ $P < 0.05$ および $P < 0.02$) が認められた。

血中未変化体濃度は投与後 45 min では雄で $6.5 \text{ ng}/\text{mL}$, 雌で $13.2 \text{ ng}/\text{mL}$ と血中放射能の 35~42% を占め、その後血中放射能の減少とほぼ平行した推移を示した。すなわち、投与後 2 および 4 hr における雌雄ラット血中未変化体濃度の血中放射能濃度に対する割合はそれぞれ 28~38% および 29~34% であった。投与後 24 hr の血中未変化体濃度は雌雄共に検出限界 ($0.5 \text{ ng}/\text{mL}$) 以下であった。

2. 体内分布および尿、糞中排泄

雌雄ラットに ^3H -trimoprostil を経口投与 ($100 \mu\text{g}/\text{kg}$) し、投与 45 min および 24 hr 後の臓器、組織中放射能の濃度 ($\text{ng eq.}/\text{g}$) および投与量に

Fig. 5. Autoradiograms showing the organ distribution of ^{14}C -radioactivity (A) 45 min, (B) 4 hr, (C) 24 hr after a single oral administration of ^{14}C -trimoprostil ($100 \mu\text{g}/\text{kg}$) to male rats.

対する割合を検討した (Table I).

投与後 45 min では消化管を除いた組織中の放射能濃度は肝臓および腎臓で血中濃度 (36.3~57.4 ng eq./ml) より高かったが (それぞれ血中濃度の14~20倍および同3倍), その他の臓器では雌雄ラット共にすべて血中濃度と同等もしくはそれ以下であった. 雌雄ラットを比較した場合, 雌ラットの各組織中濃度は雄ラットのそれよりも高値であったが, その分布パターンは類似していた. この時点では投与量の42~56%が消化管 (内容物を含む) に存在し, 次いで肝臓に21~23%, 残骸に8~16%の放射能が検出された.

投与 24 hr に消化管以外の組織で比較的高い放射能濃度が認められたのは, 雌雄ラット共に肝臓, 腎臓, 褐色脂肪, 残骸の順であり, いずれも血中濃度 (0.4~0.5 ng eq./ml) よりも高値であ

った. その他の臓器中放射能濃度は血中濃度と同等あるいはそれ以下であった. 投与後 24 hr までに雄ラットでは投与量の18および69%が, 雌ラットでは54および36%がそれぞれ尿および糞中に排泄されており, 体内残存量 (主として大腸内容物に分布) は, 雄で $12.9 \pm 4.2\%$, 雌で $12.2 \pm 4.3\%$ であった.

3. 全身オートラジオグラフィ

雌雄ラットに ^{14}C -trimoprostil を経口投与 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) したときの全身オートラジオグラムを Fig. 5, 6 に示した.

投与後 45 min では, 胃および小腸内容物に高い放射能が検出され, 肝臓および雌ラットの腎臓に比較的高い放射能の分布が認められた. また, 胃および小腸壁への放射能の分布が著しかった. その他, 雄ラットの腎臓, 肺および食道下部にも

Fig. 6. Autoradiograms showing the organ distribution of ^{14}C -radioactivity (A) 45 min, (B) 24 hr after a single oral administration of ^{14}C -trimoprostil (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) to female rats.

Table II. Tissue levels of ^3H -radioactivity and intact ^3H -trimoprostil in male and female rats after a single oral administration of ^3H -trimoprostil at a dose of $100\text{ }\mu\text{g/kg}$. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of three rats.

		^3H -radioactivity (ng eq./g)		Trimoprostil (ng/g)		% of the total ^3H	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
45 min	Lung	11.2 $\pm$ 2.4	24.1 $\pm$ 3.4	4.26 $\pm$ 0.98	7.74 $\pm$ 0.91	37.7 $\pm$ 0.6	32.6 $\pm$ 2.4
	Liver	735 $\pm$ 32	824 $\pm$ 94	105 $\pm$ 16	132 $\pm$ 16	14.4 $\pm$ 2.6	16.0 $\pm$ 1.1
	Kidney	119 $\pm$ 6	167 $\pm$ 14	6.91 $\pm$ 0.49	8.91 $\pm$ 0.69	5.83 $\pm$ 0.45	5.33 $\pm$ 0.04
24 hr	Liver	8.16 $\pm$ 1.07	6.03 $\pm$ 0.82	0.08 $\pm$ 0.03	0.29 $\pm$ 0.13	0.91 $\pm$ 0.31	4.42 $\pm$ 1.41

Fig. 7. Cumulative excretion of ^3H -radioactivity into bile, urine and feces after a single oral administration of ^3H -trimoprostil ($100\text{ }\mu\text{g/kg}$) to male and female rats with a bile duct cannula. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of five rats.

放射能の分布がわずかに認められたが、それ以外の臓器および組織には放射能の分布は認められなかった。投与後 4 hr にも、消化管（胃、小腸）壁および内容物に高い放射能が認められ、次いで肝臓および大腸にも比較的高い放射能の分布が認められた。しかし、腎臓および肺への分布はわずかであった。投与後 24 hr では大腸内容物にのみ放射能の分布が認められた。

4. 組織中未変化体濃度

^3H -trimoprostil を経口投与 ($100\text{ }\mu\text{g/kg}$) したときの雌雄ラット主要組織中未変化体濃度および同組織中放射能に対する割合を Table II に示した。

投与後 45 min の雌雄ラット肝臓中には $105\sim 132\text{ ng/g}$ の未変化体が存在していたが同組織中

総放射能の $14\sim 16\%$ に過ぎなかった。また、腎臓中未変化体濃度も $7\sim 9\text{ ng/g}$ と総放射能の $5\sim 6\%$ であった。一方肺では総放射能の $33\sim 38\%$ が未変化体由来していたが、その濃度は $4\sim 8\text{ ng/g}$ と低値であった。投与後 24 hr における肝臓中未変化体濃度は $0.1\sim 0.3\text{ ng/g}$ と 45 min 値の 100 分の 1 以下に減少していた。

5. 胆汁中排泄

胆管カニュレーションを施した雌雄ラットに ^3H -trimoprostil を経口投与 ($100\text{ }\mu\text{g/kg}$) し、投与後 24 hr までに尿、糞および胆汁中に排泄された放射能の投与量に対する累積排泄率を Fig. 7 に示した。

胆汁中への放射能の排泄率は投与後 7 hr までに雄ラットで 68% 、雌ラットで 75% に達してい

Fig. 8. Blood level profiles of ^3H -radioactivity after a single oral administration of bile obtained from the biliary excretion study (see the text) to male rats. Each point with the vertical line indicates the mean value $\pm$ S.E. of three rats.

た。この時点までの尿中への排泄率は雄では 4.8%，雌では 10%であった。投与後 24 hr までの胆汁，尿，糞中への排泄率は雄ラットではそれぞれ 89, 6.5, 1.0%，雌ラットではそれぞれ 82, 14, 0.4%であった。

6. 胆汁再投与実験

胆管カニュレーションを施した雄ラットに、胆汁中排泄実験にて得た放射性胆汁を経口投与し、尿、糞および胆汁中に排泄された放射能を測定した。

尿、糞、胆汁中には投与後 7 hr までにそれぞれ投与量の 6.1, 0.4, 30%，投与後 24 hr までにはそれぞれ 13, 21, 47%の放射能が排泄された。また、投与後 24 hr のラット消化管内には投与量の 12%に相当する放射能が残存していた。したがって、投与放射能の少なくとも 60%が再吸収されたものと推定された。

胆管カニュレーションを施さない雄ラットでは、投与後 24 hr までの尿、糞中にはそれぞれ 12

および 31%の放射能が回収された。放射性胆汁投与後の血中放射能濃度 (Fig. 8) は、薬物投与の場合とほぼ同様に投与後 30 min に最高値を示した後急速に減少したが、投与後 4 hr には再びピークを示しその後緩やかに消失して投与後 24 hr では検出限界 (0.15 ng eq./ml) 以下となった。

考 察

^3H -trimoprostil 経口投与 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 後の血中放射能は、雌雄ラットいずれにおいても投与後 45 min に最高値に達したことおよび投与後 24 hr までに投与量の約 95%に相当する放射能が雌雄ラットの尿および胆汁中から回収されたことから、本薬物の消化管吸収は速やかであり吸収率も高いと考えられる。

本薬物投与後の雌の血中濃度は 24 hr を除く各時点で雄よりも高い値を示し (Fig. 4)，また、雌の各組織中濃度も同様に雄よりも高値であった (Table I)。このような現象が観察された原因として少なくとも以下の二つの可能性が考えられる。すなわち、第一の可能性としては本薬物は雄ラットでは吸収後直ちに消化管あるいは肝臓で代謝され速やかに排泄されるのに対し、雌ラットではそのような初回通過効果を比較的受けにくい雌の各組織中濃度が上昇したことが考えられる。しかし、本薬物においては投与後初期における胆汁中排泄に大きな雌雄差は認められず、この可能性は少ないものと考えられる。第二の可能性としては雌ラットでは再吸収を受け易い代謝物が生成していることが挙げられる。このことは胆管カニュレーションを施したラットでは、投与後 24 hr までに胆汁中に排泄される総放射能に大きな雌雄差が認められない (Fig. 7) にもかかわらず、正常ラットでは投与後 24 hr までの尿中排泄が雌では投与量の 54% に達するのに対し雄では 36% であり、糞中排泄は逆に雄で約 70%，雌で 20% であること、および放射性胆汁を経口投与した胆管カニュレーションを施していない正常ラットの血中濃度測定の結果、再吸収が十分に血中濃度に反映されることもとも符合している。

^3H -trimoprostil 経口投与後の体内分布実験において投与 45 min 後および 4 hr 後では、消化管壁 (Fig. 5, 6) および代謝排泄器官である肝

臓および腎臓に高濃度の放射能が分布していたが、その他の組織への分布は極めてわずかであった (Table I)。このことは本薬物あるいは代謝物が上記組織以外の特定組織に特異的に分布しないことを示唆している。また、投与後 24 hr では雌雄ラットにおける放射能の組織内濃度は著しく減少しており、かつ投与量のおよそ90%が尿糞中に排泄されていたことから本薬物あるいは代謝物の残存性は低いものと考えられる。

要 約

^3H または ^{14}C で標識した trimoprostil をラットに経口投与 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) し、血中濃度、体内分布、排泄ならびに再吸収について検討を加えた。

1. 血中濃度

trimoprostil は経口投与後速やかに吸収され血中放射能は投与後 45 min に最高濃度に達した。その後二相性の減少が観察された。各相における半減期は 1.1~1.6 hr および 5.2~5.9 hr であった。投与後 24 hr では血中放射能は最高値の 1~3%にまで減少していた。最高血中濃度および AUC には雌雄差が認められた。

血中未変化体は投与後 45 min では血中放射能の 35~42%を占め、その後は血中放射能とほぼ平行して減少した。

2. 体内分布

投与後 45 min では投与放射能の 42~56%が消

化管 (内容物を含む) に、21~23%が肝臓に分布していた。組織中放射能濃度は肝臓および腎臓において血中濃度よりも高値であった。肝臓中放射能の 14~16%および腎臓中放射能の 5~6%は未変化体由来していた。

投与後 24 hr では大腸 (内容物を含む) に投与放射能の 10~11%が分布していた。肝臓、腎臓、褐色脂肪および残骸に血中濃度よりも高い放射能が検出された。

また、全身オートラジオグラフィーの結果から、45 min および 4 hr では胃および小腸壁への高い放射能の分布が認められた。

3. 排 泄

正常ラットでは投与後 24 hr までに雄で投与放射能の 18および69%が、雌では54および36%がそれぞれ尿および糞中に排泄された。

一方、胆管カニューレションを施した雌雄ラットでは、投与後 24 hr までの尿中への排泄率は 6.5~14%と低く、投与放射能の大部分 (82~89%) は胆汁中に排泄された。

4. 再吸収

胆汁中排泄実験にて得た放射性胆汁を別のラットに経口投与したところ、投与放射能の少なくとも60%が再吸収され、血中濃度に反映することが明らかとなった。

文 献

- 1) 大野知親, 山口保子, 矢島 孝, 中村圭二 (1983): Trimoprostil (Ro 21-6937), Trimethylprostaglandin E_2 の抗消化性潰瘍ならびに胃粘膜保護作用について, 日薬理誌, **82**: 131-147.
- 2) Muccino, R.R., Liebman, A.A., Cupano, J. and Malarek, D.H. (1985): A general method for the preparation of ^{14}C -labeled metabolically stable prostaglandins, J. Labelled Compd. & Radiopharm., **22** (2): 159-170.