タルチレリン水和物の体内動態 (2):

ラットにおける乳汁中移行, 胎児移行, 性差および反復投与時の体内動態

児玉 裕彦, 河野亜紀子
杉原 重孝, 吉川 正美

Disposition of Taltirelin (2): The Transfers into the Fetus and Milk, Sex-Related Difference after Single Oral Administration and Blood Concentration after Repeated Oral Dosing in Rats

Hirohiko KODAMA, Akiko KONO,
Juko SUGIHARA and Masayoshi YOSHIKAWA

Pharmaceutical Development Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd, Saitama

Summary: The transfers of ^{14}C -taltirelin into the fetus and milk and sex-related difference were investigated after a single oral administration of ^{14}C -taltirelin at a dose of 3 mg/kg to rats. The blood level after repeated oral dosing was also studied.

1. In pregnant rats on the 13th and 19th day of pregnancy, the levels of radioactivity in whole fetus reached the maximum levels at 3 hr after oral administration, which accounted for 1/7 and 1/3 of the maternal blood concentration, respectively. At 3 hr, the transferred radioactivity in fetus of 19th day pregnant rats was less than 0.002% of dose per one fetus.

2. In lactating rats on the 14th day after delivery, levels of radioactivity in the blood and milk at 1 hr after dosing were 11.0 and 8.9 ng eq./g, respectively. The radioactivity in the milk decreased more slowly than that in blood and the radioactivity level in the milk was about 2 times higher than the corresponding blood level from 6hr after dosing.

3. There were no significant sex-related differences in the pharmacokinetic parameters of blood radioactivity and urinary excretion. MDOA, found in the urine of male and female rats, accounted for approximately 18 and 30% of urinary radioactivity, respectively, but any sex difference in kind of urinary metabolite was not observed.

4. After 15 times repeated oral administrations to male rats, the $C_{\max}$, $t_{1/2}$ and AUC_{inf} values of blood radioactivity increased by 1.3, 2.2 and 3.1 times compared with those after the first dosing, respectively. The blood level of radioactivity at 1 hr after each dosing reached steady-state within 7 times dosing.

Key words: Taltirelin, Fetus, Milk, Sex-related difference, Repeated oral administration, Rat

緒 言

Taltirelin tetrahydrate, (–)-N-[(S)-hexahydro-1-methyl-2,6-dioxo-4-pyrimidinylcarbonyl]-L-histidyl-L-prolinamide tetrahydrate (以下 taltirelin と略す, Fig. 1) は田辺製薬で見いだされた新規 thyrotropin-releasing hormone (以下 TRH と略す) 類縁体である。動物実験において, taltirelin の中枢作用は TRH と比べて強力かつ持続的であり¹⁻⁴⁾, 一方, 副作用となる thyroid-stimulating hormone (TSH) 分泌に対する促進作用は TRH の約1/5~1/10であることが認められてお

Fig. 1 Chemical structure and labeled position (*) of ^{14}C -taltirelin

り⁵⁾, 現在, 脊髄小脳変性症における経口薬剤として taltirelin を開発中である。本報では ^{14}C -taltirelin をラットに単回経口投与時の胎児, 乳汁中移行性および性差

ならびに反復経口投与時の血中濃度について検討したので報告する。

実験材料および方法

1. 供試化合物

^{14}C -taltirelin は前報⁶⁾と同様、アマシャムより入手した。その比放射能は4.77 MBq/mg, TLC および HPLC により分析した放射化学的純度は98%以上であった。非標識 taltirelin および代謝物標品の (S)-hexahydro-1-methyl-2,6-dioxo-4-pyrimidinecarboxylic acid (以下, 1-methyl-4,5-dihydroorotic acid: MDOA と略す) および (-)-N-[(S)-hexahydro-1-methyl-2,6-dioxo-4-pyrimidinylcarbonyl]-L-histidyl-L-proline (以下 Acid と略す) は田辺製薬で合成された。その他の試薬は特に記載のない限り市販の特級品を用いた。

2. 実験動物

動物は Wistar 系ラットを日本エスエルシーより購入した。妊娠13および19日 (体重 160~260 g) あるいは分娩後14日の雌性ラットおよび生後7週齢の雄性 (155~200 g) または雌性 (120~130 g) ラットを使用した。ラットには固形飼料 (CE-2, 日本クレア) および水を自由に与え、温度 $22\pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55\pm 5\%$ 、照明12時間サイクルの条件下で予備飼育を行った。経口投与実験においては特に断りがない限り、動物は約16時間絶食後に使用した。摂水は実験期間を通して自由とした。

3. 投与方法

^{14}C -taltirelin を必要に応じて非標識 taltirelin で適宜希釈後、精製水に溶解し 3 mg/5 ml に調製した。この投与液を 3 mg/kg の用量で、ラット用経口投与ゾンデを用いて胃内に強制投与した。投与放射エネルギーは、乳汁中移行、胎児移行および反復投与試験においては 14.3 MBq/kg、性差の検討のための血中濃度測定試験では 7.5 MBq/kg、尿中排泄試験では 1.8 MBq/kg とした。

反復投与試験では投与前夜および投与期間中の絶食は行わず、1日1回24時間ごとに15日間経口投与した。乳汁中移行性試験においては絶食におけるストレスを避けるため、投与前夜の絶食は行わなかった。

4. 胎児移行性

1) 組織内放射能濃度の測定

^{14}C -taltirelin を妊娠13および19日のラットに経口投与後、1, 3 および24時間にエーテル麻酔下に開腹し、腹部大動脈より全採血し致死させた。母獣より血液、大脳、小脳、肝臓、腎臓、肺、卵巣、胎盤、子宮、乳腺、

羊水および胎児を採取した。妊娠19日のラットからは上記の臓器の他に胎児より脳および肝臓を採取した。これらの臓器を 200~300 mg の小片にしたのちバイアル瓶に入れ、各臓器の重量を測定した。羊水、胎児脳、胎児肝臓など重量の少ないものについては胎児数匹分をプールして重量を測定した。血液および羊水には Soluene-350 (Packard)/イソプロパノール (1:1, v/v) 混液を、その他の臓器には Soluene-350 を 1 ml 添加し約 50°C で加温攪拌し溶解させた。ついで30%過酸化水素水 0.2 ml を加え脱色し、Hionic fluor (Packard) 10 ml を添加し放射能を測定した。また、妊娠19日の胎児 (1匹当たり約2~3 g) については、ホモジネートの一定量 (約 200 mg) を臓器内放射能測定時と同様に処理した。

2) 全身オートラジオグラフィー

^{14}C -taltirelin を妊娠13および19日のラットに経口投与後3時間においてエーテル深麻酔下、ドライアイス/アセトン混液 (約 -40°C) に浸して凍結させた。この凍結ラットを3%カルボキシメチルセルロースで包埋しミクロトームステージに固定した。ついでスコッチテープ (住友3M) を用いてオートクライオトーム (Cryomacrocut; Leica) で厚さ40 μm の矢状切片を作製した。この切片を凍結乾燥後、イメージングプレート (富士写真フィルム) と密着させたのち、鉛製シールドボックス (BAS-SHB 2040, 富士写真フィルム) 内で7日間露出した。ついで切片直上部分の PSL (光輝尽発光) 強度をバイオイメージアナライザー (BAS-2000; 富士写真フィルム) で読みとることにより全身オートラジオグラム (ARGM) を得た。

5. 乳汁中移行性

1) 血液および乳汁中放射能濃度の測定

分娩後14日の哺育中ラットに ^{14}C -taltirelin を経口投与したのち、採乳1時間前に 5 IU/ml オキシトシン (和光純薬工業) 生理食塩水溶液を 0.1 ml/kg の割合で腹腔内投与し、以後採乳時間まで乳児と隔離して飼育した。所定の時間に軽くエーテル麻酔下、ヘパリン処理した注射筒を用いて頸静脈より 100~200 μl 採血後、胸部あるいは腹部の乳頭および乳腺域をマッサージし、浸出した乳汁をガラスキャピラリーを用いて採取した。これらの血液および乳汁をバイアル瓶に入れて秤量後、放射能の測定に供した。採乳後、次の採乳時間の1時間前まで母獣1匹当たり乳児1匹を同居させた。

2) 全身オートラジオグラフィー

ラットに ^{14}C -taltirelin を経口投与したのち、母獣1匹当たり乳児6匹を同居哺育させた。所定の時間にエーテル麻酔下、前述の方法により母獣および乳児の ARGM を作成した。

6. 反復投与試験

ラットに ^{14}C -taltirelin を反復経口投与した後、初回および最終回投与後では投与後0.5, 1, 3, 6, 24時間にヘパリン処理した注射筒を用いて頸静脈より採血した。初回および最終回以外の採血は各回投与後1および24時間に行った。

7. 性 差

ラットに ^{14}C -taltirelin を経口投与した後、所定の時間にエーテル軽麻酔下、ヘパリン処理した注射筒を用いて頸静脈より100~200 μl 採血した。尿採取用のラットは ^{14}C -taltirelin を経口投与したのちステンレス製代謝ケージ内で個別に飼育し、24時間までに排泄された尿を採取した。尿は代謝ケージの洗浄液と合わせて混合し、これらの一定量を Clear-sol I (ナカライテスク) 10 ml に溶解し、放射能を測定した。また、採取した尿1 ml にエタノール9 ml を加えて攪拌、混和したのち遠心分離 (3000 rpm, 10 min) し上清を得た。上清を遠心濃縮機 (CC-101, Tomy) にて減圧乾固し、その残渣を HPLC 移動相溶液 0.4 ml に溶解しメンブランフィルター (SJLH 004NS; 日本ミリポアリミテッド) で濾過したのち、0.2 ml を HPLC 装置に注入し代謝物の分離・定量を行った。

8. 放射能の測定

尿および臓器組織内の放射能の測定は液体シンチレーションカウンター (2200CA; Packard) を用いて行った。定量限界は1試料当たり50 dpm とした。3例中1例の放射能が定量限界以下の場合他は2例の平均値を採用し、2例以上が定量限界以下の場合は N.D. とした。放射能濃度は taltirelin の結晶水フリー体当量で表示した。

9. HPLC の測定条件

HPLC のシステムとして送液ポンプに Model 510 (Waters), オートサンプラーに WISP 710B (Waters), カラムに Nucleosil 120-5C18 (5 μm , 4.6 mm $\times$ 250 mm; GL Sciences Inc.) を使用した。カラム温度は40°Cに設定した。移動相は0.05M リン酸二水素一カリウム (0.1%ヘプタンスルホン酸ナトリウム含有, pH 2.5)/アセトニトリル (93 : 7, v/v) を用いた。流速は1 ml/min で行った。検出には紫外吸光光度計 (Model 484; Waters, 測定波長: 210 nm) およびラジオアナライザー (Ramona 93; Raytest) を用いた。

10. データ解析

血液中放射能濃度推移からファーマコキネティックパラメータを以下のように算出した。最高血液中濃度

(C_{max}) および最高血液中濃度到達時間 (T_{max}) は実測値を用いて算出した。消失半減期 ($t_{1/2}$) は対数-時間プロットの消失相の直線部分より最小二乗法で求めた。血液中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は最終測定点まで台形法により求め、それ以降無限大までの AUC は最終時点の濃度を消失相の速度定数で除した値とし、 AUC_{inf} は両者の和として求めた。データの有意差検定は Student's t test を用いて行った。

Table I-A Tissue concentrations of radioactivity after oral administration of ^{14}C -taltirelin at a dose of 3 mg/kg to 13th day pregnant rats

Tissue	Concentration (ng eq./g tissue)		
	1 hr	3 hr	24 hr
Blood	28.7 $\pm$ 4.1	10.5 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.4
Cerebrum	0.9 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.0	0.7 ¹⁾
Cerebellum	1.2 ¹⁾	0.8 $\pm$ 0.1	1.6 ¹⁾
Liver	29.7 $\pm$ 2.6	21.0 $\pm$ 1.7	4.6 $\pm$ 0.6
Kidney	133.6 $\pm$ 13.9	57.2 $\pm$ 0.9	11.2 $\pm$ 3.8
Lung	18.0 $\pm$ 1.9	7.8 $\pm$ 0.6	3.7 $\pm$ 0.3
Ovary	8.8 $\pm$ 1.1	3.8 $\pm$ 0.2	4.9 $\pm$ 1.0
Placenta	7.3 $\pm$ 0.3	5.0 $\pm$ 0.2	2.3 $\pm$ 0.4
Uterus	13.3 $\pm$ 2.1	12.6 $\pm$ 6.9	4.7 $\pm$ 1.4
Fetus	1.1 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.1	2.2 $\pm$ 0.5
Amniotic fluid	1.6 $\pm$ 0.3	2.1 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.2
Mammary gland	10.9 $\pm$ 2.8	5.1 $\pm$ 2.3	2.2 $\pm$ 0.4

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

¹⁾ Mean of two samples

B : Tissue concentrations of radioactivity after oral administration of ^{14}C -taltirelin at a dose of 3 mg/kg to 19th day pregnant rats

Tissue	Concentration (ng eq./g tissue)		
	1 hr	3 hr	24 hr
Blood	28.5 $\pm$ 2.3	11.9 $\pm$ 1.7	1.5 $\pm$ 0.1
Cerebrum	1.6 $\pm$ 0.1	1.1 $\pm$ 0.0	N.D.
Cerebellum	1.6 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.1	N.D.
Liver	47.1 $\pm$ 4.2	24.3 $\pm$ 3.2	3.6 $\pm$ 0.1
Kidney	346.2 $\pm$ 7.2	66.8 $\pm$ 11.4	9.1 $\pm$ 0.7
Lung	31.6 $\pm$ 3.4	9.1 $\pm$ 1.3	2.5 $\pm$ 0.0
Ovary	17.4 $\pm$ 2.6	4.9 $\pm$ 0.6	N.D.
Placenta	24.5 $\pm$ 1.7	12.6 $\pm$ 1.8	1.8 $\pm$ 0.1
Uterus	57.1 $\pm$ 7.5	24.5 $\pm$ 11.2	4.0 $\pm$ 0.5
Fetal brain	1.0 ¹⁾	1.4 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.2
Fetal liver	2.0 $\pm$ 0.2	3.2 $\pm$ 0.1	2.8 $\pm$ 0.1
Fetus	3.1 $\pm$ 0.3	3.9 $\pm$ 0.2	2.0 $\pm$ 0.1
Amniotic fluid	2.6 $\pm$ 1.3	2.5 $\pm$ 0.2	2.8 $\pm$ 0.2
Mammary gland	40.1 $\pm$ 20.9	4.2 $\pm$ 0.3	2.4 $\pm$ 0.3

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

N.D. : not detected (<50 dpm/vial)

¹⁾ Mean of two samples

結 果

1. 胎児移行性

妊娠13および19日のラットに ^{14}C -taltirelin を経口投与した時の臓器・組織内放射能濃度を **Table I-A, B** に示す。また、同様に投与したラットの全身 ARGM を **Fig. 2** に示す。妊娠13日では腎臓、肝臓、血液および肺などに比較的高い放射能が認められたが、投与後24

時間におけるこれらの臓器内放射能濃度は投与後1時間のそれぞれ約1/12, 1/6, 1/19および1/5に減少した。母獣におけるこれらの放射能の分布パターンは雄性ラットの場合⁶⁾とほぼ同様であった。胎盤、子宮、卵巣および乳腺は投与後1時間の時点で血液中放射能 (28.7 ng eq./g) の1/2以下であり、胎児では1/30程度と低かった。これらの臓器内放射能の消失は血液に比べて緩慢であり、胎児中放射能濃度は投与後24時間では母獣血液

Fig. 2 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after oral administration of ^{14}C -taltirelin at a dose of 3 mg/kg to female rats on the 13th (A) or 19th (B) day of pregnancy

より高かった。

妊娠19日の母獣における放射能の分布および消失パターンは全般的に妊娠13日の場合とほぼ同様であったが、胎盤、子宮、卵巣および乳腺に比較的高い放射能が認められた。子宮の放射能濃度はいずれの時点においても血液中放射能の約2倍であった。胎児内放射能濃度は投与後3時間に最高に達したが、母獣血液中放射能(11.9 ng eq./g)の約1/3程度と低いものであり、この時点における胎児1匹当たりの放射能量は母獣への投与量の0.002%以下であった。以上の他に、全身ARGMの所見から羊膜に母獣の肝臓と同程度の放射能の分布が認められた。

2. 乳汁中移行性

分娩後14日の哺育中ラットに ^{14}C -taltirelinを経口投与した時の母獣血液および乳汁中放射能濃度推移をFig. 3に示す。投与後1時間における血液および乳汁中放射能濃度はそれぞれ11.0および8.9 ng eq./gであった。その後、両者とも減少したが、投与後3時間では乳汁が血液よりも高い放射能濃度を示し、投与後6時間以降、乳汁中放射能濃度は血液中の約2倍の値で推移した。投与後48時間の血液では定量限界以下であったが、乳汁では2.0 ng eq./gであった。投与後6時間以降の血液および乳汁中放射能の消失半減期はそれぞれ9.8および21.1時間であった。また、母獣に投与し同居哺育した乳児の投与後24時間における全身ARGM(データは示さず)では乳児の胃内乳塊、消化管および膀胱内に母獣乳腺と同程度の放射能が検出されたが、乳児組織中には放射能がほとんど検出されなかった。

Fig. 3 Levels of radioactivity in blood and milk after oral administration of ^{14}C -taltirelin at a dose of 3 mg/kg to lactating rats on the 14th day after delivery. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of four animals. (*: mean $\pm$ S.E. of three animals)

3. 反復投与試験

雄性ラットに ^{14}C -taltirelinを1日1回15日間反復経口投与した時の初回および最終回投与後の血液中放射能濃度推移をFig. 4に、得られたファーマコキネティックパラメータをTable IIに示す。15回反復投与後の $C_{\max}$ 、ピーク時から6時間までの消失半減期および AUC_{inf} はそれぞれ16.5 ng eq./g, 7.4時間および538 ng eq.·hr/gであった。これらの値は初回投与時と比べてそれぞれ1.3, 2.2および3.1倍であった。また、初回投与時の血液中濃度推移から予測した各回投与後1および24時間後の血液中放射能濃度の予測値とその実測値をFig. 5に示す。各回投与後1時間の血液中濃度は7回投与以降13~20 ng eq./gの範囲で推移し、7回投与時と15回投与時の間で有意差は認められなかったことから1週間以内に定常状態に達していることが明らかとなった。

4. 性差

雄性あるいは雌性ラットに ^{14}C -taltirelinを3 mg/kg

Fig. 4 Blood concentrations of radioactivity after single or 15 times oral administration of ^{14}C -taltirelin at a once-daily dose of 3 mg/kg to male rats. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of four animals.

Table II Pharmacokinetic parameters of radioactivity in blood after single or 15 times oral administration of ^{14}C -taltirelin at a once-daily dose of 3 mg/kg to male rats

	$C_{\max}$ (ng eq./g)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (ng eq.·hr/g)
Single	12.5 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.1	3.3 $\pm$ 0.6	174 $\pm$ 18
15 times	16.5 $\pm$ 1.2*	0.6 $\pm$ 0.1	7.4 $\pm$ 1.2*	538 $\pm$ 29**

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of four rats.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, Significantly different from single oral administration

Fig. 5 Changes in blood concentrations of radioactivity at 1 and 24 hr after daily oral administration of ^{14}C -taltirelin at a once-daily dose of 3 mg/kg to male rats. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of four animals. Calculated values were obtained from the pharmacokinetic parameters of single oral administration.

Fig. 6 Blood concentrations of radioactivity in male or female rats after oral administration of ^{14}C -taltirelin at a dose of 3 mg/kg. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of four animals.

の用量で経口投与したのちの血液中放射能濃度推移を Fig. 6 に、得られたファーマコキネティックパラメータを Table III に示す。雄性ラットでは投与後0.5時間に最高値を示し、以後2.0時間の半減期で消失した。雌性ラットの場合は $T_{\max}$ に個体差が見られ、若干雄よりも高濃度で推移したが、 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、および $\text{AUC}_{0-8\text{ hr}}$ のいずれにおいても有意な雌雄差は認められなかった。

雄性あるいは雌性ラットにおける尿中放射能排泄率お

Table III Pharmacokinetic parameters of radioactivity in blood after oral administration of ^{14}C -taltirelin at a dose of 3 mg/kg to male and female rats

	$C_{\max}$ (ng eq./g)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$\text{AUC}_{0-8\text{ hr}}$ (ng eq.·hr/g)
Male	41.9 ± 3.8	0.5 ± 0.0	2.0 ± 0.2	105.3 ± 7.0
Female	36.7 ± 2.8	1.0 ± 0.4	2.0 ± 0.3	137.8 ± 20.3

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of four rats.

Table IV Urinary excretion of radioactivity and its percentage of taltirelin, Acid and MDOA within 24 hours after oral administration of ^{14}C -taltirelin at a dose of 3 mg/kg to male and female rats

	Excreted radioactivity (% of dose)	Percent of urinary radioactivity		
		Taltirelin	Acid ¹⁾	MDOA ¹⁾
Male	4.5 ± 0.2	36.8 ± 1.1	45.6 ± 2.2	17.6 ± 1.3
Female	5.2 ± 0.5	$28.9 \pm 2.4^{2)}$	38.6 ± 3.6	$30.1 \pm 4.0^{2)}$

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of four rats.

¹⁾ See Fig. 6 in the previous report⁶⁾

²⁾ $p < 0.05$, Significantly different from values of male rats

および尿中代謝物の割合を Table IV に示す。投与後24時間までの尿中には雄性ラットで投与量の4.5%、雌性ラットで5.2%が排泄され、尿中放射能排泄率に有意な性差は認められなかった。また、排泄された放射能中には taltirelin の他に Acid および MDOA が検出された。これら未変化体および代謝物の総回収率は92%以上を占め、また、HPLC クロマトグラム上に他のピークが検出されなかったことより、他の代謝物が存在するとしても微量であるとみなされた。尿中代謝物の割合を比較すると MDOA は雄性ラットで17.6%、雌性ラットで30.1%であり、雌で有意に多く検出された。よって尿中代謝物に関しては、質的な雌雄差は認められなかったものの量的な違いが認められた。

考 察

薬物の胎児移行性は、安全性の面から考えて重要である。一般に薬物が胎児に与える影響は、母獣に投与される時期により大きく二つに分けられ、一つは器官形成期にみられる形態異常（奇形）であり、もう一つは妊娠末期に起こる機能障害（新生児の呼吸低下および薬物の代謝、排泄不全等）である⁷⁾。そこで妊娠ラットを用いて ^{14}C -taltirelin の胎盤通過性について検討した。妊娠13および19日のラットに ^{14}C -taltirelin を経口投与した時の臓器・組織内放射能濃度は、雄性ラットに投与した場合とはほぼ同様であり、 ^{14}C -taltirelin およびその放射性代謝物の分布は妊娠によって大きく影響を受けないものと

思われた。また、胎児1匹当たりの放射能の移行率は母獣への投与量の0.002%以下と非常に低く、 ^{14}C -taltirelin およびその放射性代謝物の胎児への移行はTRH⁸⁾と同様、胎盤においてかなり阻止されていることが明らかとなった。一般的に、ラットにおける薬物の胎盤通過阻止能は、妊娠末期で低下することが知られており⁹⁾、 ^{14}C -taltirelin においてもその傾向が認められたが、顕著なものではなかった。

乳汁中移行性は一般に薬物の脂溶性に大きく左右され、脂溶性の高い薬物ほど細胞膜を通過しやすく母乳へ移行しやすい。これに対して脂溶性の低い薬物は母乳へ移行しにくく、母乳中濃度のピーク時間が血漿中濃度より遅く、消失も遅くなる傾向があるといわれている¹⁰⁾。トリペプチド構造を持つ taltirelin の乳汁中移行性は後者に属し、乳汁からの消失が血液に比べやや緩慢であることから、乳汁を介しての乳児への薬物の移行が懸念された。しかし、taltirelin の消化管吸収率は低く乳児組織への移行は少ないものと考えられた。実際、全身ARGの結果では乳児の胃内乳塊、消化管および膀胱に放射能が僅かに認められた程度であった(データは示さず)ことから、taltirelin およびその放射性代謝物の乳児組織への移行はきわめて少ないことが明らかになった。

^{14}C -taltirelin を1日1回15日間反復経口投与した場合、投与期間中の血液中放射能濃度に多少のばらつきが認められた。このばらつきは taltirelin の消化管吸収率が10%程度であり、かつ摂餌により吸収率が38%低下する⁶⁾ことに起因するものと考えられる。15回投与時では初回投与時と比較して消失半減期の延長とAUCの増加が認められた。これは、生成した放射性代謝物の消失が taltirelin に比べて緩慢であることによるものと考えられた。しかし、各回投与後1時間における血液中放射能濃度には著しい増加はみられず、7回投与後以降は定常状態に達しており、また単回投与時の尿中排泄において吸収された放射能の大部分が投与後24時間以内に速やかに排泄されている⁶⁾ことから、taltirelin の蓄積性は小さいものとみなされた。ラットを用いた4週間反復投与毒性試験においても特に問題となる所見はなかった(乾ら、未発表データ)。

雄性あるいは雌性ラットに ^{14}C -taltirelin を経口投与した時の血液中放射能濃度は雌のほうがわずかながら高濃度で推移したが、血液中放射能濃度推移から求めたファーマコキネティックパラメータおよび尿中放射能排泄率においては有意な性差は認められなかった。 ^{14}C -taltirelin の尿中代謝物について雌雄間で比較した場合、雌雄ともAcidが主代謝物であり、その他にMDOAが認められたが、それらの生成割合に性差が認められた。すなわち、Acidについては雌雄間で差が認められなかつ

たが、未変化体の存在割合は雌より雄のほうが高く、MDOAの生成割合は雄より雌のほうが高かった。このことから、ラットではプロリンのC末のアミド結合を加水分解する酵素に関しては性差は少ないが、taltirelin のメチルジヒドロオロチル基とヒスチジル基の結合を加水分解してMDOAを生成させる酵素の活性に性差があるのではないかと考えられる。ヒスチジル基のN末側のペプチド結合を加水分解する酵素について、TRHではpyroglutamate aminopeptidase、TRH-degrading serum enzyme および particulate TRH-degrading enzyme の3種類の酵素が関与しており、これらのうち後者2つの酵素は基質特異性が高くTRHのみを基質とし、しかもラットにおいて雌の酵素活性は雄よりも低いことが報告されている¹¹⁾。一方、taltirelin の場合は基質特異性が低い pyroglutamate aminopeptidase によって主に分解されると考えられるので、この酵素の分布、活性に性差があるのではないかと推察された。

要 約

^{14}C -taltirelin をラットに3 mg/kg 単回経口投与時の胎児移行性、乳汁中移行性および性差ならびに反復経口投与時の血液中濃度推移について検討した。

1. 妊娠13日および19日のいずれにおいても、全胎児中放射能濃度は投与後3時間で最大値を示し、その時点における母獣血液中濃度のそれぞれ1/7および1/3であった。妊娠19日の胎児1匹当たりへの放射能移行量は投与後3時間で投与量の0.002%以下であった。胎児からの放射能の消失は母獣血液に比べ緩慢であった。

2. 投与後1時間における血液および乳汁中放射能濃度はそれぞれ11.0および8.9 ng eq./gであった。乳汁中放射能の消失は血液中放射能の消失より遅く、投与後6時間以後の乳汁中放射能濃度は血液中濃度の約2倍で推移した。

3. 血中放射能濃度のファーマコキネティックパラメータおよび尿中放射能排泄率に雌雄間で有意な差は認められなかった。24時間尿中における代謝物MDOAの占める割合は雄性ラットで18%、雌性ラットで約30%であり、代謝における量的な差が観察されたが質的な差はなかった。

4. 1日1回15日間反復経口投与した時の最終回投与における血液中放射能濃度の $C_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{inf} は初回投与時に比べそれぞれ1.3、2.2および3.1倍に増加した。投与後1時間での血液中濃度は7日以内にほぼ定常状態に達した。

[試験期間：1995年3月～1995年12月]

文 献

- 1) Suzuki, M., Sugano, H., Matsumoto, K., Yamamura, M. and Ishida, R.: Synthesis and central nervous system actions of thyrotropin-releasing hormone analogues containing a dihydroorotic acid moiety. *J. Med. Chem.* **33**: 2130-2137 (1990).
- 2) Yamamura, M., Kinoshita, K., Nakagawa, H. and Ishida, R.: Pharmacological study of TA-0910, a new thyrotropin-releasing hormone (TRH) analog (II): Involvement of the DA system in the locomotor stimulating action of TA-0910. *Japan. J. Pharmacol.* **55**: 57-68 (1991).
- 3) Kinoshita, K., Nagao, T. and Ono, H.: Effects of TA-0910, an orally active TRH analog, on the spinal reflex in spinal rats. *Neuropharmacology* **33**(10): 1183-1188 (1994).
- 4) Kinoshita, K., Fukushima, T., Kodama, Y., Sugihara, J., Yamamura, M. and Matsuoka, Y.: Chronic anti-ataxic actions of the novel thyrotropin-releasing hormone (TRH) analog, TA-0910, during and after repeated administration in Rolling mouse Nagoya: Behavioral and pharmacokinetic studies. *Biol. Pharm. Bull.* **20**(1): 36-39 (1997).
- 5) 森安眞津子, 那須昌弘, 本田日出男, 坂本珠美, 山村道夫, 松岡雄三: 新規 TRH 類縁体, (–)-N-[(S)-hexahydro-1-methyl-2,6-dioxo-4-pyrimidinylcarbonyl]-L-histidyl-L-prolinamide のラット血中ホルモン濃度に及ぼす影響. *日薬理誌* **107**: 285-297 (1996).
- 6) 児玉裕彦, 古内 諭, 高橋正勝, 杉原重孝, 吉川正美: タルチレリン水和物の体内動態 (1) ラットおよびイスにおける吸収, 分布, 代謝および排泄. *薬物動態* **12**(5): 460-474 (1997).
- 7) 麻生芳郎, 大森義仁: 新しい薬物代謝学. p. 81-97, 広川書店 (1974).
- 8) 宇田文昭, 藤野明治, 萬歳知子, 望月紀子, 常盤知宣, 仲澤政雄: 酒石酸プロチレリン (TRH-T) の吸収, 分布, 代謝および排泄について. *薬理と治療* **7**(10): 2940-2969 (1979).
- 9) 麻生芳郎: 薬物の胎盤通過性. *月刊薬事* **18**(11): 1973-1978 (1976).
- 10) 菅原和信, 豊口禎子: 薬剤の母乳への移行. p. 12-17, 南山堂 (1991).
- 11) Bauer, K.: Degradation and biological inactivation of thyrotropin releasing hormone (TRH): Regulation of the membrane-bound TRH-degrading enzyme from rat anterior pituitary by estrogens and thyroid hormones. *Biochimie* **70**: 69-74 (1988).

Vol. 12, No. 5, p 475~482 (1997)

タルチレリン水和物の体内動態(2)

ラットにおける乳汁中移行, 胎児移行, 性差および反復投与時の体内動態

頁	誤	正
479	左段 23 行目: 乳汁では 2.0 ng eq./g であった.	乳汁では 1.7 ng eq./g であった.