Nizatidine の生体内動態 (第2報) ラットにおける 胎仔, 乳汁移行性および反復投与実験

佐野 廣, 佐藤 博志, 外山 誠司, 田頭栄治郎

ゼリア新薬工業株式会社 中央研究所 〒360-01 埼玉県大里郡江南町大字押切2512-1

江角 凱夫, 片見 好春, 東条 英晃, 谷津 幸子, 横島 徹熹

第一化学薬品株式会社 東海研究所 〒319-11 茨城県那珂郡東海村村松2117

Key words : Nizatidine, Rat, Fetus, Milk, Repeated administration

Studies on the Metabolic Fate of Nizatidine (II) Transfer into the Fetus and Milk, and Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion after Repeated Administration to Rats.

Hiroshi SANO, Hiroshi SATO, Seiji TOYAMA and Eijiro TAGASHIRA

Central Research Laboratories, Zeria Pharmaceutical Co., Ltd., 2512-1

Oshikiri, Konan-machi, Osato-gun, Saitama-ken 360-01, Japan

Yoshio ESUMI, Yoshiharu KATAMI, Hideaki TOHJO,

Sachiko YATSU and Tetsuyoshi YOKOSHIMA

Tokai Research Laboratories, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd., 2117

Muramatsu, Tokai-mura, Naka-gun, Ibaraki-ken 319-11, Japan

Summary

Transfer of ^{14}C -nizatidine into the fetus and milk after oral administration to pregnant or lactating rats, and the absorption, distribution, metabolism and excretion of ^{14}C -nizatidine after repeated administration to male rats were studied.

1. On day 13 and 18 of gestation, the radioactivity in the fetus was lower than that in the maternal blood based on autoradiography. On day 18 of gestation, the radioactivity levels in the fetal liver and kidney were higher than that in the maternal plasma, but at 48 hr after oral administration the radioactivity levels decreased to 5% and 2% of the highest concentration, respectively.

2. The concentrations of radioactivity in the milk were higher than that in the maternal plasma until 6 hr after administration, however the disappearance of radioactivity from the milk was significantly faster and was not detected at 48 hr after administration.

3. In the study with repeated administration, blood levels of radioactivity until 24 hr reached the steady state after the 14th dose. Cumulative excretion ratios with urine and feces were constant after the 3rd administration. The concentrations of radioactivity in the tissues at 24 hr reached the steady state after the 14th dose, but the disappearance of radioactivity from tissues after the 21st dose was relatively slow.

4. In the plasma and urine after the 21st dose, the unchanged drug, N-desmethyl and S-oxide metabolites were detected as major component and M-3 and M-5 were also detected in the urine, however at low concentrations.

緒 言

Nizatidine, N-[2-[[[2-[(dimethylamino)methyl]-4-thiazolyl] methyl] thio] ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine は、選択的かつ競合的なヒスタミン H_2 -受容体拮抗作用を有する抗潰瘍薬である^{1,2)}。 ^{14}C -nizatidine のラットにおける単回投与後の吸収、分布、代謝および排泄については第1報³⁾で報告した。

今回はラットにおける胎仔および乳汁移行性、また、反復投与後の吸収、分布、代謝および排泄について検討した。

実験材料および方法

1. 投与化合物

^{14}C -nizatidine および nizatidine は Eli Lilly 社より提供を受けた。その構造および標識位置を Fig. 1 に示した。比放射能は $23.9 \mu Ci/mg$ であり、放射化学的純度の測定は第1報³⁾に準じて薄層クロマトグラフィー (TLC) で行い、97%以上であった。

2. 実験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット (日本チャールス・リバー株式会社): 雄性 (生後7~8週齢, 体重約250g) および生後9週齢で同系雄性ラットと交配させた雌性 (妊娠13日目, 体重約260g および妊娠18日目, 体重約330g, また分娩後11日目, 体重約300g) を用いた。

購入後のラットは第1報³⁾に準じて予備飼育したのち実験に供した。なお、実験に供した動物の例数は全身オートラジオグラフィー (1群1匹) を除き、1群3匹とした。

3. 投与量および投与方法

^{14}C -nizatidine あるいは ^{14}C -nizatidine に非標識 nizatidine を加えて所定の比放射能にしたものを、注射用蒸留水に溶解し、 $5 mg/2 ml/kg$ でゾンデを用いて経口投与した。

Fig. 1. Chemical structure of ^{14}C -nizatidine.

(1) 胎仔、乳汁移行実験

乳汁移行の実験を除き投与前夜より絶食し、投与後4時間より給餌した。投与放射能は約 $120 \mu Ci/kg$ とした。

(2) 反復投与実験

非絶食の雄性ラットに1日1回、午前9時頃に約 $50 \mu Ci/kg$ で最高21回投与した。また、反復投与との比較のため、非絶食の雄性ラットに約 $100 \mu Ci/kg$ を単回投与し、第1報³⁾に準じ血液中放射能濃度、尿、糞中放射能排泄率および投与後24時間の組織内放射能濃度を測定した。

4. 胎仔移行に関する実験

^{14}C -nizatidine を妊娠13日目および妊娠18日目のラットに経口投与したのち、第1報³⁾の方法に準じて全身オートラジオグラムの作製および組織内放射能濃度の測定を行った。

全身オートラジオグラムの作製は妊娠13日目および18日目のラットとも投与後30分、6および24時間に行い、露出期間は $4^{\circ}C$ で21日間とした。

組織内放射能濃度の測定は妊娠18日目のラットに投与後30分、6、24および48時間に行い、測定組織は血漿、血液、大脳、心、肺、肝、腎、子宮、卵巣、胎盤、羊水、胎仔全身および胎仔の血液、脳、心、肺、肝、腎とした。

5. 乳汁移行に関する実験

^{14}C -nizatidine を分娩後11日目の哺育中母獣ラットに経口投与したのち、哺育ケージに収め、投与後30分、2、6、24および48時間にエーテルで軽度麻酔し、乳汁を母獣の胸部および鼠蹊部の乳頭から搾乳して $50 \mu l$ を採取し、血液約 $250 \mu l$ を尾静脈より採取した。なお、乳仔は乳汁採取約1時間前に母獣から離し、乳汁採取後再び同居させた。採取した乳汁 $50 \mu l$ および血漿 $100 \mu l$ に組織溶解剤 SOLUENE-350 (Packard) $2 ml$ を加えて溶解したのち、シンチレーター ECONOFLUOR (Du Pont NEN Research Products) $13 ml$ を加えて放射能を測定した。

6. 反復投与実験

各実験方法は第1報³⁾の方法に準じて行った。血液中放射能濃度の測定は7回および14回投与群では投与後5、15、30分、1、2、4、6、8、12および24時間、21回投与群では投与後24時間までは上記と同様、以後48、72、96、120時間に行った。

尿、糞中放射能排泄率の測定は毎回投与後24時間、21回投与後24時間毎に120時間までとした。屍体内残存率の測定は21回投与後120時間の尿、糞採取後に行った。

全身オートラジオグラムの作製は21回投与後30分、24および120時間に行い、露出期間は4℃で21日間とした。

組織内放射能濃度の測定は7回および14回投与群では投与後24時間、21回投与群では投与後30分、24、72、120、240および480時間に行った。

代謝物の分析は21回投与群の投与後30分の血漿および投与後24時間までの尿について行った。

実験結果

1. 胎仔移行

(1) 全身オートラジオグラム

妊娠13日目のラットに ^{14}C -nizatidineを5 mg/kgで経口投与後の全身オートラジオグラムをFig. 2に示した。

投与後30分の放射能強度は陰核腺が最も高く、乳腺、卵巣、基底脱着膜、子宮、胎盤は母体血液と同程度か、やや低めであった。胎仔では全体に放射能が認められたが、最も低めであった。投与後6時間では全体の放射能強度は低下し、子宮、

Fig. 2. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after oral administration of ^{14}C -nizatidine to female rats on day 13 of pregnancy. (dose : 5 mg/kg)

1, Amniotic fluid ; 2, Clitoral gland ; 3, Decidua serotina ; 4, Fetus ; 5, Maternal blood ; 6, Placenta ; 7, Uterus

Fig. 3. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after oral administration of ^{14}C -nizatidine to female rats on day 18 of pregnancy. (dose: 5 mg/kg)

1, Amniotic fluid; 2, Clitoral gland; 3, Fetus; 4, Maternal blood; 5, Placenta; 6, Uterus

陰核腺、乳腺が高く、基底脱落膜、卵巣、胎盤は母体血液と同程度か、やや低めであった。胎仔の放射能は痕跡程度であった。投与後24時間では全体の放射能強度はさらに低下し、子宮および乳腺にのみ放射能が認められた。なお、羊水はいずれの時点とも痕跡程度であった。

妊娠18日目のラットに ^{14}C -nizatidine を 5 mg/kg で経口投与後の全身オートラジオグラムを Fig. 3 に示した。

投与後30分の放射能強度は陰核腺、乳腺が最も高く、子宮、胎盤、卵巣は母体血液と同程度か、やや低めであった。胎仔の放射能は妊娠13日目よ

り高い傾向を示し、中枢神経系を除いてほぼ均一であったが、母体血液より低かった。投与後6時間では全体の放射能強度は低下し、陰核腺、乳腺、子宮で高かったが、胎盤、卵巣は痕跡程度に近かった。胎仔全体の放射能強度も低下したが、胎仔肝は投与後30分とほぼ同程度の放射能が認められた。投与後24時間では全体の放射能強度はさらに低下し、子宮、乳腺にのみ放射能が認められた。なお、羊水はいずれの時点とも痕跡程度であった。

(2) 組織内放射能濃度

妊娠18日目のラットに ^{14}C -nizatidine を 5 mg/

Table I Tissue concentrations of radioactivity after oral administration of ^{14}C -nizatidine to fasted 18th-day pregnant rats (dose: 5 mg/kg)

Tissue	Concentration of radioactivity (ng equiv. of nizatidine/g or ml)			
	30 min	6 hr	24 hr	48 hr
Plasma	1597.3 $\pm$ 114.1	77.8 $\pm$ 6.4	11.4 $\pm$ 1.5	N. D.
Blood	1547.8 $\pm$ 114.5	81.6 $\pm$ 6.4	14.3 $\pm$ 1.0	N. D.
Cerebrum	42.3 $\pm$ 4.5	6.7 $\pm$ 1.2	5.0 $\pm$ 1.2	N. D.
Heart	1462.0 $\pm$ 143.0	92.2 $\pm$ 8.5	19.2 $\pm$ 2.5	6.5 $\pm$ 0.4
Lung	1857.8 $\pm$ 133.1	247.2 $\pm$ 26.4	60.8 $\pm$ 6.2	28.6 $\pm$ 7.6
Liver	12810.9 $\pm$ 3180.6	1229.6 $\pm$ 89.0	228.5 $\pm$ 16.7	114.4 $\pm$ 2.3
Kidney	17866.9 $\pm$ 1389.8	606.4 $\pm$ 84.1	112.8 $\pm$ 18.7	59.2 $\pm$ 2.2
Uterus	1312.1 $\pm$ 69.3	155.7 $\pm$ 16.4	34.4 $\pm$ 3.5	9.3 $\pm$ 1.3
Ovary	1136.3 $\pm$ 69.7	131.6 $\pm$ 13.6	40.6 $\pm$ 5.8	9.7 $\pm$ 0.4
Placenta	918.3 $\pm$ 66.0	141.5 $\pm$ 9.7	39.9 $\pm$ 1.6	9.9 $\pm$ 1.0
Amniotic fluid	30.5 $\pm$ 1.7	52.0 $\pm$ 0.8	22.3 $\pm$ 1.1	6.8 $\pm$ 1.2
Fetus	132.5 $\pm$ 8.6	70.7 $\pm$ 11.8	15.0 $\pm$ 1.1	N. D.
Fetal blood	157.0 $\pm$ 15.2	60.9 $\pm$ 4.7	12.3 $\pm$ 1.4	N. D.
Fetal brain	41.2 $\pm$ 3.7	33.9 $\pm$ 6.5	7.0 $\pm$ 0.7	N. D.
Fetal heart	169.4 $\pm$ 8.1	48.5 $\pm$ 4.4	8.8 $\pm$ 1.2	N. D.
Fetal lung	177.1 $\pm$ 16.3	60.4 $\pm$ 3.2	13.7 $\pm$ 1.4	N. D.
Fetal liver	260.9 $\pm$ 19.6	259.7 $\pm$ 12.0	59.2 $\pm$ 6.4	14.0 $\pm$ 1.7
Fetal kidney	219.7 $\pm$ 13.5	125.4 $\pm$ 15.8	24.8 $\pm$ 1.9	5.1 $\pm$ 0.4

Data are expressed as the mean values $\pm$ S.E. for three animals.
N.D. : Not detected.

kg で経口投与後の組織内放射能濃度を Table I に示した。

投与後30分では子宮、卵巣、胎盤は母体血漿中放射能濃度 (1597.3 ng eq./ml) の57~82%, 胎仔全身および羊水は8%および2%であった。胎仔組織では肝、腎、心、肺、血液は母体血漿の10~16%, 脳は3%であった。

投与後6時間では子宮、胎盤、卵巣は母体血漿中放射能濃度 (77.8 ng eq./ml) の2倍を示し、胎仔全身は母体血漿とほぼ同程度、羊水は母体血漿の67%であった。胎仔組織では肝、腎が母体血漿の2~3倍を示したが、血液、肺、心、脳は母体血漿の44~78%であった。

投与後24時間では羊水および胎仔全身が最高濃度の43%および11%に、卵巣、胎盤、子宮は3~4%に減少した。胎仔組織では肝、脳、腎が最高濃度の11~23%に、血液、肺、心は5~8%に減少した。

投与後48時間では羊水が最高濃度の13%に、子宮、卵巣、胎盤は1%に減少し、胎仔全身は検出

Fig. 4. Milk and plasma concentrations of radioactivity after oral administration of ^{14}C -nizatidine to non-fasted lactating rats. (dose: 5 mg/kg)

Data are expressed as the mean values $\pm$ S.E. for three animals.

Table II Blood concentrations of radioactivity after a single and multiple daily oral administration of ^{14}C -nizatidine to non-fasted male rats (dose: 5 mg/kg/day)

Time	Concentration of radioactivity (ng equiv. of nizatidine/ml)			
	Single dose	7 doses	14 doses	21 doses
5 min	101.5 $\pm$ 34.5	115.2 $\pm$ 39.7	188.1 $\pm$ 12.5	165.5 $\pm$ 31.9
15	229.7 $\pm$ 33.8	224.5 $\pm$ 58.0	340.2 $\pm$ 51.2	236.5 $\pm$ 40.7
30	316.6 $\pm$ 8.6	337.6 $\pm$ 45.0	487.8 $\pm$ 66.6	382.8 $\pm$ 74.5
1 hr	310.8 $\pm$ 24.8	377.9 $\pm$ 13.3	443.9 $\pm$ 47.8	428.4 $\pm$ 37.4
2	231.1 $\pm$ 9.1	241.1 $\pm$ 8.1	342.9 $\pm$ 17.5	346.2 $\pm$ 15.7
4	158.6 $\pm$ 30.7	187.2 $\pm$ 8.4	223.1 $\pm$ 17.0	241.7 $\pm$ 14.9
6	67.8 $\pm$ 10.3	110.1 $\pm$ 6.8	153.2 $\pm$ 40.2	144.7 $\pm$ 11.8
8	48.1 $\pm$ 6.6	73.8 $\pm$ 3.1	118.3 $\pm$ 19.3	96.5 $\pm$ 5.9
12	33.8 $\pm$ 4.6	69.9 $\pm$ 3.5	97.2 $\pm$ 12.1	74.3 $\pm$ 6.1
24	15.4 $\pm$ 1.2	42.1 $\pm$ 2.1	72.0 $\pm$ 9.3	50.9 $\pm$ 3.5
48	N. D.	—	—	41.7 $\pm$ 4.8
72	N. D.	—	—	35.5 $\pm$ 4.3
96	N. D.	—	—	32.0 $\pm$ 4.6
120	N. D.	—	—	28.4 $\pm$ 3.7

Data are expressed as the mean values $\pm$ S.E. for three animals.

N.D. : Not detected.

— : Not assayed.

限界以下となった。胎仔組織では肝および腎が最高濃度の5%および2%に減少し、他の組織は検出限界以下となった。

2. 乳汁移行

分娩後11日目の哺育中ラットに ^{14}C -nizatidine を 5 mg/kg で経口投与後の乳汁中放射能濃度の推移を Fig. 4 に示した。

乳汁中放射能濃度は投与後2時間に 1879.3 ng eq./ml を示したのち、24時間まで半減期3.24時間で消失し、48時間には検出限界以下となった。同時に測定した血漿中放射能濃度と比較すると、投与後30分では同程度であったものの、2時間では4.5倍、6時間では6.4倍を示した。

3. 反復投与実験

非絶食雄性ラットに ^{14}C -nizatidine を1日1回、最高21回、5 mg/kg で経口投与した際の体内動態について検討した。

(1) 血液中放射能濃度

単回および反復投与(7, 14, 21回)後の血液中放射能濃度推移を Table II に示した。

単回投与群では投与後30分に最高濃度($C_{\max}$) 316.6 ng eq./ml を示したのち、6時間まで半減期2.51時間、8時間から24時間まで半減期9.92時

間で消失し、48時間以降は検出限界以下となった。投与後24時間までの血液中濃度—時間曲線下面積(AUC)は 1719 ng eq.·hr/ml であった。

7回投与群では投与後1時間に $C_{\max}$ 377.9 ng eq./ml を示したのち、6時間まで半減期3.05時間、8時間から24時間まで半減期18.9時間で消失し、投与後24時間までの AUC は 2460 ng eq.·hr/ml であった。

14回投与群では投与後30分に $C_{\max}$ 487.8 ng eq./ml を示したのち、6時間まで半減期3.25時間、8時間から24時間まで半減期23.4時間で消失し、投与後24時間までの AUC は 3442 ng eq.·hr/ml であった。

21回投与群では投与後1時間に $C_{\max}$ 428.4 ng eq./ml を示したのち、6時間まで半減期3.25時間、8時間から24時間まで半減期18.2時間、48時間から120時間まで半減期132時間で消失した。投与後24時間までの AUC は 3016 ng eq.·hr/ml であった。

(2) 尿、糞中放射能排泄率

雄性ラットに ^{14}C -nizatidine を21回反復投与したときの、各回投与後24時間および21回投与後120時間までの尿、糞中放射能排泄率を Table III

Table III Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces during and after repeated oral administration of ^{14}C -nizatidine for 21 days to non-fasted male rats (dose : 5 mg/kg/day)

Number of dosing	Excretion of radioactivity (% of cumulative dose)		
	Urine	Feces	Total
1 24*	54.8±2.7	21.6±9.5	76.4±11.4
48*	56.5±2.1	39.3±2.5	95.8± 2.8
72*	56.8±1.9	42.4±2.1	99.3± 0.3
96*	56.9±1.9	42.7±2.2	99.6± 0.5
120*	57.0±1.9	42.8±2.3	99.8± 0.6
Carcass	0.2± 0.1		
1	59.0±1.4	30.0±0.8	89.0± 1.6
2	59.2±1.2	35.2±1.4	94.3± 0.4
3	57.4±1.3	38.1±0.7	95.6± 0.6
4	56.6±1.5	38.9±0.8	95.5± 0.8
5	56.1±1.8	40.2±1.1	96.3± 0.7
6	55.6±1.7	40.7±1.2	96.3± 0.6
7	55.7±1.6	40.7±1.1	96.4± 0.6
8	55.5±1.6	41.0±1.2	96.5± 0.5
9	55.4±1.9	41.3±1.3	96.7± 0.6
10	55.1±1.7	40.8±1.2	95.9± 0.5
11	54.8±1.9	41.2±1.3	96.0± 0.7
12	54.8±1.8	41.0±1.2	95.9± 0.7
13	54.8±1.9	41.1±1.2	95.8± 0.8
14	54.7±1.8	41.2±1.2	96.0± 0.7
15	54.2±1.5	41.5±1.4	95.7± 0.3
16	54.4±1.7	41.5±1.4	95.9± 0.5
17	54.6±1.4	41.8±1.3	96.4± 0.4
18	54.8±1.4	41.8±1.4	96.6± 0.4
19	55.0±1.4	41.3±1.6	96.3± 0.3
20	55.0±1.2	41.4±1.5	96.4± 0.5
21 24*	55.3±1.1	41.6±1.5	96.8± 0.4
48*	55.4±1.1	41.8±1.5	97.1± 0.4
72*	55.4±1.1	41.8±1.5	97.2± 0.4
96*	55.4±1.1	41.8±1.5	97.2± 0.4
120*	55.4±1.1	41.9±1.5	97.2± 0.4
Carcass	0.1± 0.0		

Data are expressed as the mean values±S.E. for three animals.

* : Hours after the last dose.

All samples were collected for 24 hr after repeated dosing.

に示した。

反復投与期間中の各回投与後24時間までの尿、糞中への排泄率は3回目投与以後ほぼ一定であり ($P>0.05$), 21回投与後120時間までの尿中には累積投与量の55.4%, 糞中には41.9%が排泄された。単回投与後120時間までの尿、糞中への累積排泄率はそれぞれ投与量の57.0%および42.8%であり, 反復投与と単回投与との間に顕著な差はなかった。また, 屍体内残存率は反復投与では累積投与量の0.1%, 単回投与では0.2%であった。

(3) 全身オートラジオグラフィ

21回投与後の全身オートラジオグラムを Fig. 5に示した。

投与後30分では胃内容物, 腸内容物, 腎, 肝 (不均一分布), 膀胱内貯尿が高い放射能を示し, 次いで包皮腺, 顎下腺, 甲状腺, 弓間靱帯, 骨髄, 下垂体, 大動脈, 副腎, 皮膚, 脾, 肺, 顎下リンパ節, 心筋, 胸腺, 筋肉が血液より高いか, 同程度の放射能が認められ, 精巣上体, 褐色脂肪, 前立腺, 精巣は血液より低かった。中枢神経系および眼球の放射能は痕跡程度であった。

投与後24時間では全体の放射能強度は低下し, 腸内容物, 腎, 肝, 膀胱, 皮膚に高く, 次いで甲状腺, 弓間靱帯, 大動脈, 胃内容物に高い放射能が認められ, 血液および他の組織の放射能は痕跡程度であった。

投与後120時間では全体の放射能強度はさらに低下し, 腎, 肝, 腸内容物, 弓間靱帯, 皮膚, 大動脈, 甲状腺に低い放射能が認められ, 血液および他の組織の放射能は痕跡程度であった。

(4) 組織内放射能濃度

単回および反復投与 (7, 14, 21回) 後24時間での組織内放射能濃度を Table IV に示した。

投与後24時間での組織内濃度は14回投与まで, 投与回数に伴い上昇する傾向を示し, 7回投与後では腎, 大動脈, 皮膚, 肝, 血液, 脾, 骨髄, 心, 胃, 前立腺, 眼球, 肺, 顎下腺, 血漿, 胸腺, 脾, 副腎, 精巣, 筋肉, 褐色脂肪に単回投与群の2~4倍の濃度が認められた ($P<0.05$)。また, 単回投与群では検出限界以下であった甲状腺に 160.0 ng eq./g の濃度が認められた。

14回投与後では小腸および血漿は単回投与群とほぼ同濃度を示し ($P>0.05$), 大脳, 小脳, 下垂

Fig. 5. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after repeated oral administration of ^{14}C -nizatidine for 21 days to male rats. (dose: 5 mg/kg/day)

1, Aorta; 2, Blood; 3, Brown fat; 4, Cerebellum; 5, Cerebrum; 6, Eyeball; 7, Gastric contents; 8, Heart; 9, Hypophysis; 10, Intestinal contents; 11, Kidney; 12, Liver; 13, Lung; 14, Mandibular lymphnode; 15, Prostate; 16, Skin; 17, Spleen; 18, Submaxillary gland; 19, Testis; 20, Thymus; 21, Thyroid; 22, Urine in urinary bladder

体は検出限界以下であったが、甲状腺は7回投与群の1.5倍を示し、その他の組織は単回投与群の2~7倍の濃度が認められた ($P < 0.05$)。

21回投与後では脾、小腸、大腸は単回投与群とほぼ同濃度を示し ($P > 0.05$)、大脳および小脳は検出限界以下であったが、甲状腺は7回投与群の2.9倍の濃度が認められ、14回投与まで検出限界以下であった下垂体に 116.5 ng eq./g の濃度が

認められた。その他の組織は単回投与群の2~7倍の濃度を示した ($P < 0.05$)。

なお、血液中での血球が占める放射能の割合は単回、7、14および21回投与後24時間で、それぞれ37.3、49.5、63.9、68.6%であった。

反復投与終了後の組織内放射能濃度を Table V に示した。

21回投与後30分以後の組織からの消失は、絶食

Table IV Tissue concentrations of radioactivity at 24 hr after a single and multiple daily oral administration of ^{14}C -nizatidine to non-fasted male rats (dose : 5 mg/kg/day)

Tissue	Concentration of radioactivity (ng equiv. of nizatidine/g or ml)			
	Single dose	7 doses	14 doses	21 doses
Plasma	12.5 $\pm$ 1.2	28.9 $\pm$ 4.0	31.7 $\pm$ 7.1	26.8 $\pm$ 1.2
Blood	12.5 $\pm$ 0.9	35.4 $\pm$ 3.3	51.6 $\pm$ 9.2	51.3 $\pm$ 1.4
Cerebrum	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Cerebellum	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Hypophysis	N. D.	N. D.	N. D.	116.5 $\pm$ 14.8
Eyeball	5.9 $\pm$ 0.4	14.1 $\pm$ 0.7	23.5 $\pm$ 2.3	19.9 $\pm$ 2.1
Thyroid	N. D.	160.0 $\pm$ 15.5	245.8 $\pm$ 36.5	457.3 $\pm$ 14.0
Submaxillary gland	16.7 $\pm$ 1.0	39.8 $\pm$ 3.3	58.1 $\pm$ 12.1	61.0 $\pm$ 7.6
Thymus	18.0 $\pm$ 1.6	41.6 $\pm$ 1.4	56.6 $\pm$ 11.2	57.9 $\pm$ 9.9
Heart	10.3 $\pm$ 0.8	26.7 $\pm$ 1.5	38.7 $\pm$ 9.2	40.1 $\pm$ 3.8
Lung	31.3 $\pm$ 0.3	74.9 $\pm$ 4.6	115.7 $\pm$ 13.9	130.2 $\pm$ 5.8
Liver	299.9 $\pm$ 16.4	956.0 $\pm$ 96.1	1208.3 $\pm$ 123.3	1000.7 $\pm$ 50.4
Kidney	87.5 $\pm$ 3.0	355.2 $\pm$ 31.6	561.7 $\pm$ 85.6	509.0 $\pm$ 28.8
Adrenal	24.0 $\pm$ 2.9	54.3 $\pm$ 8.2	78.0 $\pm$ 10.6	100.7 $\pm$ 6.2
Spleen	31.3 $\pm$ 1.7	85.0 $\pm$ 0.4	135.3 $\pm$ 5.8	156.7 $\pm$ 23.0
Pancreas	11.9 $\pm$ 0.7	27.4 $\pm$ 1.8	39.4 $\pm$ 2.8	66.5 $\pm$ 19.7
Fat	5.0 $\pm$ 0.2	10.1 $\pm$ 3.3	16.0 $\pm$ 2.5	14.5 $\pm$ 1.7
Brown fat	33.7 $\pm$ 2.4	64.0 $\pm$ 5.4	110.2 $\pm$ 10.4	105.3 $\pm$ 24.7
Muscle	7.2 $\pm$ 0.8	14.7 $\pm$ 1.1	24.1 $\pm$ 3.3	23.9 $\pm$ 1.9
Skin	34.4 $\pm$ 7.1	131.4 $\pm$ 8.4	156.8 $\pm$ 23.2	137.4 $\pm$ 11.8
Bone marrow	25.3 $\pm$ 4.3	66.6 $\pm$ 6.8	81.6 $\pm$ 11.7	108.0 $\pm$ 15.9
Prostate	13.4 $\pm$ 1.4	32.2 $\pm$ 2.3	45.2 $\pm$ 7.3	54.1 $\pm$ 9.1
Testis	14.8 $\pm$ 0.8	33.2 $\pm$ 2.5	47.2 $\pm$ 5.6	58.9 $\pm$ 5.8
Aorta	36.5 $\pm$ 2.1	140.4 $\pm$ 9.4	273.4 $\pm$ 43.3	254.0 $\pm$ 39.0
Stomach	18.4 $\pm$ 1.5	47.4 $\pm$ 4.2	73.2 $\pm$ 5.5	67.6 $\pm$ 6.6
Small intestine	27.3 $\pm$ 5.9	54.6 $\pm$ 14.3	115.2 $\pm$ 39.4	55.6 $\pm$ 9.6
Large intestine	121.5 $\pm$ 17.7	172.4 $\pm$ 26.5	263.5 $\pm$ 13.2	230.7 $\pm$ 58.7
Urinary bladder	30.0 $\pm$ 6.3	42.7 $\pm$ 8.5	84.7 $\pm$ 6.7	68.5 $\pm$ 6.4

Data are expressed as the mean values $\pm$ S.E. for three animals.

N.D. : Not detected.

ラットでの単回投与群³⁾より緩慢であり、投与後480時間においても大動脈および褐色脂肪は21回投与後30分の濃度の23%および12%、皮膚、眼球、精巣、脾、肺、胸腺、大腸、小腸、腎、脾、顎下腺、肝、膀胱、胃に8%以下の濃度が認められた。

4. 代謝物

^{14}C -nizatidine を雄性ラットに21回反復投与したときの代謝物の TLC オートラジオグラムを Fig. 6 に、各試料放射能中の代謝物の割合を Table VI に示した。

21回投与後30分の血漿中には未変化体、N-des-

methyl 体、S-oxide 体が試料中のそれぞれ66.4, 8.8, 5.3%認められた。

21回投与後24時間までの尿中には未変化体、N-desmethyl 体、S-oxide 体が試料中のそれぞれ38.5, 13.9, 10.6%認められ、単回投与後24時間までの尿との co-chromatography により一致した M-3 および M-5 はそれぞれ5.4%および6.0%であった。

考 察

胎仔移行性については、全身オートラジオグラム上で、器官形成期および周産期とも胎仔の放射

Table V Tissue concentrations of radioactivity after a 21 day period of daily oral administration of ^{14}C -nizatidine to non-fasted male rats (dose : 5 mg/kg/day)

Tissue	Concentration of radioactivity (ng equiv. of nizatidine/g or mL)					
	30 min	24 hr	72 hr	120 hr	240 hr	480 hr
Plasma	603.1± 121.8	26.8± 1.2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Blood	586.7± 120.3	51.3± 1.4	33.8± 2.7	22.3± 1.6	N. D.	N. D.
Cerebrum	21.9± 5.4	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Cerebellum	26.1± 7.8	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Hypophysis	793.4± 209.2	116.5±14.8	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Eyeball	112.0± 22.4	19.9± 2.1	13.6± 0.5	8.4± 2.1	9.5± 2.5	8.1± 2.2
Thyroid	892.3± 213.0	457.3±14.0	210.8±39.7	169.9±52.5	171.2±59.1	N. D.
Submaxillary gland	817.9± 224.1	61.0± 7.6	37.6± 4.1	25.8± 0.9	16.0± 1.8	10.0± 1.3
Thymus	502.9± 112.0	57.9± 9.9	29.1± 2.9	20.9± 3.0	11.1± 1.3	13.3± 2.7
Heart	505.5± 147.8	40.1± 3.8	23.2± 2.3	15.7± 1.3	11.9± 1.2	N. D.
Lung	736.7± 191.3	130.2± 5.8	71.9± 4.3	55.5± 3.0	40.5± 2.3	37.9± 7.9
Liver	5428.9± 633.3	1000.7±50.4	543.5±54.9	280.9±37.6	124.2±11.6	57.2±20.6
Kidney	4945.1± 285.1	509.0±28.8	455.6±19.9	302.8±33.0	154.9±17.4	75.1± 2.7
Adrenal	713.5± 212.2	100.7± 6.2	52.7± 3.0	38.8± 2.9	N. D.	N. D.
Spleen	811.8± 219.4	156.7±23.0	82.3± 2.9	54.7± 3.4	43.4± 4.3	44.3± 2.7
Pancreas	852.0± 209.1	66.5±19.7	29.1± 0.3	21.2± 0.5	12.7± 0.9	10.8± 1.0
Fat	61.6± 14.5	14.5± 1.7	11.8± 0.4	N. D.	N. D.	N. D.
Brown fat	356.3± 67.4	105.3±24.7	63.8± 2.5	53.5± 5.4	46.9± 9.5	42.3±11.5
Muscle	364.8± 104.6	23.9± 1.9	14.1± 0.7	11.5± 0.8	9.4± 1.3	N. D.
Skin	400.7± 51.4	137.4±11.8	92.6±12.8	61.2± 8.9	55.3± 3.7	31.0± 0.8
Bone marrow	624.2± 161.0	108.0±15.9	35.9± 3.5	27.5± 1.7	N. D.	N. D.
Prostate	401.5± 133.2	54.1± 9.1	40.7±18.4	15.3± 1.5	N. D.	N. D.
Testis	159.8± 29.4	58.9± 5.8	29.9± 1.1	19.0± 2.1	10.2± 1.2	9.6± 0.7
Aorta	821.0± 114.3	254.0±39.0	262.3±34.4	172.4±22.3	225.9±21.1	184.9±20.4
Stomach	3450.4± 359.0	67.6± 6.6	47.7± 1.7	40.5± 2.2	25.2± 1.7	16.4± 0.7
Small intestine	2117.9±1026.6	55.6± 9.6	43.2± 2.1	28.8± 4.2	17.5± 1.1	39.9±13.2
Large intestine	767.2± 141.4	230.7±58.7	65.6± 1.8	35.6± 5.6	19.8± 2.4	18.0± 1.8
Urinary bladder	2715.9±1080.5	68.5± 6.4	47.3± 5.7	29.7± 4.1	23.7± 3.4	20.8± 1.0

Data are expressed as the mean values±S.E. for three animals.

N.D. : Not detected.

能強度は胎盤より低く、両妊娠期とも胎盤通過性は低いものと考えられた。胎仔の放射能が周産期の方が高い傾向を示したのは、胎盤の成熟度と関連しているものと推察された。また、周産期のラットでの胎仔および胎仔組織内放射能濃度を調べた結果、胎仔中放射能濃度は胎盤中濃度に対して低く、オートラジオグラムの結果と一致していた。一方、胎仔組織では肝および腎に投与後6時間以後母体血漿より高い濃度が認められたが、投与後48時間には投与後6時間の濃度の5%および4%に減少しており、胎仔体内への残留性は小さいものと推察された。

乳汁移行性については、乳汁中放射能濃度は血漿中濃度より高かったが、その消失は血漿と同様に速やかであり、投与後48時間には検出限界以下に低下していることから乳汁中に滞留する傾向は認められなかった。

反復投与では7, 14, 21回投与後24時間の血液中放射能濃度は単回投与後24時間の濃度の3~5倍程度であった。一方、 $C_{\max}$ における濃度差は2倍以下であり、投与後24時間までのAUCも14回投与以後顕著な差は認められないことから、反復投与による24時間までの血液中濃度は、14回投与以後定常状態に達するとともに蓄積の度合も

Fig. 6. Thin-layer chromatograms of nizatidine and its metabolites in plasma and urine after repeated oral administration of ^{14}C -nizatidine for 21 days to male rats. (dose : 5 mg/kg/day)

A, Nizatidine ; B, N-desmethyl ; C, S-oxide
Solvent system, ethyl acetate/isopropyl alcohol/
conc. ammonia/water (5 : 3 : 1 : 1)

Table VI Composition of nizatidine and its metabolites in plasma and urine after a 21 day period of daily oral administration of ^{14}C -nizatidine to male rats (dose : 5 mg/kg/day)

Metabolite	Composition of radioactivity (% in sample)	
	Plasma (30 min)	Urine (0-24 hr)
Nizatidine	66.4 $\pm$ 1.3	38.5 $\pm$ 9.3
N-desmethyl	8.8 $\pm$ 0.8	13.9 $\pm$ 2.9
S-oxide	5.3 $\pm$ 0.3	10.6 $\pm$ 1.0
M-2	N.D.	N.D.
M-3	N.D.	5.4 $\pm$ 1.1
M-4	N.D.	N.D.
M-5	N.D.	6.0 $\pm$ 1.5
Origin	N.D.	1.0 $\pm$ 0.1
Others	15.4 $\pm$ 0.9	16.6 $\pm$ 2.2

Data are expressed as the mean values $\pm$ S.E. for three animals.
N.D. : Not detected.

小さいものと考えられた。しかし、21回投与後24時間以降の消失は単回投与群に比較して遅延する傾向を示した。

反復投与期間中の組織内濃度は投与回数に伴い上昇する傾向を示したが、甲状腺および下垂体を除く大部分の組織は14回投与以後定常状態となり、21回投与後24時間では単回投与群の2～7倍程度の濃度であった。しかしながら、21回投与後の組織からの消失は絶食ラットでの単回投与群³⁾に比較して遅延し、21回投与後72時間から480時間までの濃度から求めた各組織の消失半減期は6～35日と遅く、微量ではあるが残留する傾向を示した。

21回投与後の尿、糞中排泄率には単回投与群と顕著な相違はなく、反復投与により認められた血液および組織への蓄積残留性も排泄にまで影響を与えない程度のもと考えられた。また、21回投与後30分の血漿および投与後24時間までの尿中の未変化体およびその代謝物の割合に単回投与群³⁾とは顕著な差が認められなかったことから、反復投与による nizatidine の代謝の変化は小さいものと考えられた。

要 約

^{14}C -nizatidine を妊娠あるいは哺育中ラットに経口投与し、胎仔および乳汁移行性について、また雄性ラットに反復経口投与し、吸収、分布、代謝および排泄について検討した。

1. 妊娠13日目および18日目とも、全身オートラジオグラフィーでは胎仔全身の放射能は母体血液より低かった。妊娠18日目の胎仔の肝および腎に母体血漿より高い放射能濃度が認められたが、投与後48時間には最高濃度の5%および2%に減少した。

2. 乳汁中放射能濃度は投与後6時間まで血漿中放射能濃度より高かったが、その消失は速く、投与後48時間には検出限界以下となった。

3. 反復投与後24時間までの血液中放射能濃度は14回投与以後ほぼ定常状態に達した。尿、糞中排泄率は3回投与以後ほぼ一定であった。投与後24時間までの組織内放射能濃度は14回投与以後ほぼ定常状態に達したが、21回投与後の各組織からの消失は緩慢であった。

4. 21回投与後の血漿および尿中には未変化体, N-desmethyl 体および S-oxide 体が主として検出され, 尿中には他に M-3 および M-5 がわずかに検出された.

謝 辞

御校閲を賜りました慶応義塾大学医学部薬理学教室加藤隆一教授に深謝致します.

文 献

- 1) Evans, D.C., Ruffolo, R.R., Warrick, M.W. and Lin, T.M. : Specific histamine (H-2)-receptor antagonist actions of nizatidine. *Fed. Proc.*, **43**(4) : 1074 (abstr.) (1984).
- 2) Lin, T.M., Evans, D.C., Warrick, M.W. and Pioch, R.P. : Action of nizatidine, a selective histamine H₂-receptor antagonist, on gastric acid secretion in dogs, rats and frogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **239**(2) : 406-410 (1986).
- 3) 佐野 廣, 佐藤博志, 外山誠司, 田頭栄治郎, 江角凱夫, 片見好春, 東条英晃, 谷津幸子, 横島徹熹 : Nizatidine の生体内動態 (第 1 報) ラットにおける単回投与後の吸収, 分布, 代謝, 排泄. 薬物動態, **4**(1) : 31-42 (1989).