Propiverine hydrochloride の体内動態 (第1報)

ラット単回投与後の吸収, 分布および排泄

山本佳男, 津田益広, 宇田和彦, 新藤恭司, 川口安郎

大鵬薬品工業(株) 研究開発本部開発研究所

〒771-01 徳島市川内町平石字夷野224-2

key words : Propiverine hydrochloride, P-4 Anti-pollakiuria agent, Rat, Absorption, Distribution, Excretion

Pharmacokinetic Studies of Propiverine hydrochloride (1)

Absorption, Distribution and Excretion after a Single Administration to Rats

Yoshio YAMAMOTO, Masuhiro TSUDA, Kazuhiko UDA,
Takashi SHINDO and Yasuro KAWAGUCHI

Biological Research Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co. Ltd.,
224-2 Hiraishi-Ebisuno, Kawauchi-cho, Tokushima 771-01, Japan

Summary

The absorption, distribution and excretion of ^{14}C -labelled propiverine hydrochloride (^{14}C -P-4) were studied in male and female rats after oral or intravenous (male only) administration of ^{14}C -P-4 at 1.85 MBq (50 μCi)/100 mg/kg (p.o.) and 1.85 MBq (50 μCi)/10mg/kg (i.v.).

1. After intravenous administration of ^{14}C -P-4 to rats, the blood levels of radioactivity decreased biphasically [$T_{1/2}$: 2.0hr(α), 17.2hr(β); V_{dss} : 12.1 L/kg]. After a single oral dose of ^{14}C -P-4, the time course of the blood radioactivity did not essentially differ between male and female rats [C_{max} : 4.17(male), 4.30 $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ (female); $T_{1/2}$: 13.5(male), 10.4hr(female)].

2. After intravenous administration the radioactivity was relatively high in the lung, liver, kidney and muscle. Following oral administration, the radioactivity was relatively high in the liver and kidney while in other tissues was lower than in the blood; then the radioactivity disappeared gradually from all tissues. Most radioactivity disappeared from each tissue within 72 hr after administration.

3. After intravenous administration rats excreted about 20% of the radioactivity in the urine and about 70% in the feces. Similar excretion pattern was observed after oral administration, where 30~40% and 55~70% of administered dose was excreted to urine and feces, respectively.

4. The bile-duct cannulated rats excreted about 70% of orally administered dose with the bile; 39% of that amount was reabsorbed. These results suggest the occurrence of enterohepatic circulation.

緒言

Propiverine hydrochloride (1-methyl-4-piperidyl diphenylpropoxyacetate hydrochloride, P-4と略)は、ドイツ民主共和国 VEB Sächsisches Serumwerk Dresden 社で開発された平滑筋直接作用および抗コリン作用を有する^{1,2)} 新しいタイプの頻尿改善剤である。P-4はドイツ民主共和国においては、すでに過去数年間にわたって臨床的に種々の原因による頻尿、尿失禁および尿意切迫などに広く用いられている^{3,4)}。

今回、この薬物の体内動態を調べるため、¹⁴C 標識化合物を用い、ラットにおける単回投与後の吸収、分布、排泄について検討したので報告する。

実験材料および実験方法

1. 標識化合物および使用薬剤

P-4は分子式 $C_{23}H_{29}NO_3 \cdot HCl$ 、分子量403.95の水およびエタノールにやや溶けやすい化合物である。¹⁴C 標識 P-4 (¹⁴C-P-4) の構造式および標識位置を Fig. 1 に示した。標識化合物の合成は、ベンゼン-¹⁴C (u) (NEN より購入) を原料とし、Fig. 2 に示される合成経路に従って第一化学薬品(株)にて行った。標識化合物は 2 Lot 合

成し、それらの比放射能は0.58MBq/mg (15.6 μ Ci/mg) および0.60MBq/mg (16.1 μ Ci/mg) で、放射化学的純度はn-ブタノール：酢酸：水 (4:1:2) を展開溶媒とした薄層クロマトグラフィーで、いずれも98.0%以上であった。なお使用時には、VEB Sächsisches Serumwerk Dresden 社より供給された非標識化合物 (P-4) を用いて適宜希釈して使用した。

2. 実験動物

ラットは雄性あるいは雌性 Wistar 系 SPF を日本クレアより購入し、1週間予備飼育の後、7週齢 (雄：体重130~155 g, 雌：体重115~140 g) にて実験に供した。

3. 投与液の調製および投与方法

投与液はP-4として経口投与用に100mg/5 ml あるいは静脈内投与用に10mg/2ml となるように、¹⁴C 標識および非標識化合物を比活性に応じ

Fig. 1. Chemical structure of ¹⁴C-P-4
*denotes ¹⁴C

Fig. 2. Synthetic process of ¹⁴C-P-4

*denotes ¹⁴C

て秤量混合し、注射用蒸留水に溶解し調製した。吸収、排泄実験および組織中濃度測定実験においては、経口投与群については100mg/1.85MBq (50 μ Ci)/5ml/kg の用量で、それぞれゾンデを用いて強制経口投与し、静脈内投与群については10mg/1.85MBq (50 μ Ci)/2ml/kg の用量で投与した。全身オートラジオグラフィ (ARG と略) においては100mg/3.70MBq (100 μ Ci)/5ml/kg (経口投与)、10mg/3.70MBq (100 μ Ci)/2ml/kg (静脈内投与) の用量で、それぞれ投与した。ただし、静脈内投与群においては、投与液をマイレックスフィルター (HA タイプ: 日本ミリポア) にて濾過滅菌した後、尾静脈あるいは頸静脈内へ投与した。すべての実験において、投与前16 hr より投与後8 hr まで絶食を行い、水は自由に摂取させた。餌は固形飼料 (CE-2, 日本クレア) を与えた。

4. 放射能の測定

放射能の測定は、液体シンチレーションカウンター (Mark III, Tracor Analytic あるいは TRI-CARB 2000CA, Packard) で2分間計数し、クエンチングの補正は外部標準線源を用いて行った。

5. 全血中濃度測定

^{14}C -P-4を経口あるいは静脈内投与し、各所定時間に頸静脈より経時採血し、その一定量を乾燥後、sample oxidizer (Tri-Carb B306, Packard) で燃焼〔吸収剤: CARBO-SORB (Packard) 5 ml, シンチレーター: (PERMA FLUOR V, Packard) 15 ml〕し、放射能を測定した (燃焼法と略)。

6. 全身オートラジオグラフィ

^{14}C -P-4を経口投与し、1, 8, 24, 48, 72hr にエーテル麻酔死させた後、ドライアイス/アセトン中で凍結させ、Ullberg⁵⁾の方法に準じて、6%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液にて包埋凍結後、大型滑走ミクロトーム (LKB 2250, LKB) を用いて20 μ mの全身切片を作製した。切片を凍結乾燥後、X線フィルム (マクロオートラジオグラフィフィルム³Hタイプ, コニカ株式会社) に密着させ、4℃で2カ月間の露出を行い、オートラジオグラムを作製した。

7. 組織内濃度の測定

^{14}C -P-4経口投与後1, 8, 24, 48および72hr にエーテル麻酔下で後大静脈よりヘパリン処理した注射器で採血して血液を得、さらに腋窩動静脈切断により放血死させた。得られた血液の一部を遠心分離 (3000r.p.m., 15 min) して血漿を得た。血液および血漿サンプルは、その100 μ l を組織溶解剤 SOLUENE-350 (Packard)/イソプロパノール (1:1) 混液1 ml に溶解した。血液については、ただちに氷冷過酸化水素水 (30%) 0.4ml を添加して脱色し、50℃にて2 hr 以上加温放置した。次いでシンチレーター (Hionic Fluor, Packard) 10ml を加え放射能を測定した。各組織は摘出、全重量を秤量後細切し、その約100mg、あるいは小器官においてはその全量を精秤した。次いで SOLUENE-350 2 ml を添加し、50℃, 8 hr 以上の加熱により溶解した。溶解したサンプルは室温まで冷却し、イソプロパノール0.4ml を加え、さらに氷冷過酸化水素水 (30%) 0.4ml を添加して脱色し、50℃にて2 hr 以上加温放置の後、シンチレーター (Hionic Fluor) 10ml を加え放射能を測定した。消化管 (胃, 小腸, 盲腸, 結腸) は各部位を分別し、各内容物を洗出した後、他の組織と同様にして放射能を測定した。消化管内容物は全量を約50 g になるように水を加え精秤した。次いで BIOTRON (type: BT 10, 20, 350D, Kimura Co., Ltd.) で均質化し、その約0.3 g を精秤し、シンチレーター (ACS II, Amersham) 10ml を加え放射能を測定した。

^{14}C -P-4静脈内投与後5 min, 2および24hr にエーテル麻酔下で後大静脈より採血し、経口投与群と同様にして各組織の放射能を測定した。

8. 尿糞中排泄率の測定

^{14}C -P-4を経口あるいは静脈内投与し、ラットをメタボリックケージに収容して、所定時間における自然排泄尿糞を採取し、尿は各排泄区間の全量を一定量にメスアップし、その一部に直接シンチレーター (ACS II) を加え、糞はその一定量を全血中濃度測定の項と同様に、燃焼法により放射能を測定した。

9. 胆汁中排泄率の測定

ラットにエーテル麻酔下総胆管にカニューレを挿入し、覚醒後 ^{14}C -P-4を経口投与し、ボール

マンケージに収め、所定時間における胆汁、尿および糞を採取し、それぞれの放射能を測定した。

10. 胆汁再吸収率の測定

エーテル麻酔下、ラットA (donor rat) とラットB (acceptor rat) の総胆管にカニユー

レを挿入し (胆汁採取用)、さらにラットBには、総胆管の十二指腸側にもカニユーレを挿入した (胆汁導入用)。ラットAの胆汁採取用チューブとラットBの胆汁導入用チューブを連結して、いずれもボールマンケージに収めた。麻酔覚醒後

Fig. 3. Blood levels of radioactivity after oral administration of ^{14}C -P-4 (100mg/kg) to male or female rats (each $n=5$). Each point represents the mean value. Vertical bars show the S.D.

male ● female ○

Fig. 4. Blood levels of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -P-4 (10mg/kg) to male rats ($n=5$). Each point represents the mean value. Vertical bars show the S.D.

Fig. 5-1

24 hr

48 hr

Fig. 5-2

72hr

Fig. 5-3

Fig. 5. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after oral administration of ^{14}C -P-4 in male rats (dose; 100mg/kg).

1. Left lateral aspect. 2. Central axis aspect.

^{14}C -P-4を経口投与し、ラットBの胆汁、尿および糞、ラットAの尿および糞を採取した。胆汁、尿および糞を採取した後のラットBの消化管内容物とそのほかの屍体、ラットAの屍体についてもそれぞれ測定用試料とした。

実験結果

1. 全血中濃度推移

^{14}C -P-4を雌雄ラットに経口、あるいは雄ラットに静脈内投与後の放射能の血液中濃度推移を Fig. 3, 4 に示した。経口投与後の血液中濃度は速やかに上昇し、12hr まで持続した濃度を示した後、半減期13.5hr (雄), 10.4hr (雌) で消失した。なお、各個体の最高濃度を平均すると $4.17\mu\text{g eq./ml}$ (6.0hr, 雄), $4.30\mu\text{g eq./ml}$ (6.8hr, 雌) であった。雌雄に大きな相違は見られなかった。静脈内投与については、見かけ上2相性の消失パターンを示し $[T_{1/2}: 2.0\text{hr}(\alpha),$

$17.2\text{hr}(\beta)]$, 定常状態での分布容積は 12.1L/kg であった。

2. 全身オートラジオグラフィ

^{14}C -P-4を雄ラットに経口、あるいは静脈内投与後の全身オートラジオグラムを Fig. 5, 6 に示した。経口投与後1hr では、胃内容物に最も高い放射能が認められ、一部十二指腸への移行がみられた。また、本剤の主な代謝排泄臓器と思われる肝、腎に比較的高い放射能が認められた。投与後8hr では、小腸内容物に高い放射能が認められ、一部盲腸部への移行がみられた。肝および腎は、1hr よりも少し高い放射能が認められ、次いで肺およびハーダー氏腺であった。血液および他の組織については、低い濃度で全身に一樣に分布した ARG 像であった。投与後24hr では、盲腸および小腸内容物に高い放射能がみられ、その他には肝に低濃度の放射能がみられたのみであった。投与後48hr 以降放射能は著明に減

少し、投与後72hr においては、肝および小腸内容物にわずかな放射能が認められたのみであった。

静脈内投与後5 min (Fig. 6) では、経口投与の場合と異なり、放射能の全身への分布(胃および小腸内容物、肺、肝、腎、脾、筋肉、心臓、鼻腔粘膜、脳、脳下垂体)がみられた。特に肺に高い放射能がみられ、肝への分布状態(点状分布)が経口投与の場合と異なっていた。

3. 組織内濃度

1) 経口投与(雄)

^{14}C -P-4投与後の雄ラットにおける組織中放射能濃度推移を Table I に示した。投与後1 hr の組織では、肝、膀胱、肺、腎、脳下垂体、前立腺、副腎、脾臓、腸間膜リンパ、脾臓、甲状腺、顎下腺、ハーダー氏腺、舌下腺、骨髄、心臓、耳下腺において血漿より高い放射能が認められ、その他の組織においては血漿より低値を示した。こ

れらのうちでも肝、膀胱、肺、腎においては特に高く、血漿の5倍以上の放射能が認められた。投与後8 hr においては、1 hr と比較して血漿中放射能濃度がほぼ同様であったのに対し、組織内放射能は全体的に高くなり、脳、眼球、坐骨神経を除いた他の組織では、すべて血漿より高い放射能が認められた。特に肺、肝、ハーダー氏腺、腎、膀胱、脾臓、脳下垂体、副腎においては、血漿の5倍以上の高い放射能が認められたが、脳、眼球については、それぞれ血漿の0.26, 0.51倍の低い放射能しか認められなかった。24hr 以降ほとんどの組織においては血漿中放射能に対応した消失を示したが、肝、腎、ハーダー氏腺および皮膚は、他の組織より消失がやや遅れる傾向を示し、特に肝においてはその傾向が顕著であった。消化管組織においては、他の組織より比較的高い放射能濃度を示し、胃では1 hr に最高値を示した後減少し、小腸では8 hr に、盲腸、結腸では

Fig. 6. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -P-4 in male rats (dose ; 10mg/kg).

1. Left lateral aspect. 2. Central axis aspect.

Table I. The level of radioactivity in tissues after single oral administration of ^{14}C -P-4 to male rats (dose : 100mg/kg).

Tissue	Tissue concentration (μg equiv. of P-4/g or ml)									
	1 hr	T/P	8 hr	T/P	24 hr	T/P	48 hr	T/P	72 hr	T/P
Plasma	5.27 $\pm$ 1.66	(1.00)	5.84 $\pm$ 0.73	(1.00)	1.67 $\pm$ 0.33	(1.00)	0.46 $\pm$ 0.24	(1.00)	0.10 $\pm$ 0.13	(1.00)
Blood	4.19 $\pm$ 1.41	(0.80)	4.46 $\pm$ 0.57	(0.76)	1.30 $\pm$ 0.15	(0.78)	0.39 $\pm$ 0.07	(0.85)	0.20 $\pm$ 0.10	(2.00)
Pituitary gland	21.81 $\pm$ 18.51	(4.14)	30.66 $\pm$ 14.90	(5.25)	3.66 $\pm$ 3.40	(2.19)	N. D.		N. D.	
Brain	1.11 $\pm$ 0.50	(0.21)	1.54 $\pm$ 0.26	(0.26)	0.04 $\pm$ 0.04	(0.02)	0.08 $\pm$ 0.11	(0.17)	N. D.	
Harderian gland	10.39 $\pm$ 5.84	(1.97)	63.72 $\pm$ 13.18	(10.91)	19.96 $\pm$ 3.53	(11.95)	3.23 $\pm$ 0.85	(7.02)	0.64 $\pm$ 0.18	(6.40)
Eye-ball	1.60 $\pm$ 0.81	(0.30)	3.00 $\pm$ 0.44	(0.51)	0.43 $\pm$ 0.11	(0.26)	0.06 $\pm$ 0.06	(0.13)	0.03 $\pm$ 0.06	(0.30)
Submaxillary gland	11.00 $\pm$ 6.32	(2.09)	21.73 $\pm$ 2.92	(3.72)	0.71 $\pm$ 0.14	(0.43)	0.17 $\pm$ 0.18	(0.37)	N. D.	
Sublingual gland	9.90 $\pm$ 5.29	(1.88)	20.94 $\pm$ 3.23	(3.59)	0.88 $\pm$ 0.29	(0.53)	0.11 $\pm$ 0.25	(0.24)	0.13 $\pm$ 0.28	(1.30)
Parotid gland	7.48 $\pm$ 3.18	(1.42)	20.05 $\pm$ 3.69	(3.43)	0.94 $\pm$ 0.35	(0.56)	0.16 $\pm$ 0.08	(0.35)	0.08 $\pm$ 0.06	(0.80)
Thyroid	11.07 $\pm$ 7.14	(2.10)	17.07 $\pm$ 5.39	(2.92)	0.97 $\pm$ 1.37	(0.58)	N. D.		N. D.	
Thymus	5.05 $\pm$ 2.76	(0.96)	14.92 $\pm$ 2.25	(2.55)	0.65 $\pm$ 0.12	(0.39)	0.15 $\pm$ 0.18	(0.33)	0.02 $\pm$ 0.05	(0.20)
Lung	41.51 $\pm$ 25.69	(7.88)	90.69 $\pm$ 12.95	(15.53)	3.84 $\pm$ 0.77	(2.30)	0.67 $\pm$ 0.06	(1.46)	0.32 $\pm$ 0.04	(3.20)
Heart	8.68 $\pm$ 4.17	(1.65)	12.90 $\pm$ 2.00	(2.21)	0.69 $\pm$ 0.13	(0.41)	0.27 $\pm$ 0.13	(0.59)	0.01 $\pm$ 0.03	(0.10)
Liver	120.15 $\pm$ 46.99	(22.80)	87.22 $\pm$ 13.19	(14.93)	13.93 $\pm$ 1.35	(8.34)	5.79 $\pm$ 1.44	(12.59)	4.17 $\pm$ 0.55	(41.70)
Spleen	12.54 $\pm$ 6.99	(2.38)	28.18 $\pm$ 5.43	(4.83)	0.92 $\pm$ 0.21	(0.55)	0.23 $\pm$ 0.16	(0.50)	0.05 $\pm$ 0.05	(0.50)
Pancreas	15.88 $\pm$ 8.67	(3.01)	32.61 $\pm$ 6.79	(5.58)	1.07 $\pm$ 0.31	(0.64)	0.18 $\pm$ 0.14	(0.39)	0.06 $\pm$ 0.06	(0.60)
Kidney	27.35 $\pm$ 12.73	(5.19)	51.31 $\pm$ 21.13	(8.79)	4.24 $\pm$ 0.76	(2.54)	1.19 $\pm$ 0.22	(2.59)	0.83 $\pm$ 0.41	(8.30)
Adrenal	16.35 $\pm$ 7.48	(3.10)	30.13 $\pm$ 5.83	(5.16)	1.33 $\pm$ 0.53	(0.80)	0.56 $\pm$ 0.54	(1.22)	0.19 $\pm$ 0.43	(1.90)
Urinary bladder	52.80 $\pm$ 58.23	(10.02)	49.85 $\pm$ 23.27	(8.54)	2.83 $\pm$ 1.89	(1.69)	0.60 $\pm$ 1.01	(1.30)	0.19 $\pm$ 0.27	(1.90)
Fat	3.46 $\pm$ 1.36	(0.66)	9.64 $\pm$ 1.75	(1.65)	1.80 $\pm$ 0.44	(1.08)	0.46 $\pm$ 0.13	(1.00)	0.10 $\pm$ 0.11	(1.00)
Muscle	4.13 $\pm$ 1.89	(0.78)	9.26 $\pm$ 2.35	(1.59)	0.45 $\pm$ 0.08	(0.27)	0.16 $\pm$ 0.19	(0.35)	0.01 $\pm$ 0.03	(0.10)
Skin	4.42 $\pm$ 2.41	(0.84)	10.01 $\pm$ 2.40	(1.71)	1.41 $\pm$ 0.34	(0.84)	0.59 $\pm$ 0.11	(1.28)	0.45 $\pm$ 0.10	(4.50)
Bone marrow	9.48 $\pm$ 4.10	(1.80)	19.36 $\pm$ 2.18	(3.32)	0.74 $\pm$ 0.29	(0.44)	0.11 $\pm$ 0.15	(0.24)	N. D.	
Mesenteric lymph node	13.59 $\pm$ 8.09	(2.58)	24.26 $\pm$ 2.89	(4.15)	1.80 $\pm$ 0.41	(1.08)	0.42 $\pm$ 0.14	(0.91)	0.10 $\pm$ 0.13	(1.00)
Stomach	579.28 $\pm$ 236.01	(109.92)	368.77 $\pm$ 136.93	(63.15)	2.25 $\pm$ 0.74	(1.35)	0.35 $\pm$ 0.20	(0.76)	0.23 $\pm$ 0.08	(2.30)
Small intestine	134.49 $\pm$ 41.68	(25.52)	171.47 $\pm$ 24.86	(29.36)	12.29 $\pm$ 3.21	(7.36)	1.45 $\pm$ 0.45	(3.15)	0.43 $\pm$ 0.14	(4.30)
Caecum	8.28 $\pm$ 3.05	(1.57)	12.90 $\pm$ 1.41	(2.21)	25.54 $\pm$ 5.29	(15.29)	1.33 $\pm$ 0.51	(2.89)	0.40 $\pm$ 0.45	(4.00)
Colon	10.49 $\pm$ 5.11	(1.99)	17.05 $\pm$ 1.67	(2.92)	17.69 $\pm$ 8.26	(10.59)	1.46 $\pm$ 0.88	(3.17)	0.41 $\pm$ 0.30	(4.10)
Prostate	21.15 $\pm$ 18.95	(4.01)	18.47 $\pm$ 1.86	(3.16)	1.38 $\pm$ 0.45	(0.83)	0.06 $\pm$ 0.13	(0.13)	0.06 $\pm$ 0.14	(0.60)
Testis	1.63 $\pm$ 0.83	(0.31)	6.76 $\pm$ 1.06	(1.16)	2.76 $\pm$ 0.56	(1.65)	1.16 $\pm$ 0.24	(2.52)	0.52 $\pm$ 0.15	(5.20)
Epididymis	3.37 $\pm$ 1.45	(0.64)	12.79 $\pm$ 1.82	(2.19)	2.23 $\pm$ 0.46	(1.34)	0.38 $\pm$ 0.10	(0.83)	0.07 $\pm$ 0.11	(0.70)
Seminal vesicle	5.28 $\pm$ 3.18	(1.00)	19.15 $\pm$ 3.64	(3.28)	1.71 $\pm$ 0.75	(1.02)	0.27 $\pm$ 0.17	(0.59)	0.07 $\pm$ 0.12	(0.70)
Nerve	2.61 $\pm$ 0.67	(0.50)	5.09 $\pm$ 0.83	(0.87)	1.60 $\pm$ 1.28	(0.96)	0.30 $\pm$ 0.67	(0.65)	N. D.	
Contents of										
Stomach	66.30 $\pm$ 7.94*		18.44 $\pm$ 9.25*		3.71 $\pm$ 2.43*		0.02 $\pm$ 0.02*		0.01 $\pm$ 0.01*	
Small intestine	11.38 $\pm$ 2.61*		36.80 $\pm$ 5.30*		4.35 $\pm$ 0.84*		0.45 $\pm$ 0.17*		0.14 $\pm$ 0.08*	
Caecum	0.21 $\pm$ 0.07*		0.57 $\pm$ 0.13*		9.71 $\pm$ 4.74*		0.97 $\pm$ 0.74*		0.16 $\pm$ 0.15*	
Colon	0.04 $\pm$ 0.01*		0.15 $\pm$ 0.03*		6.07 $\pm$ 2.85*		0.42 $\pm$ 0.33*		0.08 $\pm$ 0.09*	

Data are expressed as the mean values $\pm$ S.D. for five animals.

T/P : tissue-to-plasma concentration ratio

N.D. : not detected ($<0.02 \mu\text{g}$ eq. of P-4/g or ml)

* : % of dose

Table II. The level of radioactivity in tissues after single oral administration of ^{14}C -P-4 to female rats (dose : 100mg/kg).

Tissue	Tissue concentration (μg equiv. of P-4/g or ml)									
	1 hr	T/P	8 hr	T/P	24 hr	T/P	48 hr	T/P	72 hr	T/P
Plasma	3.26 $\pm$ 0.83	(1.00)	4.04 $\pm$ 0.66	(1.00)	1.04 $\pm$ 0.47	(1.00)	0.04 $\pm$ 0.06	(1.00)	0.02 $\pm$ 0.05	(1.00)
Blood	2.73 $\pm$ 0.64	(0.84)	3.56 $\pm$ 0.48	(0.88)	0.93 $\pm$ 0.31	(0.89)	0.34 $\pm$ 0.16	(8.50)	0.32 $\pm$ 0.05	(16.00)
Pituitary gland	27.79 $\pm$ 20.63	(8.52)	34.93 $\pm$ 10.17	(8.65)	N. D.		N. D.		N. D.	
Brain	1.77 $\pm$ 0.45	(0.54)	3.09 $\pm$ 0.60	(0.76)	0.04 $\pm$ 0.09	(0.04)	N. D.		N. D.	
Harderian gland	25.84 $\pm$ 7.99	(7.93)	102.89 $\pm$ 20.03	(25.47)	24.75 $\pm$ 3.65	(23.80)	3.35 $\pm$ 0.37	(83.75)	0.81 $\pm$ 0.16	(40.50)
Eye-ball	2.70 $\pm$ 0.84	(0.83)	3.92 $\pm$ 0.45	(0.97)	0.19 $\pm$ 0.14	(0.18)	N. D.		N. D.	
Submaxillary gland	19.36 $\pm$ 4.45	(5.94)	37.09 $\pm$ 3.99	(9.18)	0.61 $\pm$ 0.12	(0.59)	0.02 $\pm$ 0.04	(0.50)	N. D.	
Sublingual gland	17.20 $\pm$ 3.89	(5.28)	32.86 $\pm$ 3.47	(8.13)	0.44 $\pm$ 0.41	(0.42)	N. D.		N. D.	
Parotid gland	11.87 $\pm$ 3.53	(3.64)	33.28 $\pm$ 7.78	(8.24)	0.73 $\pm$ 0.16	(0.70)	0.04 $\pm$ 0.05	(1.00)	N. D.	
Thyroid	32.47 $\pm$ 36.39	(9.96)	24.48 $\pm$ 6.02	(6.06)	N. D.		N. D.		N. D.	
Thymus	10.22 $\pm$ 2.76	(3.13)	25.72 $\pm$ 3.44	(6.37)	0.65 $\pm$ 0.17	(0.63)	N. D.		N. D.	
Lung	174.76 $\pm$ 209.36	(53.61)	146.40 $\pm$ 21.39	(36.24)	4.84 $\pm$ 1.16	(4.65)	0.90 $\pm$ 0.14	(22.50)	0.67 $\pm$ 0.24	(33.50)
Heart	13.37 $\pm$ 2.57	(4.10)	21.22 $\pm$ 3.29	(5.25)	0.70 $\pm$ 0.12	(0.67)	1.41 $\pm$ 0.75	(35.25)	0.66 $\pm$ 0.32	(33.00)
Liver	94.28 $\pm$ 22.46	(28.92)	93.49 $\pm$ 17.83	(23.14)	9.38 $\pm$ 1.80	(9.02)	4.51 $\pm$ 1.14	(112.75)	2.92 $\pm$ 0.73	(146.00)
Spleen	30.17 $\pm$ 7.89	(9.25)	49.84 $\pm$ 7.49	(12.34)	0.99 $\pm$ 0.25	(0.95)	0.58 $\pm$ 0.51	(14.50)	0.52 $\pm$ 0.11	(26.00)
Pancreas	26.23 $\pm$ 6.67	(8.05)	43.45 $\pm$ 3.67	(10.75)	0.87 $\pm$ 0.15	(0.84)	0.22 $\pm$ 0.31	(5.50)	N. D.	
Kidney	34.06 $\pm$ 7.46	(10.45)	50.84 $\pm$ 6.38	(12.58)	2.43 $\pm$ 0.72	(2.34)	0.87 $\pm$ 0.15	(21.75)	0.91 $\pm$ 0.28	(45.00)
Adrenal	32.85 $\pm$ 9.02	(10.08)	51.02 $\pm$ 9.65	(12.63)	1.33 $\pm$ 0.24	(1.28)	0.62 $\pm$ 0.14	(15.50)	1.00 $\pm$ 0.58	(50.00)
Urinary bladder	14.50 $\pm$ 5.76	(4.45)	38.11 $\pm$ 23.66	(9.43)	1.00 $\pm$ 0.24	(0.96)	0.05 $\pm$ 0.12	(1.25)	N. D.	
Fat	9.37 $\pm$ 2.21	(2.87)	18.81 $\pm$ 3.35	(4.66)	2.68 $\pm$ 0.51	(2.58)	0.59 $\pm$ 0.11	(14.75)	0.67 $\pm$ 0.32	(33.50)
Muscle	5.98 $\pm$ 1.67	(1.83)	12.45 $\pm$ 2.58	(3.08)	0.44 $\pm$ 0.09	(0.42)	0.18 $\pm$ 0.07	(4.50)	0.68 $\pm$ 0.68	(34.00)
Skin	5.75 $\pm$ 1.39	(1.76)	16.00 $\pm$ 2.74	(3.96)	1.66 $\pm$ 0.43	(1.60)	0.60 $\pm$ 0.07	(15.00)	0.39 $\pm$ 0.04	(19.50)
Bone marrow	17.83 $\pm$ 4.37	(5.47)	31.15 $\pm$ 5.11	(7.71)	0.85 $\pm$ 0.10	(0.82)	1.21 $\pm$ 0.36	(30.25)	1.11 $\pm$ 0.55	(55.50)
Mesenteric lymph node	18.85 $\pm$ 5.19	(5.78)	38.96 $\pm$ 8.62	(9.64)	1.49 $\pm$ 0.23	(1.43)	1.26 $\pm$ 0.83	(31.50)	0.82 $\pm$ 0.49	(41.00)
Stomach	565.07 $\pm$ 182.93	(173.33)	218.40 $\pm$ 115.63	(54.06)	2.77 $\pm$ 0.78	(2.66)	1.20 $\pm$ 0.70	(30.00)	0.90 $\pm$ 0.50	(45.00)
Small intestine	151.97 $\pm$ 43.05	(46.62)	336.33 $\pm$ 155.37	(83.25)	8.29 $\pm$ 4.30	(7.97)	2.07 $\pm$ 0.75	(51.75)	0.82 $\pm$ 0.31	(41.00)
Caecum	27.52 $\pm$ 31.92	(8.44)	28.78 $\pm$ 13.92	(7.12)	17.26 $\pm$ 8.82	(16.60)	2.70 $\pm$ 0.70	(67.50)	0.91 $\pm$ 0.32	(45.50)
Colon	26.09 $\pm$ 19.19	(8.00)	29.37 $\pm$ 6.33	(7.27)	14.38 $\pm$ 5.68	(13.83)	3.25 $\pm$ 1.36	(81.25)	0.87 $\pm$ 0.46	(43.50)
Ovary	20.47 $\pm$ 7.07	(6.28)	47.43 $\pm$ 21.31	(11.74)	0.95 $\pm$ 0.25	(0.91)	0.77 $\pm$ 1.72	(19.25)	N. D.	
Uterus	10.29 $\pm$ 3.52	(3.16)	30.92 $\pm$ 12.30	(7.65)	1.73 $\pm$ 0.77	(1.66)	N. D.		N. D.	
Vagina	8.93 $\pm$ 3.02	(2.74)	23.47 $\pm$ 13.53	(5.81)	2.16 $\pm$ 2.51	(2.08)	0.14 $\pm$ 0.12	(3.50)	0.08 $\pm$ 0.17	(4.00)
Nerve	3.22 $\pm$ 0.68	(0.99)	9.97 $\pm$ 2.32	(2.47)	0.30 $\pm$ 0.66	(0.29)	N. D.		N. D.	
Contents of										
Stomach	61.70 $\pm$ 18.76*		10.92 $\pm$ 9.38*		0.82 $\pm$ 0.79*		0.08 $\pm$ 0.11*		0.00 $\pm$ 0.01*	
Small intestine	10.10 $\pm$ 1.13*		40.36 $\pm$ 6.09*		2.23 $\pm$ 0.80*		0.39 $\pm$ 0.25*		0.07 $\pm$ 0.05*	
Caecum	0.32 $\pm$ 0.28*		2.57 $\pm$ 3.75*		5.33 $\pm$ 1.88*		0.76 $\pm$ 0.41*		0.15 $\pm$ 0.14*	
Colon	0.09 $\pm$ 0.12*		0.20 $\pm$ 0.06*		4.01 $\pm$ 2.29*		0.36 $\pm$ 0.37*		0.04 $\pm$ 0.07*	

Data are expressed as the mean values $\pm$ S.D. for five animals.

T/P : tissue-to-plasma concentration ratio

N. D. : not detected ($<0.02 \mu\text{g}$ equiv. of P-4/g or ml)

* : % of dose

Fig. 7. Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces of male or female rats (each $n=5$) dosed orally with ^{14}C -P-4 (100mg/kg). Each point represents the mean value. Vertical bars show the S.D.

Male : Urine ● Feces ▲ Total ■
Female : Urine ○ Feces △ Total □

Fig. 8. Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces of male rats ($n=3$) given intravenously ^{14}C -P-4 (10mg/kg). Each point represents the mean value. Vertical bars show the S.D.

Urine ● Feces ▲ Total ■

Fig. 9. Cumulative excretion of radioactivity in bile, urine and feces of bile-duct cannulated male rats ($n=5$) following p.o. administration of ^{14}C -P-4 (100mg/kg).

Each point represents the mean value. Vertical bars show the S.D.

Bile ▼ Urine ● Feces ▲ Total ■

Fig. 10. Cumulative excretion of radioactivity in bile, urine and feces of bile-duct cannulated male rats ($n=3$) given intravenously ^{14}C -P-4 (10mg/kg).

Each point represents the mean value. Vertical bars show the S.D.

Bile ▼ Urine ● Feces ▲ Total ■

Table III. The level of radioactivity in tissues after intravenous administration of ^{14}C -P-4 to male rats (dose : 10mg/kg).

Tissue	Tissue concentration (μg equiv. of P-4/g or ml)					
	5 min	T/P	2 hr	T/P	24hr	T/P
Plasma	1.61 $\pm$ 0.42	(1.00)	0.69 $\pm$ 0.31	(1.00)	0.14 $\pm$ 0.03	(1.00)
Blood	1.63 $\pm$ 0.24	(1.01)	0.60 $\pm$ 0.28	(0.87)	0.18 $\pm$ 0.08	(1.29)
Pituitary gland	19.83 $\pm$ 12.51	(12.32)	12.76 $\pm$ 10.00	(18.49)	0.23 $\pm$ 0.40	(1.64)
Brain	27.35 $\pm$ 9.06	(16.99)	2.28 $\pm$ 1.12	(3.30)	0.04 $\pm$ 0.01	(0.29)
Harderian gland	8.06 $\pm$ 5.24	(5.01)	22.91 $\pm$ 10.87	(33.20)	5.61 $\pm$ 1.68	(40.07)
Eye-ball	4.08 $\pm$ 1.22	(2.53)	0.61 $\pm$ 0.26	(0.88)	0.03 $\pm$ 0.01	(0.21)
Submaxillary gland	9.18 $\pm$ 4.02	(5.70)	6.11 $\pm$ 2.34	(8.86)	0.13 $\pm$ 0.05	(0.93)
Sublingual gland	7.04 $\pm$ 2.67	(4.37)	5.29 $\pm$ 2.58	(7.67)	0.10 $\pm$ 0.03	(0.71)
Parotid gland	5.09 $\pm$ 2.65	(3.16)	7.27 $\pm$ 3.95	(10.54)	0.10 $\pm$ 0.04	(0.71)
Thyroid	25.97 $\pm$ 20.21	(16.13)	4.92 $\pm$ 2.61	(7.13)	0.14 $\pm$ 0.12	(1.00)
Thymus	8.18 $\pm$ 4.38	(5.08)	5.84 $\pm$ 2.92	(8.46)	0.09 $\pm$ 0.03	(0.64)
Lung	110.83 $\pm$ 5.42	(68.84)	30.28 $\pm$ 10.46	(43.88)	0.60 $\pm$ 0.21	(4.29)
Heart	22.30 $\pm$ 7.17	(13.85)	3.23 $\pm$ 1.26	(4.68)	0.13 $\pm$ 0.03	(0.93)
Liver	13.14 $\pm$ 1.43	(8.16)	8.83 $\pm$ 4.43	(12.80)	1.78 $\pm$ 0.20	(12.71)
Spleen	1.78 $\pm$ 1.29	(1.11)	7.98 $\pm$ 3.30	(11.57)	0.22 $\pm$ 0.05	(1.57)
Pancreas	17.61 $\pm$ 7.69	(10.94)	7.82 $\pm$ 3.45	(11.33)	0.14 $\pm$ 0.07	(1.00)
Kidney	17.77 $\pm$ 3.11	(11.04)	7.69 $\pm$ 3.05	(11.14)	0.42 $\pm$ 0.11	(3.00)
Adrenal	28.66 $\pm$ 8.11	(17.80)	9.12 $\pm$ 3.80	(13.22)	0.34 $\pm$ 0.14	(2.43)
Urinary bladder	1.75 $\pm$ 0.39	(1.09)	3.73 $\pm$ 2.67	(5.41)	0.11 $\pm$ 0.07	(0.79)
Fat	1.22 $\pm$ 0.33	(0.76)	10.49 $\pm$ 5.14	(15.20)	0.28 $\pm$ 0.09	(2.00)
Muscle	6.65 $\pm$ 1.37	(4.13)	2.43 $\pm$ 1.05	(3.52)	0.05 $\pm$ 0.03	(0.36)
Skin	1.29 $\pm$ 0.46	(0.80)	4.10 $\pm$ 2.64	(5.94)	0.12 $\pm$ 0.01	(0.86)
Bone marrow	2.36 $\pm$ 0.50	(1.47)	5.59 $\pm$ 2.01	(8.10)	0.17 $\pm$ 0.14	(1.21)
Mesenteric lymph node	5.70 $\pm$ 1.83	(3.54)	8.80 $\pm$ 3.76	(12.75)	0.21 $\pm$ 0.03	(1.50)
Stomach	5.95 $\pm$ 0.62	(3.70)	3.66 $\pm$ 1.40	(5.30)	0.17 $\pm$ 0.04	(1.21)
Small intestine	5.06 $\pm$ 1.67	(3.14)	21.81 $\pm$ 10.13	(31.61)	0.70 $\pm$ 0.22	(5.00)
Caecum	1.51 $\pm$ 0.88	(0.94)	3.47 $\pm$ 1.84	(5.03)	1.28 $\pm$ 0.52	(9.14)
Colon	2.20 $\pm$ 0.87	(1.37)	5.03 $\pm$ 2.76	(7.29)	1.03 $\pm$ 0.33	(7.36)
Prostate	3.29 $\pm$ 0.99	(2.04)	6.61 $\pm$ 3.70	(9.58)	0.13 $\pm$ 0.06	(0.93)
Testis	1.55 $\pm$ 0.63	(0.96)	4.23 $\pm$ 1.68	(6.13)	0.38 $\pm$ 0.17	(2.71)
Epididymis	2.54 $\pm$ 0.33	(1.58)	4.39 $\pm$ 2.33	(6.36)	0.29 $\pm$ 0.12	(2.07)
Seminal vesicle	5.09 $\pm$ 0.48	(3.16)	11.71 $\pm$ 13.00	(16.97)	0.09 $\pm$ 0.04	(0.64)
Nerve	5.42 $\pm$ 1.46	(3.37)	4.82 $\pm$ 3.47	(6.99)	0.13 $\pm$ 0.11	(0.93)

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

T/P : tissue-to-plasma concentration ratio

24hr に、それぞれ最高値を示した後減少した。消化管内内容物の放射能については、投与後 1 hr では胃内に最も高く、次に小腸内が高く、盲腸、結腸内にはわずかであった。投与後 8 hr では、胃内容物が減少し小腸内容物が増加し、投与後 24 hr では盲腸、結腸内への移行が見られ、胃および小腸内容物は共に減少した。48, 72hr では消化管内の放射能は減少し、いずれの部位でも投与

量の 1 % 以下であった。

2) 経口投与 (雌)

^{14}C -P-4 投与後の雌ラットにおける組織中放射能濃度推移を Table II に示した。血漿中濃度は雄に比べてやや低い値を示し、組織中濃度は全体的に雄に比べてやや高い値を示した。投与後 1 hr の組織では脳、眼球および坐骨神経を除く測定組織において血漿より高い放射能が認められ、

Table N. Cumulative biliary, urinary and fecal excretion of radioactivity in the bile duct-cannulated 'Acceptor' rats after oral administration of ^{14}C -P-4 (100mg/kg) to the bile-duct cannulated 'Donor' rats.

(hr)	Percent of dose				
	Reabsorbed fraction			Unabsorbed fraction	
	Bile	Urine	Carcass	Feces	Intestinal contents
0-2	0.54±0.14	 ^{a)}	 ^{a)}		
0-4	2.70±0.44				
0-6	5.52±1.28	0.20±0.24			
0-8	8.44±1.77				
0-12	14.87±4.79	1.43±0.73			
0-24	21.07±6.69	2.67±1.29		23.37±10.40	
0-48	24.50±3.88	3.47±0.88	0.22±0.23	42.93±12.53	0.78±0.86
Total			28.19		43.72

% of reabsorption = Total Reabsorbed / (Total Reabsorbed + Total Unabsorbed) × 100 = 39.2%

The data represents the mean ± S.D. of 4 rats.

^{a)} Not measured.

このうちでも肺, 肝, 腎, 副腎, 甲状腺, 脾臓, 脳下垂体, 脾臓, ハーダー氏腺, 卵巣, 顎下腺, 腸間膜リンパ, 骨髄, 舌下腺において血漿の5倍以上の高い放射能が認められた. 8hr では雄と同様, 脳および眼球を除くほとんどの組織において血漿より高く, また1hr より高放射能を示した. 24hr 以降組織中放射能は減少したが, 雄と同様に, 肝とハーダー氏腺は他の組織より消失がやや遅れる傾向を示した. 消化管内容物については, 雄とはほぼ同様な推移を示した.

3) 静脈内投与 (雄)

^{14}C -P-4静脈内投与後の組織中放射能濃度推移を Table III に示した. 投与後5min では, ほとんどの組織において血漿と同等以上の値を示し, このうちでも肺, 副腎, 脳, 甲状腺, 心臓, 脳下垂体, 腎, 脾臓, 肝, 顎下腺, 胸腺, ハーダー氏腺において高く, 血漿の5倍以上の放射能が認められた. 特に肺においては, 血漿の約69倍と高い値を示した. 2hr では, 血漿中放射能は5min 値の約1/2に減少したが, ハーダー氏腺, 耳下腺, 脾臓, 膀胱, 脂肪, 皮膚, 骨髄, 腸間膜リンパ節, 小腸, 盲腸, 結腸, 前立腺, 精巣, 精巣上体および精囊において5min 値より高濃度を示した. 24hr の血漿中放射能は, 5min 値の1/10以下に減少したのに伴い, 組織中放射能も同様な推移を示した.

4. 尿糞中排泄

^{14}C -P-4を経口投与または静脈内投与したときの放射能の尿糞中排泄を Fig. 7, 8 に示した. 経口投与では, 投与後72hr までに雄が尿中へ約40%, 糞中へ約55%, 雌が尿中へ約33%, 糞中へ約70%の排泄率を示し, そのほとんどは48hr までに排泄された. 72hr における体内残存は, 雌雄とも低く(約0.6%)放射能の貯留は認められなかった. 静脈内投与では, 尿中へ約22%, 糞中へ約73%の排泄がみられ, 72hr における体内残存は約0.6%であった.

5. 胆汁中排泄

^{14}C -P-4を経口投与または静脈内投与したときの放射能の尿, 胆汁中排泄を Fig. 9, 10 に示した. 経口投与では, 投与後72hr までに胆汁中へ約67%, 尿中へ約19%, 糞中へ約7%, 静脈内投与では, 胆汁中へ約75%, 尿中へ約30%, 糞中へ約2%の排泄がみられた. 尿, 胆汁中への放射能の排泄比(尿中排泄率/胆汁中排泄率)は, いずれも1以下であり, 胆汁中への排泄が多いことが示された. なお, 経口投与において, 糞中への排泄が少ないことから, P-4の経口投与後の吸収は良好であると思われる.

6. 腸肝循環

^{14}C -P-4経口投与後の acceptor ラットの尿, 胆汁中排泄率を Table IV に示した. 投与後

48hr までに胆汁の約39%が再吸収され、そのうち約12%が尿中へ、約87%が胆汁中へ排泄された。

考 察

P-4の経口投与における吸収率は経口投与、静脈内投与での血液中濃度のAUCの比較から約80%、胆汁中排泄実験の結果から約90%以上と推定され、血液中濃度の推移は、投与後30分でピーク値の54~79%に達した後、8~12hrまで持続がみられ、消失半減期は10.4~13.5hrと比較的長かった。

分布については、ほとんどの組織でT/Pが1以上であり、組織移行性が高く、主に代謝排泄臓器と考えられる肝、腎、肺およびハーダー氏腺などが高かった。分布薬物のほとんどは、投与後48hrまでには体内から消失し、72hrにおいては、肝および小腸内容物にわずかな放射能しか認められなかった。

排泄については、胆汁中排泄実験の結果から48hrまでに胆汁中、尿中へほとんどが排泄され、投与後72hrにおける屍体への残存はほとんど認められず、貯留性は低いものと考えられた。胆汁中への排泄率は高く(約70%)、その約39%が再吸収され、主に胆汁中へ排泄されることから、体内動態に及ぼす腸肝循環の影響は多少存在するものと推察された。

以上の血液中濃度推移、尿糞中排泄率、組織分布において、特に大きな雌雄差は認められなかつ

た。

経口投与と静脈内投与では、全身ARG像が大きく異なり、経口投与では静脈内投与でみられたような全身分布はみられず、主に消化管、肝、腎、肺、ハーダー氏腺に分布していたのみであった。このことはP-4が肝などの初回通過効果を強く受けることを示唆する現象と思われる。

要 約

1. ^{14}C -P-4経口投与後の吸収は良好であり、吸収速度も速く、血液中放射能は速やかに上昇した後10.4~13.5hrの半減期で消失し、その動態に特に大きな性差は認められなかった。

2. ^{14}C -P-4経口投与後の組織内放射能濃度は、主に代謝排泄臓器と考えられる肝、腎と肺およびハーダー氏腺などが高く、その他の組織でも血漿よりも高いものが多く、組織移行性が高かった。組織からの消失は比較的速やかで、特に顕著に貯留性を示す組織は見られなかったが、一部代謝排泄臓器である肝からの消失がやや遅延する傾向を示した。また、分布に投与経路による差がみられ、P-4が肝などの初回通過効果を強く受けることが示唆された。

3. ^{14}C -P-4経口投与後の放射能は、雌雄ともに糞中に約55~70%、尿中に約30~40%が排泄され、その大部分は48hrまでに終了した。

4. ^{14}C -P-4経口投与後の放射能は、胆汁中に約70%排泄され、うち約39%が再吸収され、腸肝循環が認められた。

文 献

- 1) Vietinghoff, G. and Hammer, S. : Untersuchung der antispasmodischen Wirkung von α , α -Diphenyl- α , n-propoxyessigsäure-4-(1-methylpiperidyl)-ester (Mictonorm[®]) an der isolierten Meerschweinchenharnblase, *Zbl. Pharmakother. Laboratoriumsdiagn.*, 120 : 1219-1224 (1981).
- 2) Riotte, J. and Mutschler, E. : Untersuchungen zur spasmolytischen Aktivität von Propiverin und einigen seiner Strukturanaloga, *Arzneimittel forsch.*, 37 : 300-302 (1987).
- 3) Kelly, L.-U. and Wehnert, J. : Die Wirkung von Anticholinergika auf den Harnblasentonus und auf die Funktion der Harnentleerung, *Z. Urol. Nephrol.*, 72 : 765-769 (1979).
- 4) Dorschner, W., Jacob, J., Höfner, K. and Dieterich, F. : Die Wirkung des Anticholinergikums Mictonorm[®] auf den unteren Harntrakt, *Dtsch. Gesundheitswes.*, 37 : 950-952 (1982).
- 5) Ullberg, S. : Studies on the distribution and fate of ^{35}S -labeled benzylpenicillin in the body, *Acta Radiol. (Supple.)*, 118 : 1-110 (1954).