ドーパミンプロドラッグ・TA-870の生体内動態（第3報）： ラットにおける経口投与時の胎仔および乳汁中移行

遠藤 洋, 吉川 正美, 星野久美子, 高市 雄之

田辺製薬(株) 生物研究所 〒335 埼玉県戸田市川岸2-2-50

Key words : Dopamine prodrug, TA-870, Docarpamine, Placental transfer, Milk transfer, Rat, Renal vasodilator, Cardiotonic agent

Metabolic Fate of Dopamine Prodrug TA-870 (3) : Foeto-placental Transfer and Excretion into Milk after Oral Administration of ^{14}C -TA-870 to Rats.

Hiroshi ENDO, Masayoshi YOSHIKAWA, Kumiko HOSHINO and Osasi TAKAITI
Biological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.,
2-2-50, Kawagishi, Toda, Saitama, 335, Japan

Summary

Foeto-placental transfer and excretion of radioactivity into the milk after oral administration of ^{14}C -TA-870 at a dose of 30mg ($64\mu\text{mol}$)/kg were investigated in the pregnant and lactating rats.

The distribution patterns of radioactivity in the pregnant and lactating rats after dosing of ^{14}C -TA-870 were similar to those of male and normal female rats¹⁾.

Both in fetus and suckling, the radioactivity transferred from maternal rats was lower than 0.05% of administrated radioactivity and did not remain in their organs and tissues at 24hr after oral administration.

緒 言

N-(N-Acetyl-L-methionyl)-O, O-bis(ethoxycarbonyl) dopamine (TA-870) は、腎および心機能改善作用^{1~3)}を有するドーパミンプロドラッグとして当社で開発された化合物である。本化合物のラット⁴⁾、イヌ⁴⁾およびヒト⁵⁾におけるファーマコキネティクスについてはすでに報告されており、TA-870の有用性が示されている。著者らは TA-870の体内動態究明の一環として、妊娠ラットおよび授乳ラットに¹⁴Cで標識した TA-870を経口投与し、放射能の胎仔および乳仔への移行性について検討した。

実験材料および方法

1. 使用化合物

実験に供した¹⁴C-TA-870は Fig. 1 に示した化学構造を有し、ドーパミン部分のエチレン側鎖を¹⁴Cで標識した。その比放射能は108KBq/mg (50.8MBq/mmol)であり、薄層クロマトグラフィー（展開溶媒、CHCl₃:MeOH:AcOH=85:15:3, v/v, プレート, Kieselgel 60F₂₅₄, 0.25mm, Merck) による放射化学的純度は98.9%であった。

Fig. 1 chemical structure of ¹⁴C-TA-870

2. 実験動物

胎仔移行の実験には Slc:SD 系雌性ラット（妊娠12日目および19日目、体重200~310 g, 10~12週齢）を用いた。乳汁中移行の実験には分娩後14~15日目の Slc:SD 系雌性ラット（体重240~300 g, 12~13週齢）およびその乳仔（生後14~15日目）を使用した。妊娠および授乳中ラットは投与前16時間絶食し、水は自由に摂取させた。

3. 投与液の調整および投与方法

投与液は¹⁴C-TA-870に非標識 TA-870を混ぜ、0.1% Tween 80水溶液を加えて乳鉢で粉碎

し925KBq/30mg/5ml の懸濁液とした。この投与液を5 ml/kg の用量で胃ゾンデを用いて経口投与した。

4. 妊娠ラットにおける全身オートラジオグラフィ

妊娠ラット（妊娠19日目）に¹⁴C-TA-870を30 mg (64μmol)/kg で経口投与し、0.5, 1, 2, 6および24時間後に動物をエーテル麻酔下で-50℃のドライアイス-アセトンに浸漬して凍結致死させた。それぞれの凍結動物からオートクライオーム（NA-200F, 中川製作所）を用い、厚さ60μの全身切片を作製した。切片は凍結乾燥後、X線フィルム（DEF-5, Kodak）に密着させ1ヵ月間冷暗所に放置した。以後、常法の写真操作により全身オートラジオグラムを得た。

5. 妊娠ラットにおける組織内放射能濃度

妊娠ラット（妊娠12日目あるいは19日目）に¹⁴C-TA-870を30mg/kg で経口投与し、0.5, 1, 2, 6および24時間後にそれぞれエーテル麻酔下で頸動脈を切断して放血致死させた。これらの動物から全血、血漿、副腎、甲状腺、眼球、大脳、小脳、下垂体、顎下腺、舌下腺、胸腺、肺、心筋、肝臓、脾臓、腎臓、小腸、胃壁、卵巣、骨格筋、皮膚、脾臓、脂肪、乳腺、胎盤、子宮、羊水、胎仔、胎仔脳および胎仔肝を摘出した。これらの臓器・組織を生理的食塩液で洗い、付着水を濾紙で除き、それらの10~300mg について放射能を測定した。

6. 授乳中ラットおよび乳仔における組織内放射能濃度

分娩後14~15日目の授乳中の母獣に¹⁴C-TA-870を30mg/kg で経口投与し、その母獣に乳仔4匹を哺乳保育させた。投与2, 6, 24および48時間後にエーテル麻酔下で母獣の頸動脈を切断して放血致死させた。母獣から血液、血漿、副腎、下垂体、大脳、小脳、胸腺、肺、心筋、肝臓、脾臓、腎臓、卵巣、骨格筋、皮膚、脾臓、脂肪、乳腺、胃および小腸を、また乳仔（2匹）から血液、血漿、大脳、肺、心筋、肝臓、腎臓、胃および胃内乳塊を摘出した。これらの一部あるいは全部（5

～300mg) について放射能を測定した。母獣の胃壁、小腸壁は5 ml, 残り2匹の乳仔は等量の生理的食塩液を加えてホモゲナイズし、その一部について放射能を測定した。さらに母獣から摘出した乳腺より自然に浸出した乳汁を採取し、その放射能を測定した。

7. 放射能の測定

妊娠ラットの臓器・組織内放射能の測定に際しては各試料を自動燃焼装置(ASC-113型, Aloka)で処理した。 $^{14}\text{CO}_2$ の捕集はモノエタノールアミン:メタノール=2:3の溶媒2 mlに吸収させ、トルエン系シンチレーター(dimethyl POPOP 0.3g, Bis-MSB 9g, Toluene 1L):メタノール=7:5の混液15mlにて測定用試料ビンに回収した。

乳汁移行実験では各臓器・組織を1 mlの蛋白溶解剤である Soluene-350® (Packard)で溶解させ、シンチレーター(Hionic fluor™, Packard) 10mlを加えた。

各試料中の放射能の測定は液体シンチレーションカウンター(Tri-Card 460CD, Packard)により行った。

実験結果

1. 妊娠ラットにおける全身オートラジオグラフィ

Fig. 2に ^{14}C -TA-870を30mg/kgで妊娠ラット(妊娠19日目)に経口投与した際の全身オートラジオグラムを示した。

投与後30分で全身に放射能が分布し、以後2時間目まではほぼ同程度の組織内濃度を示し、その後経時的に減少した。ピーク時点での放射能濃度は消化管内容、肝臓および腎臓に高く、心筋、血液、胎盤には中程度であり、脳および胎仔では最も低かった。副腎は中程度の濃度であったが、皮質より髄質に高い濃度が観察された。投与後6時間目における胎仔内の放射能濃度は母獣骨格筋より幾分高かったが、24時間目では胎仔内に放射能は認められなかった。投与後24時間目における母獣では消化管内容に放射能がみられるのみで、他の組織には観察されなかった。

2. 妊娠ラットにおける組織内放射能濃度

妊娠12日目のラットに ^{14}C -TA-870を30mg/kgの用量で経口投与した際の組織内放射能濃度の経時的推移をTable Iに示した。以下のTable中に示した値は、総放射能濃度を未変化TA-870の濃度に換算して表わした。測定時点のうちでは、投与後30分ですべての臓器・組織における組織内放射能は最高濃度を示し、以後、経時的に減少した。投与後30分目における放射能濃度は、肝臓>胃壁>小腸壁>腎臓>血漿>血液>顎下腺>子宮>肺>皮膚>卵巣>副腎>脾臓>心筋>脂肪>脾臓>胎盤>舌下線>甲状腺>胸腺>乳腺>眼球>骨格筋>下垂体>羊水>胎仔>小脳>大脳の順に高かった。母体における血漿中放射能濃度の対数値は、投与後6時間目まで二相性の推移を示し、 α 相において0.7時間、 β 相において4.2時間の半減期でおのおの消失し、投与後24時間目では検出限界以下にまで減少した。他の臓器・組織においても血漿中放射能濃度推移と同様、投与後6時間目まで二相性の推移を示した。血漿中放射能濃度より高い値を示す臓器・組織は、投与後6時間目までは肝臓、腎臓、胃壁および小腸壁(顎下腺では6時間目のみ)であり、他の臓器・組織では血漿中濃度より低い値であった。投与後30分目および1時間目における胎仔内放射能濃度は母体血漿中濃度の4%以下であったが、投与後2～6時間目における胎仔内放射能濃度は、母体血漿中濃度の5～10%と若干上昇する傾向が見られた。しかし、他の臓器・組織と比較して特に高い値ではなく、むしろ低い部類に属した。投与後24時間目における各臓器・組織内濃度はかなり減少し、母体血漿や胎仔などでは検出限界以下にまで減少した。胎仔1匹(体重10～50mg)あたりに移行した放射能は、最高濃度を示す投与後30分目において、母体投与量の0.01%以下と極めて少なかった。

妊娠19日目のラットに ^{14}C -TA-870を30mg/kgで経口投与した際の各臓器・組織内放射能濃度をTable IIに示した。ほとんどの臓器・組織で投与後1時間目に放射能濃度がピークに達し、以後、経時的に減少した。投与後1時間目における臓器・組織内濃度は肝臓>胃壁>腎臓>小腸壁>血漿>血液>下垂体>肺>子宮壁>舌下線>皮膚

Fig. 2 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in pregnant rat after oral administration of ^{14}C -TA-870 (30mg/kg, 64 $\mu\text{mol/kg}$)

>甲状腺>顎下腺>脾臓>心筋>副腎>卵巣>脾臓>胎盤>胸腺>脂肪>乳腺>胎仔肝臓>眼球>骨格筋>全胎仔>胎仔脳>小脳>大脳>羊水の順に高かった。投与後24時間目における母体の血中

濃度は、ピーク時の1/100以下にまで減少し、他の臓器・組織においても同様に減少したが、羊水においては投与後6時間目がピークとなり、消失が遅れる傾向を示した。母体における分布動態

Table I Distribution of radioactivity in organs and tissues of 12th-day pregnant rats after oral administration of ^{14}C -TA-870 (30mg/kg, 64 $\mu\text{mol/kg}$)

	Concentration of ^{14}C (nmol equivalent of TA-870/g)				
	30 min	1 hr	2 hr	6 hr	24 hr
Blood	19.19 $\pm$ 0.83	12.71 $\pm$ 0.30	6.59 $\pm$ 0.24	1.93 $\pm$ 0.15	n.d.
Plasma	29.76 $\pm$ 1.40	20.14 $\pm$ 0.24	10.44 $\pm$ 0.60	2.95 $\pm$ 0.25	n.d.
Adrenal gland	8.83 $\pm$ 0.33	5.83 $\pm$ 0.24	4.17 $\pm$ 0.33	2.55 $\pm$ 0.16	1.46 $\pm$ 0.11
Thyroid gland	6.65 $\pm$ 0.79	2.95 $\pm$ 0.99	2.69 $\pm$ 0.90	0.64 $\pm$ 0.64	n.d.
Eye ball	3.79 $\pm$ 0.23	3.37 $\pm$ 0.27	2.33 $\pm$ 0.13	0.70 $\pm$ 0.05	n.d.
Cerebrum	0.64 $\pm$ 0.04	0.32 $\pm$ 0.05	0.21 $\pm$ 0.01	n.d.	n.d.
Cerebellum	0.78 $\pm$ 0.08	0.43 $\pm$ 0.04	0.20 $\pm$ 0.07	n.d.	n.d.
Pituitary gland	3.16 $\pm$ 1.10	0.82 $\pm$ 0.82	n.d.	n.d.	n.d.
Submaxillary gland	15.00 $\pm$ 0.48	9.44 $\pm$ 0.53	6.78 $\pm$ 0.22	3.64 $\pm$ 0.39	0.31 $\pm$ 0.03
Sublingual gland	7.78 $\pm$ 0.98	3.87 $\pm$ 0.11	2.64 $\pm$ 0.08	1.20 $\pm$ 0.15	n.d.
Thymus	5.94 $\pm$ 0.16	2.92 $\pm$ 0.17	1.66 $\pm$ 0.08	0.71 $\pm$ 0.04	n.d.
Lung	13.00 $\pm$ 0.59	7.66 $\pm$ 0.25	5.10 $\pm$ 0.22	1.90 $\pm$ 0.16	0.41 $\pm$ 0.05
Myocardium	8.38 $\pm$ 0.33	5.08 $\pm$ 0.32	4.28 $\pm$ 0.12	2.52 $\pm$ 0.25	0.55 $\pm$ 0.05
Liver	171.30 $\pm$ 16.15	104.30 $\pm$ 3.01	51.10 $\pm$ 1.82	7.07 $\pm$ 0.26	1.15 $\pm$ 0.07
Pancreas	8.45 $\pm$ 0.35	6.88 $\pm$ 0.96	4.76 $\pm$ 0.41	1.98 $\pm$ 0.14	0.28 $\pm$ 0.03
Kidney	80.18 $\pm$ 8.36	42.69 $\pm$ 2.93	24.79 $\pm$ 1.66	10.98 $\pm$ 1.70	0.44 $\pm$ 0.04
Small int. wall	87.82 $\pm$ 15.42	78.48 $\pm$ 7.77	15.78 $\pm$ 2.95	5.11 $\pm$ 1.30	n.d.
Gastric wall	130.11 $\pm$ 19.92	67.66 $\pm$ 6.15	60.01 $\pm$ 13.9	5.82 $\pm$ 2.27	n.d.
Ovary	9.11 $\pm$ 0.77	5.93 $\pm$ 0.22	5.01 $\pm$ 0.40	1.68 $\pm$ 0.15	n.d.
Skeletal muscle	3.27 $\pm$ 0.37	1.63 $\pm$ 0.11	0.93 $\pm$ 0.11	0.39 $\pm$ 0.06	n.d.
Skin	9.27 $\pm$ 0.57	8.32 $\pm$ 0.67	5.05 $\pm$ 0.54	1.75 $\pm$ 0.10	0.43 $\pm$ 0.02
Spleen	8.09 $\pm$ 0.53	5.99 $\pm$ 1.09	4.17 $\pm$ 0.38	2.63 $\pm$ 0.21	0.74 $\pm$ 0.14
Fat	8.34 $\pm$ 0.54	5.77 $\pm$ 0.67	3.24 $\pm$ 0.57	1.00 $\pm$ 0.13	0.10 $\pm$ 0.06
Mammary gland	5.77 $\pm$ 0.39	4.54 $\pm$ 0.28	2.34 $\pm$ 0.13	0.75 $\pm$ 0.08	0.08 $\pm$ 0.05
Placenta	8.05 $\pm$ 1.01	5.28 $\pm$ 0.36	3.04 $\pm$ 0.29	1.10 $\pm$ 0.16	n.d.
Uterus	14.41 $\pm$ 0.91	10.31 $\pm$ 0.20	7.77 $\pm$ 1.08	2.47 $\pm$ 0.23	0.72 $\pm$ 0.07
Amniotic fluid	1.39 $\pm$ 0.19	0.81 $\pm$ 0.06	0.83 $\pm$ 0.13	0.48 $\pm$ 0.02	n.d.
Fetus	1.18 $\pm$ 0.07	0.79 $\pm$ 0.08	0.50 $\pm$ 0.05	0.31 $\pm$ 0.04	n.d.

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 4 animals.

n.d. : <30 dpm/sample

は、吉川⁶⁾らが報告した雄ラットの分布動態と比較して差は認められなかった。一方、胎仔内放射能濃度のピーク時点となる投与後1時間目における濃度は母獣血漿中濃度の13%程度であり、この時点における胎仔内放射能濃度から換算した胎仔1匹あたりの放射能移行量は、母体への投与量の0.05%以下と少なかった。

3. 授乳中ラットおよび乳仔における組織内放射能濃度

分娩後14～15日目の授乳中ラットに、 ^{14}C -TA-870を30mg/kgで経口投与したときの母獣およ

び乳仔の臓器・組織内放射能濃度を Table IIIに示した。母獣では血漿、肝臓、腎臓、消化管壁に比較的高い放射能濃度が観察されたが、中枢神経系への移行は少なく、他の臓器・組織への移行は中程度であった。投与後2時間目における濃度は、小腸壁>肝臓>胃壁>腎臓>血漿>血液>皮膚>肺>卵巣>脾臓>心筋>脾臓>副腎>乳腺>脂肪>乳汁>胸腺>骨格筋>乳仔胃内乳塊>小脳>大脳の順であり、投与後6時間目でも類似した傾向を示した。これらの結果は、前述した妊娠ラットの分布動態とはほぼ同様であった。投与後24時間目では血漿、血液など大半の臓器・組織で検

Table II Distribution of radioactivity in organs and tissues of 19th-day pregnant rats after oral administration of ^{14}C -TA-870 (30mg/kg, 64 μ mol/kg)

	Concentration of ^{14}C (nmol equivalent of TA-870/g)				
	Time After administration (hour)				
	0.5 ^{b)}	1 ^{a)}	2 ^{a)}	6 ^{b)}	24 ^{b)}
Blood	20.79 $\pm$ 1.08	21.00 $\pm$ 0.55	14.26 $\pm$ 0.48	3.67 $\pm$ 0.72	0.20 $\pm$ 0.03
Plasma	29.27 $\pm$ 1.13	31.26 $\pm$ 0.15	21.81 $\pm$ 1.01	5.47 $\pm$ 1.03	0.22 $\pm$ 0.01
Adrenal gland	9.98 $\pm$ 0.61	10.70 $\pm$ 0.71	6.30 $\pm$ 0.43	3.08 $\pm$ 0.17	2.23 $\pm$ 0.22
Thyroid gland	11.38 $\pm$ 2.91	12.54 $\pm$ 1.46	7.95 $\pm$ 0.72	2.72 $\pm$ 0.75	1.61 $\pm$ 0.11
Eye ball	3.60 $\pm$ 0.26	4.36 $\pm$ 0.39	3.72 $\pm$ 0.19	1.13 $\pm$ 0.09	0.24 $\pm$ 0.05
Cerebrum	0.70 $\pm$ 0.03	0.84 $\pm$ 0.10	0.58 $\pm$ 0.08	0.20 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01
Cerebellum	1.03 $\pm$ 0.11	1.16 $\pm$ 0.13	0.65 $\pm$ 0.15	0.20 $\pm$ 0.06	0.05 $\pm$ 0.02
Pituitary gland	7.53 $\pm$ 0.91	16.49 $\pm$ 4.30	7.22 $\pm$ 1.23	3.46 $\pm$ 1.63	1.36 $\pm$ 0.53
Sublingual gland	12.35 $\pm$ 1.35	14.54 $\pm$ 0.86	8.71 $\pm$ 0.61	2.76 $\pm$ 0.40	0.73 $\pm$ 0.05
Submaxillary gland	12.04 $\pm$ 3.59	11.88 $\pm$ 2.38	7.26 $\pm$ 1.62	3.63 $\pm$ 0.93	0.40 $\pm$ 0.10
Thymus	8.00 $\pm$ 0.53	7.85 $\pm$ 0.49	4.27 $\pm$ 0.29	1.79 $\pm$ 0.20	0.55 $\pm$ 0.12
Lung	15.69 $\pm$ 0.60	16.17 $\pm$ 1.08	10.43 $\pm$ 0.50	3.40 $\pm$ 0.44	0.75 $\pm$ 0.08
Myocardium	11.06 $\pm$ 0.82	10.94 $\pm$ 0.90	7.19 $\pm$ 0.49	3.12 $\pm$ 0.20	0.57 $\pm$ 0.04
Liver	158.93 $\pm$ 9.17	187.69 $\pm$ 14.28	155.70 $\pm$ 13.90	16.30 $\pm$ 1.53	0.98 $\pm$ 0.04
Pancreas	9.67 $\pm$ 0.51	9.62 $\pm$ 0.31	6.84 $\pm$ 0.31	2.84 $\pm$ 0.09	0.31 $\pm$ 0.04
Kidney	108.96 $\pm$ 4.37	110.06 $\pm$ 7.95	64.78 $\pm$ 4.05	17.22 $\pm$ 4.48	0.89 $\pm$ 0.11
Small int. wall	79.77 $\pm$ 1.25	80.30 $\pm$ 6.67	54.37 $\pm$ 7.33	21.75 $\pm$ 6.08	0.36 $\pm$ 0.05
Gastric wall	232.96 $\pm$ 29.22	153.21 $\pm$ 12.47	76.45 $\pm$ 31.76	6.62 $\pm$ 1.04	2.77 $\pm$ 0.71
Ovary	8.79 $\pm$ 0.97	10.37 $\pm$ 0.74	7.07 $\pm$ 0.24	2.62 $\pm$ 0.46	0.87 $\pm$ 0.16
Skeletal muscle	4.00 $\pm$ 0.52	4.20 $\pm$ 0.42	1.89 $\pm$ 0.15	0.69 $\pm$ 0.14	0.25 $\pm$ 0.11
Skin	9.72 $\pm$ 1.45	12.57 $\pm$ 0.45	10.40 $\pm$ 0.64	2.92 $\pm$ 0.33	0.68 $\pm$ 0.02
Spleen	11.01 $\pm$ 0.72	11.68 $\pm$ 0.61	7.69 $\pm$ 0.35	3.95 $\pm$ 0.29	0.75 $\pm$ 0.14
Fat	5.13 $\pm$ 0.14	7.04 $\pm$ 1.35	5.61 $\pm$ 0.98	1.47 $\pm$ 0.19	0.41 $\pm$ 0.06
Mammary gland	5.41 $\pm$ 0.21	6.59 $\pm$ 0.40	4.93 $\pm$ 0.26	1.33 $\pm$ 0.11	0.43 $\pm$ 0.15
Placenta	10.59 $\pm$ 0.81	9.53 $\pm$ 0.48	7.62 $\pm$ 0.21	2.53 $\pm$ 0.30	0.29 $\pm$ 0.05
Uterus	14.05 $\pm$ 1.31	15.53 $\pm$ 0.59	11.98 $\pm$ 0.51	4.45 $\pm$ 0.30	2.04 $\pm$ 0.25
Amniotic fluid	0.50 $\pm$ 0.11	0.63 $\pm$ 0.06	1.15 $\pm$ 0.18	2.47 $\pm$ 0.26	2.13 $\pm$ 0.26
Fetus	2.74 $\pm$ 0.35	3.90 $\pm$ 0.26	3.42 $\pm$ 0.31	2.06 $\pm$ 0.08	0.64 $\pm$ 0.01
Fetal brain	0.75 $\pm$ 0.15	1.30 $\pm$ 0.28	1.15 $\pm$ 0.13	0.59 $\pm$ 0.04	0.17 $\pm$ 0.01
Fetal liver	3.84 $\pm$ 0.55	5.12 $\pm$ 0.55	3.94 $\pm$ 0.34	1.85 $\pm$ 0.20	0.39 $\pm$ 0.07

Each value represents the mean $\pm$ SE of 3 ~ 4 animals.

a) : n= 4 b) : n= 3

出限界以下となり、肝臓および腎臓では最高濃度を示す2時間目の値の1/170および1/120にまで低下した。

母獸から摘出した乳腺より自然に浸出した乳汁の濃度は、投与後2時間目で4.7nmol/g、6時間目では4.3nmol/gであり、同時点での母獸の血漿中濃度と比較すると、それぞれ約1/6および1/2であった。投与後24時間目の血漿および乳汁はいずれも検出限界以下であった。

一方、乳仔の組織内濃度は胃内乳塊に放射能が観察されただけで、他の臓器・組織では全時点を通じて検出限界以下であった。乳仔胃内の乳塊は投与後6時間目で最高濃度(1.6nmol/g)を示したが、全時点で自然浸出した乳汁の放射能濃度より低く、自然浸出した乳汁の1/3.5(2時間目)~1/2.8(6時間目)であった。乳仔胃内の乳塊中放射能の総量は、最高濃度を示す投与後6時間目の値(2.2nmol/g)であり、このデータから

Table III Distribution of radioactivity in organs and tissues of maternal and suckling rats after oral administration of ^{14}C -TA-870 (30mg/kg, 64 $\mu\text{mol/kg}$)

	Concentration of ^{14}C (nmol equivalent of TA-870/g)			
	2 ^{a)}	6 ^{a)}	24 ^{a)}	48 ^{b)}
Blood	14.392 $\pm$ 1.820	5.295 $\pm$ 1.270	n.d.	n.d.
Plasma	25.990 $\pm$ 3.056	9.648 $\pm$ 2.383	n.d.	n.d.
Milk	4.702 $\pm$ 0.632 ^{b)}	4.347 $\pm$ 0.574 ^{c)}	n.d.	—
Adrenal gland	5.439 $\pm$ 0.263	3.595 $\pm$ 0.477	1.187 $\pm$ 0.488	1.236 $\pm$ 0.805
Pituitary gland	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Cerebrum	0.206 $\pm$ 0.206	n.d.	n.d.	n.d.
Cerebellum	0.433 $\pm$ 0.250	n.d.	n.d.	n.d.
Thymus	4.553 $\pm$ 0.635	1.801 $\pm$ 0.369	n.d.	n.d.
Lung	10.395 $\pm$ 0.951	4.302 $\pm$ 0.911	0.262 $\pm$ 0.262	0.128 $\pm$ 0.128
Myocardium	6.100 $\pm$ 0.541	3.990 $\pm$ 0.508	0.673 $\pm$ 0.267	n.d.
Liver	77.798 $\pm$ 8.274	16.296 $\pm$ 2.773	0.470 $\pm$ 0.165	n.d.
Pancreas	6.631 $\pm$ 0.112	4.177 $\pm$ 0.474	n.d.	n.d.
Kidney	46.140 $\pm$ 4.550	25.075 $\pm$ 7.406	0.382 $\pm$ 0.128	0.162 $\pm$ 0.162
Ovary	8.586 $\pm$ 1.285	2.918 $\pm$ 1.081	n.d.	n.d.
Skeletal muscle	2.020 $\pm$ 0.676	0.698 $\pm$ 0.314	n.d.	n.d.
Skin	12.131 $\pm$ 1.461	4.161 $\pm$ 0.798	n.d.	0.245 $\pm$ 0.123
Spleen	5.623 $\pm$ 0.392	6.490 $\pm$ 0.243	1.170 $\pm$ 0.065	n.d.
Fat	4.763 $\pm$ 0.648	2.210 $\pm$ 0.643	n.d.	n.d.
Mammary gland	5.278 $\pm$ 1.021	2.705 $\pm$ 0.487	n.d.	n.d.
Gastric wall	46.283 $\pm$ 9.855	29.483 $\pm$ 5.185	1.225 $\pm$ 0.731	n.d.
Small int. wall	81.258 $\pm$ 1.418	18.658 $\pm$ 3.129	n.d.	n.d.
Milk lump (nmol/whole)	1.360 $\pm$ 0.607 (1.521 $\pm$ 0.779)	1.572 $\pm$ 0.270 (2.219 $\pm$ 0.716)	0.869 $\pm$ 0.439 (0.826 $\pm$ 0.276)	0.153 $\pm$ 0.153 (0.031 $\pm$ 0.031)
Whole body	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Blood	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Plasma	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Brain	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Lung	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Myocardium	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Liver	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kidney	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gastric wall	0.285 $\pm$ 0.285	n.d.	n.d.	n.d.

Each value represents the mean $\pm$ SE of 2~4 animals.

n.d. : not detectable (<27dpm/sample)

a) : n = 4 b) : n = 3 c) : n = 2

乳汁を介して乳仔1匹あたりに移行する放射能は投与量の0.01%前後と推定された。この濃度は母獣の各臓器・組織内濃度と比較して特に高い値ではなかった。また、投与後48時間目ではこの濃度は検出限界に近い値まで低下した。

考 察

本化合物の胎仔あるいは乳仔への移行をみるために、 ^{14}C -TA-870経口投与後の妊娠および授乳中ラットにおける組織内分布について検討した。

妊娠後期における全身オートラジオグラム (Fig. 2) による放射能分布は、非妊娠雌性ラッ

ト⁶⁾ および雄性ラット⁶⁾ における分布パターンとなら差は認められず、本薬物は性あるいは妊娠などにより分布に大きな変動がないことが示された。また、投与後24時間目における全身オートラジオグラムでは、母体の消化管内に放射能が認められるだけで、他の臓器・組織および胎仔内には放射能が認められず、母体および胎仔内に残留する傾向は認められなかった。さらに、経口投与時の妊娠ラット組織内放射能の定量結果 (Table II, 妊娠19日目) も全身オートラジオグラムの所見と一致するものであった。定量結果では、胎仔の肝臓に母獣の骨格筋と同程度の放射能の移行が観察されたが、胎仔内放射能濃度はそれぞれの時点に対応する母獣の血液および胎盤中濃度より低く、TA-870あるいはその代謝物の移行が、血液-胎盤関門により阻害を受けているものと推察された。胎仔1匹あたりの放射能移行量は母獣への投与量の0.05%以下と少なかったが、羊水中に若干の放射能が観察された。胎仔からの放射能の消失は、主として胎盤を介し母体血液中に排泄されると思われるが、投与後の後期において羊水中濃度にピークが認められることから、一部は羊水中にも排泄されることが推察された。一般に、羊水中に排泄された薬物は、羊膜に接する卵黄のうを経て子宮管腔へと排泄されるものと考えられる⁷⁾。妊娠中期 (12日目) における胎仔1匹あたりの放射能移行量は、母獣への投与量の0.01%以下であり、妊娠後期 (妊娠19日目) の値 (0.05%以下) より低く、妊娠中における胎仔への移行の程度はかなり低いことが示唆された。また、胎仔からの排泄が比較的速やかであることから、TA-870経口投与時の胎仔に対する影響は少ないと推察された。

妊娠12日目と妊娠19日目のラットにおける組織内濃度を比較すると分布パターンは類似するものであったが、妊娠12日目のラットにおける各臓器・組織内放射能濃度は投与後30分でピークを示したのに対して、妊娠19日目のラットにおけるピークは投与後1時間目であった。血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の値で比較すると、12日目の AUC は19日目の AUC の60%程度であり、他の臓器・組織においても同様な傾向であった。妊娠19日目に比べて妊娠12日目のラットの方が小さ

い AUC などを示す理由としては、母体 (胎仔関連器官を除いた臓器・組織) に対する投与量が異なることが考えられる。すなわち、両動物における投与量は30mg/kg であるが、妊娠19日目では12日目に比べて胎仔、胎盤、子宮壁などの寄与がかなり大きくなり、それらの重量が母体の体重として計算される。したがって、妊娠19日目では母体あたりの投与量が12日目に比べると多くなることにより、母体の組織内濃度が高くなったものと考えられた。

授乳中ラットに TA-870を投与した場合の母獣ラットにおける分布パターンは、先に述べた妊娠ラットの分布パターンとはほぼ同様であった。一方、乳汁中放射能濃度は投与後2および6時間目の時点で母獣血液あるいは血漿より高くなることはなかった。一般に、薬物の乳汁中への移行の度合はその薬物の pKa、脂溶性および蛋白結合などに左右されているといわれている。また、酸性化合物では乳汁中濃度/母体血漿中濃度の比が1より小さく、塩基性化合物では1より大きくなるといわれている⁸⁾。TA-870はラット体内において速やかに代謝され、血漿中には酸性代謝物である3,4-dihydroxyphenylacetic acid および homovanillic acid などが比較的多く存在し⁵⁾、かつそれらは遊離型として多く存在することから乳汁中への移行量が低いものと考えられる。母獣の摘出乳腺より自然浸出した乳汁中濃度は、投与後6および24時間目で検出限界以下に減少した。しかし、その時点の乳仔胃内乳塊中濃度は6時間目の胃内乳塊中濃度の1/2の濃度を示し、母獣の乳汁よりも放射能の消失が遅かった。これは乳仔では消化管からの吸収が遅いか、あるいは6時間後でも乳汁中濃度が比較的高いため、それ以降に乳汁を介して移行した放射能が胃内に滞留しているためと考えられた。TA-870を授乳中ラットに投与した場合、乳汁を介して乳仔に移行する放射能は母獣への投与量の0.01%前後と少なかった。

要 約

¹⁴C-TA-870 (30mg/kg) を妊娠あるいは授乳期のラットに経口投与した際の組織内放射能を測定し、胎盤通過および乳汁移行性について検討した。

TA-870経口投与時における分布パターンは血漿、肝臓、腎臓および消化管壁に高く、その他の臓器には中程度であり、中枢神経系では低かった。また、性あるいは妊娠状態により分布パターンの変動は認められないことが示された。さらに、胎仔および乳仔への移行は投与量の0.05%以下と少なく、胎仔および乳仔に残留しないことが

示された。

謝 辞

本研究に際し、終始御鞭撻を頂きました当研究所長竹山茂之博士に深謝致します。また、論文作成に御協力頂きました東郷陽子氏に感謝いたします。

文 献

- 1) Yamaguchi, I., Nishiyama, S., Akimoto, Y., Yoshikawa, M. and Nakajima, H. : A novel orally active dopamine prodrug TA-870. I. Renal and cardiovascular effects and plasma levels of free dopamine in dogs and rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **13** : 879-886 (1989).
- 2) Nishiyama, S., Yamaguchi, I., Akimoto, Y., Yoshikawa, M. and Nakajima, H. : A novel orally active dopamine prodrug TA-870. II. Evidence that TA-870 is a dopamine prodrug. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **14** : 175-183 (1989).
- 3) Nishiyama, S., Yamaguchi, I., Akimoto, Y., Yoshikawa, M. and Nakajima, H. : A novel orally active dopamine prodrug TA-870. III. Positive inotropic effect and cardiorenal selectivity in anesthetized dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **15** : 283-290 (1990).
- 4) Yoshikawa, M., Endo, H., Otsuka, M., Yamaguchi, I. and Harigaya, S. : Comparative study on the disposition of a new orally active dopamine prodrug, N-(N-acetyl-L-methionyl)-O, O-bis (ethoxycarbonyl) dopamine (TA-870) and dopamine hydrochloride in rats and dogs. *Drug Metab. Dispos.*, **16** : 754-758 (1988).
- 5) Yoshikawa, M., Endo, H., Komatsu, K., Fujihara, M., Takaiti, O., Kagoshima, T., Umehara, M. and Ishikawa, H. : Disposition of a new orally active dopamine prodrug, N-(N-acetyl-L-methionyl)-O, O-bis (ethoxycarbonyl) dopamine (TA-870) in humans. *Drug Metab. Dispos.*, **18** : 212-217 (1990).
- 6) 吉川正美, 遠藤 洋, 星野久美子, 高市雄之 : TA-870の生体内動態 (1), 薬物動態 (投稿中) .
- 7) Waddel, W.J. : Localization and metabolism of drugs in the fetus. *Fed. Proc.*, **31** : 52-61 (1972).
- 8) 後藤 茂 : ヒト母乳中への薬物の移行, 医学の歩み, **115**(4) : 169-181 (1980).