フマル酸セモチアジル (SD-3211) の生体内動態 (第 I 報): 雄ラットにおける単回投与時の吸収, 分布, 代謝, 排泄

森川 演夫, 高階 秀男, 伊吹 肇, 松岡 秀仁, 山口 秀文, 宮城 章吾, 堀内 正人

参天製薬株式会社 中央研究所 〒533 大阪市東淀川区下新庄3-9-19

Key words : SD-3211, Ca^{2+} Antagonist, Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion

Studies on the Metabolic Fate of Semotiadil Fumarate (SD-3211) (I): Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion after Single Administration to Male Rats

Nobuo MORIKAWA, Hideo TAKASHINA, Hajime IBUKI,
Hidehito MATSUOKA, Hidefumi YAMAGUCHI, Syogo MIYAGI and
Masato HORIUCHI

Central Research Laboratories, Santen Pharmaceutical Co., Ltd.
9-19, Shimoshinjo 3-chome Higashiyodogawa-ku Osaka 533, Japan

Summary

The absorption, distribution, metabolism and excretion of ^{14}C -semotiadil fumarate (^{14}C -SD-3211) were studied in rats after oral (dose; 10mg/kg) or intravenous (1 mg/kg) single administration.

1. Concentration of radioactivity in the plasma reached the maximum level of $0.26\mu\text{g/ml}$ at 1 hr after oral administration and decreased with the half-life of 6.4hr. Concentration of SD-3211 in the plasma reached the maximum level of $0.13\mu\text{g/ml}$ at 1hr, and decreased with the half-life of 3.5hr.

2. Maximum levels of radioactivity in most of tissues were reached at 2~6hr after oral administration, and high levels of radioactivity were observed in the liver, lung, kidney and hardyrian gland. At 96hr after oral administration, the levels in every tissue were very low compared with the maximum level.

3. Within 96hr, excretion of radioactivity was about 1.2% and 93.8% of the dose in urine and feces after oral administration, respectively. Similar excretion pattern was observed after intravenous administration, where 5.6% and 93.0% of the dose was excreted to urine and feces.

4. Within 48hr, biliary excretion of radioactivity was 87.3% of the dose after oral administration, and was 88.6% after intravenous administration.

5. In the plasma, lung and kidney, unchanged form was found about 37~58%, within 6hr after oral administration. But, in liver, unchanged form was minor component. In urine, feces and bile, unchanged form were scarcely detected.

緒言

フマル酸セモチアジル(SD-3211), (+)-(R)-2-[5-methoxy-2-[3-[methyl-2-[3,4-(methylenedioxy)phenoxy]ethyl]amino]propoxy]phenyl]-4-methyl-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one hydrogen fumarate は, 動物実験において, 持続的な血圧降下作用および抗狭心症作用が確認されており, 血管選択性の高い非ジドロピリジン系のカルシウム拮抗薬として開発されている¹⁻³⁾. 今回, 著者らは, SD-3211の生体内動態研究の一環として, 雄ラットに¹⁴C標識SD-3211を経口あるいは静脈内に単回投与して, その吸収, 分布, 代謝および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. 使用化合物

¹⁴C-SD-3211の化学構造および標識位置をFig. 1に示す. 全身オートラジオグラフィーおよび静脈内投与試験では, 比放射能は410.7kBq/mg (11.1 μ Ci/mg) または16.3kBq/mg (0.44 μ Ci/mg)のものを, その他の試験では148.0kBq/mg (4.0 μ Ci/mg)のものを使用した. 放射化学的純度の測定はTLC法(Silicagel 60F²⁵⁴, Merck, 展開溶媒: 酢酸エチル/エタノール/酢酸=3/2/1, クロロホルム/メタノール/酢酸=10/2/1)で行い, いずれも98.0%以上であった. また, 非標識SD-3211, SD-3211のN-脱メチル化体(M-1)のラセミ体である(±)-2-[5-methoxy-2-[2-[3,4-(methylenedioxy)phenoxy]ethyl]amino]propoxy]phenyl]-4-methyl-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one hydrogen oxalate

Fig. 1 Chemical structure of ¹⁴C-SD-3211
*: ¹⁴C-labeled position

Fig. 2 Chemical structures of SA3272 and SA3006.

(SA3272) および HPLC の内部標準物質(I.S.)として用いた(±)-2-[5-methoxy-2-[5-[methyl-2-[2-[3,4-(methylenedioxy)phenoxy]ethyl]amino]pentyloxy]phenyl]-4-methyl-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one hydrogen fumarate (SA3006) は参天製薬㈱で合成されたものを使用した (Fig. 2).

2. 実験動物

Wistar 系雄性ラット (7~8週齢, 日本エスエルシー) は購入後, 恒温, 恒湿 (23 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C, 55 $\pm$ 10%) および12時間の照明サイクルの条件下で1週間以上予備飼育し使用した. 試験期間を通じ餌 (CE-2, 日本クレア) および水は自由に摂取させた.

3. 投与方法および投与量

経口投与の場合は, 自然発症高血圧ラット (SHR) において血圧降下作用を示す投与量⁴⁾として10mg/kgを設定し, ¹⁴C-SD-3211を0.5%メチルセルロースナトリウム400水溶液に懸濁して10mg/5ml/kgの容量で, 経口ゾンデを用いて胃内に直接投与した. 一方, 静脈内投与では, ¹⁴C-

SD-3211を30℃で生理食塩液に溶解し、結晶が析出しないように約30℃に保温した溶液を1 mg/1 ml/kgの用量で尾静脈に投与した。

4. 血液、組織、器官内濃度および消化管内容物中放射能量の測定

雄ラットに¹⁴C-SD-3211を静脈内投与後、所定時間に眼静脈叢よりヘパリン処理を施したディスポーザブルピペット (Clay-Adams) で約120μl採血した。採取した全血を遠心分離 (1,500 × g, 10分) して血漿を得た。血漿50μlを放射能測定用試料とした。

雄ラットに¹⁴C-SD-3211を経口投与後、所定時間にエーテル麻酔下で腹大動脈よりヘパリン処理を施したシリンジを用いて約8 ml採血したのち放血死させた。直ちに組織および器官を摘出し、その一部あるいは全部を秤量して放射能測定用試料とした。肝臓、肺および腎臓については、代謝物を検索するために、湿重量を測定した後3倍量の生理食塩液を加えてホモジナイズし、その一部を放射能測定用試料とした。消化管内容物は、胃より結腸までの内容物を生理食塩液で洗い出してホモジナイズし、その一部を放射能測定用試料とした。血漿は全血を遠心分離 (1,500 × g, 10分) して得た。全血および血漿は、それぞれ0.1 mlを放射能測定用試料とした。また、血球移行率は血漿中放射能濃度 (Cp)、全血中放射能濃度 (Cb) およびヘマトクリット値 (Ht) から次式により算出した。

$$\text{血球移行率}(\%) = \left(1 - \frac{C_p}{C_b} \times \frac{100 - H_t}{100}\right) \times 100 \cdots \cdots (1)$$

屍体中放射能は、投与後96時間の残骸屍体に6 N塩酸250 mlを加えて約4時間加熱還流して、その一部を放射能測定用試料とした。

5. 血漿たん白結合率の測定

血漿たん白結合率は、上記の実験で得られた血漿を用いて超遠心法により求めた。すなわち、血漿1 mlを遠心分離用チューブ (ポリアロマ製, Beckman) に入れたのち、超遠心分離機 (TL-100, Beckman) を用いて、37℃, 200,000 × gで12時間遠心した。その後、試料容積の1/4に相当する上清0.25 mlを放射能測定用試料とした。

たん白結合率は血漿中放射能濃度 (Cp) および上清中の放射能濃度 (Cpu) から次式により算出した。

$$\text{血漿たん白結合率}(\%) = \left(1 - \frac{C_{pu}}{C_p}\right) \times 100 \cdots \cdots (2)$$

6. 血漿中未変化体濃度の測定

血漿中の未変化体濃度は、上記の実験で得られた血漿を用いて Scheme 1 に示す方法に従って測定した。すなわち、血漿1 mlに内部標準物質 (SA3006, Fig. 2) 200 ngを含む0.2 Mリン酸水素2ナトリウム水溶液1 mlを添加した後、シクロヘキサン3 mlおよび2 mlで抽出した。次に、シクロヘキサン層を0.1 M硫酸水素カリウム水溶液4 mlで逆抽出した後、さらに水層をクロロホルム4 mlで抽出した。クロロホルム層を濃縮乾固した後、移動相0.2 mlに溶解し HPLC 用試料とした。定量は下記の HPLC 条件で行った。

ポンプ：(株)島津製作所製 LC-6A

検出器：(株)島津製作所製 SPD-6AV

検出波長：UV 300 nm

カラム：250 mm × 4.6 mm I.D., TSK gel ODS-80T_M (5μm, TOSOH)

温度：50℃

移動相：メタノール/0.05 M酢酸ナトリウム緩衝液 (pH7.5) = 85/15 (v/v)

流速：0.9 ml/min

Scheme 1 Procedure for measurement of SD-3211 in plasma

7. 全身オートラジオグラフィ

雄ラットに¹⁴C-SD-3211を経口投与した後、所

定時間にクロロホルム麻酔下、ドライアイス・ヘキサン浴に浸し凍結死させた。6%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液で包埋凍結後、クライオミクロトーム (2250, LKB) を用いて30 μ m厚の全身凍結切片を作成した。得られた全身切片を凍結乾燥後、X線フィルム (X-Omat XAR film, Kodak) と密着させ、室温で約4週間露出し、全身オートラジオグラムを作成した。

8. 吸収部位の検討

雄ラットをエーテル麻酔下で開腹し、ラットの消化管を結紮してループを作成した。すなわち、胃については幽門部と噴門部を、十二指腸については幽門部と幽門部から下方向5cmの部位を、空腸については幽門部から30cmと、さらに下方向5cmの部位を、回腸については回盲結合部と盲腸から上方向5cmの部位を、結腸については盲腸出口と下方向5cmの部位を、それぞれ結紮しループを作成した。なお、十二指腸内投与の場合は、胆汁の流入を防ぐため、総胆管も結紮した。ラットが麻酔から完全に覚醒したのち、それぞれのループに¹⁴C-SD-3211を投与した。なお、投与量はループの内容積から2mg/2ml/kgとした。投与後1時間における血漿およびループ内の消化管内容物を採取した。消化管組織および消化管内容物は、前記の方法と同様に放射能測定用試料とした。

9. 代謝物の検索

(1) 血漿および組織中代謝物

血液、肝臓、腎臓および肺について、代謝物を検索した。血漿1mlに3倍量のメタノールを加えて3回抽出した。肝臓、肺および腎臓は、ホモジネート0.5~1mlを3倍量のメタノールで2回抽出した。それぞれの抽出液を減圧乾固し、残渣をメタノール100または200 μ lに溶解したものを薄層クロマトグラフィー (TLC) 用試料とした。

(2) 胆汁中代謝物

胆汁中排泄実験で得られた投与後24時間までの胆汁について代謝物を検索した。胆汁は直接薄層プレートに約10 μ lをスポットした。一方、胆汁220~500 μ lに酢酸ナトリウム緩衝液 (pH5.0)

に溶解した β -グルクロニダーゼ (Type-H1, Helix pomatia 由来, Sigma, β -グルクロニダーゼとして7,880units) を加えて37℃で19時間インキュベートした。反応液100 μ lをBOND ELUT C18ミニカラム (100mg, Analytichem International) に保持させた後、水2mlで洗浄し、次いでメタノール0.5ml, 0.1M Na₂HP O₄/アセトニトリル (1/1) 0.5ml およびアセトニトリル0.5mlによって溶出した。それぞれの溶出液をまとめて減圧乾固し、メタノールに溶解したものをTLC用試料とした。

(3) 尿中代謝物

尿・糞中排泄実験で得られた投与後24時間までの尿について代謝物を検索した。尿試料1mlをAmberlite XAD-2カラム (3ml) に保持させた。水4mlで洗浄後、メタノール5mlによって溶出した。溶出液を減圧乾固し、メタノール/水 (2/1) 溶液に溶解したものをTLC用試料とした。

(4) 糞中代謝物

尿・糞中排泄実験で得られた投与後24時間までの糞ホモジネートを用いて代謝物を検索した。糞ホモジネート約0.5gを2mlの酢酸/メタノール (1/1) で2回抽出し、抽出液をTLC用試料とした。

(5) 薄層クロマトグラフィー (TLC)

シリカゲルプレート (Silicagel 60 F₂₅₄, Merck) を用い、クロロホルム/メタノール/酢酸 (10/2/1) を展開溶媒として10cm展開した。放射能の位置は、展開後のTLCプレートをX線フィルムと密着させて得られたオートラジオグラムにより確認した。各代謝物の存在比は、原点から溶媒先端までを分割してかきとったのち、放射能を測定することにより求めた。

10. 尿および糞中排泄率の測定

¹⁴C-SD-3211を投与した雄ラットを、ガラス製代謝ケージ (メタボリカ CO-2型, 杉山元医理器) 内で飼育し、所定時間に尿および糞を分別採取した。尿試料は水を加えて20mlとし、また、ケージを水50mlで洗浄してケージ内洗浄液とし、これらの一部 (1ml) を放射能測定用試料とした。糞試料は水を加えてホモジナイズし、その一

部(約0.5 g)を放射能測定用試料とした。また、経口投与時の一部のラットについては、呼気中排泄についても検討した。すなわち、排泄される $^{14}\text{CO}_2$ を炭酸ガス吸着剤(モノエタノールアミン/エチルセロソルブ混液, 1/1) 200ml に捕集し、その1 ml を放射能測定用試料とした。

11. 胆汁中排泄率の測定

エーテル麻酔下で開腹し、総胆管にポリエチレンチューブ(PE-10, Clay-Adams)を挿入した雄ラットをボールマンケージ(中川製作所)に固定して一夜飼育した。 ^{14}C -SD-3211を経口または静脈内投与し、胆汁、尿および糞を採取した。また、採取終了後の投与後48時間に消化管内容物を採取した。胆汁試料20 μl に水1 ml およびメタノール1 ml を加えて放射能測定用試料とした。また、尿、糞および消化管内容物は、前記の方法と同様に放射能測定用試料とした。

12. 腸肝循環の測定

胆管にカニューレーションを施したラットの十二指腸内に、別のラットに ^{14}C -SD-3211を経口投与して得た胆汁(0~24時間)2 ml を投与し、胆汁、尿および糞を採取した。また、採取終了後の48時間に消化管内容物を採取した。胆汁、尿、糞および消化管内容物は、前記の方法と同様に放射能測定用試料とした。

13. 放射能濃度の測定

尿、胆汁およびケージ内洗浄液は、その一定量にシンチゾール EX-H (同人化学研究所) 10ml を加えて放射能を測定した。また、 $^{14}\text{CO}_2$ を吸着させたモノエタノールアミン/エチルセロソルブ混液(1 ml)は、メタノール3 ml およびシンチゾール EX-H 10ml を加えて放射能を測定した。組織および器官はコンバストコーン(Packard)上で、また、全血、血漿、屍体およびホモジナイズした試料(肝臓、肺、腎臓、糞および消化管内容物)は、コンバストパッド(Packard)を入れたコンバストコーン上で風乾し、サンプルオキシダイザー(TRI-CARB 306, Packard)による燃焼法で処理し、放射能を測定した。シリカゲル薄層プレートよりかきとったシリカゲルは、

ソルエン350 (Packard) 1 ml およびトルエンシンチレーター (Packard) 10ml を加えて放射能を測定した。放射能は液体シンチレーションカウンタ (TRI-CARB 460CD, Packard) で測定し、クエンチングによる係数効率の低下を外部標準線源法によって補正した。測定結果は未変化体である SD-3211の遊離塩基当量に換算して表示した。

14. 薬物動力学的解析

経口投与時における全血および血漿中放射能濃度の結果について、薬物動力学的解析を行った。最高血中濃度($C_{\max}$)および最高血中濃度到達時間($T_{\max}$)は、得られたデータより直接求めた。見かけの消失速度定数(k)は血中濃度を片対数にプロットし、その直接部分の傾きを最小二乗法によって求めた。消失半減期($T_{1/2}$)は $0.693/k$ として算出した。血中濃度-時間曲線下面積(AUC)は、最終測定点(C_{last} , T_{last})までを台形法により求め、その後の無限大時間までは C_{last}/k で算出した。

結果

1. 血中濃度

雄ラットに ^{14}C -SD-3211を経口投与(投与量:

Fig. 3 Blood and plasma levels of radioactivity, and SD-3211 in plasma after oral administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats (dose; 10mg/kg).

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

Table I Pharmacokinetic parameters of total radioactivity in blood and plasma, and SD-3211 in plasma after oral(dose ; 10mg/kg) or intravenous(dose ; 1mg/kg) administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats

	$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$T_{\max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)
Oral administration				
Blood (Radioactivity)	0.16	1	9.3 (1-24hr)	2.15
Plasma (Radioactivity)	0.26	1	6.4 (1-24hr)	2.48
Plasma (SD-3211)	0.13	1	3.5 (1-12hr)	0.77
Intravenous administration				
Plasma (Radioactivity)	—	—	0.93 (1- 3hr)	0.73

Fig. 4 Plasma levels of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats (dose ; 1 mg/kg). Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 4 animals.

Table II Percentage distribution of radioactivity in blood cell after oral administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats (dose ; 10 mg/kg).

Time (hr)	Radioactivity in blood cell (%)
0.5	20.1 $\pm$ 1.8
2	22.3 $\pm$ 1.6
6	29.7 $\pm$ 1.7
24	55.1 $\pm$ 1.9
48	55.2 $\pm$ 7.2

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

10mg/kg) した場合の全血および血漿中の放射能濃度並びに血漿中未変化体濃度の経時変化を

Fig. 3 に示す. 雄ラットに ^{14}C -SD-3211を静脈内投与(投与量: 1 mg/kg)した場合の血漿中放射能濃度の経時変化を Fig. 4 に示す. また, それぞれの薬物動力学のパラメーターを Table I に示す. 全血中放射能, 血漿中放射能および血漿中未変化体は, いずれも投与後1時間に最高濃度に達し, その濃度は全血中放射能で0.16 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 血漿中放射能で0.26 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 血漿中未変化体で0.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となった. 投与後12時間では全血中放射能濃度は0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に, 血漿中放射能濃度は0.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に, 血漿中未変化体濃度は0.015 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで低下した. また, これらの消失半減期は, 全血中放射能で9.3時間, 血漿中放射能で6.4時間, 血漿中未変化体で3.5時間であった. $AUC_{0-\infty}$ は全血中放射能で2.15 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 血漿中放射能で2.48 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 血漿中未変化体で0.77 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であった.

静脈内投与時の血漿中放射能濃度は, 経口投与時に比べ速やかに消失していることが認められた. 経口および静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$ から求めた吸収率は約34%と計算された.

2. 血球移行率

全血中放射能濃度および血漿中放射能濃度より求めた血球移行率を Table II に示す. 血球移行率は, 投与後0.5時間で20.1%, 6時間で29.7%, 24時間で55.1%と時間が経過するにつれて増加した. しかし, 血球中放射能濃度に換算すると, 投与後0.5~48時間の間では, その濃度は0.02~0.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とほぼ一定した濃度を示し, 大きな変動は認められなかった.

Table III Binding of radioactive substances to plasma protein after oral administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats (dose ; 10mg/kg).

Time (hr)	Radioactive concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Protein binding (%)
0.5	0.11 ± 0.02	95.2 ± 0.1
1	0.26 ± 0.03	93.2 ± 1.0
6	0.13 ± 0.00	93.9 ± 0.3

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

Fig. 5 Autoradiograms of lateral section showing the distribution of radioactivity after oral administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats (dose ; 10 mg/kg).

3. 血漿たん白結合

超遠心法より求めた血漿たん白結合率をTable IIIに示す. 投与後1～6時間で結合率は93～95%と経時的な変動は認められなかった.

4. 全身オートラジオグラフィー

雄ラットに ^{14}C -SD-3211を経口投与(投与量: 10mg/kg)した場合の, 腎臓を含む側断面のオートラジオグラムを Fig. 5に, また, 正中面

Fig. 6 Autoradiograms of sagittal section showing the distribution of radioactivity after oral administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats (dose; 10mg/kg).

を含む矢状断オートラジオグラムを Fig. 6 に示す。いずれのオートラジオグラムにおいても、投与後1および3時間では、胃および腸の内容物中に特に高い放射能が検出され、次いで、肝臓、腎臓、ハーダー腺および肺も比較的高い放射能が認められた。また、投与後24時間では、腸内容物に高い放射能が検出されると共に、肝臓においても弱いながら放射能が検出された。投与後96時間では、肝臓においてのみわずかに放射能が検出された。中枢神経を含むその他の組織および器官では、全時間を通じて放射能はほとんど検出されなかった。

5. 組織・器官内濃度および消化管内容物中放射能

雄ラットに ^{14}C -SD-3211を経口投与（投与量：10mg/kg）した場合の、組織および器官内放射能濃度の経時変化を Table IV に示す。投与後0.5～6時間における組織内放射能濃度は、胃、十二指腸、空腸などの消化管中で特に高濃度であった。また、ハーダー腺、白色脂肪、精巣上体、睪丸および座骨神経は、投与後6時間が最高濃度であったが、その他の組織および器官では、投与後2時間が最高濃度であった。消化管部を除いた組織および器官では、いずれの測定時間においても、肝臓および肺が他の組織よりも高濃度であっ

Table IV Tissue distribution of radioactivity after oral administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats (dose ; 10mg/kg).

Tissue	Radioactive concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g wet tissue)						
	Time (hr)						
	0.5	2	6	12	24	48	96
Whole blood	0.08 $\pm$ 0.01	0.16 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.00	0.06 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00*
Plasma	0.11 $\pm$ 0.02	0.22 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.00	0.08 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	N.D.
Cerebrum	0.02 $\pm$ 0.00	0.07 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00*	N.D.
Cerebellum	0.02 $\pm$ 0.00	0.06 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00*	N.D.	N.D.	N.D.
Medulla oblongata	0.02 $\pm$ 0.00	0.06 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00*	N.D.	N.D.	N.D.
Hypophysis	0.41 $\pm$ 0.06*	1.29 $\pm$ 0.06	0.87 $\pm$ 0.04	0.42(n=1)	N.D.	N.D.	N.D.
Spinal cord	0.00 $\pm$ 0.00	0.05 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00	0.02(n=1)	N.D.	N.D.	N.D.
Eye ball	0.03 $\pm$ 0.00	0.12 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.01(n=1)
Harderian gland	0.14 $\pm$ 0.01	1.25 $\pm$ 0.06	2.15 $\pm$ 0.09	2.06 $\pm$ 0.05	0.52 $\pm$ 0.04	0.04 $\pm$ 0.00	0.01(n=1)
Submaxillary gland	0.26 $\pm$ 0.02	1.02 $\pm$ 0.03	0.75 $\pm$ 0.02	0.32 $\pm$ 0.05	0.08 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00
Thyroid	0.30 $\pm$ 0.03	0.86 $\pm$ 0.06	0.51 $\pm$ 0.01	0.19 $\pm$ 0.02	0.12 $\pm$ 0.02*	0.12 $\pm$ 0.02*	N.D.
Trachea	0.14 $\pm$ 0.02	0.39 $\pm$ 0.03	0.28 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.01*	0.02(n=1)	0.03(n=2)
Brown fat	0.26 $\pm$ 0.05	1.08 $\pm$ 0.07	0.90 $\pm$ 0.08	0.46 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00*
Thymus	0.13 $\pm$ 0.01	0.74 $\pm$ 0.03	0.54 $\pm$ 0.01	0.25 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00
Heart	0.25 $\pm$ 0.03	0.72 $\pm$ 0.05	0.37 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Lung	1.42 $\pm$ 0.13	5.66 $\pm$ 0.30	3.64 $\pm$ 0.35	2.09 $\pm$ 0.19	0.10 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.00
Liver	5.16 $\pm$ 0.52	9.20 $\pm$ 0.31	6.53 $\pm$ 0.28	5.69 $\pm$ 0.29	1.92 $\pm$ 0.09	1.00 $\pm$ 0.06	0.48 $\pm$ 0.03
Kidney	0.62 $\pm$ 0.06	1.78 $\pm$ 0.06	1.16 $\pm$ 0.04	0.77 $\pm$ 0.04	0.35 $\pm$ 0.01	0.21 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.01
Adrenal	0.82 $\pm$ 0.10	2.00 $\pm$ 0.10	1.12 $\pm$ 0.04	0.50 $\pm$ 0.05	0.14 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01*
Spleen	0.46 $\pm$ 0.03	1.63 $\pm$ 0.06	0.90 $\pm$ 0.01	0.51 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.00	0.09 $\pm$ 0.00	0.07 $\pm$ 0.01
Pancreas	0.61 $\pm$ 0.06	2.98 $\pm$ 0.16	2.13 $\pm$ 0.11	0.97 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00
Aorta	0.13 $\pm$ 0.03	0.28 $\pm$ 0.02	0.21 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.02	0.03(n=2)	0.04(n=1)	N.D.
Adipose tissue	0.05 $\pm$ 0.01	0.49 $\pm$ 0.04	0.92 $\pm$ 0.07	0.19 $\pm$ 0.00	0.20 $\pm$ 0.01	0.02(n=2)	N.D.
Epididymis	0.04 $\pm$ 0.00	0.30 $\pm$ 0.02	0.36 $\pm$ 0.02	0.25 $\pm$ 0.00	0.05 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Testis	0.02 $\pm$ 0.00	0.12 $\pm$ 0.01	0.19 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Urinary bladder	0.10 $\pm$ 0.01	0.72 $\pm$ 0.15	0.50 $\pm$ 0.06	0.44 $\pm$ 0.15	0.06 $\pm$ 0.01*	0.05(n=2)	N.D.
Prostate	0.11 $\pm$ 0.01	0.43 $\pm$ 0.07	0.40 $\pm$ 0.02	0.34 $\pm$ 0.05	0.03(n=2)	0.02 $\pm$ 0.00*	0.02(n=1)
Skin	0.10 $\pm$ 0.01	0.59 $\pm$ 0.01	0.57 $\pm$ 0.03	0.30 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.01(n=1)
Sciatic nerve	0.09(n=2)	0.30 $\pm$ 0.07	0.37 $\pm$ 0.04	0.23 $\pm$ 0.03	N.D.	N.D.	0.04(n=1)
Muscle	0.07 $\pm$ 0.01	0.26 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.01(n=2)
Bone marrow	0.34 $\pm$ 0.07	1.10 $\pm$ 0.05	0.62 $\pm$ 0.04	0.29 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.01*	0.07 $\pm$ 0.00*	N.D.
Stomach	15.64 $\pm$ 1.31	15.33 $\pm$ 5.23	4.47 $\pm$ 0.86	0.23 $\pm$ 0.06	0.04 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Duodenum	21.74 $\pm$ 2.10	8.75 $\pm$ 0.85	4.20 $\pm$ 0.61	1.18 $\pm$ 0.28	0.11 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00
Jejunum	55.42 $\pm$ 2.64	39.23 $\pm$ 1.49	4.94 $\pm$ 1.46	1.77 $\pm$ 0.35	0.21 $\pm$ 0.05	0.04 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00
Ileum (upper site)	0.36 $\pm$ 0.07	19.32 $\pm$ 2.03	6.40 $\pm$ 0.41	2.84 $\pm$ 0.83	0.16 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Ileum (lower site)	0.24 $\pm$ 0.04	2.05 $\pm$ 0.84	4.24 $\pm$ 0.61	1.91 $\pm$ 0.34	0.22 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00*
Colon	0.16 $\pm$ 0.01	0.60 $\pm$ 0.02	6.72 $\pm$ 1.12	5.31 $\pm$ 0.20	0.76 $\pm$ 0.13	0.06 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00
Lymphnode mesentery	0.52 $\pm$ 0.10	2.36 $\pm$ 0.13	1.27 $\pm$ 0.05	0.59 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.01*

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 4 animals (*: 3 animals)

た. 特に肝臓は0.5~12時間の間で5.16~9.20 $\mu\text{g/g}$ を維持し, 大きな変動は認められなかった. しかし, 投与後24時間では1.92 $\mu\text{g/g}$, 96時間では0.48 $\mu\text{g/g}$ まで低下した. また, 肺は肝臓に次いで高濃度を示し, 投与後2時間で5.66 $\mu\text{g/g}$, 12時間で2.09 $\mu\text{g/g}$ であった. しかし, 投与後96

時間では0.03 $\mu\text{g/g}$ まで低下した. 一方, 中枢神経系への分布はいずれの測定時間においてもわずかであった.

次に, 対血漿中濃度比を Table V に示す. 中枢神経系の組織を除き, ほとんどの組織で1.0以上を示した. 対血漿中濃度比においても肝臓は特

Table V The ratio of tissue to plasma level after oral administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats (dose ; 10mg/kg).

Tissue	Ratio of tissue to plasma					
	Time (hr)					
	0.5	2	6	12	24	48
Plasma	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Whole blood	0.69± 0.02	0.72± 0.01	0.77± 0.02	0.81±0.05	1.18±0.05	1.25±0.18
Cerebrum	0.18± 0.03	0.29± 0.01	0.24± 0.02	0.20±0.01	0.09±0.01	0.10±0.03*
Cerebellum	0.17± 0.02	0.28± 0.02	0.22± 0.02	0.18±0.01*	N.D.	N.D.
Medulla oblongata	0.16± 0.04	0.27± 0.01	0.23± 0.02	0.14±0.01*	N.D.	N.D.
Hypophysis	4.70± 1.28*	5.97± 0.45	6.86± 0.27	5.49(n=1)	N.D.	N.D.
Spinal cord	0.00± 0.00	0.20± 0.02	0.20± 0.01	0.23(n=1)	N.D.	N.D.
Eye ball	0.28± 0.04	0.54± 0.03	0.51± 0.05	0.60±0.01	0.53±0.05	0.70±0.15
Harderian gland	1.37± 0.15	5.78± 0.45	16.98± 0.84	26.58±0.05	20.51±1.93	3.11±0.42
Submaxillary gland	2.48± 0.25	4.69± 0.22	5.93± 0.15	4.13±0.05	3.34±0.44	2.79±0.42
Thyroid	2.80± 0.29	3.95± 0.23	4.05± 0.18	2.50±0.02	5.19±0.90*	7.92±0.64*
Trachea	1.33± 0.17	1.78± 0.14	2.16± 0.10	1.66±0.00	1.19±0.30*	1.09(n=1)
Brown fat	2.50± 0.60	5.02± 0.51	7.09± 0.64	5.97±0.01	2.07±0.35	2.91±0.21
Thymus	1.22± 0.09	3.42± 0.23	4.23± 0.11	3.28±0.01	1.24±0.09	1.50±0.18
Heart	2.36± 0.24	3.30± 0.22	2.95± 0.15	1.97±0.01	1.17±0.13	1.58±0.17
Lung	13.62± 1.67	26.16± 1.79	28.79± 3.02	27.20±0.19	3.90±0.35	2.96±0.43
Liver	12.10± 10.43	42.43± 1.71	51.45± 2.08	73.44±0.29	76.50±5.62	71.42±6.01
Kidney	6.07± 1.04	8.21± 0.30	9.18± 0.33	9.98±0.04	13.91±0.76	14.86±1.63
Adrenal	7.92± 1.26	9.20± 0.39	8.83± 0.48	6.43±0.05	5.61±0.71	6.69±0.38
Spleen	4.55± 0.68	7.53± 0.38	7.10± 0.19	6.61±0.02	5.21±0.15	6.36±0.54
Pancreas	5.81± 0.56	13.78± 0.94	16.81± 1.06	12.57±0.02	2.91±0.12	2.36±0.24
Aorta	1.24± 0.40	1.28± 0.07	1.62± 0.15	1.22±0.02	1.33(n=2)	3.30(n=1)
Adipose tissue	0.46± 0.03	2.27± 0.23	7.29± 0.63	2.48±0.00	7.76±0.49	1.80(n=2)
Epididymis	0.41± 0.05	1.38± 0.08	2.82± 0.19	3.28±0.00	1.95±0.14	1.08±0.13
Testis	0.16± 0.01	0.57± 0.05	1.51± 0.16	1.46±0.02	1.29±0.08	1.03±0.11
Urinary bladder	0.95± 0.16	3.38± 0.87	3.96± 0.37	5.41±0.15	2.41±0.32*	3.08(n=2)
Prostate	1.02± 0.11	2.00± 0.38	3.14± 0.18	4.45±0.05	1.12(n=2)	1.30±0.22*
Skin	0.95± 0.10	2.70± 0.12	4.45± 0.27	3.84±0.02	1.38±0.09	1.21±0.04
Sciatic nerve	0.79(n=2)	1.39± 0.30	2.91± 0.33	2.95±0.03	N.D.	N.D.
Muscle	0.66± 0.09	1.16± 0.13	1.19± 0.17	0.95±0.01	0.60±0.11	0.74±0.08
Bone marrow	3.34± 0.92	5.09± 0.35	4.85± 0.29	3.69±0.02	3.73±0.50*	4.72±0.80*
Stomach	153.79± 26.69	69.19±22.36	34.88± 6.01	2.89±0.06	1.63±0.06	1.85±0.14
Duodenum	212.67± 34.09	40.13± 3.18	32.89± 4.45	14.98±0.28	4.36±0.81	1.84±0.38
Jejunum	558.96±110.64	181.55±11.38	117.35±10.49	22.86±0.35	8.42±2.17	2.67±0.58
Ileum (upper site)	3.89± 1.38	88.31± 6.91	50.56± 3.91	36.22±0.83	6.21±0.90	2.48±0.46
Ileum (lower site)	2.28± 0.30	9.84± 4.43	33.61± 5.24	24.41±0.34	8.67±1.07	1.74±0.08
Colon	1.54± 0.20	2.77± 0.04	53.30± 9.32	69.22±0.20	30.94±6.08	3.89±0.63
Lymphnode mesentery	5.10± 1.17	10.86± 0.39	9.97± 0.30	7.63±0.03	3.13±0.19	3.14±0.26

Each value represents the mean ± S.E. of 4 animals (*: 3 animals)

に高い値を示し、投与後2時間で42.4, 48時間で71.4となった。また、肺での対血漿中濃度比は、投与後2時間では26.2と高い値を示したが、48時間後では3.0まで低下した。中枢神経ではいずれの時間においても1.0以下であった。組織内濃度の結果は、先の全身オートラジオグラフィの結

果を支持するものであった。

次に、消化管内容物中の放射エネルギーの経時変化をTable VIに示す。消化管内容物中の放射エネルギーは、投与後0.5～12時間の間で投与量の63～74%と極めて高い値が得られ、腸肝循環が示唆された。しかし、投与後24時間では投与量の10.2%に、48時

Table VI Recovery of radioactivity in gastro-intestinal contents after oral administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats (dose; 10mg/kg).

Time (hr)	Recovery (% of dose)
0.5	73.3 $\pm$ 1.1
2	65.1 $\pm$ 3.8
6	73.7 $\pm$ 2.1
12	63.1 $\pm$ 3.8
24	10.2 $\pm$ 1.9
48	0.4 $\pm$ 0.1
72	0.1 (n=1)

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

Table VII Residual amounts of radioactivity in gastro-intestinal contents and plasma levels of radioactivity 1 hr after gastro-intestinal injection of ^{14}C -SD-3211 to male rats (dose; 2 mg/kg).

Tissue	Unabsorbed fraction (% of dose)			Radioactive concentration ($\mu\text{g/ml}$)
	Lumen	Tissue	Total	
Stomach	89.0 $\pm$ 1.2	2.1 $\pm$ 0.8	91.1 $\pm$ 1.4	<0.03
Duodenum	11.3 $\pm$ 2.9	16.1 $\pm$ 2.3	27.4 $\pm$ 1.1	2.39 $\pm$ 0.09
Jejunum	14.7 $\pm$ 3.7	16.7 $\pm$ 1.2	31.4 $\pm$ 3.3	0.15 $\pm$ 0.03
Ileum	37.2 $\pm$ 9.3	5.6 $\pm$ 1.0	42.8 $\pm$ 8.4	0.11 $\pm$ 0.01
Colon	67.3 $\pm$ 4.7	4.4 $\pm$ 1.1	71.7 $\pm$ 5.1	0.07 $\pm$ 0.01

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

間では0.4%に低下した。

また、投与後96時間における屍体中放射能残存率は投与量の0.41%であった。

6. 吸収部位

^{14}C -SD-3211を雄ラットの結紮した消化管内に2 mg/kgを投与した。投与後1時間における血漿中放射能濃度および消化管内容物からの回収率をTable VIIに示す。胃内投与の場合、投与量の89.0%が内容物（胃組織からの回収も含めると91.1%）から回収された。また、十二指腸、空腸、回腸および結腸内投与では、内容物および組織からの回収率は、それぞれ27.4, 31.5, 42.7および71.8%となった。これらのことから、 ^{14}C -SD-3211は十二指腸、空腸および回腸から主に吸収されるが、結腸からもわずかながら吸収されること

が認められた。

7. 代謝物

(1) 血漿および組織中代謝物

血漿および組織ホモジネートからはメタノールによって放射能は、いずれも90%以上が抽出された。血漿および組織中には未変化体およびSD-3211のN-脱メチル化体(M-1)に一致するスポットが認められた。これら以外にも、オートラジオグラム上で黒化が認められたものの、明確なスポットとしては検出されなかった。特に肝臓では、帯状の黒化として認められた。そこで、これらのシリカゲルをかきとって放射能を測定した。SD-3211およびM-1以外の部位については、「原点付近」および「その他」の画分として表示し、各試料中放射能濃度および存在率をTable VIIIに

Table VII Tissue and plasma levels of SD-3211 and its metabolites after oral administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats (dose; 10mg/kg).

Time (hr)	Radioactive concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g wet tissue) (Composition of radioactivity (% in sample))				
	Total	Origin	SD-3211	M-1	Others
Plasma					
0.5	0.11 $\pm$ 0.02	0.01 $\pm$ 0.00 (8.5 $\pm$ 1.8)	0.05 $\pm$ 0.01 (47.4 $\pm$ 3.1)	0.01 $\pm$ 0.00 (6.3 $\pm$ 0.3)	0.04 $\pm$ 0.00 (37.9 $\pm$ 2.1)
2	0.22 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00 (6.9 $\pm$ 0.8)	0.11 $\pm$ 0.01 (49.9 $\pm$ 2.3)	0.02 $\pm$ 0.00 (10.7 $\pm$ 0.8)	0.07 $\pm$ 0.01 (32.4 $\pm$ 1.5)
6	0.13 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00 (9.2 $\pm$ 0.6)	0.05 $\pm$ 0.00 (41.4 $\pm$ 2.5)	0.02 $\pm$ 0.00 (14.4 $\pm$ 1.2)	0.04 $\pm$ 0.00 (35.1 $\pm$ 3.8)
Liver					
0.5	5.16 $\pm$ 0.52	1.36 $\pm$ 0.06 (27.0 $\pm$ 2.2)	0.68 $\pm$ 0.07 (13.2 $\pm$ 0.3)	0.42 $\pm$ 0.07 (8.1 $\pm$ 0.7)	2.69 $\pm$ 0.35 (51.7 $\pm$ 5.6)
2	9.20 $\pm$ 0.31	2.10 $\pm$ 0.18 (22.8 $\pm$ 1.7)	1.46 $\pm$ 0.07 (15.9 $\pm$ 0.5)	0.93 $\pm$ 0.08 (10.1 $\pm$ 0.6)	4.70 $\pm$ 0.19 (51.2 $\pm$ 5.5)
6	6.53 $\pm$ 0.28	1.65 $\pm$ 0.08 (25.3 $\pm$ 0.5)	0.73 $\pm$ 0.03 (11.2 $\pm$ 0.4)	0.70 $\pm$ 0.15 (10.6 $\pm$ 2.2)	3.45 $\pm$ 0.21 (52.9 $\pm$ 5.9)
Kidney					
0.5	0.62 $\pm$ 0.06	0.08 $\pm$ 0.04 (12.0 $\pm$ 5.2)	0.33 $\pm$ 0.03 (54.0 $\pm$ 6.1)	0.04 $\pm$ 0.01 (6.3 $\pm$ 0.9)	0.17 $\pm$ 0.03 (27.8 $\pm$ 2.1)
2	1.78 $\pm$ 0.06	0.10 $\pm$ 0.02 (5.5 $\pm$ 1.2)	0.90 $\pm$ 0.05 (50.6 $\pm$ 3.1)	0.25 $\pm$ 0.02 (14.1 $\pm$ 0.7)	0.53 $\pm$ 0.04 (29.8 $\pm$ 2.0)
6	1.16 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.06 (13.7 $\pm$ 4.9)	0.43 $\pm$ 0.06 (36.8 $\pm$ 4.1)	0.21 $\pm$ 0.02 (17.9 $\pm$ 1.9)	0.36 $\pm$ 0.02 (31.6 $\pm$ 2.5)
Lung					
0.5	1.42 $\pm$ 0.13	0.04 $\pm$ 0.02 (2.9 $\pm$ 1.1)	0.82 $\pm$ 0.08 (57.9 $\pm$ 3.9)	0.09 $\pm$ 0.01 (6.4 $\pm$ 0.6)	0.47 $\pm$ 0.07 (32.8 $\pm$ 5.2)
2	5.66 $\pm$ 0.30	0.23 $\pm$ 0.13 (4.3 $\pm$ 2.4)	2.86 $\pm$ 0.21 (50.6 $\pm$ 3.0)	0.90 $\pm$ 0.09 (15.8 $\pm$ 0.8)	1.67 $\pm$ 0.15 (29.4 $\pm$ 4.7)
6	3.64 $\pm$ 0.35	0.09 $\pm$ 0.02 (2.4 $\pm$ 0.5)	1.60 $\pm$ 0.11 (44.7 $\pm$ 4.3)	0.88 $\pm$ 0.16 (23.7 $\pm$ 2.8)	1.07 $\pm$ 0.13 (29.2 $\pm$ 4.5)

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

示す。肝臓における未変化体の存在率は、投与後0.5～6時間の間で11～16%程度と低いものであった。しかし、その濃度は血漿や肺および腎臓よりも高く、投与後0.5～6時間の間では0.7～1.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。一方、血漿、肺および腎臓では、未変化体が37～58%と高い存在率を占め、類似したパターンを示した。また、代謝物であるM-1は、時間の経過と共に存在率が増加したものの、その濃度はいずれの組織においても低かった。なお、M-1は立体配座を保持しており、かつ、薬理活性もSD-3211の1/10以下であることを確認している⁵⁾。

(2) 胆汁中代謝物

^{14}C -SD-3211経口投与後24時間までに得られた胆汁の TLC オートラジオグラムおよび代謝物の量的割合を Fig. 7 に示す。胆汁中代謝物として4個のスポットが検出された。しかし、SD-3211に相当するスポットは認められず、放射能の大部分は原点に存在し、投与量の54.9%を占めていた。一方、胆汁試料を β -グルクロニダーゼで処理したところ、原点の放射能は6.4%まで低下すると共に、新たに2個のスポットが出現した。また、胆汁中代謝物を酢酸ナトリウム緩衝液(pH 5.0)でインキュベートしたところ、わずかではあるが脱抱合され β -グルクロニダーゼ処理時と同

Fig. 7 Thin-layer chromatograms of SD-3211 and its metabolites in bile collected during 24hr after oral administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats (dose; 10 mg/kg).

TLC plate : Silicagel 60 F₂₅₄

Solvent system : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{acetic acid}$ (10/2/1, v/v)

(A) : before hydrolysis with β -glucuronidase

(B) : after hydrolysis with β -glucuronidase

Fig. 8 Thin-layer chromatograms of SD-3211 and its metabolites in feces collected during 24hr after oral administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats (dose; 10 mg/kg).

TLC plate : Silicagel 60 F₂₅₄

Solvent system : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{acetic acid}$ (10/2/1, v/v)

代謝物が検出された。このため、抱合体の一部は比較的加水分解されやすい不安定な代謝物であると考えられた。なお、 β -グルクロニダーゼ処理した胆汁試料中の放射能は、ミニカラムにアプライしたうちの92%以上が回収された。

Fig. 9 Thin-layer chromatograms of SD-3211 and its metabolites in urine collected during 24hr after oral administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats (dose; 10 mg/kg).

TLC plate : Silicagel 60 F₂₅₄

Solvent system : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{acetic acid}$ (10/2/1, v/v)

(3) 糞中代謝物

^{14}C -SD-3211経口投与後24時間までに得られた糞の TLC オートラジオグラムおよび代謝物の量的割合を Fig. 8 に示す。なお、糞ホモジネート中の放射能は、酢酸/メタノールによって88%以上が抽出された。糞では少なくとも8個のスポットが認められた。

(4) 尿中代謝物

^{14}C -SD-3211経口投与後24時間までに得られた尿の TLC オートラジオグラムおよび代謝物の量的割合を Fig. 9 に示す。なお、尿中の放射能は Amberlite XAD-2カラムからメタノールによって78%以上が溶出された。尿では原点以外に3個のスポットと、さらに Rf 値で0.03~0.15の付近に帯状の黒化が認められた。代謝物は原点および原点付近に比較的多く存在した。

8. 尿、糞中排泄

雄ラットに ^{14}C -SD-3211を経口投与(投与量: 10mg/kg)あるいは静脈内投与(投与量: 1 mg/kg)した場合の尿および糞中の累積排泄率を Fig. 10に示す。経口投与時では、投与後24時間までに投与量の79.8%が糞中へ排泄された。さらに、投与後96時間までに93.8%が糞中へ、1.2%が尿中へ排泄された。また、図には示していないが、呼

Fig. 10 Cumulative urinary and fecal excretion of radioactivity after oral (dose ; 10mg/kg) or intravenous (dose ; 1mg/kg) administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 4 animals.

Fig. 11 Cumulative biliary excretion of radioactivity after oral (dose ; 10mg/kg) or intravenous (dose ; 1mg/kg) administration of ^{14}C -SD-3211 to male rats. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 4 animals.

気へは0.03% (2検体) が排泄され、経口投与時の投与後96時間までの総排泄率は95.0%であった。一方、静脈内投与時では、投与後96時間までに93.0%が糞中へ、5.6%が尿中へ排泄され、総排泄率は98.6%であった。SD-3211は経口、静脈内いずれの投与経路においても、主排泄経路は糞中であった。

9. 胆汁中排泄

胆管カニューレーションを施した雄ラットに ^{14}C -SD-3211を経口投与 (投与量 : 10mg/kg)

あるいは静脈内投与 (投与量 : 1 mg/kg) した場合の胆汁中排泄率を Fig. 11に示す。経口投与の場合、投与後12時間までに72.6%, 48時間までに87.3%が胆汁中に排泄された。また、このとき、尿および糞中へは、投与後48時間で、それぞれ1.2%および14.3%が排泄され、消化管内容物中には0.5%が残留していた。一方、静脈内投与時では、投与後1時間までに、投与量の40.3%が、48時間で88.6%が胆汁中に排泄された。

経口投与時の胆汁中排泄の速度は、静脈内投与時に比べ緩慢であった。しかし、投与後48時間までに、経口、静脈内いずれの投与経路においても、90%近い胆汁中排泄が認められた。

10. 腸肝循環

^{14}C -SD-3211を経口投与 (10mg/kg) したとき、投与後24時間までの胆汁を別のラットの十二指腸内に投与したところ、胆汁中には投与後48時間までに投与量の40.2%が排泄され、投与した胆汁中放射能の一部が十二指腸から吸収されて再び胆汁中に排泄されることが認められた。また、尿および糞中には投与後48時間までに投与量のそれぞれ2.5%および47.4%が排泄された。胆汁中には、未変化体は検出されておらず、代謝物が腸管循環を繰り返すものと考えられる。

考 察

雄ラットに ^{14}C -SD-3211を経口投与（投与量：10mg/kg）あるいは静脈内投与（投与量：1mg/kg）した場合の生体内動態について検討した。

^{14}C -SD-3211は経口投与後、十二指腸などの小腸上部より吸収されて血中に移行した。血漿中放射能および血漿中未変化体は、投与後1時間に最高濃度に達したのち消失した。次に、血球移行率についてみると、投与後時間が経過するにつれその移行率は上昇した。また、血漿たん白結合率は、投与後0.5時間で95.2%，6時間で93.9%と高い結合率を示したが、血漿中濃度は時間の経過に伴い減少した。

経口投与後の組織中放射能濃度についてみると、血漿中放射能の経時変化よりも若干遅れて認められ、投与後2または6時間に最高濃度となった。肝臓および肺は、いずれの時間においても他組織よりも高濃度に分布し、また、対血漿中濃度比も高かった。しかし、投与後96時間では、その濃度は低下しており、残留性はほとんどないものと考えられた。

経口投与時の胆汁中排泄実験から、SD-3211は少なくとも88.5%（尿中排泄率+胆汁中排泄率）が消化管から吸収されたことになる。しかし、静脈内投与時と経口投与時の血漿中放射能のAUC $_{0-\infty}$ から線形性を仮定して求めた吸収率は約34%であった。このことについて、胆汁中には未変化体が検出されなかったこと、さらに肝臓中では未変化体の存在率が低く、代謝物の存在率が高かったのに対し、血漿、肺および腎臓中では、未変化体の存在率が高かったことなどから判断すると、消化管から吸収されたSD-3211は、投与量の約54%は肝臓で代謝されたのち、全身に移行することなく、胆汁中に排泄されているものと考えられる。これらのことから、SD-3211は初回通過効果を大きく受ける薬物と推察される。また、投与後時間が経過して、消化管からの吸収量の低下した時点においては、吸収されてくるSD-3211の大部分が代謝されて、直接胆汁中に排泄されるため、全身に分布しない可能性が考えられる。このため、胆汁中排泄は持続する結果となり、血中濃度変化の結果に比べ、遅延したような結果として見られ

Fig. 12 Schematic representation of the proposed pathway of absorption, circulation and excretion of SD-3211 and its metabolites.

るものと考えられる。

これらのことから、ラットにおけるSD-3211の体内動態についてまとめると、Fig. 12に示すようになると考えられた。すなわち、消化管から吸収されたSD-3211は肝臓に達し、肝臓で速やかに代謝を受け、大部分は速やかに抱合体として胆汁中に排泄される。胆汁中に排泄された代謝物は、 β -グルクロニダーゼなどによって加水分解を受けたのち再吸収され、腸肝循環を繰り返しながら、最終的には糞中に代謝物として排泄されるものと考えられる。この胆汁中排泄のため、 ^{14}C -SD-3211投与時に糞中へ高い率で放射能が排泄されるものと考えられた。

要 約

雄ラットに ^{14}C 標識フマル酸セモチアジル（SD-3211）を経口あるいは静脈内に単回投与した場合の吸収、分布、代謝および排泄について検討した。

1. 経口投与後の血漿中の放射能は、投与後1時間に $C_{\max}$ 0.26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した後、半減期6.4時間で消失した。また、血漿中未変化体も同様に、投与後1時間に $C_{\max}$ 0.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となった後、半減期3.5時間で消失した。

2. 経口投与後ほとんどの組織において、放射能濃度は2～6時間で最高濃度に達した。その中でも肝臓、肺、腎臓およびハーパー腺が比較的高濃度であった。投与後96時間では、すべての組織

において、その最高値に比べ非常に低濃度となった。

3. 経口投与後96時間までに、糞中へ93.8%、尿中へ1.2%が排泄された。また、静脈内投与では、投与後96時間までに、糞中へ93.0%、尿中へ5.6%が排泄された。

4. 経口投与後48時間までに、胆汁中へ87.3%

が排泄された。同様に、静脈内投与では、投与後48時間までに胆汁中へ88.6%が排泄された。

5. 血漿、肺および腎臓では、投与後6時間まででは、未変化体が組織中放射能の37~58%を占めた。しかし、肝臓では未変化体の存在率は低かった。胆汁、糞および尿中では未変化体はほとんど検出されなかった。

文 献

- 1) Fujita, M., Ito, S., Ota, A., Kato, N., Yamamoto, K., Kawashima, Y., Yamauchi, H. and Iwao, J.: Synthesis and Ca^{2+} Antagonistic Activity of 2-[2-[(Aminoalkyl)oxy]-5-methoxyphenyl]-3,4-dihydro-4-methyl-3-oxo-2H-1,4-benzothiazins. *J. Med. Chem.*, **33**: 1898-1905 (1990).
- 2) Nishimura, K., Miyawaki, N., Yamauchi, H. and Iso, T.: Tissue Selectivity of the Novel Calcium Antagonist Sesamodil Fumarate in Isolated Smooth Muscles and Cardiac Muscles. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **40**: 244-248 (1990).
- 3) Miyawaki, N., Furuta, T., Shigei, T., Yamauchi, H. and Iso, T.: Electro-physiological Properties of SD-3211, a Novel Putative Ca^{2+} Antagonist, in Isolated Guinea Pig and Rabbit Hearts., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **16**: 769-775 (1990).
- 4) Takada, T., Miyawaki, N., Kageyama, M., Matsuno, K., Ishida, N., Yamauchi, H. and Iso, T.: Antihypertensive Effect of a Novel Calcium Antagonist, SD-3211, in Experimental Hypertensive rats., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **18**: 855-862 (1991).
- 5) 藤田昌宣, 伊藤 研, 須原 寛, 伊吹 肇, 河嶋洋一: 新規カルシウム拮抗薬(+)-(R)-3,4-Dihydro-2-[5-methoxy-2-[3-[N-methyl-N-[2-[(3,4-(methylenedioxy)phenoxy]ethyl [amino] propoxy] phenyl]-4-methyl-3-oxo-2H-1,4-benzothiazine (SD-3211), 薬学雑誌, **111**: 59-64 (1991).