新規トロンボキサンA₂受容体拮抗薬(S-1452)の体内動態(第2報):ラットにおける¹⁴C-S-1452単回および

反復経口投与後の組織中濃度

乗鞍 良, 田中日出男, 吉森 丈夫, 二口 眞也,

岡部 博, 中西真智子, 岩本 裕佳, 溝尻 顕爾

塩野義製薬研究所 神崎川分室 〒561 豊中市二葉町3-1-1

Key words: ¹⁴C-S-1452, Rat, Single p.o., Repeated p.o., Metabolic fate, Whole body autoradiography, Tissue distribution, First-pass effect

Studies on the Metabolic Fate of a New Thromboxane**A₂ Receptor Antagonist, S-1452 (II):****Distribution and Excretion after Single and
Repeated Oral Administration to Rats**

Ryo NORIKURA, Hideo TANAKA, Takeo YOSHIMORI, Shinya FUTAGUCHI,
Hiroshi OKABE, Machiko NAKANISHI, Yuka IWAMOTO and Kenji MIZOJIRI

Kanzakigawa Laboratory, Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.,
3-1-1, Futaba-cho, Toyonaka-shi, Osaka 561, Japan

Summary

The tissue distribution and excretion of S-1452 were studied in rats after a single and repeated oral administration of ¹⁴C-S-1452 at a dose of 5mg/kg or 5mg/kg/day for 10 days.

1. The level of radioactivity in the liver was markedly higher than those in other tissues after both single and repeated dosing.

2. Whole body autoradiography after a single or repeated administration demonstrated that the radioactivity in the hepatic vein was markedly weaker than that in the portal vein. This phenomenon suggests that the hepatic first-pass effect of (+)-S-145 in rats was the extensive one.

3. The daily excretions of radioactivity in urine and feces were constant during repeated administration. Within 168hr after the last dosing, 8.3% and 89.2% of the administered radioactivity were recovered from the urine and feces, respectively.

4. After both single and repeated administration, the radioactivity tended to disappear slowly from the whole blood, spleen and bone marrow.

5. After repeated administration of ¹⁴C-S-1452 for 10 days, no accumulation of radioactivity in the tissues was observed.

緒言

Calcium (5Z)-7-[(1R, 2S, 3S, 4S)-3-phenylsulfonylaminobicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-heptenoate hydrate (S-1452) は、塩野義製薬研究所で合成された新規 thromboxane A_2 (TXA₂) receptor 拮抗薬である。

本報では、S-1452のラットにおける体内動態を調べる目的で、¹⁴C-S-1452を単回および反復経口投与後の組織中放射能濃度、全身オートラジオグラフィーによる放射能分布ならびに反復投与における尿、糞中放射能排泄について検討した結果を報告する。

実験材料および方法

1. 標識化合物

実験には塩野義製薬研究所で合成された¹⁴C-S-1452 (Fig. 1)¹⁾を使用した。¹⁴C-S-1452の比放射能は757~1480kBq/mg, 放射化学的純度は97.5~98.0% (HPLC 法)¹⁾であった。

Fig. 1 Chemical structure of ¹⁴C-S-1452

2. 使用動物

単回投与実験では、購入時6週齢のJcl:SD系雄性ラット(日本クレア)を1週間の検疫飼育ののち1週間予備飼育し、8週齢(体重280~320g)で使用した。反復投与実験では、5週齢で購入したラットを1週間の検疫飼育ののち4日間予備飼育し、6週齢後半(体重230~260g)より投与を開始して、最終回投与日が単回投与と同様8週齢(体重270~320g)となるようにした。購入後のラットは水および固形飼料(CA-1, 日本クレア)を自由に摂取させ、温度23±2℃, 湿度55±10%, 照明時間12時間の条件下で飼育した。なお、単回投与における全身オートラジオグラ

フィー(全身ARG)実験では、ラットを24時間絶食(体重260~290g)して使用した。

3. 投与

3-1. 単回投与

¹⁴C-S-1452を0.5%メチルセルロース(和光純薬)水溶液に懸濁し、5mg/2ml/kgを経口投与して組織中放射能濃度を測定した。また、同様の条件で投与した絶食ラットを用いて全身オートラジオグラム(全身ARGM)を作成した。全身ARG実験では投与後4時間より給餌した。

3-2. 反復投与

3-1と同様に調製した¹⁴C-S-1452投与検液を、5mg/2ml/kgで1日1回、10日間反復経口投与し、最終回投与後の組織中放射能濃度および反復投与期間中ならびに最終回投与後の尿、糞中放射能排泄率を測定した。また、同様の条件で投与したラットを用いて全身ARGMを作成した。

4. 試料中放射能の測定

試料中の放射能は液体シンチレーションカウンタ(TRI-CARB 2000CA, Packard)で5分間計測し、計数効率率は外部標準線源チャンネル比法により補正した。

5. 組織中放射能濃度の測定

単回投与群は投与後15分, 1, 4, 8, 24, 72時間, 反復投与群は最終回投与後0時間(9回目投与後24時間), 15分, 1, 4, 8, 24, 72, 168時間に各時点3匹のラットをエーテル麻酔し、腹部下行大動脈からの採血により致死させた。ラットを解剖し、全血、血漿の他、顎下腺、頸部リンパ節、甲状腺、気管、胸腺、肺、心臓、脾臓、肝臓、脾臓、脂肪(腎周囲)、副腎、腎臓、前立腺、精巣、筋肉(大腿筋)、骨髄(大腿骨)、皮膚、褐色脂肪、脳、小脳、下垂体を摘出した。組織は全量あるいは一部を精秤し、自動試料燃焼装置(Sample Oxidizer 306-D, Packard)で燃焼したのち¹⁴CO₂捕集溶液中の放射能を測定した。全血は重量精秤後エタノール0.4ml, 過酸化水素(31%)0.2mlを加えて脱色し、蛋白溶解剤(Soluene-350, Packard)1mlを加えて一晩放置したのち、シンチレーションカクテル(Pico-fluor 40,

Packard) 10ml を加えて放射能を測定した。血漿は0.1ml を精秤し、蒸留水0.5ml, シンチレーションカクテル10ml を加えて放射能を測定した。

6. 反復投与における尿、糞中放射能排泄

4 匹のラットを個別代謝ケージ (シナノ製作所) で飼育し、 ^{14}C -S-1452 を反復経口投与した。投与期間中および最終回投与後168時間まで24時間毎に尿、糞を採取した。尿は0.1ml を精秤し、シンチレーションカクテル10ml を加えて放射能を測定した。糞は蒸留水を加えてポリトロン (PT-20, Kinematica) でホモゲナイズし、このホモゲネート0.1ml に過酸化水素0.2ml, Soluene-350 1 ml を加えて脱色溶解したのち、シンチレーションカクテル10ml を加えて放射能を測定

した。

7. 全身オートラジオグラフィー

単回投与群は投与後5, 30分, 1, 4, 24時間, 反復投与群は最終回投与後30分, 1, 4, 24, 72時間に各時点2匹のラットをエーテル麻酔し、呼吸停止後ドライアイス-ヘキサンに浸漬して凍結した。クライオミクロトーム (PMV-450MP) で厚さ40 μm の切片とし、凍結乾燥後保護膜 (ルミラー膜4 μm , 東レ) で被覆密封した。切片とX線フィルム (医療用 RX, 富士写真フィルム) を密着し、単回投与は7週間, 反復投与は14週間の露出を行ったのち自動現像機 (FPM-2000, 富士写真フィルム) で現像した。

Table I Tissue concentrations of radioactivity after a single oral administration of ^{14}C -S-1452 at a dose of 5mg/kg to rats

Tissue	Concentration [μg equiv. of (+)-S-145/g or ml]					
	15 min	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr
Plasma	0.34 $\pm$ 0.24	0.32 $\pm$ 0.07	0.10 $\pm$ 0.04	0.07 $\pm$ 0.03	0.01 $\pm$ 0.00	<0.01
Whole blood	0.26 $\pm$ 0.17	0.32 $\pm$ 0.05	0.26 $\pm$ 0.05	0.29 $\pm$ 0.03	0.21 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.01
Submaxillary gl.	0.13 $\pm$ 0.09	0.12 $\pm$ 0.03	0.06 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00
Lymph node	0.06 $\pm$ 0.04	0.07 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Thyroid	0.11 $\pm$ 0.06	0.10 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.04	0.05 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00
Trachea	0.10 $\pm$ 0.07	0.12 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.02	0.04 (n=2)	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Thymus	0.05 $\pm$ 0.04	0.06 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Lung	0.16 $\pm$ 0.11	0.16 $\pm$ 0.05	0.08 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00
Heart	0.16 $\pm$ 0.09	0.15 $\pm$ 0.03	0.06 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00
Spleen	0.08 $\pm$ 0.06	0.12 $\pm$ 0.04	0.12 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.00
Liver	8.26 $\pm$ 1.93	11.56 $\pm$ 1.12	4.18 $\pm$ 1.44	2.49 $\pm$ 0.66	0.46 $\pm$ 0.10	0.18 $\pm$ 0.01
Pancreas	0.17 $\pm$ 0.09	0.14 $\pm$ 0.07	0.05 $\pm$ 0.01	0.16 $\pm$ 0.07	0.03 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00
Fat	0.03 $\pm$ 0.03	0.05 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Adrenal	0.16 $\pm$ 0.13	0.08 $\pm$ 0.06	0.06 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00
Kidney	1.45 $\pm$ 0.88	1.64 $\pm$ 0.25	0.71 $\pm$ 0.27	0.53 $\pm$ 0.11	0.15 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01
Prostate	0.06 $\pm$ 0.05	0.06 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Testis	0.01 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Muscle	0.05 $\pm$ 0.03	0.05 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Bone marrow	0.08 $\pm$ 0.04	0.13 $\pm$ 0.03	0.14 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.01	0.12 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.00
Skin	0.05 $\pm$ 0.03	0.13 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Brown fat	0.09 $\pm$ 0.05	0.12 $\pm$ 0.04	0.04 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Cerebrum	0.02 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Cerebellum	0.03 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Hypophysis	0.10 $\pm$ 0.05	0.12 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01

Each value is represented as the mean $\pm$ S.D. of three rats.

Table II Tissue concentrations of radioactivity after a repeated oral administration of ^{14}C -S-1452 for 10 days at a dose of 5mg/kg/day to rats

Tissue	Concentration [μg equiv. of (+)-S-145/g or mI]							
	0 hr	15 min	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr
Plasma	0.02 $\pm$ 0.00	0.20 $\pm$ 0.13	0.28 $\pm$ 0.09	0.12 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.04	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	<0.01
Whole blood	0.54 $\pm$ 0.06	0.68 $\pm$ 0.13	0.78 $\pm$ 0.12	0.85 $\pm$ 0.01	0.77 $\pm$ 0.05	0.64 $\pm$ 0.12	0.27 $\pm$ 0.06	0.10 $\pm$ 0.01
Submaxillary gl.	0.09 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.04	0.17 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.00	0.15 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00
Lymph node	0.03 $\pm$ 0.00	0.07 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.00	0.06 $\pm$ 0.00	0.04 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Thyroid	0.07 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01
Trachea	0.04 $\pm$ 0.00	0.09 $\pm$ 0.03	0.12 $\pm$ 0.04	0.09 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Thymus	0.04 $\pm$ 0.00	0.08 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.00	0.07 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Lung	0.12 $\pm$ 0.02	0.22 $\pm$ 0.08	0.25 $\pm$ 0.04	0.23 $\pm$ 0.01	0.20 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.05	0.05 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00
Heart	0.09 $\pm$ 0.01	0.15 $\pm$ 0.04	0.19 $\pm$ 0.04	0.15 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00
Spleen	0.19 $\pm$ 0.05	0.24 $\pm$ 0.06	0.28 $\pm$ 0.07	0.34 $\pm$ 0.02	0.29 $\pm$ 0.03	0.20 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.03	0.03 $\pm$ 0.01
Liver	1.00 $\pm$ 0.11	7.74 $\pm$ 3.44	12.79 $\pm$ 5.39	6.78 $\pm$ 1.05	3.31 $\pm$ 1.01	1.12 $\pm$ 0.05	0.63 $\pm$ 0.07	0.22 $\pm$ 0.07
Pancreas	0.08 $\pm$ 0.02	0.20 $\pm$ 0.08	0.39 $\pm$ 0.30	0.21 $\pm$ 0.07	0.21 $\pm$ 0.05	0.16 $\pm$ 0.09	0.04 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Fat	0.03 $\pm$ 0.00	0.04 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.05	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Adrenal	0.07 $\pm$ 0.01	0.17 $\pm$ 0.07	0.18 $\pm$ 0.03	0.12 $\pm$ 0.01	0.12 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00
Kidney	0.38 $\pm$ 0.05	1.03 $\pm$ 0.45	1.67 $\pm$ 0.25	1.16 $\pm$ 0.14	1.01 $\pm$ 0.30	0.40 $\pm$ 0.03	0.23 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.01
Prostate	0.05 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.04	0.08 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Testis	0.03 $\pm$ 0.00	0.04 $\pm$ 0.00	0.06 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.00	0.05 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00	<0.01
Muscle	0.04 $\pm$ 0.00	0.06 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.00	0.05 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Bone marrow	0.27 $\pm$ 0.02	0.36 $\pm$ 0.07	0.35 $\pm$ 0.06	0.41 $\pm$ 0.00	0.42 $\pm$ 0.05	0.32 $\pm$ 0.10	0.17 $\pm$ 0.04	0.05 $\pm$ 0.01
Skin	0.03 $\pm$ 0.00	0.06 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.00	0.06 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Brown fat	0.06 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.03	0.14 $\pm$ 0.04	0.10 $\pm$ 0.00	0.09 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00
Cerebrum	0.06 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00
Cerebellum	0.06 $\pm$ 0.00	0.07 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.00	0.07 $\pm$ 0.00	0.06 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00
Hypophysis	0.10 $\pm$ 0.01	0.15 $\pm$ 0.02	0.16 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01

Each value is represented as the mean $\pm$ S.D. of three rats.

実験結果

1. 組織中放射能濃度

1-1. 単回投与

単回経口投与後の組織中放射能濃度〔(+)-S-145換算濃度〕を Table I に示した。

すべての組織が投与後15分あるいは1時間に最高濃度を示した。投与後1時間では肝臓が11.56 $\mu\text{g/g}$ でもっとも高濃度を示し血漿の約36倍、次いで腎臓が1.64 $\mu\text{g/g}$ で血漿の約5倍の濃度を示した。その他の組織はいずれも血漿より低濃度で、特に大脳および小脳は0.03 $\mu\text{g/g}$ で血漿の約1/10と低く、S-1452の血液-脳関門透過性は低いことが示された。投与後の時間経過とともに各組織中濃度は減少し、24時間後ではほとんどの組織が0.1 $\mu\text{g/g}$ 以下に低下した。全血、脾臓および骨髓中濃度の消失はやや遅く、投与後24時間で血漿の10~20倍の濃度を示した。

1-2. 反復投与

反復経口投与後の組織中放射能濃度〔(+)-S-145換算濃度〕を Table II に示した。

ほとんどの組織が投与後1時間に最高濃度を示

し、そのなかでは肝臓がもっとも高く12.79 $\mu\text{g/g}$ で血漿 (0.28 $\mu\text{g/ml}$) の約45倍、次いで腎臓が1.67 $\mu\text{g/g}$ で血漿の約6倍の濃度を示した。投与後1時間においては血漿、肝臓、腎臓、肺、心臓中濃度は単回投与とほぼ同濃度であったが、全血、脾臓、骨髓、脾臓、副腎、脂肪、脳中濃度は単回投与の2~3倍を示した。投与後24時間の各組織中濃度は単回投与より2~数倍高濃度を示し、反復投与による若干の濃度上昇がみられたが、大部分の組織が0.1 $\mu\text{g/g}$ 以下の低濃度であった。最終回投与後24時間の各組織中濃度は、9回目投与後24時間 (0時間) の濃度と大差ないことから、反復投与による組織中濃度は、10回投与でほぼ平衡に達していると考えられる。最終回投与後168時間においては、肝臓 (0.22 $\mu\text{g/g}$) 以外のすべての組織が0.1 $\mu\text{g/g}$ 以下に低下し、特異的な残留性を示す組織は認められなかった。

2. 反復投与における尿、糞中放射能排泄率

反復投与期間中の累積投与量に対する累積尿、糞中放射能排泄率を、次式により求め Fig. 2 に示した。

Fig. 2 Cumulative excretions of radioactivity in urine and feces to cumulative dose during and after a repeated administration of ^{14}C -S-1452 for 10 days at a dose of 5mg/kg/day to rats

Fig. 3 Whole body autoradiograms after a single oral administration of ^{14}C -S-1452 at a dose of 5mg/kg to rats

排泄率(%) =

$$\frac{n \text{ 回目投与後24時間までの放射能の累積排泄量}}{n \text{ 回目投与までの放射能の累積投与量}} \times 100$$

反復投与期間中の毎日の尿中排泄率は8%前後で一定しており、糞中排泄率についても3日目以降85~88%ではほぼ一定で、排泄の遅延および体内への蓄積傾向は認められなかった。最終回投与後168時間までの総排泄率は尿に8.3%、糞に89.2%、合計97.5%であった。

3. 全身オートラジオグラフィー

3-1. 単回投与

単回経口投与後の全身 ARGM を Fig. 3 に示した。

投与後5分で、肝臓はすでに非常に強い放射能分布を示し、S-1452の吸収が非常に速いことが示唆された。投与後30分に各組織の放射能分布は最高となり、放射能の強い順に肝臓、脾臓の点状分布(脾液)>>腎臓(皮質、乳頭部)>>肺、血液、心筋、腎臓(髄質)、筋膜、腸粘膜>顎下腺、舌下腺、耳下腺、リンパ節、副腎、甲状腺、皮膚、ハーダー氏腺、歯髄、松果体、脳下垂体などとなり、脳、骨格筋、胸腺、骨髓、脾臓、精巣などは非常に弱い分布であった。時間経過とともに放射能は減弱し、投与後4時間では肝臓、腎臓>肺、血液、脾臓、歯髄>皮膚、筋膜、顎下腺、骨髓に

放射能が認められた。投与後24時間では肝臓、腎臓(皮髄境界部)、胃粘膜、血液、肺に弱い放射能分布、脾臓、脳、骨髓に痕跡程度の分布が認められるのみであった。

投与後5分における胸腹部の拡大 ARGM を Fig. 4 に示した。

この ARGM で明らかなように、肝静脈血および心臓血の放射能は門脈血の放射能に比べて非常に弱かった。これは腸管から吸収されたのちのS-1452の肝臓への取り込みが大きいことを示しており、前報²⁾でも述べたようにS-1452の肝初回通過効果が大きいことが ARGM から確認された。

3-2. 反復投与

反復経口投与後の全身 ARGM を Fig. 5 に示した。

最終回投与後の組織中放射能分布は30分に最高となり、このときの放射能は強い順に肝臓>腎臓>血液>肺、骨髓>脾臓(赤脾質)、皮膚、耳下腺、顎下腺、心筋、甲状腺、歯髄>脳下垂体、松果体、骨格筋、脳、リンパ節、脾臓、副腎、精巣、胸腺などとなり、骨髓と脾臓が単回投与より強い放射能分布を示す他は単回投与時と同様の分布像であった。また、肝静脈血の放射能は門脈血よりも弱く、反復投与後も単回投与と同様に肝初回通過効果が示された。投与後1時間では全体的に放射能はやや減弱したが、その順位は30分と同

Fig. 4 Autoradiogram of thoracic and abdominal regions at 5 min after a single oral administration of ^{14}C -S-1452 at a dose of 5mg/kg to rats

Fig. 5 Whole body autoradiograms after a repeated oral administration of ^{14}C -S-1452 for 10 days at a dose of 5mg/kg/day to rats

様であった。投与後4時間では放射能はさらに減弱し、肝臓>腎臓(皮質)>血液>肺、骨髄、鼻甲介>脾臓、心筋、顎下腺、皮膚の他は痕跡程度の分布を示すのみであった。24時間後では肝臓の他に結腸粘膜が明瞭な放射能分布を示し、次いで腎臓(皮質)>血液、鼻甲介、骨髄>脾臓、肺となり、他は痕跡程度の分布であった。72時間後では結腸粘膜が比較的強い放射能分布を示し、次いで肝臓>腎臓(皮質)、血液>肺、脾臓、骨髄、鼻甲介、胃粘膜となった。

反復投与後の組織分布像は単回投与と同様であったが、骨髄および脾臓の放射能の減弱速度は単回投与よりもやや遅かった。

考 察

^{14}C -S-1452, 5mg/kg をラットに単回経口投与および1日1回, 10日間反復経口投与し、組織中放射能濃度, 全身 ARG ならびに反復投与における尿, 糞中放射能排泄を検討した。

単回投与後の組織中濃度は肝臓がもっとも高く, これは S-1452 が投与量の約90%が胆汁中に排泄される胆汁排泄型の薬物であること²⁾ および初回通過効果による肝臓への取り込みが大きいと推察される。ピーク時における組織中濃度は肝臓, 腎臓以外は血漿よりも低く, S-1452 の組織移行性は低いことが示唆され, 投与後24時間においてはほとんどの組織が $0.1\mu\text{g/g}$ 以下に低下した。全血, 脾臓, 骨髄中濃度の消失はやや遅く, 前報²⁾ で述べたように, S-1452 由来物質の血球移

行が示唆されたが, 72時間後にはいずれも $0.1\mu\text{g/g}$ 以下に低下した。

反復投与後の組織中濃度は, 単回投与と同様に肝臓がもっとも高濃度を示したが, 肝臓, 腎臓, 血漿のピーク濃度は単回投与とほぼ同じであった。最終回投与後24時間の組織中濃度は単回投与よりも2~数倍高く, 反復投与による若干の濃度上昇がみられた。全血, 脾臓, 骨髄中濃度の消失は単回投与と同様に他の組織に比べてやや遅かったが, 168時間後にはこれらも含めて肝臓以外のすべての組織中濃度は $0.1\mu\text{g/g}$ 以下に低下し, 特異的な残留性を示す組織は認められなかった。反復投与期間中24時間毎の尿, 糞中排泄率は, 尿に8%前後, 糞に85~88%で一定しており, 体内への蓄積傾向は観察されなかった。

単回投与後5分の ARGM 所見において, 肝静脈血の放射能は門脈血に比べて明らかに弱く, S-1452 の肝臓への取り込み, すなわち, 肝初回通過効果が大いことが ARGM から確認された。反復投与後の全身 ARGM では, 放射能の組織分布像は単回投与と同じであったが, 組織中濃度の測定でみられたのと同様に, 脾臓および骨髄の放射能の減弱速度はやや遅かった。

謝 辞

標識化合物を合成していただきました当研究所の牧角徳夫博士, 濱田芳徳博士, 長崎 亨, 勝山 禎彦両氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Nagasaki, T., Watanabe, F., Katsuyama, Y., Hamada, Y., Ohtani, M. and Narisada, M.: Synthesis of [^{14}C]- and [^3H]-labelled (+)-[1R-[1 α , 2 α (Z), 3 β , 4 α]]-7-[3-[(phenylsulfonyl) amino] bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-heptenoic acid, ((+)-S-145) and its calcium salt (S-1452). *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **31**: 23-38 (1992).
- 2) 乗鞍 良, 吉森丈夫, 村上 剛, 中西真智子, 溝尻顕爾: 新規トロンボキサン A_2 受容体拮抗薬 (S-1452) の体内動態 (第1報) ラットにおける ^{14}C -S-1452単回投与後の吸収, 分布, 代謝および排泄. *薬物動態*, **8**: 83-96 (1993).