新 β -遮断薬 Carteolol hydrochloride (OPC-1085) の 生体内動態 (第3報)

全身オートラジオグラフィーによるマウス生体内分布

郡 英明, 森田 誠治, 中川 量之, 西野 広

大塚製薬徳島工場第3研究所*

(昭和51年1月28日〔特〕)

要約: 新 β -遮断薬 ^3H -carteolol はマウス静脈内または経口投与した場合比較的早期に眼および脳を除きほぼ全臓器に分布し, 特に腎臓, 肝臓, 胆嚢および小腸内容中に高い放射活性がみられた. その後速やかに各組織より消失し, 投与された ^3H -carteolol は主に尿と胆汁を介して排泄されていることが認められた. 投与された ^3H -carteolol の排泄される過程で肝臓, 胆嚢および小腸内容物中に比較的高い放射活性の残存が確認された. Propranolol は脳に移行し, 血液脳関門を容易に通過するのに対して carteolol は脳への移行は極く僅かであった. 副腎髄質に放射活性の局在することが認められた. 静脈内に投与した場合でも胃内容中に放射活性が移行していることが認められた. 胎仔への移行は母体の主要臓器に比し少量ながらも認められたが, 速やかに消失した. Carteolol とその代謝産物が血液脳関門および胎盤を通過する量は僅かであった.

緒 言

Carteolol hydrochloride [5-(3-*tert*-butylamino-2-hydroxy) propoxy-3, 4-dihydrocarbostyryl hydrochloride, OPC-1085] (carteolol) は1974年 Nakagawa ら¹⁾によって合成された新しい β -遮断薬である. Carteolol の β -遮断効果については Yabuuchi ら²⁾が propranolol より 20~30 倍強いと報告している. また Morita ら³⁾は catecholamines の糖質および脂質の代謝亢進作用との拮抗作用を明らかにし, さらに Saitoh ら⁴⁾は catecholamines の cyclic AMP レベル上昇作用に強い拮抗作用の示すことを報告している.

今回, 著者らは ^3H -carteolol のマウスにおける生体内分布について全身オートラジオグラフィーを用いて検討し, 興味ある知見を得たのでその成績を報告する.

実験材料および方法

1. ^3H -標識化合物: Carteolol の化学構造ならびに ^3H -標識位置を Fig. 1 に示した (第一化学薬品K.K.製). 比放射能は 400 mCi/mmol であり, 薄層クロマトグラフィーおよびペーパークロマトグラフィーによる放射化学的純度は98%であった.

2. 実験動物および投与方法: 実験には一夜絶食した体重 20 g 前後の dd 系雄性マウスと体重 45 g 前後の妊娠 18日目の dd 系雌性マウスを使用した. ^3H -carteolol は尾静脈内注射あるいは経口的に投与した. 投与量は静脈内注射の場合, 雄性マウスには個体当たり 165 μg , 200 μCi とし, 妊娠マウスには個体当たり 413 μg , 500 μCi とした. 経口投与の場合, 雄性マウスには個体当たり 413 μg , 500 μCi とし, 妊娠マウスには個体当たり 825 μg , 1 mCi とした.

3. 全身オートラジオグラフィー: Ullberg の方法⁵⁾に準じて行った. ^3H -carteolol の静脈内注射の場合は, 注射直, 0.5, 1, 3 および24時間後, 経口投与の場合は, 0.5, 1, 3, 6 および24時間後にそれぞれマウスをエーテ

* 771-01 徳島市川内町加賀須野463-10

5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy)propoxy-
3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride

Fig. 1. Chemical structure of ^3H -carteolol (OPC-1085).

ル麻酔下にて -70°C のアセトン-ドライアイスで凍結致死させ、 -20°C にて Leitz 社製 1300 型マイクロームにより厚さ 40μ の切片を作成した。切片は凍結状態のまま乾燥し、小西写真工業 K.K. 製のマクロオートラジオグラフ用 ^3H -タイプフィルムと 3 カ月間密着させた後、常法により現像した。写真はフィルムからの直接焼付のため、白い部分が放射活性を示している。

実 験 結 果

I. 正常雄性マウスにおける体内分布

a. 静脈内注射時の体内分布

^3H -carteolol の静脈内注射後の体内分布を Fig. 2~4 に示した。放射活性は投与直後すでに全身に分布し、特に腎臓、心臓、肺臓、副腎および腸において著しく、胃壁にもわずかながら認められたが脳、眼、胃内容中には認められなかった (Fig. 2)。投与 0.5 および 1 時間後には胃内容物、膀胱内容、小腸内容中に高い放射活性が見られ、尿、胆汁中への排泄も進み各組織内での放射活性は低下した。投与 1 時間以降には胃内容中にも放射活性が認められた (Fig. 3)。3 時間後にはさらに排泄が進み、胆嚢および小腸内容に高い放射活性を認めた (Fig. 4)。投与 24 時間後には放射活性は認められなかった。

b. 経口投与時の体内分布

^3H -carteolol 経口投与のマウスにおける体内分布を Fig. 5~7 に示した。投与 30 分後の放射活性は胃内容中、小腸内容中および肝臓において特に高く、ついで腎臓、肺および唾液腺にも認められた (Fig. 5)。投与 1 時間後ではすでに各組織において放射活性の低下が認められたが、胃および小腸内容中では依然高く、肝臓、腎臓、肺の順で低くなっていた (Fig. 6)。投与 3 時間後の放射活性は 1 時間後に比べて多少低下しているものの ^3H -carteolol の分布像に差はなかった。投与 6 時間後にはさらに排泄が進み、膀胱内容中、胆嚢中および小腸内容中に強く、次いで肝臓に弱い放射活性が認められた (Fig. 7)。投与 24 時間後には小腸内容中に比較的高い放射活性が認められ、肝臓にもわずかに放射活性が残存していた。また副腎では髄質に放射活性の局在が観察された (Fig. 8)。

眼および脳の放射活性は静脈内注射時と同様いずれの時期をとってみても他の組織のそれに比べ極めて低いものであった。

II. 妊娠マウスにおける体内分布

a. 静脈内注射時の体内分布

注射直後における母体内分布は雄性マウスの場合とほとんど同様であった。妊娠子宮内では、胎盤に放射活性が認められたが、羊水および胎仔には認められなかった (Fig. 9)。投与 30 分後および 1 時間後にはわずかながら胎仔への移行が認められたが、母体各組織内の放射活性の低下とともに胎仔の放射活性も減少した。投与 3 時間後には Fig. 10 に示すように母体においては小腸内容中に高い放射活性を認めたがそれ以外の臓器ではいずれも低い活性しか認められず、胎仔についてもこれら母体臓器と同程度の低い放射活性が認められた。

Fig. 2. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity (light areas) in a male mouse 5 min after i.v. injection of ^3H -carteolol, 200 μCi (165 μg)/body.

Fig. 3. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity (light areas) in a male mouse 1 hr after i.v. injection of ^3H -carteolol, 200 μCi (165 μg)/body.

Fig. 4. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity (light areas) in a male mouse 3 hr after i.v. injection of ^3H -carteolol, 200 μCi (165 μg)/body.

Fig. 5. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity (light areas) in a male mouse 0.5 hr after p.o. administration of ^3H -carteolol, 500 μCi (413 μg)/body.

Fig. 6. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity (light areas) in a male mouse 1 hr after p.o. administration of ^3H -carteolol, 500 μCi (413 μg)/body.

Fig. 7. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity (light areas) in a male mouse 6 hr after p.o. administration of ^3H -carteolol, 500 μCi (413 μg)/body.

Fig. 8. Two autoradiograms showing the distribution of radioactivity (light areas) in the adrenal medulla of a mouse 0.5 hr after i.v. injection, 200 μ Ci (165 μ g)/body (left) and 6 hr after p.o. administration (right) of 3 H-carteolol, 500 μ Ci (413 μ g)/body.

Fig. 9. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity (light areas) in a pregnant mouse (18 days) right after i.v. injection of 3 H-carteolol, 500 μ Ci (413 μ g)/body.

Fig. 10. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity (light areas) in a pregnant mouse (18 days) 3 hr after i.v. injection of ^3H -carateolol, 500 μCi (413 μg)/body.

Fig. 11. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity (light areas) in a pregnant mouse (18 days) 1 hr after p.o. administration of ^3H -carateolol, 1 mCi (825 μg)/body.

Fig. 12. Autoradiogram and an enlargement of the fetal area of the autoradiogram of a mouse at 18 days of gestation frozen 1 hr after p.o. administration of ^3H -carteolol, 1 mCi (825 μg)/body.

Fig. 13. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity (light areas) in a pregnant mouse (18 days) 24 hr after p.o. administration of ^3H -carteolol, 1 mCi (825 μg)/body.

投与24時間後には放射活性を全く認めなかった。

総じて, ^3H -carteolol 静脈内投与による妊娠マウスの体内分布は, 雄性マウスのそれと大差はなかった。

b. 経口投与時の体内分布

^3H -carteolol 経口投与の妊娠マウス体内分布を Fig. 11~13 に示した。投与30分後には前述の雄性マウスと同様の放射活性分布像を示し, 胎盤, 胎仔へはわずかながら放射活性が見られた。投与1時間後になると母体では放射活性が低下する像が観察されたが, 胎仔での放射活性は30分後のそれよりやや高くなっていた (Fig. 11)。しかしながら胎仔における放射活性は総じて極めて低かった (Fig. 12)。投与3および6時間後になると母体の各組織の放射活性は, さらに低下したが, 胎仔の放射活性は母体よりも速やかに低下し, 投与24時間後には母体の小腸内容中に認められるのみであり, その他の臓器および胎仔, 胎盤にはほとんど認められなかった (Fig. 13)。

総じて ^3H -carteolol 経口投与による妊娠マウスの体内分布は, 雄性マウスのそれと差はなかった。

考 察

正常雄性マウスに ^3H -carteolol を静脈内または経口投与した時の体内分布を全身オートラジオグラフィーを用いて検討した結果, その放射活性は投与後比較的早期に, 眼および脳を除いたほぼ全ての臓器に分布するが, 投与後おそくとも24時間以内には各組織から消失することが明らかになった。一般に β -遮断薬は肺臓に高い親和性を示すことが Hayes⁶⁾, Mayer⁷⁾, 本間ら⁸⁾により報告されているが, carteolol の場合はむしろ腎臓, 肝臓に最も高い放射活性が認められた。このことは先のラットを用いての著者らの実験結果^{9,10)}とも一致し, carteolol はマウスにおいても主に肝臓で代謝され, 速やかに尿, 胆汁中に排泄されることを示唆している。また腎臓, 肝臓以外の臓器中への分布についてもマウスとラットの間に差は認められなかった。著者らはラットに ^3H -carteolol を投与し, 各組織中における放射活性の抽出分離定量を行い, 脳の放射活性が極めて低いことをすでに報告しているが, 今回, マウスに carteolol を投与した際にも脳への移行は極く微量であることを確認した。Masuoka ら¹¹⁾は ^{14}C -propranolol をマウスおよびラットに投与した場合, 脳にも高い放射活性が認められることから本薬剤が血液脳関門を容易に通過するであろうと述べている。また ^3H -D-32⁸⁾ および ^3H -metoprolol¹²⁾ についても同様の報告がある。しかしながら Scales ら¹³⁾は ^{14}C -practolol をイヌに投与した場合, 脳が最も低い放射活性を示した点, またマウスにおいても脳は非常に低い放射活性しか示さなかったことを報告している。以上のことから carteolol は propranolol と違って血液脳関門は容易には通過し得ず, したがって脳内への移行は少ないものと思われる。

また ^3H -carteolol を静脈内注射した直後, すでに胃壁に放射活性が認められ, 投与1時間後には胃内容中に放射活性が認められた。使用した carteolol は塩酸塩であるが $\text{pK}_a=9.7$ の弱塩基性物質であり, 血漿の pH を 7.4 とすると血漿中にはイオン型の約 1/100 の分子型の carteolol が存在することになり, この微量の分子型が胃内容中へ移行する可能性も考えられる。しかしながら胃液の pH を 1.0 と仮定すると分子型はさらに減少しイオン型の約 1/1000 万となるので胃から血漿中への移行の可能性は極めて低いものと考えなければならない。Shore ら¹⁴⁾はイヌで胃への薬物分泌の例を報告している。すなわち, 彼らは弱塩基性物質は静脈内へ持続注入した際, 血漿中とはほぼ等しい濃度で胃の中に分泌されることを観察している。したがって carteolol が静脈内注射後胃内容中に出現した事実もこれと同じ機序によるものと考えられる。

^3H -carteolol はマウスの副腎では髄質に選択的に分布していることが観察された。しかし, metoprolol¹²⁾ はラットにおいて副腎皮質, 髄質ともに同程度に分布するといわれており, また D-32⁸⁾, propranolol¹¹⁾ および oxprenolol¹⁵⁾ は副腎に比較的高濃度に分布することが認められている。このように同じ β -遮断薬であってもおのおの副腎での分布像には違いがあるようである。

^3H -carteolol 投与3時間以後では他臓器では放射活性が消失しつつあるにもかかわらず小腸内容中, 胆嚢および肝臓に比較的高い放射活性が残存することから, carteolol は腸肝内を循環する可能性が考えられる。

妊娠マウスにおける ^3H -carteolol の生体内分布と正常雄性マウスとの分布の間に差は認められなかった。また, ^3H -carteolol は胎盤に分布しており, これに遅れて胎仔にもわずかながら移行している。一般に薬物の胎盤通過性は妊娠の経過とともに次第に変化するといわれているが, 血液脳関門についても胎仔期から新生児に

かけては未完成であり、成長するにつれ完成されるといわれ¹⁶⁾マウスでは生後14日間を要するといわれている。しかしながら、著者らの実験では妊娠18日目に投与した ³H-carteolol の胎仔における放射活性の分布像をみると脳では極めて低い活性しか確認されなかった。このことからマウスでは遅くとも妊娠18日目の胎仔においてはすでにある薬物については血液脳関門が形成されていると解さなければならず、このために carteolol は胎仔脳へも移行が極めて少ないものと考えられた。

また、豊島¹⁷⁾、田中¹⁸⁾によれば carteolol をマウスに投与した場合、胎仔および生後発育に影響は認められず、催奇性もないと報告している。

本研究に御協力いただいた近藤幸憲氏、樋口恵子氏に厚く感謝いたします。

本論文の要旨は日本薬学会第94年会(1974年)において発表した。

文 献

- 1) NAKAGAWA, K., MURAKAMI, N., YOSHIZAKI, S., TOMINAGA, M., MORI, H., YABUCHI, Y. and SHINTANI, S. : *J. med. Chem.* **17**, 529 (1974)
- 2) YABUCHI, Y. and KINOSHITA, D. : *Japan. J. Pharmacol.* **24**, 853 (1974)
- 3) MORITA, S., IRIE, Y., SAITOH, Y. and KOHRI, H. : *Biochem. Pharmacol.* (印刷中)
- 4) SAITOH, Y., MORITA, S., IRIE, Y. and KOHRI, H. : *Biochem. Pharmacol.* (印刷中)
- 5) ULLBERG, S. : *Acta radiol. Suppl.* **118** (1954)
- 6) HAYES, S. and COOPER, R. G. : *J. Pharmacol. exp. Ther.* **179**, 302 (1971)
- 7) MAYER, S. E. : *J. Pharmacol. exp. Ther.* **135**, 204 (1961)
- 8) 本間誠次郎, 神戸川明 : 薬学雑誌 **95**, 690 (1975)
- 9) 郡 英明, 森田誠治, 森 英雄, 村上七美, 近藤幸憲, 樋口恵子, 中川量之, 西野広 : 応用薬理 (印刷中)
- 10) 郡 英明, 森田誠治, 森 英雄, 村上七美, 近藤幸憲, 樋口恵子, 中川量之, 西野 広 : 応用薬理 (印刷中)
- 11) MASUOKA, S. and HANSSON, E. : *Acta pharmacol. tox.* **25**, 447 (1967)
- 12) BODIN, N.-O., BORG, K. O., JOHANSSON, R., RAMSAY, C.-H. and SKANBERG, I. : *Acta pharmacol. tox.* **36**, Suppl. V, 116 (1975)
- 13) SCALES, B. and COSGROVE, M. B. : *J. Pharmacol. exp. Ther.* **175**, 338 (1970)
- 14) SHORE, P. A., BRODIE, B. B. and HOGBEN, C. A. M. : *J. Pharmacol. exp. Ther.* **119**, 361 (1975)
- 15) 横島徹熹, 南保俊雄, 高市松夫, 大藪新太郎, 江角凱夫 : 医薬品研究 **5**, 185 (1974)
- 16) WADDELL, W. J. : *Fedn Proc.* **31**, 52 (1972)
- 17) 豊島孝夫, 玉川 実, 沼本豊子, 田中暢幸, 西野 広 : 応用薬理 **11**, 197 (1976)
- 18) 田中暢幸, 新開史子, 西野 広 : 応用薬理 **11**, 211 (1976)

Abstract—Hideaki KOHRI, Seiji MORITA, Kazuyuki NAKAGAWA and Hiroshi NISHINO (Laboratories of Biological Research, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima 771-01, Japan). Metabolic fate of carteolol hydrochloride (OPC-1085), a new β -adrenergic blocking agent. III. Autoradiographic distribution studies in mice. *Folia pharmacol. japon.* **72**, 341~350 (1976).

Distribution of a new β -adrenergic blocking agent, ³H-carteolol in mice was studied by whole body autoradiography. The distribution of radioactivity was observed in all organs except the eyes and brain, with particularly high specific activities in the kidneys, liver, gall bladder and content in the intestines within a short time after either oral or intravenous administration. The radioactivity was then promptly eliminated from all tissues and organs, and excreted almost entirely in the urine and bile. Propranolol is known to be distributed at a high concentration in the brain, whereas the concentration of (³H-) carteolol detectable in the brain was slight. In the adrenal gland, the radioactivity was localized in the medulla. Radioactivity was detected also in the stomach contents after the intravenous administration. The distribution of radioactivity in the fetus through the placenta was less than that in the major organs of the mother mouse, and the elimination of the activity was more rapid in the fetus than in mother. These findings indicate that carteolol and its metabolites do to some extent pass through the blood-brain barrier and placenta.