資 料

全身 Autoradiography に関する国内外における研究の進歩†

高橋忠男

田辺製薬(株)生物研究所

335 埼玉県戸田市川岸2-2-50

Key Words : whole body autoradiography, distribution, drugs, endogenous substances, toxic substances, radioactive elements

緒 言

全身 autoradiography (以下, 全身 ARG) は1954年 Ullberg¹⁾ によって開発されて以来, 今日まで多くの標識化合物の分布研究に利用され, 薬物においては薬効・毒性の評価に, また, 毒物, 核分裂生成物を含む公害物質などの生体有害物質においては毒性機序解明の一研究手段として貢献してきた。

佐藤は1960年, Ullberg の全身 ARG を本邦において始めて薬学研究誌²⁾ に紹介し, その後全身 ARG による薬物の分布研究を進める傍ら, 1972年までに国内外において発表された全身 ARG に関する研究論文 400 編余を総説³⁾⁻⁵⁾ にまとめ, 松岡^{6), 7)} とともに本邦における全身 ARG 研究の指導的役割を果たしてきた。国内における全身 ARG の研究報告が1975年頃より急増していることは, 新薬の申請に本法が必須項目となった時期を反映しており, 興味深いことである。その後著者は国内外誌に発表された全身 ARG に関する論文を集録し, 佐藤の総説に引用されてきた文献と合わせ纏めたところ, 放射性核種は 50 種, 標識化合物は約 900 種に達した。本報はこれらの文献を基に医薬品は薬効別に分類し, 生体有害物質は除草剤, 殺虫剤, 発癌剤, 細胞毒および有毒物質に分け, その他に生体成分, 無機化合物も加え, これらの中でとくに興味ある分布所見を示す化合物について紹介する。

1. 薬効別分類

1・1 神経系に作用する薬物

中枢神経に作用する薬物の全身 ARG においては奏効器官が脳であることから, 代謝が進まない段階の未変化体の分布をみるため静注後短時間の分布が検討されている。たとえば抗精神病薬は¹⁴C-amitriptyline²²⁾, ³⁵S-chlorpromazine⁵²⁾, 抗不安薬は¹⁴C-chlordiazepoxide⁴⁸⁾, ¹⁴C-diazepam⁷⁴⁾, 睡眠-鎮静剤では¹⁴C-alpha-dolone¹⁸⁾, ³⁵S-thiopental¹⁸⁷⁾, など多くの薬物において, 投与後1分前後の autoradiogram (ARGM) によって脳が最も高い濃度を示すことが認められている。³H-amphetamine 誘導体²³⁾, ¹⁴C-psilocin¹⁷¹⁾, ³H-tetrahydrocannabinol¹⁸⁴⁾ などの精神異常発現剤においては脳皮質とともに海馬, 扁桃核, 皮殻などの中脳への移行もみられる。

Eckert ら¹⁸⁸⁾ は抗精神病薬の¹⁴C-thioridazine をラットに静注し脳内分布を詳細に調べたところ, 投与後初期にみられる分布パターンの特長は脳皮質, 新皮質, 小脳に高く, 投与後60分以降は海馬への特異的な貯留が認められ, ¹⁴C-amitriptyline, ¹⁴C-imipramine, ³⁵S-chlorpromazine においても同様の分布パターンを示した。一方, 経口投与でも脳へ移行するものは, ¹⁴C-haloxazolam¹¹³⁾, ¹⁴C-thalidomide¹⁸²⁾, ¹⁴C-LU-2443¹²⁶⁾, ³H-orphenadrine¹⁵⁵⁾ 等があり, これらは肝臓での初回通過効果が小さいことを示している。

有色動物は, 眼, 内耳, 皮膚, 脳幹の黒色線条体等の組織にメラニン色素が多いため, これら組織への分布研究を目的として使用されている。たとえば³⁵S-chlorpromazine⁵²⁾ は有色マウス, サルおよびネコ, ¹⁴C-carbamazepine⁴⁴⁾ ではサル, ¹⁴C-amphetamine²⁴⁾, ³H-bubivacaine³⁷⁾, ³H-cocaine⁶⁰⁾ では有色マウスが用

† Progress of Research on the Whole Body Autoradiography in Japan and Outside. Tadao TAKAHASHI: Biological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co, Ltd., 2-2-50, Kawagishi, Toda-shi, Saitama-Pref. 335, Japan.

いられ、これらの薬物では大脳、脳幹あるいは眼のブドウ膜に分布することが知られている。また、haloperidol, chlorpromazine および他のフェノチアジン系誘導体を長期間投与すると錐体外路障害が誘起され、とくに不可逆的な晩発性運動障害は脳幹の黒色線条体（メラニン含有細胞の背側緻密層）へこれらの薬剤が取り込まれて、機能障害を惹起させるためと考えられている。

Lyden ら¹⁰⁹⁾ は ^3H -haloperidol を有色マウスに静注し投与後90日までの分布を調べたところ、心臓の弁には投与後4日で高い取込みが、眼のブドウ膜には90日経過後においても RI 分布がみられた。また、*in vitro* で牛の眼のメラニンに対する結合の強さを測定したところ、chlorpromazine や chloroquine のそれと同程度に強いものであった。haloperidol decanoate は薬効の持続性を期待して開発されたものであり、松永ら¹¹⁰⁾はこの ^3H 標識体を白色マウスに筋注したところ、脳内濃度は投与後40日で血中濃度の2倍高く、全身 ARG ではこの時点でリンパ節に高い RI 活性を認めたことより、持続性を示す原因は本薬剤の吸収が経リンパ的に行われ、この過程が体内動態の律速段階であると述べている。

その他、興味ある分布所見を示すものをつぎに挙げてみた。パーキンソン病治療薬の ^{14}C -depropylpentanoate⁷²⁾ は脾臓に、 ^{14}C -2-propylpentanoate¹⁶⁹⁾ は妊娠リスザルの ARG で母獣、胎仔ともに肺、肝臓、軟骨に、抗てんかん薬の ^{14}C -diphenyl hydantoin⁵¹⁾ は妊娠マウスにおいて母獣の肝臓、腎臓、脳、副腎ならびに胎仔の副腎に高い分布を示し、また、筋弛緩剤の ^{14}C -pancuronium Br¹⁵⁸⁾、 ^{14}C -cyprodenate⁶⁴⁾、 ^{14}C -decamethonium⁶⁹⁾ ならびに自律神経節遮断剤の ^3H -hexamethonium¹¹⁵⁾ 等は軟骨に高い親和性を示すことが観察されている。

flunarizine は脳血管障害改善薬 (Ca-ブロッカー、血管拡張作用) として用いられているが、副作用としてパーキンソニズムの誘発が報告されている。 ^3H -標識体をラットに経口投与したときの分布では、投与後192時間で脂肪組織、脾臓および乳腺に高い取込みがみられ、とくに雌ラット脂肪組織への著しい残留が認められている⁹⁵⁾。一般に薬物自身あるいはその代謝物が脂肪組織に貯留、蓄積するときは副作用の惹起が心配され、分布と毒性の見地より注意することが肝要である。

Kleijn ら (1977)⁷⁴⁾ は ^{14}C -diazepam および ^{14}C -propylpentanoate を妊娠リスザルに静注し、脳および胎仔への移行性を検討している。前者は TLC (chloro-

form/acetone, 9:1) の R_f 値が 0.33 で脂溶性が高いため、血液-脳関門を速やかに通過して脳/血漿の濃度比は 4.0 となり、母体と胎仔の脳へ移行する。一方、後者は TLC では原点に留まり、脳/血漿の比は 0.1 であり、生理的条件下ではイオン化しているため脳への移行はきわめて少ないが、胎盤を通過して胎仔の脳を除く全身に分布することを認めている。

Cohen (1972)¹¹²⁾ は ^{14}C -chloroform, ^{14}C -ether, ^{14}C -ethylene および ^{14}C -halothane をリスザルに静注後、低温下で ARGm を作製して脳内分布をみたところ、投与後2分ではいずれも灰白質の放射能濃度が高く、白質は低いが、投与後5分では灰白質の濃度が低下し、逆に白質が高くなることを認めている。投与後初期の灰白質内の分布は循環血液量に依存して高く、その後はより脂質含量の多い白質に麻酔剤が移行することを示している。

Sokoloff⁷¹⁾ は ^{14}C -deoxyglucose による定量的 ARG で脳局所のグルコース代謝速度測定法を開発し、多くの分野で脳局所機能変化の定量性と有用性が実証され、この方法はリガンドのレセプターへの結合パラメータを求めるための pharmacokinetic 理論の基盤となっている。

中枢神経系薬剤の作用は薬物のレセプターへの結合過程であるといわれており、その発現はレセプターへの結合量に比例することになる。近年、放射性リガンドを用いたこの種研究の進歩は著しく、*in vivo* におけるレセプター結合占有率の経時変化の測定、*in vitro* での特異的結合量の測定、解析が行われ、これらの一部は脳切片による ARGm を画像解析装置で定量する方法も検討されており、薬効評価上大変意義のあるものとなっている。

Danielsson (1984)¹¹²⁾ は ^{14}C -halothane を妊娠マウスに10分間吸入させた後、取り込まれた放射性物質の物性を調べる目的で、全身切片を未処理のもの、10% TCA および有機溶媒で処理したものについて ARGm を作製した。その結果、前者 (-80℃で露出) は鼻腔粘膜、脂肪組織、羊水、胎仔の脳脊髄液中に著しい分布がみられ、後者のそれは鼻腔粘膜、気管支、肝臓等に蛋白結合型の分布像が得られ、羊水と胎仔内の放射能は消失することより、羊水および胎仔脳脊髄液内に移行した物質は遊離型の halothane かその代謝物であると述べている。

1.2 抗微生物薬

抗生剤の作用部位は感染病巣であることから、病巣

への移行と濃度が重要であるが、その測定は技術的に困難な場合が多い。全身ARGで感染組織部位への分布をみた報告は ^{35}S -ampicillin²⁶⁾、 ^3H -benzylpenicillin¹⁾、 ^{14}C -ciprofloxacin⁵⁶⁾、 ^3H -dihydrostreptomycin⁷⁷⁾など数編に過ぎないが、いずれも感染部のRI分布は高い。ペニシリン系³¹⁾やセフェム系の抗生剤は組織移行性が良く、肝臓、腎臓、肺、血液、結合組織等に分布し、尿中排泄率の高い薬剤は尿路感染症の治療に、また、胆汁排泄率の高いものは胆道感染症の治療に用いられている。アミノグリコシド系抗生剤は ^{14}C -gentamicin¹⁰²⁾、 ^3H -dihydrostreptomycin⁷⁷⁾、 ^{14}C -astromycin³²⁾等のARGでみられるように血中濃度が高い割には肺、肝臓等への移行性は低いが、腎臓および軟骨組織への移行は高い。腎臓における生物学的半減期の長い薬剤は腎障害を起こす頻度も高く、臨床上好ましくない。腎毒性発現様式は腎近位尿管上皮細胞から放出されるリソゾーム酵素に基づくものとされており、また耳介軟骨への取込みはgentamicinやstreptomycinでみられる聴覚器官障害と関連している。軟骨組織への特異的な移行は軟骨の基質である酸性ムコ多糖とのイオン結合を主体とする可逆的な複合体形成に基づくものである。抗マラリア剤であるchloroquineの分布研究はUllberg⁵⁰⁾によって詳細に検討されており、網膜への長期貯留と網膜障害との関連性が明らかにされている。

1.3 抗炎症剤

非ステロイド系抗炎症剤の全身ARGに関する報告は、神経系薬剤、抗菌剤について多くみられる。本薬剤の大半は経口剤として、最近では一部外用剤として用いられている。ラットに放射性抗炎症剤を経口投与したとき、放射能濃度の最も高い臓器は肝臓であり、ついで肺、腎臓、血液、結合組織等が高い。とくに本薬剤はあらかじめ起炎剤の投与で血管透過性が高進し、多核白血球、マクロファージ、リンパ球等の浸潤が生じている炎症部位へ高度に集積することは薬効との関連で興味もたれる。また、抗炎症剤は胎盤を透過して胎仔移行するものが多くみられるが、胎仔からの消失、排泄は比較的速い¹⁴⁶⁾。非ステロイド系抗炎症剤の副作用で、最も頻度の高いものは胃腸障害であり、つぎに腎障害と肝障害がみられている。胃腸障害の発生機序は抗炎症剤が胃壁に直接作用し、 PGE_2 の合成阻害に起因しているといわれている。

Rainsford¹²⁰⁾は足をカラゲン投与で起炎させたマウスに抗炎症剤のラベル体11種を経口投与し、全身

ARGとともに起炎部の足および胃壁の放射能濃度を測定し、薬効と副作用の関連性について検討している。炎症部足の放射能濃度は正常足のそれに較べてすべての薬剤で高く、 ^{14}C -indomethacinは約3倍、 ^{14}C -meseclazone¹³⁸⁾では約2倍高かった。

Hevler⁹³⁾は妊娠マウスにおける ^{14}C -fenclofenac経口投与時の全身ARGを検討したところ、妊娠20日目の胎仔腸内に高い放射能排泄像を認めたが、胃内にはみられず、一方、妊娠18日目の胎仔では胃と腸内のいずれにも放射能はみられなかった。さらに、妊娠20日目の胎仔腸内放射性物質を分析したところ、fenclofenac代謝物の抱合体を検出したことにより、成熟期の胎仔では肝機能が旺盛になり、腸内の放射能は胆汁由来のものであり、胃内に放射能が認められないことは胎仔が羊水を飲んでいないことを示していると推論している。

小室¹¹¹⁾はステロイド系抗炎症剤である ^{14}C -halopredone acetateをウサギの関節腔内に投与し、関節部のARGを作製したところ、投与後24時間で滑液と滑膜に著しい放射能がみられ、7日後では滑膜にのみ広範囲に放射能分布を認めている。北川⁷³⁾はアジュバント関節炎ラットに ^3H -dexamethasone palmitateのエマルジョンを静注したときのARGによる分布を ^3H -dexamethasone disodium phosphateのそれと比較し、炎症関節部の放射能濃度は脂溶性の高い前者で顕著にみられ、放射能定量値では1.5-2.0倍高くなると報告している。

1.4 ホルモン類

ステロイド骨格を有するホルモン剤の全身ARGMを調べると、副腎皮質ホルモンの ^{14}C -aldosterone¹⁷⁾および ^{14}C -cortisone⁶¹⁾、男性ホルモンの ^{14}C -testosterone¹⁸³⁾、黄体ホルモンの ^{14}C -progesterone¹⁶⁶⁾、卵胞ホルモンの ^{14}C -estrone⁸⁸⁾等においては、投与後初期より副腎皮質へ取り込まれることが認められている。また、男性ホルモンでは睾丸および睾丸上体の間質、輸精管に、女性ホルモンでは子宮内膜、卵巣、黄体など、それらの物質が作用する部位に選択的に集まることが知られている。

Hanngren⁹¹⁾はプロゲステロン拮抗剤である ^{14}C -F-6060をマウスに静注した時のARGMより、F-6060は黄体に強い親和性を示すことを認め、さらにAppelgren⁹¹⁾はF-6060がpregnenoloneからprogesteroneへ転換する酵素(hydroxysteroid dehydrogenase)を阻害することを認め、これが避妊作用に関連していると述べている。

Waddell⁶¹⁾は催奇性を示す種々の薬剤について、妊娠マウスを用いて全身 ARG を行い、口蓋裂を誘発する電解質コルチコイドの¹⁴C-hydrocortisone および¹⁴C-corticosterone の分布パターンは口蓋裂誘発作用のない¹⁴C-deoxycorticosterone のそれとほぼ同じであると報告している。

他のホルモン剤の全身 ARGM をみると、¹²⁵I-gastrin¹⁰¹⁾は胃腺、¹⁴C-LH-RH¹²⁴⁾および³H-TRH¹³³⁾は下垂体、¹²⁵I-prolactin¹⁶⁷⁾は黄体、胎盤、乳腺、¹²⁵I-thyrocalcitonin¹⁹⁰⁾は甲状腺にそれぞれ分布することが認められており、これらは薬効との関連できわめて興味ある知見といえよう。しかしながら、ヨード標識ペプチドホルモンを分布実験に使用するさい、ヨードが生体内でラビル化し、生成した無機ヨードイオンは選択的に甲状腺へ集積するので注意しなければならない。立沢ら(1974)¹²⁵⁾は¹²⁵I-LH-RH をラットに静注すると投与後1分で血漿中放射能の約20%が無機ヨードで占められていると報告している。

1.5 抗甲状腺剤

本邦において抗甲状腺剤はmethimazoleとpropylthiouracilの2種類のみが使用されており、これら薬剤は甲状腺内でヨードの有機化を阻害してホルモン生成を抑制することから、全身 ARGM では奏効器官である甲状腺に顕著な取込みが認められている¹³²⁾。

¹⁴C-thiocyanate¹⁸⁶⁾、¹⁴C-thiouracil¹⁸⁹⁾および¹⁴C-uracil¹⁹⁵⁾は眼のブドウ膜、メラノーマなどのメラニン色素に対する親和性が高く、妊娠マウスにおけるARGでは胎仔のブドウ膜あるいは甲状腺にも分布し、胎仔の甲状腺機能障害を惹起させることが知られている。

1.6 循環器系に作用する薬剤

1.6.1 交感神経遮断剤

β -受容体遮断剤はアミンによる血管収縮と血圧上昇を遮断する作用を有するため、降圧剤および抗不整脈剤として多くの薬剤が使用されている。 β -遮断剤のARGMで放射能濃度の高い臓器・組織は肝臓、肺、腎臓、心臓、唾液腺であり、¹⁴C-acebutolol¹¹⁾のように甲状腺、松果体、乳腺等に分布するもの、¹⁴C-carvedilol⁴⁵⁾ではラットの内耳、サルブドウ膜、動脈壁に分布し、¹⁴C-debrisoquine⁶⁸⁾ではラットの副腎皮質および髄質への移行がみられる。また、¹⁴C-tilisolol (N-696)¹⁴⁴⁾、¹⁴C-nipradilol¹⁴⁹⁾、¹⁴C-practolol¹⁶³⁾のように眼のブドウ膜に分布するものもある。

一方、 α -受容体遮断剤では、¹⁴C-phenoxybenz-

amine¹⁶²⁾をマウスに静注したとき、脂溶性が高いため脂肪組織、脳への移行がみられ、¹⁴C-urapidil¹⁸⁶⁾ではラットの甲状腺、副腎、卵巣に、³H-ketanserin¹²³⁾では脾臓にも分布することが認められている。

1.6.2 カルシウム拮抗剤

カルシウム拮抗剤は冠動脈拡張作用による抗狭心症剤、血管平滑筋へのカルシウム流入を抑制してこれを弛緩させる作用により、降圧剤あるいは抗不整脈剤として使用されている。¹⁴C-diltiazem⁷⁸⁾をラットに静注すると、心臓、肺、肝臓、腎臓、下垂体、副腎に高い放射能分布がみられ、diltiazemの8-クロロ誘導体である¹⁴C-clentiazem(TA-3090)¹⁸¹⁾では静注後5分で大脳皮質にも放射能移行がみられ、diltiazemより脂溶性が増したことを示している。

1.6.3 血管拡張剤

血管拡張剤は直接血管平滑筋に作用して血管を拡張させ、末梢血管抵抗の減弱によって降圧作用を示す。本降圧剤の全身 ARG は13種類の化合物で行われており、放射能濃度の高い組織は肝臓、腎臓、肺であり、¹⁴C-budoralazine³⁸⁾および¹⁴C-pentifylline (SK-7)¹⁷⁵⁾ではさらに動脈壁へも分布し、胎盤を通過して胎仔への移行もみられている。

1.6.4 抗狭心症薬

狭心症は冠動脈の器質的病変による冠血流量の低下ならびに冠動脈スパズムや異常な緊張による血流量の低下が主体となって発作が起こる。古くからnitroglycerinやamylnitrateが速効性の治療薬として、一方、isosorbide nitrateは持続性の薬剤として使用されている。¹⁴C-glycerol trinitrate¹⁰⁷⁾および¹⁴C-trapymine¹⁹¹⁾は組織親和性が高く、ラットの全身に分布し、¹⁴C-molsidomine¹³⁹⁾はラットおよびサルにおいて動脈壁への強い取込みが認められている。また、抗狭心症薬は全般的にみて妊娠動物に投与すると胎仔への移行が認められている。

1.6.5 血圧降下剤

本項で取り上げた降圧剤は主に本態性高血圧、腎性高血圧症に使用されているものである。¹⁴C-amezinium²⁰⁾投与後24時間のARGMではラットの肝臓と腎臓に分布するほか、副腎髄質に強い取込みがみられるが、脳および胎仔への移行はみられない。一方、ラットにおいて¹⁴C-minoxidil¹³⁷⁾は動脈壁に、レセルピン誘導体の¹⁴C-CD-3400⁴⁶⁾は睪丸に分布するが、とくに蓄積することはない。

1.6.6 ACE 阻害剤

本薬剤はACEのZn²⁺に結合し、アンジオテンシン

Ⅱの産生を特異的に阻害する降圧剤であり、血漿レニン活性の高い患者ほど ACE 阻害による降圧効果は大きい。副作用としては空咳、白血球の減少、胎仔への障害等が報告されている。 ^{14}C -ramipril¹⁷²⁾をラットに静注したとき、投与後短時間の ARGM では肝臓、腎臓、肺、血液の放射能活性が高く、投与5日後では主作用部位の肺が最も高く、その半減期は63時間である。

1・6・7 抗不整脈剤

抗不整脈剤として使用されている薬剤は β -遮断剤やカルシウム拮抗剤等であるが、ここではそれ以外のものについて述べる。膜安定化剤の ^{14}C -disopyramide⁸²⁾をラットに静注したとき、肝臓、腎臓、肺、唾液腺、副腎に分布し、胎仔への移行は低い。Naチャンネル抑制作用を有する ^3H -mexiletine¹³⁶⁾は静注時にラットの脳、脊髄をはじめ全身に広く分布し、血中濃度の消失半減期(β 相)は10.1時間である。

1・6・8 強心剤、昇圧剤

経口強心剤の ^3H -denopamine⁷⁰⁾はラットの消化管から良く吸収し、肝臓、腎臓、肺、皮下組織、唾液腺等に分布し、一方、静注では肺が最も高い濃度を示す。 ^{14}C -amrinone²⁷⁾はラットに静注すると、肝臓、腎臓、心臓、副腎、動脈壁への分布が認められている。

Lindquist(1973)は昇圧剤である ^{14}C -adrenaline¹³⁾を有色マウスに静注し、全身 ARG で体内分布を調べたところ、メラニン色素の多い眼のブドウ膜および毛嚢にきわめて高い親和性を示すことを報告している。

1・6・9 利尿剤他

利尿剤はNaの排泄を促進することで降圧作用を示すものが多い。 ^{14}C -bumetanide³⁹⁾はイヌの全身 ARG で肝臓、腎臓の皮質に、 ^{14}C -etozolin⁵⁹⁾はラットにおいて肝臓、腎臓、結合組織に高い放射能分布がみられている。furosemideは急、慢性の腎不全患者に利尿剤として用いられており、Spitznagle ら(1977)⁹⁸⁾は ^{35}S -furosemide をマウスに腹腔内投与後の ARG で肝臓および腎臓に斑点状の分布を認め、これとマウスにおいてみられる肝毒性発現の関連性について検討したところ、furosemideの代謝物が肝臓の蛋白と共有結合していることに起因すると述べている。Odland ら(1987)は尿管保護剤の ^3H -pentosan polysulphate¹⁶¹⁾をラットに静注したときの ARG で結合組織、リンパ節、尿管および膀胱上皮に高い RI 活性を認め、この上皮細胞への集積、コーティングが尿結石に対して保護剤の役目を果たしていると述べている。

1・6・10 抗血栓薬

中島ら(1988)¹⁵⁾はヒト正常細胞の培養によって生産された AK-124 の ^{125}I -標識体をトロンビン誘発血栓(DIC)ラットに静注したさいの分布を全身 ARG で調べたところ、DIC ラットでは正常ラットに比べ AK-124の血中濃度は減少するが、肺、腎臓、脾臓への分布が著しく増加し、また、下大静脈内に形成された巨大血栓の表面にも強い集積像がみられた。このさい、同時に行った ^{125}I -urokinase¹⁹⁷⁾は正常ラットとの間に分布上の差はあまり認められなかったことにより、AK-124は臓器内に形成された微小血栓により高い集積性を示すと報告している。

1・6・11 抗動脈硬化薬

眼科用剤のchondroitin sulfateは最近、抗動脈硬化剤ならびに肝疾患用剤としても用いられている。Wood ら(1973)⁵⁴⁾は ^{35}S -chondroitin sulfateをラットに静注した時の分布を調べている。その ARGM はきわめて特徴的であり、軟骨に強い親和性を示すとともに結合組織にも高い分布がみられること、これらの組織中にはchondroitin sulfateの含量が高いことより、投与された標識体は能動的に取り込まれると述べている。

1・6・12 止血剤

AC-17(carbazochrome sodium sulfonate)は古くから止血剤として広く臨床で使用されている。著者ら¹⁰⁾は ^3H -および ^{14}C -AC-17静注時におけるマウスのARGで肝臓、腎臓の他、結合組織、腸間膜および動脈壁に高い放射能分布を認めた。また、尿中には代謝物がほとんど存在しないことより、上記組織に分布している所見は、本剤が止血作用とともに術後腸管癒着阻止に効果のあることと関連して興味ある知見といえよう。

1・7 抗脂血剤

^{14}C -cholestyramine⁵³⁾は本剤がイオン交換樹脂で消化管から吸収しないため、その ARGM は消化管内の放射能の推移を調べたに過ぎないものである。 ^{14}C -pravastatin¹⁶⁴⁾はHMG-CoA還元酵素を阻害する新しいタイプのコレステロール低下剤であり、ラットに経口投与または静注した時の ARGM はその酵素が多く存在している肝臓および腸壁への高い分布が認められている。

1・8 消化器系に作用する薬剤

1・8・1 抗潰瘍剤

抗潰瘍剤の ARG 的分布をみると、奏効器官である胃壁に高濃度に分布するものが多く見受けられる。たとえば ^{14}C -aldiox¹⁶⁾、 ^3H -enprostil⁶⁵⁾、 ^{14}C -S-triazine

maleate^{140),194)}, ¹⁴C-omeprazole¹⁵⁴⁾, ³⁵S-burimamide⁴⁰⁾, ¹⁴C-famotidine⁹²⁾などは、ラットに経口投与したときの ARG で胃壁あるいは胃粘膜の放射能濃度が最も高いか、肝臓、腎臓について高い分布を示している。野津ら (1973)¹⁷⁸⁾ はラットの各種実験潰瘍モデルに ¹⁴C-SU-88 を経口投与したときの全身 ARG を検討した結果、胃壁表面の放射能濃度は正常ラットと同程度であり、とくに潰瘍部に多いということはなかったが長時間残存する傾向を認め、SU-88 の胃壁保護作用を示唆している。

H₂ 受容体拮抗剤の metiamide は副作用として顆粒性白血球減少症および甲状腺機能障害を来すため、臨床では使用されていない。Shirley ら (1977)¹³¹⁾ は ³⁵S-metiamide および ¹⁴C-cimetidine をラットに静注時の全身 ARGM より、前者は投与 1 週間後でも甲状腺に明らかな残存像がみられ、さらに ³H-metiamide 投与時のマイクロ ARGM では骨髓細胞への取込み像を認めた。これに対して後者においてはこれらの組織、細胞への取込みはみられず、かつ血液障害等は前者と比べきわめて低いことが認められている。

1・8・2 利胆剤

¹⁴C-ursodeoxycholic acid¹⁹⁵⁾ および ¹⁴C-chenodeoxycholic acid⁴⁷⁾ (胆汁製剤) のマウスおよびラットにおける全身 ARGM では放射能は肝臓、胆嚢および腸管内に顕著にみられることより、これら薬剤の作用は腸肝循環を繰り返し、胆道系に存在するコレステロール胆石を溶解するためと述べている。

1・8・3 食欲減退剤

食欲減退剤である ³H-chlorphentermine⁵¹⁾ の有色マウスを用いた全身 ARGM では、静注 60 分で肝臓、腎臓、肺のほか脳、睪丸、ブドウ膜、睪島等に分布し、投与 1 週間後にはこれらの組織を含め脂肪組織に蓄積像がみられること、さらに chlorphentermine は組織のリン脂質と強い complex を形成すること等より、脂質代謝への影響が示唆されている。緩下剤のジフェニル誘導体の ¹⁴C-sodium picosulfate¹⁷⁶⁾ はラットに経口投与したとき放射能の大半は腸内にみられ、わずかに吸収されたものが肝臓に分布していた。

1・9 呼吸器系に作用する薬物

中枢性非麻薬性の鎮咳薬である ¹⁴C-tipecidine³³⁾ をラットに静注すると、脳、褐色脂肪、唾液腺、肝臓、心筋等に分布するが、経口投与では肝臓が最も高く、脳、褐色脂肪、心筋への移行は少ない。一方、麻薬性鎮咳薬である ¹⁴C-clofedanol⁵⁹⁾, ¹⁴C-fominoben⁹⁷⁾, ³H-

eprazinon⁸⁷⁾, などでは肝臓、肺、腎臓等が高く、中枢神経系への移行は低い。また、アドレナリン作動性の ¹⁴C-ephedrine⁸⁶⁾ や ¹⁴C-norephedrine¹⁵³⁾ の有色ラットでの ARGM をみると、眼のブドウ膜、ハーダー氏腺に、モルモットでは肺、視床、脊髄へ分布することが認められている。

気管支拡張剤および去痰剤の ARGM は薬効との関連で興味もたれる。¹⁴C-ipratropium Br¹²³⁾ は鼻腔に、¹³C-procaterol¹⁶³⁾, ³H-prostaglandin¹⁷⁰⁾, ³⁵S-cysteine ethylester⁶⁵⁾ 等は気管または気管支に高い濃度でみられ、これらは薬効を反映している所見といえよう。

1・10 制癌剤

制癌剤は従来よりスペクトルの拡大、抗腫瘍活性の増大および副作用の軽減を目的に開発が進められており、最近では耐性交叉の少ないもの、prodrug ならびに drug delivery system といった観点から薬剤および製剤の改良がなされている。

制癌剤の全身 ARGM で共通している分布所見は、DNA および蛋白合成の活発な骨髓、脾臓、胸腺等の造血、リンパ系組織および消化器系への移行性が高く認められることである。したがって、担癌動物を用いた ARGM では上記組織と類似の性質を有する腫瘍増殖部への集積がみられている。

¹⁴C-nitrogen mustard¹⁵⁰⁾, ³H-nitrosomethylurea¹⁵¹⁾ および ¹⁴C-streptozotocin¹⁷⁷⁾ の ARGM では腫瘍親和性の高い分布像を得ているが、毒性が非常に強いため臨床では使用されていない。

代謝拮抗性制癌剤においては ¹⁴C-cyclocytidine⁶³⁾, ¹⁴C-enocitabin²⁹⁾, ¹⁴C-5-FU⁹⁶⁾, ¹⁴C-6-mercaptopurine¹²⁹⁾ 等のように骨髓あるいは消化管壁への選択的な移行がみられるが、その反映として血液障害、嘔吐、食欲不振等の副作用が高頻度で現れている。

抗腫瘍性抗生物質の ARG は多数の研究報告がみられ、そのうち ¹⁴C-adriamycin¹⁴⁾ および ¹⁴C-daunomycin⁶⁶⁾ の分布をみると骨髓および心筋への移行性が高く、血液および心毒性も高率でみられる。一方、臨床においてシスプラチンは腎毒性の非常に高い制癌剤として知られているが、^{195m}Pt-cisplatin⁵⁷⁾ 投与時の ARGM もやはり腎臓への蓄積がみられている。植村ら (1985)¹¹²⁾ は組換え型ヒトインターフェロン αA を ¹²⁵I で標識した rINF-αA をラットに筋注し、全身 ARGM を作製したところ、腎臓、胃内の他に甲状腺に顕著な放射能集積を認め、この集積像は体内で離脱した

^{125}I であると述べている。

1・11 肝臓疾患薬

^{14}C -cianidanol⁵⁵⁾はラットに経口投与時わずかに吸収されて肝臓に分布し、他の組織ではきわめて低いが、これを21日間連続投与すると腹部の脂肪組織に放射能の蓄積がみられる。 ^{35}S -glutathione¹⁰⁶⁾の全身 ARGM では肝臓、腸壁、脾臓、皮膚、唾腺、骨髄等に分布がみられ、この分布パターンは ^{14}C -アミノ酸投与時のそれと類似している。

1・12 糖尿病治療剤

SU 剤は膵臓からのインスリン分泌刺激作用および末梢組織でのインスリン感受性の改善作用等が考えられている。 ^{14}C -glibenclamide¹⁰³⁾をラットに静注すると、肝臓、腎臓および膵島に分布がみられ、同じ SU 剤でも ^3H -gliclazide¹⁰⁴⁾および ^{14}C -glipizide¹⁰⁵⁾の場合は膵島への分布は認められていない。膵臓疾患治療剤の ^{131}I -aprotinin¹⁰²⁾はマウスの腎皮質、肝臓および軟骨に高く、 ^{14}C -nafamostat mesilate¹⁴⁵⁾はラットの肝臓、腎臓の他、動脈壁、骨膜、ブドウ膜等に特異的な分布パターンを示すことが認められている。

1・13 抗アレルギー、抗ヒスタミン剤

塚本ら(1987)²³⁾は抗アレルギー薬の標識体 ^{14}C -am-leoxanox をラットの鼻腔内に投与したときの ARGM を検討したところ、本化合物は鼻腔粘膜から速やかに吸収されて肝臓、腎臓、肺に高濃度に分布し、これらの濃度は同時に行った経口投与時のそれよりもかなり高いことを認めている。Jonkman ら(1983)¹⁶³⁾はフェノチアジン系抗ヒスタミンをリスザルに注入して ARGM を作製したところ、三級アミン系の ^{35}S -promethazine では中枢神経系に顕著に移行するとともに眼のブドウ膜へも分布し、一方、四級アンモニウム系化合物の ^{35}S -thiazanium methyl sulfate¹⁵⁵⁾の場合はこれら組織への移行は見られず、腸管からの吸収も15-20%と低かった。前者の *n*-octanol/ H_2O 系における分配係数は175であり、後者のそれはわずかに0.01に過ぎず、この化学構造に基づく脂溶性の差が分布に現れていると述べている。

1・14 その他の薬物

APD はページェット病、骨障害治療剤として使用されている。 ^{14}C -APD²¹⁾をマウスに静注時の ARGM ならびに放射能定量法による分布および排泄の成績で

は肝臓、腎臓および骨組織に高い分布がみられ、とくに骨組織には投与量の35%が取り込まれ、その消失半減期は307日で骨への貯留性を報告している。一方、 ^{14}C -clodronate⁵⁸⁾のマウス ARGM では静注後1年経過してもミネラル化した骨組織の周囲に分布像を観察し、さらに、この時点の臓器を摘出して放射能濃度を測定したところ、脾臓、胸腺、小腸等の網内系組織にも低濃度ながら蓄積していることを認めている。

2. ビタミン類

ビタミン(V)類の全身 ARG は、1960年代 Ullberg 一派により ^{14}C -V-A¹⁹⁹⁾、 ^{35}S -V-B²⁰⁰⁾、 ^{58}Co 、 ^{60}Co -V-B^{12(202), 203)}、 ^{14}C -V-C³⁰⁾等を用いて広範囲に行われており、それらの知見は佐藤の総説(1970)³⁾を参照していただきたい。

大槻ら(1982)²⁰¹⁾は経腸栄養剤の一成分として含有するビタミン-B₆の ARG を研究し、 ^{14}C -vitamine-B₆をラットに1回経口投与すると、肝臓、腎臓、ハーダー氏腺、腸壁に分布し、他の組織は非常に低かったが、21日間連続投与したときは中枢神経を始め、約半数の組織において放射能濃度は飽和に達すると述べている。ビタミン類の ARG は他に ^{35}S -V-B₁誘導体³⁵⁾、 ^3H -V-D₃誘導体²⁰⁴⁾および ^{14}C -V-K²⁰⁵⁾等の報告がみられる。

3. 生体物質、組織ホルモン

Otuka ら(1972)¹⁹⁾は ^{125}I -albumin をラットに静注すると、投与後短時間の ARGM では肺および血管内血液にのみ放射能の分布を認め、一方、柴田(1976)¹⁹⁾は造影剤の研究で大凝集アルブミンを $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で標識し、これをラットに静注したところ、放射能は大部分肺に集積していることを認め、これは粒子の大きいアルブミンが肺の細小血管を閉塞しているためと述べている。

S-adenosyl methionine(SAM)は生体内でメチル供与体として重要な役割を担っている。 ^{14}C -SAM¹²⁾のマウスにおける ARGM をみると、放射能は全身に分布するが、投与24時間以降では脾臓と腎臓にのみ高濃度で推移することが認められている。中島ら(1988)^{15), 94)}はトロンビン血栓ラットに ^{125}I -fibrinogen を静注し、これと抗血栓薬 AK-125 の ^{125}I 標識体の分布挙動を検討したところ、血栓形成部への集積性は前者ではわずかであるが、 ^{125}I -AK-125 のそれはきわめて高いと報告している。

Miyazaki ら(1978)¹¹⁶⁾はマウスを用いて、尿酸合成

系の中間産物でキサンチンの前駆物質である hypoxanthine およびキサンチン酸化酵素阻害剤 allopurinol を前投与したさいの ARG 的分布研究を行った。その結果, ^{14}C -hypoxanthine 投与時の分布は allopurinol の前投与によって腎臓, 脾臓, 骨髄等の放射能濃度が著しく高くなることより, 尿酸代謝の抑制を分布レベルで認めている。

4. アミノ酸, 糖, その他

全身 ARG による標識アミノ酸の分布研究は多数行われており, それによると各アミノ酸に共通している分布所見は, 蛋白質や核酸の前駆物質として代謝回転の速い脾臓, 肝臓, 唾液腺, 消化管壁に高い取込みがみられることである。しかしながら, 著者らは例外として ^{14}C -arginine²⁹⁾ の ARG 性を挙げています。このアミノ酸の場合は骨格筋が高く肝臓への分布はほとんどみられなかった。

Blomquist(1972)¹²¹⁾ は phenylalanine が腫瘍親和性を示すことに着目し, そのヨード標識体を腫瘍診断剤として応用することを考えた。彼は多数の誘導体について ARG を行い ^{125}I -iodophenylalanine が最も腫瘍親和性の高い分布を示すこと, また, 脾臓, 卵黄嚢, 胎仔等蛋白合成の盛んな組織への移行も顕著であると述べている。

5. 生体有害物質

除草剤, 殺虫剤および公害発生に関与している化学物質の動植物に与える影響はきわめて憂慮すべきグローバルな問題となっている。全身 ARG の生体内分布より, これらの物質の危険性を訴える研究が欧州, とくに北欧の研究者達によって精力的に行われている。

Backstrom ら(1965, 1969) は ^{14}C -DDT⁶⁷⁾ および ^{14}C -dieldrin⁷⁶⁾ がマウスの ARG で脂肪組織に蓄積し, かつ貯留することを報告している。また, ^{14}C -DDD-isomers⁷⁹⁾ はマウスの鼻腔および肺に取り込まれ, それらの組織蛋白と共有結合する。Darnerud ら(1988)⁷⁵⁾ は ^{14}C -dichlorovinyl cysteine およびその代謝物がマウスの腎臓に蓄積し, 近位尿細管の蛋白と結合して腎毒性を惹起させていることを明らかにしている。 ^{14}C -4-chloro-2-methylphenoxy acetic acid (枯木剤)⁴⁹⁾ の妊娠マウスにおける ARG 性は胎盤と卵黄嚢に高い分布がみられ, この分布様式は催奇性を示す除草剤の 2,4-D および 2,4,5-T のそれに類似している。Bhat ら(1991)¹³⁸⁾ は ^{14}C -monochloroacetic acid (除草剤) をラットに静注すると脳, 脾臓および胸腺の放射能濃

度は経時的に高くなり, しかもその組成は脂溶性代謝物によって占められていると述べている。

ニトロソアミン系の化合物は発癌性が強く, ARG ではそれぞれ特徴ある分布を示している。 ^{14}C -dimethylnitrosoamine⁶⁰⁾ は脾臓, 骨髄等, ^{14}C -N-methylnitrosobenzylamine¹³⁴⁾ は胸腺, 骨髄等に, ^{14}C -N-nitrosodiethylamine¹⁵²⁾ では気管, 鼻粘膜および胎仔の気管に分布することが認められている。

Brandt(1977)³⁶⁾ は ^{14}C -biphenyl およびその塩素置換体10化合物の気管支への取込みと構造活性相関について研究した。その結果, 2,4',5-tri-, 2,2',4,5'-tetra および 2,2',4,4',5,5'-hexa-chloro 体はそれぞれ気管支への顕著な貯留が認められた。しかしながら, biphenyl 基の3'位または6'位に chloro 基を有する tri-tetra-, hexa-biphenyl および octa-chlorobiphenyl は気管支への取込みが著しく低下するが, 反面, 脂肪組織へ貯留すると述べている。さらに, 彼は妊娠マウスを用いて ^{14}C -biphenyl の胎盤通過性と妊娠期間との関連性について検討したところ, 妊娠14日目以降において胎仔への放射能移行は急激にしかも直線的に増加することを認めている。

^{14}C -PCB¹⁵⁹⁾ の分布研究は各種の生物で行われている。マウスでは気管支, 脂肪組織, 肝臓に高い分布がみられ, 鳥類のうずらでは卵胞および嚢嚢への高い親和性がみられている。Ingebrigtsen ら(1990)¹⁶⁰⁾ は PCB 類の海洋汚染による魚介への影響を調べるため, 鱈および虹鱈に ^{14}C -pentachlorobiphenyl を投与(水槽に添加)し, 全身 ARG による分布を検討したところ, 鱈は脳と肝臓に, 虹鱈においては骨格への移行を認め, 魚類においても種差のあることを報告している。

DMSO はきわめて興味ある分布を示す化合物である。Ullberg ら(1967)⁸³⁾ はマウスの皮膚に ^3H -DMSO を塗布し, 放射能が気管, 軟骨, 眼のブドウ膜およびガラス体へ移行することを認め, Brandt(1982)⁸⁴⁾ はマウスに ^{14}C -DMSO を静注し, 48時間後の ARG 性は盲腸, 結腸および直腸の粘膜へ選択的な放射能移行を観察している。化学物質の MPTP, 除草剤のパラコート等は動物実験においてパーキンソン病を惹起させる。Lyden ら(1989)¹³⁵⁾ はメラニン色素の多いカエルに ^{14}C -MPTP を腹腔内投与し, 全身およびミクロ ARG で分布を調べたところ, 眼のブドウ膜, 脳の黒質, 髄膜, 皮膚および肝臓のメラニン色素に一致して高い貯留を認め, MPTP がこれらのメラニン貯蔵所から連続的に放出されて神経細胞を破壊していると述べている。

一般に毒性の高い化合物は肺あるいは気管支に高濃度の分布、貯留を示すものが多くみられ、たとえば前に述べた biphenyl 誘導体, ^{14}C -3-methylcholanthrene¹³³⁾, ^{14}C -cyanide⁶²⁾, ^{14}C -hexachlorophene¹¹⁴⁾, ^{14}C -nickel carbonyl¹⁴⁷⁾, ^{14}C -nicotine¹⁴⁸⁾ 等である。また、ニトロソアミン類、除草剤、殺虫剤等のように脾臓、脂肪組織、副腎、脾臓、骨髄等へ高度に移行する化合物は毒性が高いので、薬物の分布研究においてもこれらと類似の分布挙動を示す場合は、毒性面での注意が肝要と思われる。

6. 放射性元素別分類

非金属元素の ^{18}F ⁹⁰⁾, ^{32}P ¹⁵⁶⁾, ^{35}S ¹⁷³⁾, ^{74}As ⁸⁾, ^{82}Br ³⁴⁾ 等はマウスに静注時の ARGM より、骨格(軟骨を含めた骨組織)に集積する。 ^{125}I ¹¹⁷⁾ は甲状腺および胃壁に高く、胎仔内の分布も母獣のそれに準じている。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ¹⁷⁹⁾ は甲状腺、胃壁の他に肝臓、腎臓、唾液腺にも分布する。

第Ⅰ族の金属元素である ^{22}Na , ^{43}K ¹⁴¹⁾ および ^{137}Cs ⁴³⁾ は骨格、骨格筋、心筋等が高く、 ^{198}Au ⁹⁾ の場合は骨格は低く、肝臓、腹膜、腸管等に高い活性がみられる。

第Ⅱ族金属元素の ^{45}Ca ⁴¹⁾ は骨格にのみ集積するが、 ^{90}Sr ¹⁷⁴⁾ は骨格の他に肝臓、腸内にも分布がみられる。水銀は公害物質として多くの ^{203}Hg 化合物が ARG 研究の対象として取り上げられ、中でも Berlin¹⁰⁸⁾ の精力的な研究報告が注目される。

著者ら (1971)¹⁰⁸⁾ は ^{203}Hg -エチル水銀をカニクイザルに静注し、投与 8 日後の ARG および分析により、エチル水銀が脳の外側後頭回および眼筋に高濃度で分布することにより、水俣病の一主症状である視野狭窄症との関連性を明らかにした。 ^{65}Zn ²⁰⁶⁾ は脾臓、乳腺、胎仔に、 ^{109}Cd ¹⁴²⁾ は肝臓、脾臓、甲状腺、骨髄等に分布し、かつ長期間にわたりこれらの組織に貯留し、毒性を発現させる。

第Ⅲ族金属元素の ^{67}Ga ⁹⁹⁾ 腫瘍に、 ^{111}In ¹¹⁸⁾ は脊髄腔内に、 ^{201}Tl ¹⁸⁰⁾ は心筋への移行性が高い割には蓄積性がないので、放射能診断剤の造影剤として使用されている。

Lyden ら (1984)¹²⁸⁾ は ^{54}Mn - MnCl_2 を有色マウスに静注時の ARGM を作製したところ、脾、肝および腎臓、唾液腺、胃壁、ブドウ膜に高い放射能分布を認め、また、*in vitro* の ARG では胎仔の骨周囲に高い取込みを認めており、胎生期の骨形成に Mn イオンの関与が示唆された。 ^{63}Ni ^{142), 143)} はマウスの肺、軟骨、リンパ節、眼のレンズおよび腫瘍へ分布する。

lanthanide 系元素の ^{153}Gd ¹⁰⁰⁾ はラットの心、肺、胎盤に、actinide 系元素の ^{239}Pu ¹⁵⁷⁾ は骨格、肝、卵巣に分布する。

7. あとがき

本稿は故佐藤善重氏が書かれた全身 ARG に関する総説を引き継ぎ、1973年以降に発表された全論文を収載する予定であったが、紙面の都合で研究論文(約900化合物)の内、200化合物余を紹介するに留まった。集録した全論文は標識化合物および分布パターン表を付し、田辺製薬研究年報²⁰⁷⁾ に収載の予定である。

終わりに臨み、本資料執筆の機会を与えていただいた当社の斉藤清一専務取締役、竹山茂之生物研究所長に深謝いたします。また執筆にご助言をいただいた当研究所の高市雄之博士に感謝いたします。

物質-文献索引

- 1) ^3H , ^{35}S -benzylpenicillin, Ullberg, S.: *Acta Radiologica*, Suppl., **118**, 1 (1954); *id.*: *Biochem. Pharmacol.*, **9**, 29 (1962); *id.*: The technique of whole body autoradiography, Cryosectioning of large specimen. *Sci. Tools, Special Issue (The LKB Instrument J.)*, 2-29 (1977)
- 2) トリチウム標識化合物の製法および生化学への応用, 薬学研究, **32**, (5)289 (1960)
- 3) 全身オートラジオグラフィー (Ⅳ)-元素別および薬物別分類-, 佐藤善重: 応用薬理, **4**, (4) 535 (1970)
- 4) 全身オートラジオグラフィー (Ⅴ)-国内における研究の進歩-, 佐藤善重: 同上, **6**, (2) 217 (1972)
- 5) 全身オートラジオグラフィー (Ⅵ)-海外における研究の進歩-, 佐藤善重, 吉川正美: 同上, **7**, (6) 773 (1973)
- 6) 凍結マクロオートラジオグラムの読み方, 松岡理: *Radioisotopes*, **16**, (11) 634 (1967)
- 7) 全身オートラジオグラフィー技術操作マニュアル, 松岡理: “実験動物叢書(6)” ソフトサイエンス社 (1989)
- 8) ^{74}As (arsenate), Lindgren, A. and Danielsson, R.G.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **54**, 311 (1984)
- 9) ^{198}Au , Fries, B. and Walinder, G.: *Acta Radiologica*, **2**, 113 (1957)
- 10) ^3H , ^{14}C -AC-17 (Carbazochrome sodium sulfonate), 高橋忠男, 佐藤善重: *Radioisotopes*, **16**, 583 (1967), Otsuka, M. and Sato, Y.: *ibid.*, **21**, (2)102 (1972), Otsuka, M. and Sato, Y.: *Pharmacometrics*, **9**, (4) 585 (1975)

- 11) ^{14}C -Acebutelol, 桜井修一, 他: 医薬品研究, **9**, (1) 123 (1978)
- 12) ^{14}C -S-Adenosyl methionine (SAM), Placidi, G.F. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **27**, (II) 1680 (1977); Placidi G.F. et al.: *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **4**, (3) 157 (1979)
- 13) ^{14}C -Adrenaline, Lindquist, N.G.: *Acta Radiol. Suppl.*, **325**, 1 (1973)
- 14) ^{14}C -Adriamycin, Liss, R.H. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 128 (1977)
- 15) ^{125}I -AK-124 (TPA), 中島勝明, 他: 薬理と治療, **16**, Suppl. 6, 205 (1988); 成田 勉, 他: 同上, **16**, (10) 15 (1988)
- 16) ^{14}C -Aldioxa, 府川和永, 他: 応用薬理, **11**, (3) 387 (1976)
- 17) ^3H , ^{14}C -Aldosterone, Appelgren, L.E. and Marrero, E.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **31**, 86 (1972)
- 18) ^{14}C -Alphadolone, Card, B. et al.: *Postgraduate Medical J.*, Suppl. **34**, (1972)
- 19) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Albumin (MAA), 柴田 浩: *Radioisotopes*, **25**, (1) 7 (1976); ^{125}I -Albumin, Otsuka, M. and Sato, Y.: *ibid.*, **21**, (2) 102 (1972)
- 20) ^{14}C -Amezinium, Traut, M. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **31**, (II) 1594 (1981)
- 21) ^{14}C -3-Amino-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonic acid (APD), Wingen, F.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **37**, (II) 1038 (1987)
- 22) ^{14}C -Amitriptyline, Cassano, G.B. et al.: *Psychopharmacol.*, **8**, 1 (1965); Hansson, E. and Cassano, G.B.: *Excepta Medica Int. Cong.*, **122**, 10 (1966), *ibid.*, **129**, 1191 (1966), *id.*: *Exptl. Eye Res.*, **7**, 196 (1968); Cassano, G.B. and Placidi, G.F.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 162 (1977); Cassano, G.B. and Sjöstrand, S.E.: *Psychopharmacol.*, **8**, 12 (1965); *id.*: *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.*, **156**, (1) 48 (1965)
- 23) ^{14}C -Amlexanox (AA-673), 塚本剛司, 他: 薬理と治療, **15**, (7) 21 (1987)
- 24) ^{14}C -Amphetamine, Placidi, G.F. et al.: *Brain Res.*, **38**, 399 (1972); Wepierre, J. et al.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.*, **217**, (2) 342 (1975)
- 25) ^3H -Amphetamine deriv. (STP), Idänpään-Heikkilä, J.E. et al.: *Science*, **164**, 1085 (1969)
- 26) ^{35}S -Ampicillin, Thomus, I.P. et al.: *J. Pharmacol. Method.*, **8**, 241 (1982)
- 27) ^{14}C -Amrinone, 江角凱夫, 他: 応用薬理, **38**, (2) 131, 145 (1989)
- 28) ^{14}C -AraC-deriv. (Enocitabin), Toyoshima, S. et al.: *Gann*, **72**, 19 (1981)
- 29) ^{14}C -Arginine, 高橋忠男, 他: *Radioisotopes*, **19**, (8) 353 (1970); Goto, H.: *Acta Histochem. Cytochem.*, **22**, (2) 215 (1989)
- 30) ^{14}C -Ascorbic acid, Hammarström, L.: *Acta Physiol. Scand., Suppl.*, **289**, 1 (1966); Horn- ing, D. et al.: *Int. J. Vitamin Nutr. Res.*, **42**, (2) 223 (1972)
- 31) ^{14}C -Aspoxicillin, 高橋忠男, 他: *Chemotherapy*, **32**, S-2, 133 (1984)
- 32) ^{14}C -Astromicin, 井上顯信, 他: *ibid.*, **29**, S-2, 182, 189 (1981)
- 33) ^{14}C -Asverine (Tipepidine), 佐久間真理, 佐藤善重: *Radioisotopes*, **17**, 441 (1968)
- 34) ^{82}Br , $^{80\text{m}}\text{Br}$, Ullberg, S. et al.: *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 407 (1964); Söremark, R.: *Acta Radiologica, Suppl.*, **190**, 1 (1960)
- 35) ^{35}S -O-Benzoylthiamine disulfide, 佐藤善重, 高橋忠男: ビタミン, **33**, (2) 192 (1966), *id.*: *Radioisotopes*, **15**, (3) 117 (1966)
- 36) ^{14}C -Biphenyl, Brandt, I.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **40**, Suppl. (II) 79 (1977)
- 37) ^3H -Bubivacaine, Lyttkens, L. et al.: *Acta Otolaryngol.*, **88**, 61 (1979)
- 38) ^{14}C -Budralazine, Ono, T. et al.: *Xenobiotica*, **9**, (4) 227 (1979)
- 39) ^{14}C -Bumetanide, Shindo, H. et al.: *Radioisotopes*, **28**, (12) 746 (1979)
- 40) ^{35}S -Burimamide, Cross, S.A.M.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 116 (1977)
- 41) ^{45}Ca , Kellershohn, C. and Pellerin, P.: *Rapport Scpri*, No. 33, 37 (1960); Ericsson, Y. and Ullberg, S.: *Acta Odont. Scand.*, **16**, 363 (1958), *ibid.*, **18**, 253 (1960); Appelgren, L.E.: *Acta Physiol. Scand.*, **53**, 339 (1961); Blomquist, L. and Hanngren, A.: *Acta Med. Scand.*, **184**, 13 (1968)
- 42) ^{109}Cd , Berlin, M. and Ullberg, S.: *Arch. Environ. Health*, **7**, 686 (1963); Forberg, S. et al.: *Acta Radiologica*, **2**, 241 (1964); Bergman, B. and Söremark, R.: *J. Nutrition*, **94**, (1) 6 (1968); Dencker, L.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **39**, Suppl. (1) 1 (1976); Jasim, S. and Tjälve, H.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **55**, 263 (1984); 柴田 浩: *Radioisotopes*, **22**, 694 (1973); *id.*: *J. Radiat. Res.*, **15**, 107 (1974)
- 43) ^{137}Cs , Nelson, A. et al.: *Acta Radiologica*, **55**, 374 (1961); Olsson, K.A. et al.: *Acta Physiol. Scand.*, **77**, 322 (1969)
- 44) ^{14}C -Carbamazepine, Westenberg, H.G.M. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 136 (1977)
- 45) ^{14}C -Carvedilol, 伯水英夫, 他: 薬物動態, **4**, (6) 637, 679 (1989); 藤巻正慶, 他: 同上, **4**, (6) 693 (1989)
- 46) ^{14}C -CD-3400, 藤本康夫, 他: 応用薬理, **19**,

- (3) 409 (1980)
- 47) ¹⁴C-Chenodeoxycholic acid, 太田 正, 穂下剛彦: 同上, **15**, (4) 583 (1978)
 - 48) ¹⁴C-Chlordiazepoxide, Placidi, G.F. and Cassano, G.B.: *Int. J. Neuropharm.*, **7**, 383 (1968); Kleijn, E.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **178**, 193 (1969); Cassano, G.B. et al.: *Exptl. Eye Res.*, **7**, 196 (1968)
 - 49) ¹⁴C-4-Chloro-2-methylphenoxy acetic acid, Lindquist, N.G.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **23**, 326 (1974)
 - 50) ¹⁴C-Chloroquine, Ullberg, S. et al.: *Nature*, **227**, (5264) 1257 (1970); *id.*: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **31**, Suppl. 2, 1 (1972); Lindquist, N.G.: *Acta Radiologica, Suppl.*, **325**, 1 (1973); Kleijn, E. et al.: *Brit. J. Anaesth.*, **45**, 1169 (1973); Dencker, L. and Ullberg, S.: *Experientia*, **29**, 1362 (1973)
 - 51) ³H-Chlorphentermine, Seiler, K.U. and Wasermann, O.: *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, **282**, 113 (1974)
 - 52) ³⁵S-Chlorpromazine, Sjöstrand, S.E. et al.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **156**, 34 (1965); Hansson, E. et al.: *Excerpta Medica Int. Cong.*, **122**, 10; **129**, 1191 (1966); Cassano, G.B. et al.: *Exptl. Eye Res.*, **7**, 196 (1968); Lindquist, N.G. and Ullberg, S.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **31**, Suppl. II, 1 (1972); Ullberg, S.: "Fetal Pharmacology", ed. by Borevs, L., Reven Press, New York (1973); Lindquist, N.G.: *Acta Radiologica, Suppl.*, **325**, 1 (1973); Lytlkens, L. et al.: *Acta Otolaryngol.*, **88**, 61 (1979); Lindquist, N.G. and Ullberg, S.: *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, **9**, 43 (1974); Lindquist, N.G.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 126 (1977); Fairchild, R.G. et al.: *Cancer Res.*, **42**, 556 (1982)
 - 53) ¹⁴C-Cholestyramine, 横島徹熹, 他: 基礎と臨床, **16**, (8) 4187 (1982)
 - 54) ³⁵S-Chondroitin sulfate, Wood, K.M. et al.: *Biochem. J.*, **134**, 1009 (1973)
 - 55) ¹⁴C-Cianidanol, 栗田則男, 他: 応用薬理, **25**, (6) 993, 1007 (1983)
 - 56) ¹⁴C-Ciprofloxacin, Steink, W. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **36**, (1) 443 (1986)
 - 57) ^{195m}Pt-Cisplatin, Benard, P. et al.: *Cancer Treat. Rep.*, **67**, (5) 457 (1983)
 - 58) ¹⁴C-Clodronate, Mönkkömen, J.: *Pharmacol. Toxicol.*, **62**, 51 (1988); Lyden, A. et al.: *ibid.*, **65**, 252 (1989)
 - 59) ¹⁴C-Clofedanol, 大北敦彦, 他: 医薬品研究, **4**, (4) 384 (1973)
 - 60) ³H-Cocaine, Brittebo, E.B.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **96**, 315 (1988)
 - 61) ¹⁴C-Cortisone, Ullberg, S. and Bengtsson, G.: *Acta Endocrinol.*, **43**, 75 (1963); Hanngren, A. et al.: *ibid.*, **47**, 95 (1964); Waddell, W.J.: *Teratology*, **4**, 355 (1971)
 - 62) ¹⁴C-Cyanide, Clemenson, C. et al.: *Acta Physiol. Scand.*, **48**, 382 (1960); Mödder, V.G. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **30**, (I) 1, 18 (1980)
 - 63) ¹⁴C-Cyclocytidine, Hoshi, A. et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, (10) 2311 (1974)
 - 64) ¹⁴C-Cyprodenate, Dormard, Y. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **25**, (II) 194 (1975)
 - 65) ³⁵S-Cysteine ethylester, 加藤安之, 他: 応用薬理, **11**, (3) 387 (1976)
 - 66) ¹⁴C-Daunomycin, Liss, R.H. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 128 (1977)
 - 67) ¹⁴C-DDT, Backström, J. et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **7**, 90 (1969); Valkama, E.L. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 152 (1977)
 - 68) ¹⁴C-Debrisoquine, 石井昭男, 他: 応用薬理, **18**, (3) 481 (1979)
 - 69) ¹⁴C-Decamethonium, Shindo, H. et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, (9) 1876 (1971); *ibid.*, **24**, (10) 2327 (1976); Asghar, K. and Roth, L.J.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **176**, 83 (1970)
 - 70) ³H-Denopamine, Naito, K. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **36**, (I) (4) 643, 656 (1986)
 - 71) ¹⁴C-Deoxyglucose, Sokoloff, L. et al.: *J. Neurochem.*, **28**, 897 (1977); *id.*: *Ad. Neurochem.*, **4**, 1 (1982); Watanabe, M. et al.: *Acta Histochem. Cytochem.*, **13**, 202 (1980); 永井康雄, 他: 薬理と治療, **13**, (1) 13 (1985)
 - 72) ¹⁴C-Deptropine, Hesse, W. and Prins, H.: *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 53 (1969)
 - 73) ³H-Dexamethasone palmitate, 北川 勉, 他: 薬理と治療, **18**, (2) 409 (1990)
 - 74) ¹⁴C-Diazepam, Kleijn, E.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **178**, 193 (1969); *ibid.*, **192** (2) 255 (1971); *id.*: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **29**, Suppl. 3, 109 (1971); Kleijn, E. et al.: *ibid.*, **41**, Suppl. (1) 168 (1977); Idänpään-Heikkilä, J.E. et al.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **194**, 68 (1971); *id.*: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **176**, (3) 752 (1971); Kleijn, E.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **179**, 115 (1972)
 - 75) ¹⁴C-S-Dichlorovinyl cysteine, Darnerud, P.O., et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **95**, 423 (1988)
 - 76) ¹⁴C-Dieldrin, Backström, J. et al.: *ibid.*, **7**, 90 (1965)
 - 77) ³H-Dihydrostreptomycin, Andre, T.: *Acta Radiologica, Suppl.*, **142**, 1 (1956); Hanngren, A. and Andre, T.: *Acta Tuberc. Scand.*, **35**,

- 14 (1964); Hanngren, A. and Ullberg, S.: III rd. Int. Cong. of Chemotherapy, 710 (1964); Lindberg, L. and Lundberg, B.: *Acta Path. Micro. Scand.*, **76**, 126 (1969); Tammela, M. N. and Tjälve, H.: *Acta Otolaryngol.*, **101**, (3/4) 247 (1986)
- 78) ¹⁴C-Diltiazem, Sakuma, M. et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, (5) 995 (1971); Naito, K. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **36**, (I) 25 (1986); Nakamura, S. et al.: *ibid.*, **37**, (II) 1244 (1987)
- 79) ¹⁴C-DDD-isomers, Lund, B.O. et al.: *Pharmacol. Toxicol.*, **65**, 282 (1989)
- 80) ¹⁴C-Dimethylnitrosoamine, Tjälve, H. and Johansson, E.B.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 150 (1977); *ibid.*, **45**, 73 (1979); *id.*: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **45**, 565 (1978)
- 81) ¹⁴C-Diphenylhydantoin, Waddell, W.J. and Mirkin, B.L.: *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 547 (1972); Mirkin, B.L.: *Clin. Pharmacol. Therap.*, **14**, 643 (1973)
- 82) ¹⁴C-Disopyramide, 立松 晃, 他: 応用薬理, **9**, (2) 183 (1975)
- 83) ³H-, ³⁵S-DMSO, Kolb, K.H. et al.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **141**, (1) 85 (1967); Ullberg, S. and Hammarström, L.: Int. Conf. on the Use of RI in Pharmacology, Geneva, 20-25, Sep., 225 (1967)
- 84) ¹⁴C-DMSO, Brandt, I. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **51**, 173 (1982)
- 85) ³H-Enprostil, Naito, K. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **39**, (1) 342 (1989)
- 86) ¹⁴C-Ephedrine, Bralet, J. et al.: *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 2319 (1968); 長瀬雄三, 他: 第二回薬物代謝シンポジウム, **2**, 35 (1970); Jacquot, C. et al.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **207**, 298 (1974); Wepierre, J. et al.: *ibid.*, **217**, (2) 342 (1975); Cohen, Y.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 114 (1977)
- 87) ³H-Eprazinon, 高梨 茂, 他: 薬誌, **95**, (8) 1002 (1975)
- 88) ¹⁴C-Estrone, Ullberg, S. and Bengtsson, G.: *Acta Endocrinol.*, **43**, 561 (1963)
- 89) ¹⁴C-Etozolin, Franklin, E.R. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **27**, (II) 1800 (1977)
- 90) ¹⁸F, Appelgren, L.E.: *Acta Physiol. Scand.*, **53**, 339 (1961); Ericsson, Y. and Hammarström, L.: *ibid.*, **65**, 126 (1956); *id.*: *Gerontologica*, **9**, 150 (1964); *id.*: *Acta Odont. Scand.*, **16**, 363 (1958), *ibid.*, **18**, 253 (1960), **22**, 523 (1964); Söremark, R.: *J. Nutrition*, **92**, 183 (1967); Ullberg, S. et al.: *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 407 (1964)
- 91) ¹⁴C-F-6060, F-6066, Hanngren, A. et al.: *Nature*, **208**, 461 (1965), *Acta Endocrinol.*, **50**, 35 (1965), Appelgren, L.E.: *J. Reprod. Fert.*, **19**, 185 (1969)
- 92) ¹⁴C-Famotidine, 江角凱夫, 他: 基礎と臨床, **21**, (2) 111 (1987); Placidi, G.F. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **28**, 2134 (1978)
- 93) ¹⁴C-Fenclofenac, Hevler, M.E.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 166 (1977)
- 94) ¹²⁵I-Fibrinogen, 中島勝明, 他: 薬理と治療, **16**, Suppl. 6, 205 (1988)
- 95) ³H-Flunarizine, Michiels, M. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **33**, (II) 1135 (1983)
- 96) ¹⁴C-5-Fluorouracil (5-FU), Kolb, K.H.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **14**, (3) 615 (1969)
- 97) ¹⁴C-Fominoben, Kopitar, Z., et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **23**, 311 (1973); 大谷正洋, 他: 応用薬理, **11**, (4) 529 (1976); 小林捷治, 他: 医薬品研究, **9**, (4) 692, 702 (1978)
- 98) ³⁵S-Furosemide, Spitznagle, L.A. et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **39**, 283 (1977)
- 99) ⁶⁷Ga-Gallium citrate, Higashi, T. et al.: *Radioisotopes*, **19**, (7) 311 (1970); Ando, A. et al.: *ibid.*, **26**, 421 (1977); Kamada, M.: *ibid.*, **27**, 340 (1978)
- 100) ¹⁴C, ¹⁵³Gd-DTPA, Täuber, U. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **36**, (II) 1089 (1986)
- 101) ¹²⁵I-Gastrin, Motoki, T. et al.: *Radioisotopes*, **23**, (1) 55 (1974)
- 102) ¹⁴C-Gentamicin, Larsson, B. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **48**, 269 (1981)
- 103) ¹⁴C-Glibenclamide, Hellman, B. and Idahl, L.: *Arzneim. Forsch.*, **19**, (8 a) 1472 (1969)
- 104) ³H-Gliclazide, Miyazaki, H. et al.: *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.*, **8**, (2) 117 (1983)
- 105) ¹⁴C-Glipizide, Sugihara, J. and Sato, Y.: *Pharmacometrics*, **10**, (5) 731 (1975)
- 106) ³⁵S-Glutathione, 高橋忠男, 佐藤善重: *Radioisotopes*, **17**, 1 (1968)
- 107) ¹⁴C-Glyceryl trinitrate, 井上恒昭, 他: 応用薬理, **28**, (3) 473, 485 (1984)
- 108) ²⁰³Hg, 浮田忠之進, 他: *Radioisotopes*, **16**, 439 (1967); Östland, K.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **27**, Suppl. 1, 1 (1969); Dencker, L.: *ibid.*, **39**, Suppl. (1) 37 (1976); Jasin, S. and Tjälve, H.: *ibid.*, **55**, 263 (1984); Berlin, M. and Johansson, L.G.: *Nature*, **204**, 85 (1964); Nordberg, G.F. and Serenius, F.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **27**, (4) 269 (1969); Cassano, G.B. et al.: *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **28**, (2) 308 (1969); Bäckström, J.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **27**, Suppl. 3, 1 (1969); Takahashi, T. et al.: *Eiseikagaku*, **17**, (2) 93 (1971); Khayat, A. and Dencker, L.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **55**, 145 (1984)

- 109) ³H-Haloperidol, Lyden, A. and Larsson, B.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **259**, 230 (1980)
- 110) ³H-Haloperidol decanoate, 松永義正, 他: 薬理と治療, **13**, (11) 329 (1985)
- 111) ¹⁴C-Halopredone acetate, 小室昌仁, 他: 応用薬理, **30**, (1) 37, 61, 97 (1985)
- 112) ¹⁴C-Halothane, Tophen, J.C. and Longshaw, S.: *Anesthesiology*, **37**, (3) 311 (1972); Cohen, E.L. et al.: *ibid.*, **31**, 553 (1969); **37**, (3) 324 (1972); Danielsson, B.R.G. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **55**, 410 (1984); Ghantous, H. et al.: *Pharmacol. Toxicol.*, **62**, (3) 135 (1988)
- 113) ¹⁴C-Haloxazolam, 林 了三, 他: 応用薬理, **17**, (4) 617 (1979)
- 114) ¹⁴C-Hexachlorophene, Brandt, I. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **52**, 310 (1983)
- 115) ³H-Hexamethonium, Wassermann, O.: *Naunyn-Schm. Arch. Pharmacol.*, **270**, 419 (1971)
- 116) ¹⁴C-Hypoxanthine, Miyazaki, H. et al.: *J. Histochem. Cytochem.*, **26**, (8) 663 (1978)
- 117) ¹²⁵I, ¹³¹I-無機化合物, Forberg, S. et al.: *Acta Radiol.*, **2**, 241 (1964); Cassano, G.B. et al.: *Psychopharmacology*, **8**, 1 (1965); Ullberg, S. and Ewaldsson, B.: *Acta Radiol.*, **2**, (1) 24 (1964); Ullberg, S. et al.: *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 407 (1964); 岩崎千昭: 日眼誌, **77**, (4) 368 (1973)
- 118) ¹¹¹In, 松嶋浩明, 他: *Radioisotopes*, **26**, (11) 784 (1977)
- 119) ¹²⁵I- γ -IFN- α A, 植村家頭, 他: 基礎と臨床, **19**, (1) 205 (1985)
- 120) ¹⁴C-Indomethacin, Rainsford, K.D. and Schweitzer, A.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **250**, 180 (1981); 梶山静優, 他: 医薬品研究, **15**, (1) 72 (1984); 射場一彦, 他: 薬理と治療, **14**, (6) 4209 (1986)
- 121) ¹²⁵I-Iodophenylalanine, Blomquist, L. et al.: *Brit. J. Cancer*, **23**, 150 (1965); *id.*: *Acta Pharm. Suec.*, **5**, (1) 45 (1968); *id.*: *Biochem. Physiol.*, **28**, 777 (1969); *id.*: *Acta Radiol. Suppl.*, **322**, 1 (1972)
- 122) ¹⁴C-Ipratropium Br., 太田真一, 他: 薬物動態, **2**, (5) 3 (1987); 久保順嗣, 他: 医薬品研究, **9**, (2) 368 (1978)
- 123) ³H-Ketanserine, Michiels, M. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **38**, (1) 775 (1988)
- 124) ³H, ¹⁴C-LH-RH, Dupont, A. et al.: *Neuroendocrinology*, **16**, 65 (1974); 高橋忠男, 他: 応用薬理, **8**, (9) 1319 (1974)
- 125) ¹²⁵I-LH-RH, 立沢晴雄, 他: 日内分泌学会誌, **50**, 1518 (1974)
- 126) ¹⁴C-LU-2443, Neidlein, R. and Eder, T.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **32**, (II) 1447 (1982)
- 127) ²⁸Mg-MgSO₄, Arnaud, M.J.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 154 (1977)
- 128) ⁵⁴Mn-MnCl₂, Lyden, A. et al.: *ibid.*, **52**, 205 (1983); **55**, 133 (1984)
- 129) ¹⁴C-6-Mercaptopurine, Liss, R.H. et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **14**, (3) 615 (1969)
- 130) ¹⁴C-Meseclazone, Rainsford, K.D. and Schweitzer, A.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **250**, 180 (1981)
- 131) ³⁵S-Metiamide, Shirley, A. and Cross, M.: *Proc. Eur. Soc. Toxicol.*, **18**, 288 (1977); Cross, S.A.M.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 116 (1977)
- 132) ¹⁴C-Methimazole, Olandder, K. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **52**, 135 (1983)
- 133) ¹⁴C-3-Methylcholanthrene, Takahashi, G. et al.: *Cancer Res.*, **33**, 23 (1973)
- 134) ¹⁴C-N-Methyl nitrosobenzylamine, Iizuka, T. et al.: *Gann*, **69**, 487 (1978)
- 135) ³H-1-Methyl-4-phenyl-tetrahydropyridine (M PTP), Lyden, A. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **57**, 130 (1985); *id.*: *Pharmacol. Toxicol.*, **65**, 252 (1989)
- 136) ³H-Mexiletine, 吉田 剛, 他: 薬理と治療, **11**, (5) 165 (1983)
- 137) ¹⁴C-Minoxidil, Thomas, R.C. and Hsi, R.S.P.: *J. Pharmaceut. Scin.*, **64**, (8) 3384 (1975)
- 138) ¹⁴C-Monochloroacetic acid, Bhat, H.K. et al.: *Toxicology*, **63**, 35 (1990)
- 139) ¹⁴C-Molsidomine, Fromson, J.M. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **31**, (1) 338 (1981)
- 140) ¹⁴C-MS-1695 (S-Triazine maleate), Ando, T. et al.: *Jpn. J. Pharmacol.*, **32**, Suppl. 155, (1982)
- 141) ²²Na, ⁴³K, Olsson, K.A. et al.: *Acta Physiol. Scand.*, **77**, 322 (1969)
- 142) ⁶³Ni-NiCl₂, Okarsson, A. and Tjälve, H.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 158 (1977); Dencker, L.: *ibid.*, **41**, Suppl. (1) 164 (1977)
- 143) ⁶³Ni, ³⁵S-Ni₃S₂, Okarsson, A. et al.: *Cancer Res.*, **39**, 4175 (1979)
- 144) ¹⁴C-N-696 (Tilisolol), 大槻俊治, 他: 医薬品研究, **18**, (1) 79, 98 (1987)
- 145) ¹⁴C-Nafamostat mesilate, 南保俊雄, 他: 基礎と臨床, **18**, (8) 4003 (1984)
- 146) ¹⁴C-Naproxen, 高橋忠男, 佐藤善重: *Radioisotopes*, **22**, (7) 351 (1973)
- 147) ¹⁴C-, ⁶³Ni-Nickel carbonyl, Okarsson, A. and Tjälve, H.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 158 (1977)
- 148) ¹⁴C-Nicotine, Stalhandske, T. and Slanina, P.: *ibid.*, **31**, 341 (1972); Beran, M. and Slanina, P.: *Experientia*, **30**, 409 (1974); Szuts, S. et al.: *Toxicology*, **10**, (3) 207 (1978); Schmitterlow, C.G. and Hansson, E.: *Proc. 4th Int.*

- Sympos. Tobacco Alkaloids and Related Compounds, 75 (1964)
- 149) ^{14}C -Nipradilol, 鈴木準之助, 他: 応用薬理, **31**, (2) 409, 423 (1986)
- 150) ^{14}C -Nitrogen mustard, Appelgren, L.E. et al.: *Acta Radiol.*, **4**, 363 (1966)
- 151) ^3H -Nitrosomethyl urea, Tjälve, H. and Wilander, E.: *Experientia*, **31**, 1061 (1975)
- 152) ^{14}C -N-Nitrosodiethylamine, Löfberg, B. and Tjälve, H.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **54**, 104 (1984)
- 153) ^{14}C -Norephedrine, Wepiere, J. et al.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **217**, (2) 342 (1975)
- 154) ^{14}C -Omeprazole, Helander, H.F. et al.: *Scand. J. Gastroenterol.*, **20**, Suppl. 108, 95 (1985); 有馬徳行, 他: 薬物動態, **3**, (6) 43 (1988)
- 155) ^3H -Orphenadrine, Prins, H. and Hespe, W.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **171**, 47 (1968)
- 156) ^{32}P , Ericsson, Y. and Hammarström, L.: *Acta Physiol. Scand.*, **65**, 126 (1965); 岩崎千昭: 日眼会誌, **77**, (4) 368 (1973)
- 157) ^{238}Pu , Appelgren, L.E. et al.: *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*, **4**, (1) 41 (1966); Ewaldson, B. and Magnusson, G.: *Acta Radiol.*, **58**, 459 (1962); Hammarström, L. et al.: *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*, **9**, (5) 433 (1970); Ishigure, N.: *Radioisotopes*, **34**, 101 (1985); 鹿島正俊, 他: *ibid.*, **19**, (11) 564 (1970)
- 158) ^{14}C -Pancronium Br., Rajaniemi, H. et al.: *Hormone Res.*, **5**, 6 (1974); Waser, P.G.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 134 (1977); *id.*: *Naunyn. Schm. Pharmacol.*, **279**, 399 (1973); Shindo, H. et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2502 (1974)
- 159) ^{14}C -PCB, Nagao, S. and Hosoya, H.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 146 (1977); Brandt, I.: *ibid.*, **40**, Suppl. (II) 62 (1977); Ingebrigtsen, K. et al.: *Pharmacol. Toxicol.*, **67**, 344 (1990)
- 160) ^{14}C -Pentachlorobiphenyl, Ingebrigtsen, K., et al.: *ibid.*, **67**, 344 (1990)
- 161) ^3H -Pentosan polysulphate, Odling, B. et al.: *ibid.*, **61**, 162 (1987)
- 162) ^{14}C -Phenoxybenzamine, Masuoka, D. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **25**, 113 (1967)
- 163) ^{14}C -Practolol, Rosenbaum, S.E. et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **234**, (2) 485 (1985)
- 164) ^{14}C -Pravastatin, Komai, T. et al.: 2nd Int. ISSX Meeting, Xenobiotic Metab. and Dispos., Kobe, Japan, p. 121 (1988)
- 165) ^{14}C -Procaterol, Yasuda, Y. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **29**, (I) 261 (1979)
- 166) ^{14}C -Progesteron, Appelgren, L.E.: *Acta Physiol. Scand.*, **71**, Suppl. 301, 1 (1967); Fredenthal, R.I. et al.: *J. Pharm. Exp. Ther.*, **182**, (2) 328 (1972); Bengtsson, G. et al.: *Acta Endocrinol.*, **46**, 544 (1964)
- 167) ^{125}I -Prolactin, Rajaniemi, H. et al.: *Hormone Res.*, **5**, 6 (1970)
- 168) ^{35}S -Promethazine, Schmitterlöw, C.G.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **108** (3/4) 431 (1956); Hansson, E. and Schmitterlöw, C.G.: *ibid.*, **131**, (3/4) 309 (1961); Jonkman, J.H.G. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 124 (1977); *id.*: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **33**, (I) 223 (1983)
- 169) ^{14}C -2-Propylpentanoate, Kleijin, E. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 168 (1977)
- 170) ^3H -Prostaglandin, Hansson, E. and Samuelsson, B.: *Biochem. Biophys. Acta*, **106**, 379 (1965)
- 171) ^{14}C -Psilocin, Hopf, A. and Eckert, H.: *Psychopharmacologica*, **16**, 201 (1969)
- 172) ^{14}C -Ramipril, Eckert, H.G. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **34**, (II) 1435 (1984)
- 173) ^{35}S -無機化合物, Jacobsson, S.O. and Hansson, E.: *Acta Vet. Scand.*, **6**, 287 (1965); Curtis, C.G. et al.: *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 2321 (1972); Taugner, R. et al.: *Nucl. Med.*, **3**, 397 (1963); Oskarsson, A. et al.: *Cancer Res.*, **39**, 4175 (1979)
- 174) ^{86}Sr , ^{90}Sr , Rohlin, H. and Hammarström, L.: *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*, **15**, 71 (1976)
- 175) ^{14}C -SK-7 (Pentifylline), Sjöstrand, S.E. and Schmitterlöw, C.G.: *Arzneim. Forsch.*, **18**, (I) 62 (1968)
- 176) ^{14}C -Sodium picosulfate, Tauch, R. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **27**, (I) 1045 (1977)
- 177) ^{14}C -Streptozotocin, Karunanayake, E.H. et al.: *Biochem. J.*, **142**, 673 (1974); Tjälve, H. and Johansson, E.B.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (I) 150 (1977); Johansson, E.B. and Tjälve, H.: *Acta Endocrinol.*, **89**, 339 (1978)
- 178) ^{14}C -SU-88, 野津隆司, 他: 応用薬理, **18**, (5) 823 (1979)
- 179) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - NaTcO_4 , TcO_4 , 柴田 浩: *Radioisotopes*, **24**, 723 (1975)
- 180) ^{201}Tl , Tjälve, H. and Nilsson, M.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **51**, 147 (1982); 石井勝巳, 他: *Radioisotopes*, **26**, (7) 458 (1977)
- 181) ^{14}C -TA-3090 (Clentiazem), Nakamura, S. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **39**, (II), 9, 1100 (1989)
- 182) ^{14}C -Thalidomide, Koranski, W. and Ullberg, S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **116**, 512 (1964)
- 183) ^{14}C -Testosterone, Appelgren, L.E.: *Acta Physiol. Scand.*, **71**, Suppl. 301, 1 (1967)

- 184) ^3H -Tetrahydrocannabinol, Idänpään-Heikkilä, J.E.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **23**, (4) 309 (1971); Ryrfeldt, A. and Lilsson, I.M.: *Acta Pharm. Suecica*, **10**, 13 (1973); Trinker, F.R.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **23**, 308 (1971); Mclsaac, W.M. et al.: *Nature*, **230**, 593 (1971)
- 185) ^{35}S -Thiazinamium methylsulfate, Jonkman, J. H.G. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 124 (1977); *id.*: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **33**, (1) 223 (1983)
- 186) ^{14}C -Thiocyanate, Mödler, V.G. et al.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **30**, (1) 18 (1980)
- 187) ^{35}S -Thiopental, Cohen, E.N. and Hood, N.: *Anesthesiology*, **31**, 553 (1969); Ericsson, Y. and Ullberg, S.: *Acta Odont. Scand.*, **16**, 363 (1958); Cassano, G.B. et al.: *Exp. Eye Res.*, **7**, 196 (1968); Cassano, G.B.: *J. Nucl. Biol. Med.*, **12**, 1 (1968); Schechter, P.J. and Roth, L.J.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **158**, 164 (1967)
- 188) ^{14}C -Thioridazine, Eckert, H. and Hopf, A.: *Int. Pharmac. Psychiatry*, **4**, 98 (1970); Hopf, A. and Eckert, H.: *Triangle*, **10**, (3) 113 (1971)
- 189) ^{14}C -Thiouracil, Ullberg, S. and Hammarström, L.: Int. Conf. on the Use of RI in Pharmacology, Geneva, 20-25, Sep. 225 (1967); *id.*: "Fetal Pharmacology", ed. by Boreus, L., Reven Press, New York (1973); *id.*: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. 170 (1977); Slanina, P.: *Acta Endocrinol.*, **71**, 265 (1972); Dencker, L. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **49**, 141 (1981)
- 190) ^{125}I -Thyrocalcitonin, Hicks, E.P. et al.: *J. Dental Res.*, **50**, (5) 1307 (1971)
- 191) ^{14}C -Trapymin, 上山茂夫, 他: 医薬品研究, **7**, (1) 30 (1976)
- 192) ^{131}I -Tracylol (Aprotinin), Arandts, D. and Räker, K.O.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **20**, (5) 667 (1970)
- 193) ^3H -TRH, 佐久間真理, 他: 日内分泌誌, **49**, (9) 1186 (1973); Dupont, A. et al.: *Gener. Compar. Endocrinol.*, **19**, (3) 522 (1972)
- 194) ^{14}C -S-Triazine maleate, Ando, T. et al.: *Jpn. J. Pharmacol.*, **32**, Suppl. 155 (1982)
- 195) ^{14}C -Uracil, Denker, L. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **49**, 141 (1981); 川口安郎, 他: 応用薬理, **21**, (3) 389 (1981)
- 196) ^{14}C -Urapidil, Benakis, A. and Rey, C.: *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **27**, (II) 2075 (1977); 相沢徹志, 他: 応用薬理, **33**, (3) 429 (1987)
- 197) ^{125}I -Urokinase, 中島勝明, 他: 薬理と治療, **16**, Suppl. 6, 205 (1988)
- 198) ^{14}C -Ursodeoxycholic acid, 穂下剛彦, 他: 薬誌, **94**, (10) 1196 (1974)
- 199) ^{14}C -Vitamin-A, Ullberg, S. and Hammarström, L.: Int. Conf. on the Use of RI in Pharmacol., Geneva, 20-25, Sep., 225 (1967)
- 200) ^{35}S -Vitamin-B₁, Hammarström, L. et al.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **24**, 24 (1966); Cohen, Y. et al.: *Biochem. Pharmacol.*, **11**, 721 (1962); 高橋忠男, 他: *Radioisotopes*, **16**, 37 (1967)
- 201) ^{14}C -Vitamin-B₆, 大槻俊治, 他: 基礎と臨床, **16**, (9) 4587 (1982)
- 202) ^{58}Co -Vitamin-B₁₂, Ullberg, S. et al.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **167**, 431 (1967); Frodh, H.: *Acta Radiologica, Suppl.*, **284**, 1 (1968)
- 203) ^{60}Co -Vitamin-B₁₂, Frodh, H. and Ullberg, S.: *Int. J. Cancer*, **3**, 694 (1968); Blomquist, L. et al.: *Experientia*, **25**, 294 (1969); Ullberg, S. et al.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **167**, 431 (1967); Ullberg, S.: "Fetal Pharmacology", ed. by Boreus, L., Reven Press, New York (1973)
- 204) ^3H -Vitamin-D₃ deriv., 太田知祐, 他: 薬物動態, **5**, (1) 3 (1990)
- 205) ^{14}C -Vitamin-K, Konishi, T. et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, (1) 220 (1973)
- 206) ^{65}Zn , Bergman, B. and Söremark, R.: *J. Nutrition*, **94**, (1) 6 (1968); *id.*: *Odontologisk Revy*, **21**, Suppl. 20, 1 (1970); Hassler, O. and Söremark, R.: *Arch. Neurol.*, **19**, 117 (1968); Dencker, L. and Tjälve, H.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**, Suppl. (1) 156, 164 (1977)
- 207) 田辺製薬研究年報 (1991年) に掲載予定