

BRL25000 の体内動態

第2報 ラットおよびイスにおける BRL14151K 投与時の投与量依存性, 性差および種差

大槻 俊治・三次 孝一・牛沢 幸司・神 義容
江角 凱夫・南保 俊雄・横島 徹熹

第一化学薬品株式会社東海研究所

幸嶋 祥亘・西岡 佳隆・熊倉 博之

ビーチャム薬品株式会社

PETER F. LANGLEY

Beecham Pharmaceuticals Research Division

BRL14151K あるいは ^{14}C -BRL14151K をラットおよびイスに投与し, 投与量依存性, 性差, 胎仔および乳汁移行性, 種差および反復投与について検討を行ない, 以下の結果を得た。

- ^{14}C -BRL14151K の投与量を 150 mg/kg まで増量した際の体内動態を 15 mg/kg 投与群と比較すると 50 mg/kg 投与群までは影響が認められなかったが, 150 mg/kg 投与群では若干の相違が認められた。
- 妊娠ラットおよび授乳中ラットに投与した際, 放射能の胎仔への分布および乳汁中への分泌が認められた。
- ラットおよびイスにおける BRL14151 の体内動態に顕著な性差は認められなかった。
- イスに ^{14}C -BRL14151K を投与した際の吸収および排泄にはラットとの間に相違は認められなかった。しかしながら代謝には差がみられ, イスにおける BRL14151 の代謝はラットより遅かった。
- イスにおける BRL14151 の体内動態には反復投与による影響は認められなかった。

著者らは第1報¹⁾において BRL14151K のラットにおける吸収, 分布, 排泄および代謝について報告した。本報ではさらに BRL14151K あるいは ^{14}C -BRL14151K をラットおよびイスに投与して投与量依存性, 性差, 胎仔および乳汁移行性, 種差および反復投与について検討し, いくつかの知見が得られたので報告する。

I. 実験材料および方法

実験材料および方法は特に記載しない限り第1報¹⁾に準じた。

1. 使用薬剤

第1報¹⁾と同様, BRL14151K (Lot No. CT 10498) および ^{14}C -BRL14151K (Lot No. K₂~K₆) を使用した。

2. 実験動物

実験動物として7~8週齢の CRJ:SD (日本チャールス・リバー) 雄性 (体重 210~300g), 雌性 (体重 160~200g), 同系の妊娠 13 日目 (体重 240~310g), 妊娠 18 日目 (体重 280~350g) および分娩後 14 日の授乳中ラット (体重 300~340g) あるいは体重 10g 前後の雄性 および雌性ビーグル犬 (L. R. E. Inc.) を使

用した。イスについては毎日所定時刻に一定量の水および飼料 (オリエンタル酵母, DS) を与え, 室温 24±2°C で1か月以上予備飼育して実験に供した。

3. 投与方法

1) 単回投与

ラットは第1報¹⁾に準じ経口投与したが, 血液中濃度および尿, 糞, 呼吸中への排泄率の測定実験に際しては投与量 50 mg/5 ml/kg および 150 mg/5 ml/kg についても実施した。授乳中ラットのみは非絶食で投与した。イスについては 0.5% カルボキシメチルセルロース水溶液に溶解した ^{14}C -BRL14151K を 15 mg/2 ml/kg の割合で投与前一晚絶食させたのち胃内に投与した。

2) 反復投与

BRL14151K の投与液を単回経口投与時と同様な方法で調製したのち, 非絶食雄性イスにカテーテルを用いて 5 mg/2 ml/kg の割合で9時, 15時および21時の1日3回, 計43回胃内に投与した。

4. 生体試料の採取

1) 血液, 尿, 糞, 呼吸および組織試料

ラットについては第1報¹⁾に準じた。イヌの血液は経時的に後肢外側伏在静脈より約 5 ml をヘパリン入り真空採血管に採取し、その一部を遠心分離し血漿を得た。イヌの尿、糞、呼気中 ^{14}C の採取に際してはこれらが同時に採取できる代謝ケージ (容量 320 l, 産業科学) にイヌを収め、尿は 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 5.5) 50 ml を入れた容器に遮光、氷冷下で、糞はそのまま金網上にそれぞれ採取した。呼気中 ^{14}C は代謝ケージに空気を通じながら 20% モノエタノールアミン水溶液に捕集し、所定時間にトラップを交換した。

2) 乳汁中試料

授乳中のラットに ^{14}C -BRL14151K を投与したのち、所定時間にエーテル軽度麻醉下で胸部および鼠径部乳頭から乳汁を 40 μl 採取し、同時に尾静脈から血液を採取した。乳仔は乳汁採取1時間前に母獣から離し、乳汁採取後再び同居させた。

5. 放射能測定用試料の調製

乳汁は血液と同様 40°C, 24 時間乾燥し自動燃焼装置 (PACKARD Tri-Carb 306) で燃焼したのち CO_2 吸収剤 Oxisorb- CO_2 (NEN) 6 ml およびシンチレーター Oxiprep-2 (NEN) 12 ml を加え放射能測定用試料とした。ラットの血液、血漿および各組織については第1報¹⁾に準じて調製した。イヌの血液、血漿、尿、糞および呼気中 ^{14}C を捕集したモノエタノールアミン水溶液はラットと同様第1報¹⁾に準じて調製した。ただし、尿は 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) を加えて 400 ml, 糞は 500 ml にしたのち攪拌均質化した。その他の試料についてはエマルジョン系シンチレーター (トルエン 1 l, PPO 4 g, POPOP 0.1 g, ノニオン NS-210 500 ml) 10 ml を加え放射能測定用試料を調製した。

6. 放射能の測定

ラットおよびイヌの各試料は第1報¹⁾に準じて液体シンチレーションカウンター (ALOKA, LSC-903) により放射能を測定した。

7. 全身オートラジオグラフィ

^{14}C -BRL14151K を投与した妊娠ラットを所定時間にエーテル麻醉死させ、第1報¹⁾に準じて全身オートラジオグラムを作製した。

8. 微生物学的定量法

ラットおよびイヌの血漿、尿および組織中 BRL14151 の定量は第1報¹⁾の方法に準じて行なった。

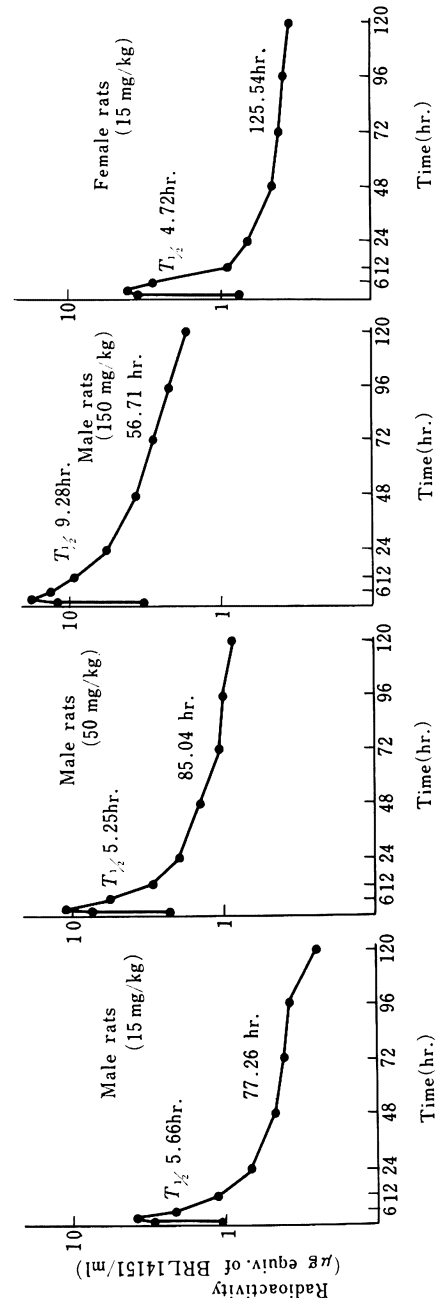
9. 尿中代謝物の分析

^{14}C -BRL14151K を絶食雄性ラットおよび雄性イヌに投与したのち 4.1) 項の生体試料の採取方法に従って投与後 12 時間までの尿を採取した。採取した尿は一定量を凍結乾燥し、残渣をメチルアルコールで抽出後その抽

出液を 40°C で減圧濃縮したのち TLC の分析に供した。

TLC にはシリカゲル F₂₅₄ プレート (5 cm × 20 cm, 厚さ 0.25 mm E. Merck) を使い、*n*-ブチルアルコール:エチルアルコール:水:ギ酸 (20:10:10:1) で 15 cm 展開した。TLC に際しては BRL14151K を標準物質として同時に展開した。展開後 TLC プレートに X

Fig. 1 Blood concentrations of radioactivity after oral administration of ^{14}C -BRL14151K to fasting rats. Each point represents the mean of three animals



線フィルム（富士 Rx）を密着させ、オートラジオグラムを得た。得られたオートラジオグラムの黒化相当部のシリカゲルを削り取り、シンチレーターを加え、放射能を測定し、得られた値より尿中代謝物の存在比を求めた。

II. 実験結果

1. ラットに関する実験

1) 血液中濃度

雄性および雌性ラットに ^{14}C -BRL14151K を経口投与した際の血液中放射能濃度の推移を Fig. 1 に示した。

雄性ラットでは 15（第 1 報より引用）、50 および 150 mg/kg 投与群とも投与後 1 時間から 1.5 時間に最高濃度（4.29, 12.03, 21.36 $\mu\text{g/ml}$ BRL14151 換算）を示し、以後 12 時間までそれぞれ半減期 5.66, 5.25 および 9.28 hr., 120 時間までそれぞれ 77.26, 85.04 および 56.71 hr. で消失した。15 mg/kg 投与群と比較して、50 mg/kg 投与群では半減期に有意な相違は認められず、最高血液中放射能濃度（ C_{max} ）および血液中放射能濃度下面積（AUC）も投与量にほぼ比例した。150 mg/kg 投与群では最高濃度時から 12 時間までの半減期が長く、 C_{max} および AUC は増加したものの比例関係は認められなかった。

雌性ラットでは 15 mg/kg 投与した際、投与後 1 時間に最高濃度 4.49 $\mu\text{g/ml}$ （BRL14151 換算）を示し、

以後 120 時間まで半減期 4.72 および 125.54 hr. で消失した。雌性ラットと比較して最高濃度時から 12 時間までの半減期がやや短かったものの、 C_{max} , 24 時間以後の半減期および AUC には有意な相違は認められなかった。

2) 尿、糞および呼気中への排泄

雄性および雌性ラットに ^{14}C -BRL14151K を経口投与した際の尿、糞および呼気中への排泄率を Table 1 に示した。

雄性ラットに 15（第 1 報¹⁾、Table 3 参照）、50 および 150 mg/kg 投与した際、投与後 240 時間までの尿中には投与量のそれぞれ 50.4%, 47.7%, 33.4%、糞中には 21.5%, 23.4%, 38.4%、呼気中には 26.0%, 25.5%, 23.4% の放射能が排泄された。BRL14151 の尿中への排泄率は投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 24.0%, 24.3%, 24.4% であった。15 mg/kg 投与群と比較して、50 mg/kg 投与群では放射能の尿、糞、呼気中排泄率および BRL14151 の尿中排泄率に有意な相違は認められなかった。150 mg/kg 投与群では放射能の尿および呼気中排泄率が低く、糞中排泄率が高かったものの、BRL14151 の尿中排泄率には有意な相違は認められなかった。

雌性ラットに 15 mg/kg 投与した際、尿中には投与後 240 時間までに投与量の 54.5%、糞中には 14.0%、

Table 1 Cumulative excretions of radioactivity in urine, feces and expired air ($^{14}\text{CO}_2$) after oral administration of ^{14}C -BRL14151K to fasting rats

Animals	Time(hr.)	% of dose				
		Excretion of radioactivity				Excretion of BRL14151
		Urine	Feces	Expired air	Total	Urine
p.o.(50mg/kg) Fasting male rats	0 ~ 6	37.9±3.4	—	17.4±0.2	—	23.6±1.6
	24	46.9±2.7	15.3±2.9	22.0±0.7	84.1±2.1	24.3±1.7
	48	47.4±2.8	22.8±2.9	23.4±0.7	93.6±0.8	24.3±1.7
	120	47.7±2.8	23.3±2.9	24.6±0.7	95.7±0.6	—
	240	47.7±2.8	23.4±2.9	25.5±0.7	96.6±0.6	—
p.o.(150mg/kg) Fasting male rats	0 ~ 6	22.0±2.3	—	15.0±0.7	—	23.6±1.8
	24	32.4±2.1	26.2±3.8	20.2±0.3	78.8±3.1	24.4±1.7
	48	33.1±2.0	37.2±2.1	21.5±0.3	91.8±0.4	24.4±1.7
	120	33.4±2.0	38.3±1.8	22.5±0.3	94.2±0.9	—
	240	33.4±2.0	38.4±1.8	23.4±0.3	95.2±0.8	—
p.o.(15mg/kg) Fasting female rats	0 ~ 6	48.1±1.9	—	20.5±0.5	—	22.5±1.3
	24	54.0±0.7	7.8±1.9	23.1±0.4	85.0±2.2	22.5±1.3
	48	54.3±0.8	13.4±1.8	24.0±0.4	91.7±1.5	22.5±1.3
	120	54.5±0.8	14.0±1.7	26.0±0.4	94.5±1.3	—
	240	54.5±0.8	14.0±1.7	26.7±0.5	95.3±1.3	—

The data represent the mean \pm S.E. of three animals.

— : Not determined

呼気中には 26.7% の放射能が排泄された。BRL14151 の尿中への排泄率は投与後 48 時間までに投与量の 22.5% であった。雄性ラット¹⁾と比較して、放射能の糞中排泄率は低かったものの、放射能の尿、呼気中排泄率および BRL14151 の尿中排泄率には有意な相違は認められなかった。

3) 胎仔移行性

¹⁴C-BRL14151K を妊娠 13 日目および 18 日目ラットに 15 mg/kg 経口投与した際の全身オートラジオグ

ラムおよび組織内濃度について検討した。

a. 全身オートラジオグラム

妊娠 13 日目は投与後 1 時間、妊娠 18 日目は投与後 1, 4, 24 時間の全身オートラジオグラムを Fig. 2 に示した。

胎仔の分布は妊娠 13 日目および 18 日目とも若干認められたが、母体血液とはほぼ同程度の放射能であった。妊娠 18 日目の投与後 1 時間に胎仔骨髓と考えられる部位に比較的高い放射能が認められたが投与後 4 時間には

Fig. 2 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at various time after oral administration of ¹⁴C-BRL14151K (15 mg/kg) to fasting rats at the 13 th and 18 th day of pregnancy

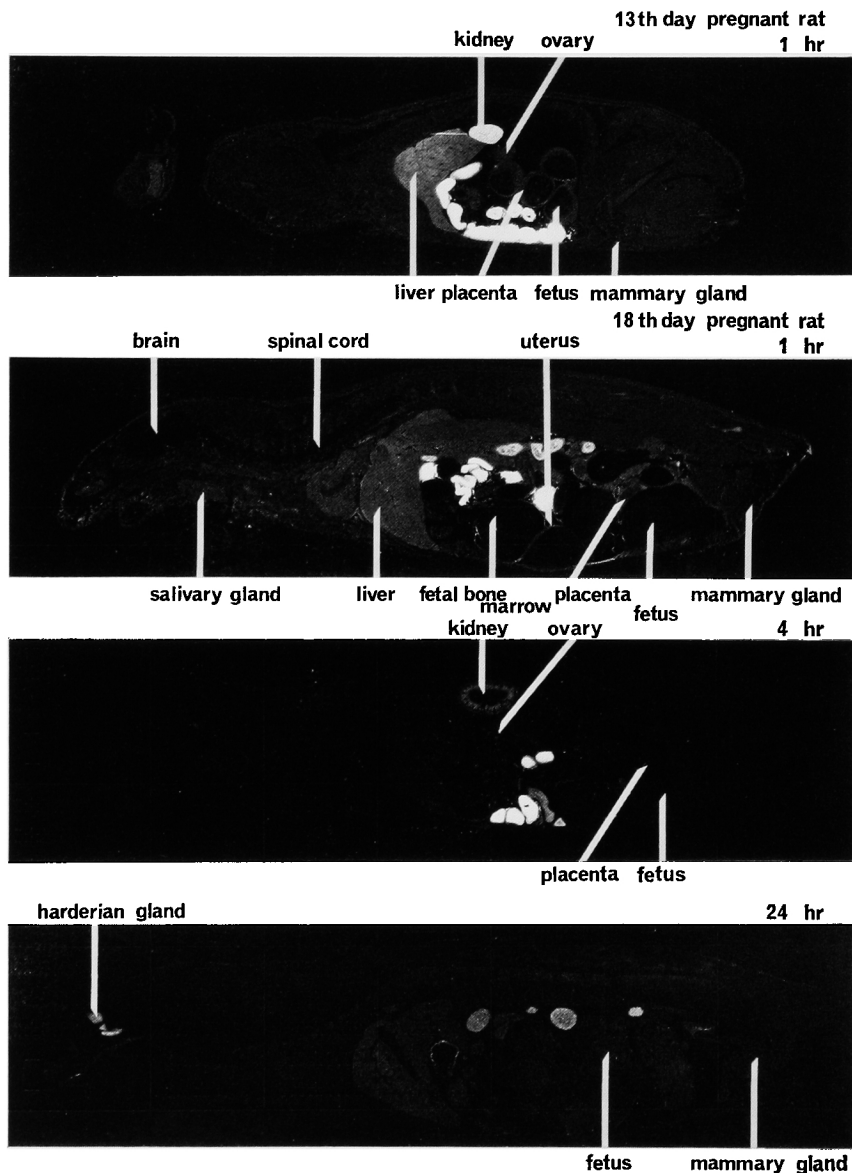


Table 2 Tissue concentrations of radioactivity after oral administration of ^{14}C -BRL14151K (15mg/kg) to fasting rats at the 13th and 18th day of pregnancy.

Animals	Radioactivity (μg equiv. of BRL14151/g or ml)			
	Tissue	1 hr.	24 hr.	48 hr.
13th day of pregnancy	Plasma	8.18 \pm 0.81 (4.23 \pm 0.41)	0.51 \pm 0.07 (N.D.)	0.33 \pm 0.03 (N.D.)
	Blood	6.87 \pm 0.57	0.78 \pm 0.02	0.56 \pm 0.02
	Liver	11.51 \pm 0.36	3.67 \pm 0.32	2.93 \pm 0.30
	Kidney	43.58 \pm 10.82	2.76 \pm 0.18	1.78 \pm 0.05
	Uterus	6.96 \pm 0.63	1.14 \pm 0.26	1.10 \pm 0.04
	Ovary	5.50 \pm 0.16	1.12 \pm 0.11	1.01 \pm 0.08
	Placenta	4.70 \pm 0.43	1.75 \pm 0.19	1.22 \pm 0.05
	Amniotic fluid	0.76 \pm 0.27	0.25 \pm 0.00	0.14 \pm 0.02
	Fetus	1.48 \pm 0.07 (0.23 \pm 0.12)	1.28 \pm 0.07 (N.D.)	0.65 \pm 0.18 (N.D.)
18th day of pregnancy	Plasma	7.65 \pm 1.35 (5.96 \pm 0.63)	0.47 \pm 0.03 (N.D.)	0.29 \pm 0.04 (N.D.)
	Blood	7.85 \pm 0.64	0.81 \pm 0.09	0.52 \pm 0.04
	Liver	13.13 \pm 0.32	3.60 \pm 0.37	1.92 \pm 0.08
	Kidney	50.86 \pm 5.13	2.88 \pm 0.26	1.61 \pm 0.37
	Uterus	7.20 \pm 0.46	1.03 \pm 0.05	0.85 \pm 0.03
	Ovary	6.11 \pm 0.36	0.85 \pm 0.11	0.66 \pm 0.14
	Placenta	4.81 \pm 0.04	0.98 \pm 0.05	0.82 \pm 0.21
	Amniotic fluid	0.44 \pm 0.16	0.63 \pm 0.35	0.28 \pm 0.18
	Fetus	2.08 \pm 0.06 (0.33 \pm 0.04)	1.08 \pm 0.06 (N.D.)	0.46 \pm 0.06 (N.D.)

N.D. : Not detected

Figures in parentheses denote the concentration of BRL14151.

The data represent the mean \pm S.E. of three animals.

胎仔への放射能の分布はほぼ均一となった。

b. 組織内濃度

妊娠 13 日目および 18 日目ラットに投与した際の 1, 24, 48 時間における胎仔中濃度を Table 2 に示した。

胎仔中放射能濃度は妊娠 13 日目および 18 日目ラットとも投与後 1 時間に母体血漿中放射能濃度 (8.18, 7.65 $\mu\text{g}/\text{ml}$ BRL14151 換算) のそれぞれ 18%, 27% を示し, 以後母体血漿よりやや緩慢に消失した。胎仔中 BRL14151 濃度は妊娠 13 日目および 18 日目ラットとも投与後 1 時間に母体血漿中濃度 (4.23 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 5.96 $\mu\text{g}/\text{ml}$) のそれぞれ 5%, 6% が認められたのみであった。

4. 乳汁中濃度

非絶食授乳中のラットに ^{14}C -BRL14151K を 15 mg/kg 経口投与した際の乳汁中濃度を Fig. 3 に示した。

乳汁中放射能濃度は投与後 8 時間に最高濃度 (8.79 $\mu\text{g}/\text{ml}$ BRL14151 換算) を示し, 投与後 48 時間には最高濃度の 7% に減少した。血液中放射能濃度と比較し

Fig. 3 Milk and blood concentrations of radioactivity after oral administration of ^{14}C -BRL14151K (15 mg/kg) to non-fasting lactating rats. Each point represents the mean of three animals

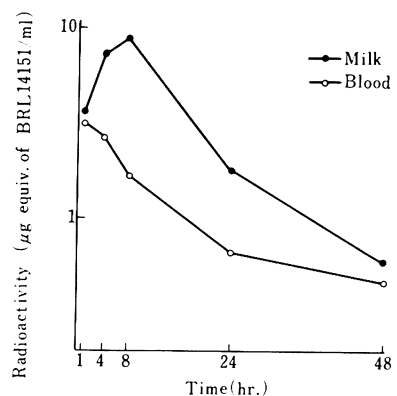


Fig. 4 Blood and plasma concentrations of radioactivity after oral administration of ¹⁴C-BRL14151K(15 mg/kg) to fasting dogs. Each point represents the mean of three animals

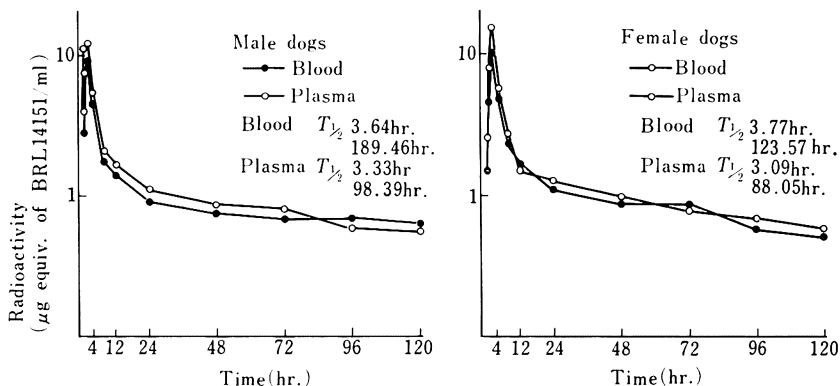


Fig. 5 Plasma concentrations of radioactivity and BRL14151 after oral administration of ¹⁴C-BRL14151K(15 mg/kg) to fasting dogs. Each point represents the mean of three animals

RA : Radioactivity, BA : BRL14151
 * : Radioactivity (μg equiv. of BRL 14151/ml) or BRL14151 (μg/ml)

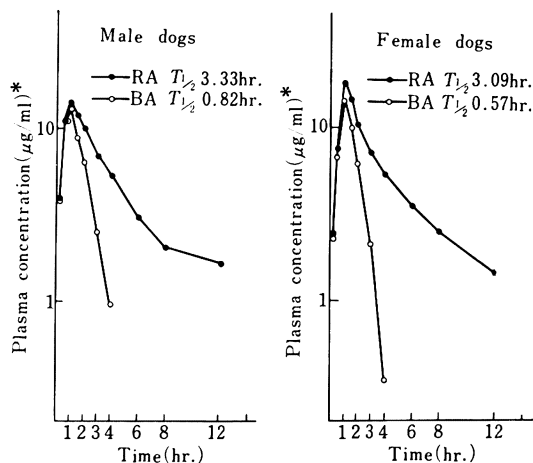


Table 3 Pharmacokinetic parameters of BRL14151 in the plasma after oral administration of ¹⁴C-BRL14151K (15mg/kg) to fasting dogs

Parameter	Male	Female
K_a (hr^{-1})	3.09 ± 0.85	1.87 ± 0.35
K_{et} (hr^{-1})	0.96 ± 0.12	1.26 ± 0.06
$T_{1/2}$ (hr.)	0.75 ± 0.11	0.55 ± 0.03
T_{max} (hr.)	0.79 ± 0.10	0.89 ± 0.11
C_{max} ($\mu g/ml$)	13.47 ± 2.65	13.50 ± 1.49
AUC ($\mu g \cdot hr \cdot ml^{-1}$)	25.11 ± 3.92	25.40 ± 5.09

Parameters were computed using the one compartment open model.

K_a : First order absorption rate constant.
 K_{et} : First order disappearance rate constant.
 $T_{1/2}$: Half life
 AUC : Area under curve

The data represent the mean \pm S.E. of three animals.

Fig. 4 に、血漿中 BRL14151 濃度の推移を Fig. 5 に示した。

雄性イヌにおける血液および血漿中放射能濃度はいずれも投与後1時間に最高濃度 (9.22, 14.29 $\mu g/ml$ BRL 14151 換算) を示し、血漿中放射能濃度は以後 12 時間まで半減期 3.33 hr., 120 時間まで 98.39 hr. で消失した。血漿中 BRL14151 濃度は投与後1時間に最高濃度 (13.01 $\mu g/ml$) を示し、4 時間まで半減期 0.82 hr. で消失した。

雌性イヌにおける血液および血漿中放射能濃度はいずれも投与後1時間に最高濃度 (11.31, 19.12 $\mu g/ml$ BRL 14151 換算) を示し、血漿中放射能濃度は以後 12 時間まで半減期 3.09 hr., 120 時間まで 88.05 hr. で消失した。血漿中 BRL14151 濃度は投与後1時間に最高濃度 (15.20 $\mu g/ml$) を示し、以後 4 時間まで半減期 0.57 hr. で消失した。雄性イヌと比較して血液および血漿中放射

たところ、投与後1時間ではほぼ同様の濃度であったが、最高乳汁中濃度を示した8時間では乳汁中濃度は血液中濃度の5倍となった。しかし48時間後には血液中濃度とほぼ同様となった。

2. イヌに関する実験

1) 血液、血漿中濃度

雄性および雌性イヌに ¹⁴C-BRL14151K を 15 mg/kg 経口投与した際の血液および血漿中放射能濃度の推移を

能の C_{max} , 半減期および AUC には相違が認められなかった。

血漿中 BRL14151 濃度を one compartment open model で解析した結果を Table 3 に示した。

2) 尿, 糞および呼気中への排泄

雄性および雌性イヌに ^{14}C -BRL14151K を経口投与した際の尿, 糞および呼気中への排泄率を Table 4 に示した。

雄性および雌性イヌの尿中には投与後 120 時間までにそれぞれ投与量の 72.3%, 67.8%, 糞中には 6.7%, 11.2%, 呼気中には 13.8%, 11.4% の放射能が排泄された。BRL14151 の尿中への排泄率は投与後 48 時間ま

でにそれぞれ投与量の 20.2%, 22.1% であった。雄性イヌと比較して, 雌性イヌにおける放射能の糞中排泄率は高かったものの, 放射能の尿, 呼気中排泄率および BRL14151 の尿中排泄率には有意な相違は認められなかった。

3) 反復投与

雄性イヌに BRL14151K を 1 日 3 回, 5 mg/kg 反復経口投与した際の 1, 13, 28 および 43 回投与後の血漿中 BRL14151 濃度推移を Fig. 6 に示した。

1 回投与後における血漿中 BRL14151 濃度は投与後 30 分に最高濃度 (4.14 $\mu g/ml$) を示し, 以後 4 時間まで半減期 0.68 hr. で消失した。13 回, 28 回および 43

Table 4 Cumulative excretions of radioactivity in urine, feces and expired air ($^{14}CO_2$) after oral administration of ^{14}C -BRL14151K (15mg/kg) to fasting dogs

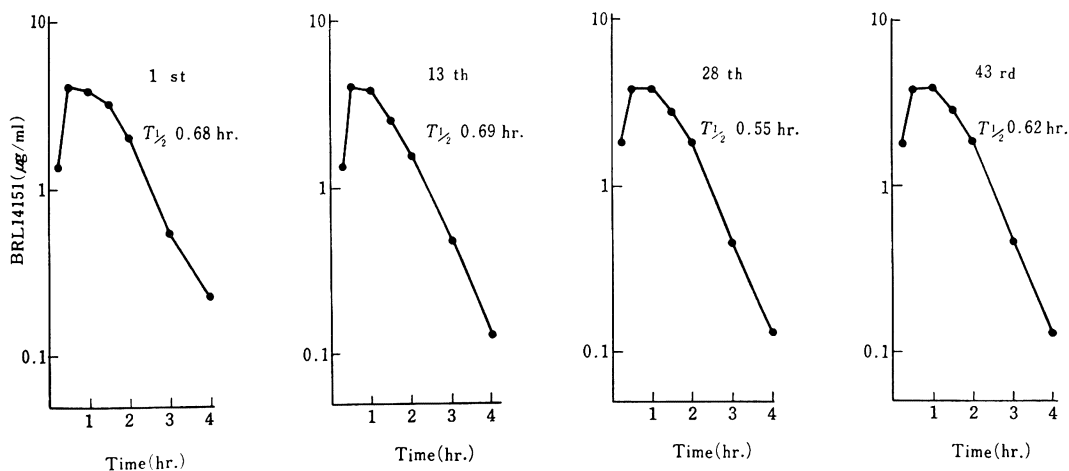
Animals	Time(hr.)	% of dose				
		Excretion of radioactivity				Excretion of BRL14151
		Urine	Feces	Expired air	Total	
p.o.(15mg/kg) Fasting male dog	0 ~ 6	56.0±3.2	—	9.7±0.8	—	19.2±4.2
	24	70.3±1.9	4.1±2.0	12.5±1.3	86.9±0.8	20.2±4.1
	48	71.4±1.9	6.5±0.5	13.0±1.4	91.0±2.2	20.2±4.1
	120	72.3±2.1	6.7±0.5	13.8±1.6	92.8±2.6	—
p.o.(15mg/kg) Fasting female dog	0 ~ 6	36.2±19.1	—	7.7±0.2	—	17.2±8.7
	24	66.0± 4.0	10.3±1.5	10.2±0.0	86.4±5.2	22.1±3.8
	48	67.1± 4.0	11.0±1.5	10.7±0.0	88.8±5.2	22.1±3.8
	120	67.8± 4.0	11.2±1.5	11.4±0.1	90.4±5.2	—

The data represent the mean \pm S.E. of three animals.

—: Not determined

Fig. 6 Plasma concentrations of BRL14151 during and after multiple oral administration of BRL14151K (5 mg/kg) to male dogs.

Each point represents the mean of three animals. Animals were dosed three times daily (9:00, 15:00 and 21:00 hr.) for 43 times



回投与後における血漿中濃度、半減期および AUC には 1 回投与後のそれと相違は認められなかった。

Table 5 に反復投与後における尿中 BRL14151 の排泄率を示した。BRL14151 の尿中排泄率は 1 回投与後 6 時間までに 23.3% であり、反復投与によっても顕著な変化が認められなかった。

3. 尿中代謝物の定量

^{14}C -BRL14151K を雄性ラットおよび雄性イスに経口投与した際、投与後 12 時間までの尿中代謝物の定量結果を Table 6 に、そのクロマトグラムを Fig. 7 に示した。クロマトグラム上黒化の認められた部分については R_f の高い順にフラクション A~E の記号を付した。BRL14151 はフラクション B に相当した。なおイスのクロマトグラム上新たに認められた黒化部分にフラクション F の記号を付した。

投与後 12 時間までの尿中にはラットおよびイスとも BRL14151 が最も多く 24.6~35.7% であった。ついで

フラクション D が多く 17.4~23.0% であった。フラクション D の量比はラットよりイスが多かったが、ラットで認められなかった代謝物 (フラクション F) が 1 種少量ながら認められた。その他の代謝物には両動物種による相違が認められなかった。

III. 考 察

^{14}C -BRL14151K を絶食雄性ラットに 50 および 150 mg/kg 経口投与した際の血液中放射能濃度、尿、糞、呼気中への排泄率を測定し、吸収および排泄に与える用量増加の影響について 15 mg/kg 投与群 (第 1 報) より引用と比較検討した。50 mg/kg 投与群における C_{\max} および AUC は投与量にはほぼ比例していたが、150 mg/kg 投与群では C_{\max} および AUC は増加していたものの、それぞれ用量比の 50%, 67% を示し、比例関係が認められなかった。さらに、50 mg/kg 投与群の尿、糞、呼気中への放射能の排泄率は 15 mg/kg 投与群 (第 1 報) (Table 3 参照) とほぼ同様であったのに対し、

Table 5 Urinary excretion of BRL14151 during and after multiple oral administration of BRL14151K (5mg/kg) to male dogs

Time(hr.)	Excretion of BRL14151 (% of dose)			
	1 st	13 th	28 th	43 rd
0~2	19.8±1.6	22.9±4.2	21.0±4.6	19.8±4.8
2~4	3.1±0.3	3.9±0.6	3.4±0.4	3.1±1.0
4~6	0.4±0.1	0.2±0.1	0.2±0.0	0.4±0.1
6~12	—	—	—	0.0±0.0
12~24	—	—	—	0.0±0.0
24~48	—	—	—	0.0±0.0

—: Not determined

The data represent the mean ± S.E. of three animals.

Animals were dosed three times daily (9:00, 15:00 and 21:00hr.) for 43 times.

Table 6 Metabolic pattern in urine sample after oral administration of ^{14}C -BRL14151K (15mg/kg) to fasting male rats and dogs

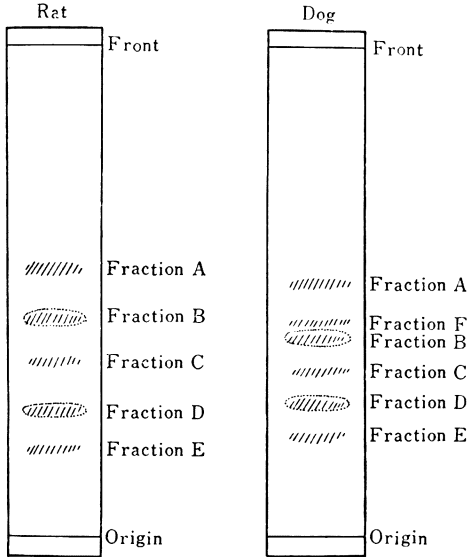
Animals	Recovery	Composition of radioactivity (% of radioactivity in sample)						
		Fraction						
		A	B(BRL14151)	C	D	E	F	Others
Male rats	94.9	6.7	29.8	12.7	17.4	8.3	—	20.0
Male dog	No. 1 95.1	8.0	24.6	12.8	23.0	10.0	6.5	10.2
	No. 2 93.6	6.6	35.7	11.5	18.1	5.6	8.8	7.3
	No. 3 90.5	8.7	26.6	11.8	20.0	7.5	5.5	10.4

** : The recoveries tabulated and the amounts of radioactivity in the methanol extracts expressed as percentages of that excreted in the urine.

Rat data obtained from pooled samples from three rats.

Fig. 7 Thin-layer chromatograms of urine(0~12 hr.) after oral administration of ^{14}C -BRL14151K (15 mg/kg) to fasting male rats and dogs.

Solvent system; *n*-butyl alcohol : ethyl alcohol : water : formic acid (20 : 10 : 10 : 1)



150 mg/kg 投与群の尿および呼気中への放射能の排泄率 (57%) は 15 mg/kg 投与群のそれ (76%) よりも減少し、糞中へのそれは 15 mg/kg 投与群の 22% に対して 38% と増加する傾向が認められた。これらのことは 150 mg/kg 投与群の吸収率が低下することを示唆するものと考えられた。

一方、BRL14151 の尿中への排泄率には相違が認められず、いずれの投与群においても投与後 12 時間までに投与量の 24% であった。このことは未変化の BRL14151 の吸収および排泄が 150 mg/kg までの用量増加により影響されないことを示唆するものと考えられた。

^{14}C -BRL14151K を雌性ラットに 15 mg/kg 経口投与し、雄性ラット (第 1 報¹⁾ より引用) との性差について検討した。その結果、血液中放射能濃度、半減期および AUC、尿、糞、呼気中への放射能の排泄率および尿中への BRL14151 の排泄率にも顕著な相違が認められなかった。また、幸嶋らは LD₅₀ には特に大きな性差は認められないことを報告している²⁾。したがってラットにおける BRL14151 の吸収、代謝および排泄には雌雄による差は小さいものと考えられた。

^{14}C -BRL14151K を妊娠 13 日目および 18 日目のラットに 15 mg/kg 経口投与した際、胎仔に若干の放射能が認められたが、その胎仔中放射能濃度は投与後 24 時

間以後、母体血漿の 2~3 倍であった。一方、全身オーソラジオグラム上投与後 1 時間において妊娠 18 日目の胎仔骨髄と考えられる部位に他の胎仔組織より高い放射能が認められた。しかし、4 時間以降には他の胎仔組織とほぼ同様になっていた。乳汁中への分泌も認められ、投与後 4、8 および 24 時間の乳汁中放射能濃度は血液中放射能濃度の 3~5 倍を示したが、これも投与後 48 時間には母獣の血液中放射能濃度とほぼ同程度となった。また、BALDWIN, J. A. らは生殖試験 (Seg. II, III) において異常所見が認められなかったことを報告している^{3,4)}。したがって、今回認められた胎仔への分布および乳汁中への移行も胎仔および新生仔に影響を及ぼすことはないものと考えられた。

^{14}C -BRL14151K を雌性イヌに 15 mg/kg 経口投与した際、血液および血漿中放射能濃度は投与後 1 時間にそれぞれ最高濃度を示し、ラットと同様イヌにおいても ^{14}C -BRL14151K は速やかに吸収されることが認められた。尿、糞および呼気中への放射能の排泄は 120 時間までの尿中に投与量の 72%、呼気中に 14% であった。また、糞中への放射能の排泄が 7% であったことから、消化管からの ^{14}C -BRL14151K の吸収はラットと同様良好であると考えられた。

イヌにおける ^{14}C -BRL14151K の体内動態にはラットと同様、性差は認められなかった。すなわち、血液、血漿中放射能濃度推移、血漿中 BRL14151 の kinetic parameter および尿、糞、呼気中への排泄率にも雌雄による顕著な相違が認められなかった。

しかしながら、イヌにおける体内動態にはラットとの間に相違も認められた。すなわち、血液、血漿中放射能濃度 (RA) はいずれの時間においてもラットよりイヌが高く、血漿中 BRL14151 濃度 (BA) もイヌではラットのそれ (第 1 報¹⁾, Table 6 参照) の 2~28 倍を示した。さらに、血漿中 BA/RA がラットでは吸収ピークである 1 時間に 0.3 を示し、4 時間後には血漿中に BRL14151 が認められなくなったのに対し (第 1 報¹⁾, Table 6 参照), イヌでは吸収ピークである 1 時間まで血漿中 BA/RA が約 1 であり、以後 4 時間においても 0.19 であった。

これらの成績はイヌにおける BRL14151 の代謝がラットより遅いことを示すものと考えられ、さらに投与後 1 時間までの血漿中 BA/RA が約 1 であったこと、尿中への放射能の排泄率がラットより高く、呼気中排泄率がラットより低かったことは消化管内での分解もラットより低いことを示すものであろう。

一方、尿中への BRL14151 の排泄率はラットとほぼ同様であった。また、尿中代謝物について検討したとこ

ろ、イヌおよびラットにおいて代謝物の存在比はほとんど同様であったが、フラクシオンDについてはイヌに幾分多く、また、イヌにおいてラットでは認められなかった代謝物が1種少量ながら認められた。このような相違はイヌおよびラットでの代謝（非酵素的代謝も含む）速度の差によるものと考えられた。

BRL14151K を雄性イヌに 5 mg/kg を1日3回（9, 15, 21 時）計 43 回反復投与した際の 1, 13, 28 および 43 回投与後の血漿中 BRL14151 濃度および尿中への BRL14151 の排泄率を測定した。その結果、1, 13, 28 および 43 回投与後の血漿中 BRL14151 濃度の経時的推移には変化は認められなかった。また、血漿からの半減期、AUC も投与回数にかかわらず一定であり、尿中への BRL14151 の排泄にも変化が認められなかった。したがって、BRL14151 の吸収、代謝および排泄には反復投与による影響はないものと考えられた。

文 献

- 1) 大槻俊治, 他 (3施設): BRL25000 の体内動態 第1報 ラットにおける BRL14151K 投与時の吸収, 分布, 排泄および代謝。Chemotherapy 31 (S-2): 297~310, 1983
- 2) 幸嶋祥亘, 倉片康雄, 日浦謙一郎, 芝田敏勝, T. L. HARDY: BRL14151K および BRL25000 の急性毒性および亜急性毒性試験。Chemotherapy 31 (S-2): 113~141, 1983
- 3) BALDWIN, J. A.; J. L. SHARDEIN, 幸嶋祥亘: BRL14151K および BRL25000 の生殖試験 第1報 ラットにおける器官形成期投与試験。Chemotherapy 31 (S-2): 238~251, 1983
- 4) BALDWIN, J. A.; J. L. SHARDEIN, 幸嶋祥亘: BRL14151K および BRL25000 の生殖試験 第2報 ラットにおける周産期および授乳期投与試験。Chemotherapy 31 (S-2): 252~262, 1983

PHARMACOKINETIC STUDIES ON BRL25000

PAPER II: SEX DIFFERENCES, SPECIES DIFFERENCES AND DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION OF BRL14151K TO RATS AND DOGS

TOSHIHARU OHTSUKI, KOICHI MITSUGI, YOSHITAKA JIN, KOJI USHIZAWA
YOSHIO ESUMI, TOSHIO NANBO and TETSUYOSHI YOKOSHIMA
Tokai Laboratory, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.

YOSHINOBU KOSHIMA, YOSHITAKA NISHIOKA and HIROYUKI KUMAKURA
Beecham Yakuhin K.K.

PETER F. LANGLEY

Beecham Pharmaceuticals Research Division

BRL14151K and ^{14}C -BRL14151K were administered to rats and dogs in order to study dose-response relationships, sex differences, distribution to fetuses and milk, species differences and the effect due to repeat dosing.

The following results were obtained.

1. The dose of ^{14}C -BRL14151K was increased from 15 mg/kg up to 150 mg/kg, and metabolic fate at the different doses was studied. Between the 15 mg/kg dosed group and the 50 mg/kg dosed group, there was no difference in metabolic fate of BRL14151. However there was a slight difference in metabolic fate between the 15 and 150 mg/kg dosed groups.
2. When ^{14}C -BRL14151K was administered to pregnant and lactating rats, it was found that the radioactivity distributed to the fetuses and was excreted in the milk.
3. There were in general no clear sex differences in the metabolic fate of BRL14151 in rats and dogs.
4. Absorption and excretion of ^{14}C -BRL14151K in dogs were similar to those in rats. However, there was a difference in metabolism between these two species. BRL14151 was metabolized more slowly in dogs than in rats.
5. Repeated administration of BRL14151K did not affect the metabolic fate of BRL14151 in dogs.