

ラットにおける  $^3\text{H}$ -HBK の生体内動態 (第2報)  
 雌性ラットにおける筋肉内単回投与後および雌性ラットにおける  
 筋肉内連続投与後の吸収, 分布, 代謝および排泄

小宮 泉・三富奈由・松元 隆・西尾元宏

明治製菓株式会社・薬理安全性研究所

江角凱夫・高市松夫・鷲野 亨・島崎純二・横島徹薫

第一化学薬品株式会社・東海研究所

妊娠ラットまたは哺育中ラットに  $^3\text{H}$ -HBK を 2 mg (力価)/kg 筋肉内単回投与した時の胎盤移行性乳汁移行性について検討した。また, 雌性ラットに  $^3\text{H}$ -HBK を 1 日 1 回, 14 日連続筋肉内投与 (2 mg (力価)/kg/day) した時の各組織への分布, 蓄積性について検討した。

1. 妊娠 13 日目および 18 日目のラットに投与した時の胎仔への移行は低かった。
2. 哺育中ラットに投与した時の乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間に最高濃度 0.16  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (HBK 力価換算) を示し, 血中濃度よりゆるやかな速度で消失した。
3. 反復投与した際, 毎回投与後 8 時間における血液中放射能濃度は 9 回投与前後で定常状態に達した。また 14 回投与後 8 時間までの血液中放射能濃度の時間推移は単回投与群とはほぼ同様であった。
4. 14 回投与後の組織内放射能濃度は, 大部分の組織で単回投与群より消失が遅く, 特に気管, 副腎, 睪丸, 副睪丸, 顎下腺などの組織からの消失が遅かった。

前報<sup>1)</sup>において, 著者らは雌性ラットにおける筋肉内単回投与後の  $^3\text{H}$ -HBK の生体内動態を詳細に報告した。今回は, 雌性ラットにおける筋肉内単回投与後の生体内動態, 特に妊娠ラットにおける分布, 胎仔移行について報告する。また, 雌性ラットの筋肉内反復投与後の生体内動態についても報告する。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 標識化合物

前報<sup>1)</sup>と同様の方法で還元し精製したもので, 全身オートラジオグラフィ用としては比放射能 1.5 m Ci/mg のもの, その他の試験用としては比放射能 14.0  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$  のものを使用した。放射化学的純度は前報<sup>1)</sup>で述べた HPLC 法を用いて検討し, それぞれ 90% および 94% であった。

#### 2. 実験動物

実験動物として次の Sprague-Dawley 系 SPF ラット (静岡県実験動物農業協同組合) を用いた。

雄性ラット: 生後 7~8 週齢, 体重 210~268 g

妊娠 13 日目ラット: 未経産, 体重 236~246 g

妊娠 18 日目ラット: 未経産, 体重 295~342 g

哺育中ラット: 分娩後 14 日前後, 体重 276~302 g

購入後のラットには水および固型飼料 (オリエンタル酵母工業株式会社, MF) を自由に摂取させ, 室温 23 ±

2°C, 湿度 55 ± 10% の条件下で 1 週間以上予備飼育したのち, 実験に供した。

#### 3. 投与方法

##### 1) 筋肉内単回投与

$^3\text{H}$ -HBK の投与液を前報<sup>1)</sup>と同様な方法で調製したのち, 2 mg (力価)/kg (以後投与量は力価換算で表示) で雌性ラット (妊娠中または哺育中のラット) の大腿四頭筋内に投与した。投与放射能は全身オートラジオグラフィでは 3.0 mCi/kg, 他の実験では 28.1  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  とした。

##### 2) 筋肉内反復投与

$^3\text{H}$ -HBK の投与液を前報<sup>1)</sup>と同様な方法で調製したのち, 2 mg/kg で 1 日 1 回 (一定時刻), 最高 14 回雌性ラットの大腿四頭筋内に投与した。投与放射能は 28.1  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  とした。

#### 4. 投与放射能の測定

前報<sup>1)</sup>に準じて測定した。

#### 5. 胎仔移行に関する実験

$^3\text{H}$ -HBK を妊娠 13 日目あるいは 18 日目ラットに筋肉内投与したのち, 全身オートラジオグラムの作製および組織内放射能濃度の測定を行なった。

##### 1) 全身オートラジオグラフィ

妊娠 13 日目ラットの投与後 30 分および 24 時間に全

身オートラジオグラムを前報<sup>1)</sup>に準じて作成した。なお露出時間は 4°C で 40 日間とした。

2) 組織内放射能濃度および分布率の測定

妊娠 18 日目のラットの投与後 30 分, 2 時間および 24 時間における組織内放射能濃度および分布率を前報<sup>1)</sup>に準じて測定した。羊水はその 0.5 ml を乾燥し, 燃焼させたのち放射能を測定した。母体腎は組織溶解剤 Soluene-350 (New England Nuclear, NEN) を加え, 50°C で溶解後その一部を乾燥し, 燃焼させたのち放射能を測定した。その他の組織は前報<sup>1)</sup>に準じて処理し, 放射能を測定した。

6. 乳汁移行に関する実験

<sup>3</sup>H-HBK を分娩後 14 日前後の哺育中ラットに筋肉内投与したのち, 哺育ケージに収め, 所定時間にエーテルで軽度麻酔し, 乳汁および血液を採取した。乳汁は母獣の胸部および鼠蹊部の乳頭から搾乳し, マイクロピペッ

トを用いて 100 μl を採取した。血液は尾静脈よりマイクロピペットを用いて 100 μl を採取した。なお乳仔は乳汁採取 1 時間前に母獣から離し, 乳汁採取後再び同居させた。採取した乳汁および血液は乾燥し, 燃焼させたのち放射能を測定した。

7. 反復投与実験

<sup>3</sup>H-HBK を雄性ラットに 1 日 1 回, 最高 14 回筋肉内投与し, 血液中放射能濃度, 尿, 糞中排泄率および組織内放射能濃度を測定した。

1) 血液中放射能濃度の測定

毎回投与後 8 時間および 14 回投与後経時的に採血し, 前報<sup>1)</sup>に準じて血液中放射能濃度を測定した。

2) 尿, 糞中排泄率および屍体内残存率の測定

尿, 糞中排泄率および屍体内残存率は前報<sup>1)</sup>に準じて測定した。

3) 組織内放射能濃度の測定

組織内放射能濃度は, 7 回投与後 24 時間および 14 回投与後 1 日, 5 日, 10 日および 30 日に前報<sup>1)</sup>に準じて測定した。なお腎, 腎皮質および腎髄質は組織溶解剤 Soluene-350 (NEN) を加え, 50°C で溶解後その一部を乾燥し, 燃焼させたのち放射能を測定した。

Fig. 1 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at 0.5 hr after intramuscular administration of <sup>3</sup>H-HBK to a 13 th-day pregnant rat (dose : 2 mg/kg)

Legend ; 1. Aorta, 2. Blood, 3. Bone marrow, 4. Brown fat, 5. Cartilage, 6. Clitoral gland 7. Dental pulp, 8. Fascia, 9. Fetus, 10. Hair, 11. Heart, 12. Hypophysis, 13. Kidney, 14. Liver, 15. Lung, 16. Mammary gland, 17. Muscle, 18. Ovarium, 19. Placenta, 20. Site of injection, 21. Skin, 22. Stomach, 23. Submaxillary gland, 24. Tongue, 25. Trachea, 26. Urine in urinary bladder, 27. Uterus

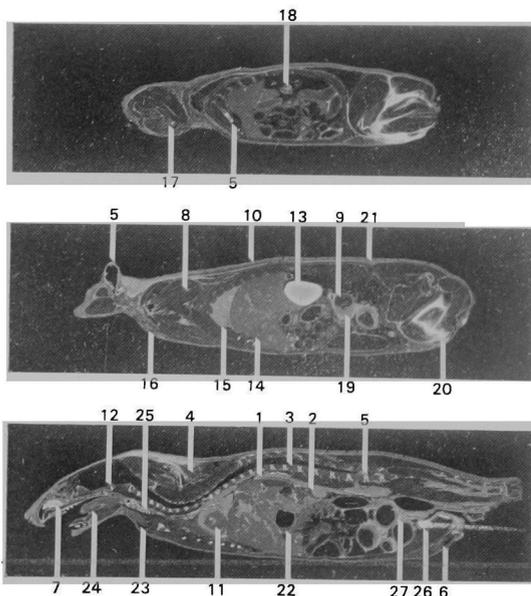


Fig. 2 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity at 24 hr after intramuscular administration of <sup>3</sup>H-HBK to a 13 th-day pregnant rat (dose : 2 mg/kg)

Legend ; 1. Amnion, 2. Cartilage, 3. Fetus, 4. Hair, 5. Intestinal contents, 6. Kidney 7. Ovarium, 8. Site of injection, 9. Spleen 10. Trachea, 11. Uterus

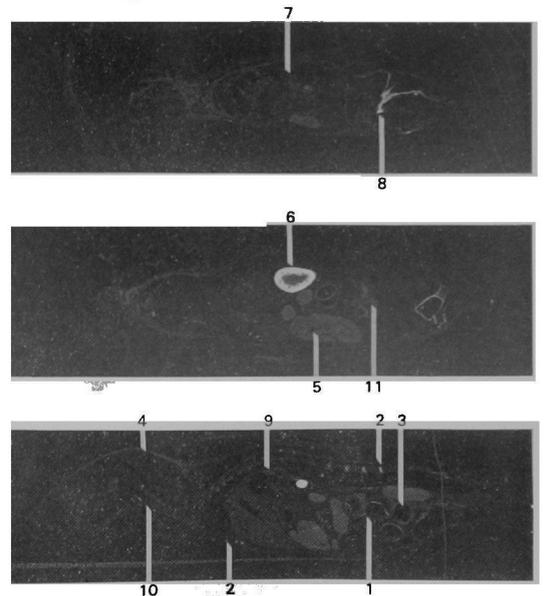


Table 1 Tissue concentrations of radioactivity after intramuscular administration of  $^3\text{H}$ -HBK to 18th-day pregnant rats (dose : 2 mg/kg)

Tissue	Concentration of radioactivity ( $\mu\text{g}$ equivalent of HBK/g or ml)		
	30 min	2 hr	24 hr
Plasma	2.68 $\pm$ 0.19 (1.00)	0.53 $\pm$ 0.06 (1.00)	0.00 $\pm$ 0.00
Blood	4.05 $\pm$ 0.31 (1.51)	0.82 $\pm$ 0.12 (1.55)	N.D.
Heart	0.92 $\pm$ 0.00 (0.34)	0.20 $\pm$ 0.02 (0.38)	0.02 $\pm$ 0.01
Lung	1.96 $\pm$ 0.20 (0.73)	0.61 $\pm$ 0.04 (1.15)	0.09 $\pm$ 0.01
Liver	0.62 $\pm$ 0.08 (0.23)	0.34 $\pm$ 0.03 (0.64)	0.18 $\pm$ 0.01
Kidney	29.87 $\pm$ 3.37 (11.15)	57.66 $\pm$ 6.62 (108.80)	67.14 $\pm$ 10.11
Uterus	2.29 $\pm$ 0.13 (0.85)	0.79 $\pm$ 0.03 (1.49)	0.20 $\pm$ 0.04
Ovarium	1.57 $\pm$ 0.12 (0.59)	0.46 $\pm$ 0.03 (0.87)	0.08 $\pm$ 0.01
Placenta	1.13 $\pm$ 0.09 (0.42)	0.58 $\pm$ 0.05 (1.09)	0.15 $\pm$ 0.01
Amniotic fluid	0.03 $\pm$ 0.00 (0.01)	0.05 $\pm$ 0.00 (0.09)	0.02 $\pm$ 0.00
Fetus	0.03 $\pm$ 0.00 (0.01)	0.07 $\pm$ 0.01 (0.13)	0.02 $\pm$ 0.00
Fetal blood	0.02 $\pm$ 0.00 (0.01)	0.06 $\pm$ 0.01 (0.11)	N.D.
Fetal heart	N.D.	N.D.	N.D.
Fetal lung	0.02 $\pm$ 0.00 (0.01)	0.04 $\pm$ 0.00 (0.08)	N.D.
Fetal liver	N.D.	0.02 $\pm$ 0.00 (0.04)	0.01 $\pm$ 0.00
Fetal kidney	N.D.	0.11 $\pm$ 0.03 (0.21)	0.18 $\pm$ 0.06

Figures in parentheses denote the ratio of tissue concentration to plasma concentration.

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

N.D. : not detected

Table 2 Percentage distribution of radioactivity in tissue after intramuscular administration of  $^3\text{H}$ -HBK to 18th-day pregnant rats (dose : 2 mg/kg).

Tissue	Tissue content (% of dose)		
	30 min	2 hr	24 hr
Heart	0.10 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Lung	0.29 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Liver	1.18 $\pm$ 0.13	0.61 $\pm$ 0.03	0.35 $\pm$ 0.01
Kidney	7.13 $\pm$ 0.84	14.39 $\pm$ 1.13	16.14 $\pm$ 2.02
Uterus	1.10 $\pm$ 0.17	0.36 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.02
Ovarium	0.03 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Placenta	0.77 $\pm$ 0.12	0.39 $\pm$ 0.06	0.12 $\pm$ 0.01
Total fetuses	0.07 $\pm$ 0.01	0.19 $\pm$ 0.04	0.08 $\pm$ 0.01
Per fetus	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00

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

Table 3-1 Tissue concentrations of radioactivity after a single and daily intramuscular administration of <sup>3</sup>H-HBK to male rats (dose: 2 mg/kg/day).

Tissue	Concentration of radioactivity ( $\mu\text{g}$ . equivalent of HBK/g or ml)									
	24 hr after the last administration			120 hr after the last administration.			10 days after the last administration		30 days after the last administration	
	Single	7 times	14 times	Single	14 times	14 times	14 times	14 times	14 times	14 times
Plasma	0.02 ± 0.00 (1.00)	0.02 ± 0.01 (1.00)	0.02 ± 0.00 (1.00)	0.01 ± 0.00 (1.00)	0.03 ± 0.01 (3.00)	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	N.D.		
Blood	0.03 ± 0.00 (1.00)	0.01 ± 0.00 (0.33)	0.02 ± 0.00 (0.67)	0.01 ± 0.00 (1.00)	0.01 ± 0.00 (1.00)	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00	N.D.		
Cerebrum	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.01 ± 0.00	N.D.	N.D.			
Cerebellum	N.D.	N.D.	0.02 ± 0.01	N.D.	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00			
Hypophysis	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.41 ± 0.04	0.40 ± 0.08	N.D.			
Medulla oblongata	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.			
Thyroid	N.D.	0.43 ± 0.07	0.53 ± 0.05	N.D.	0.54 ± 0.17	0.39 ± 0.08	N.D.			
Eyeball	0.01 ± 0.00 (1.00)	0.05 ± 0.00 (5.00)	0.08 ± 0.01 (8.00)	0.01 ± 0.00 (1.00)	0.06 ± 0.01 (6.00)	0.04 ± 0.00	0.01 ± 0.00			
Submaxillary gland	0.04 ± 0.00 (1.00)	0.20 ± 0.01 (5.00)	0.27 ± 0.00 (6.75)	0.03 ± 0.00 (1.00)	0.22 ± 0.01 (7.33)	0.16 ± 0.01	0.07 ± 0.01			
Harderian gland	0.03 ± 0.00 (1.00)	0.17 ± 0.01 (5.67)	0.24 ± 0.01 (8.00)	0.02 ± 0.00 (1.00)	0.18 ± 0.01 (9.00)	0.15 ± 0.01	0.06 ± 0.01			
Trachea	—	1.02 ± 0.19	1.45 ± 0.22	—	1.51 ± 0.09	1.71 ± 0.05	1.07 ± 0.10			
Thymus	0.03 ± 0.00 (1.00)	0.21 ± 0.03 (7.00)	0.33 ± 0.01 (11.00)	0.02 ± 0.00 (1.00)	0.26 ± 0.01 (13.00)	0.19 ± 0.02	0.06 ± 0.01			
Heart	0.02 ± 0.00 (1.00)	0.10 ± 0.01 (5.00)	0.13 ± 0.01 (6.50)	0.01 ± 0.00 (1.00)	0.10 ± 0.01 (10.00)	0.07 ± 0.00	N.D.			
Lung	0.07 ± 0.01 (1.00)	0.42 ± 0.03 (6.00)	0.70 ± 0.01 (10.00)	0.07 ± 0.00 (1.00)	0.56 ± 0.05 (8.00)	0.42 ± 0.04	0.17 ± 0.05			
Liver	0.18 ± 0.09 (1.00)	0.65 ± 0.06 (3.61)	0.84 ± 0.04 (4.67)	0.07 ± 0.00 (1.00)	0.62 ± 0.03 (8.86)	0.35 ± 0.02	0.05 ± 0.01			
Kidney	72.06 ± 4.19 (1.00)	352.32 ± 9.59 (4.89)	373.52 ± 37.55 (5.18)	61.35 ± 4.96 (1.00)	336.41 ± 120.74 (5.48)	133.48 ± 6.03	35.02 ± 5.48			

Table 3-2 Tissue concentrations of radioactivity after a single and daily intramuscular administration of <sup>3</sup>H-HBK to male rats (dose: 2 mg/kg/day).

Tissue	Concentration of radioactivity ( $\mu\text{g}$ equivalent of HBK/g or ml)											
	24 hr after the last administration		7 times		14 times		120 hr after the last administration		10 days after the last administration		30 days after the last administration	
	Single	14 times	Single	14 times	Single	14 times	Single	14 times	14 times	14 times	14 times	14 times
Kidney (Cortex)	130.85 $\pm$ 5.64 (1.00)	427.99 $\pm$ 49.06 (3.27)	383.77 $\pm$ 17.71 (2.93)	391.02 $\pm$ 133.54 (3.86)	101.22 $\pm$ 2.53 (1.00)	159.24 $\pm$ 11.67	101.22 $\pm$ 2.53 (1.00)	159.24 $\pm$ 11.67	39.98 $\pm$ 4.06			
Kidney (Medulla)	29.62 $\pm$ 1.72 (1.00)	77.32 $\pm$ 17.01 (2.61)	64.53 $\pm$ 6.18 (2.18)	34.61 $\pm$ 6.83 (1.67)	20.73 $\pm$ 2.16 (1.00)	20.42 $\pm$ 2.30	20.73 $\pm$ 2.16 (1.00)	20.42 $\pm$ 2.30	8.53 $\pm$ 2.49			
Spleen	0.28 $\pm$ 0.02 (1.00)	2.61 $\pm$ 0.14 (9.32)	1.35 $\pm$ 0.16 (4.82)	1.82 $\pm$ 0.07 (7.00)	0.26 $\pm$ 0.02 (1.00)	1.32 $\pm$ 0.24	0.26 $\pm$ 0.02 (1.00)	1.32 $\pm$ 0.24	0.44 $\pm$ 0.12			
Pancreas	0.16 $\pm$ 0.02 (1.00)	0.31 $\pm$ 0.02 (1.94)	0.19 $\pm$ 0.01 (1.19)	0.20 $\pm$ 0.02 (1.54)	0.13 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.15 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.15 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01			
Stomach	0.14 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.27 $\pm$ 0.01 (1.93)	0.12 $\pm$ 0.06 (0.86)	0.21 $\pm$ 0.02 (2.63)	0.08 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.13 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.13 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.00			
Adrenal	1.75 $\pm$ 0.12 (1.00)	0.49 $\pm$ 0.01 (0.28)	0.54 $\pm$ 0.19 (0.31)	0.44 $\pm$ 0.05 (0.26)	1.71 $\pm$ 0.29 (1.00)	0.35 $\pm$ 0.00	1.71 $\pm$ 0.29 (1.00)	0.35 $\pm$ 0.00	0.18 $\pm$ 0.03			
Fat	0.06 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.06 $\pm$ 0.00 (1.00)	0.10 $\pm$ 0.06 (1.67)	0.06 $\pm$ 0.01 (1.20)	0.05 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.04 $\pm$ 0.00	0.05 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.04 $\pm$ 0.00	N.D.			
Ileum	0.06 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.32 $\pm$ 0.06 (5.33)	0.18 $\pm$ 0.01 (3.00)	0.24 $\pm$ 0.02 (8.00)	0.03 $\pm$ 0.00 (1.00)	0.17 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.00 (1.00)	0.17 $\pm$ 0.00	0.06 $\pm$ 0.02			
Large intestine	0.07 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.37 $\pm$ 0.02 (5.29)	0.24 $\pm$ 0.04 (3.43)	0.24 $\pm$ 0.01 (6.00)	0.04 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.25 $\pm$ 0.09	0.04 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.25 $\pm$ 0.09	0.05 $\pm$ 0.00			
Urinary bladder	—	1.11 $\pm$ 0.13	0.56 $\pm$ 0.02	0.59 $\pm$ 0.08	—	0.67 $\pm$ 0.06	—	0.67 $\pm$ 0.06	0.27 $\pm$ 0.03			
Testis	0.03 $\pm$ 0.00 (1.00)	0.15 $\pm$ 0.00 (5.00)	0.10 $\pm$ 0.01 (3.33)	0.11 $\pm$ 0.00 (5.50)	0.02 $\pm$ 0.00 (1.00)	0.10 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00 (1.00)	0.10 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01			
Epididymis	0.07 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.39 $\pm$ 0.03 (5.57)	0.35 $\pm$ 0.07 (5.00)	0.28 $\pm$ 0.01 (5.60)	0.05 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.23 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.23 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.00			
Muscle	0.04 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.07 $\pm$ 0.01 (1.75)	0.06 $\pm$ 0.00 (1.50)	0.05 $\pm$ 0.01 (1.67)	0.03 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.04 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01 (1.00)	0.04 $\pm$ 0.01	N.D.			
Bone	0.16 $\pm$ 0.05 (1.00)	1.27 $\pm$ 0.34 (7.94)	1.15 $\pm$ 0.10 (7.19)	0.84 $\pm$ 0.20 (10.50)	0.08 $\pm$ 0.02 (1.00)	0.52 $\pm$ 0.09	0.08 $\pm$ 0.02 (1.00)	0.52 $\pm$ 0.09	0.29 $\pm$ 0.06			
Prostate	0.04 $\pm$ 0.00 (1.00)	0.27 $\pm$ 0.05 (6.75)	0.15 $\pm$ 0.02 (3.75)	0.17 $\pm$ 0.03 (8.50)	0.02 $\pm$ 0.00 (1.00)	0.10 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00 (1.00)	0.10 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.02			
Bone marrow	0.07 $\pm$ 0.00 (1.00)	1.00 $\pm$ 0.13 (14.29)	0.45 $\pm$ 0.02 (6.43)	0.75 $\pm$ 0.03	N.D.	0.46 $\pm$ 0.03	N.D.	0.46 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.04			

Table 3-3 Tissue concentrations of radioactivity after a single and daily intramuscular administration of <sup>3</sup>H-HBK to male rats (dose: 2mg/kg/day).

Tissue	Concentration of radioactivity ( $\mu\text{g}$ , equivalent of HBK/g or ml)							
	24 hr after the last administration		120 hr after the last administration		10 days after the last administration		30 days after the last administration	
	Single	7 times	14 times	Single	14 times	14 times	14 times	
Skin	0.11 $\pm$ 0.02 (1.00)	0.36 $\pm$ 0.18 (3.27)	0.57 $\pm$ 0.15 (5.18)	0.07 $\pm$ 0.02 (1.00)	0.23 $\pm$ 0.01 (3.29)	0.16 $\pm$ 0.04	0.03 $\pm$ 0.01	
Brown fat	—	0.89 $\pm$ 0.72	0.25 $\pm$ 0.02	—	0.20 $\pm$ 0.03	0.14 $\pm$ 0.02	N.D.	
Duodenum	—	0.21 $\pm$ 0.01	0.38 $\pm$ 0.07	—	0.29 $\pm$ 0.02	0.23 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01	

Figures in parentheses denote the ratio of tissue concentration after multiple doses to a single dose. The data represents the mean  $\pm$  S.E. of three animals. N.D.: not detected, —: not determined

II. 結 果

1. 胎仔への移行

1) 全身オートラジオグラフィ

妊娠 13 日目のラットに <sup>3</sup>H-HBK を 2mg/kg 筋肉内単回投与した時の全身オートラジオグラムを Fig. 1 (投与 30 分後) および 2 (24 時間後) に示した。投与後 30 分では投与部位、膀胱内貯尿、腎、軟骨、気管および歯髄に母体血液より高い放射活性が認められた。肺、子宮、筋膜および胎盤は母体血液とほぼ同程度の放射活性を示した。卵巣、乳腺および陰核腺の放射活性は母体血液より低く、胎仔は最も低かった。投与後 24 時間では全体の放射活性は低下したものの、腎皮質は投与後 30 分より高い放射活性を示した。また投与部位の筋膜、軟骨、羊膜、子宮、胎盤および乳腺にも母体血液より高い放射活性が認められた。卵巣および胎仔は母体血液と同様、痕跡程度の放射活性であった。

2) 組織内放射能濃度および分布率

妊娠 18 日目のラットに <sup>3</sup>H-HBK を 2mg/kg 筋肉内単回投与した時の組織内濃度および分布率を Table 1 および 2 に示した。投与後 30 分では母体腎が母体血漿中放射能濃度 2.68  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (HBK 力価換算、以後同様に表示) の 11.2 倍、母体血液が 1.15 倍を示した。子宮、母体肺、卵巣、胎盤、母体心および母体肝は母体血漿中放射能濃度の 23~85% であった。羊水、胎仔全身、胎仔血液および胎仔肺は更に低く、母体血漿中放射能濃度の 1% であった。胎仔心、胎仔肝および胎仔腎は検出限界以下であった。投与後 2 時間では母体腎が母体血漿中放射能濃度 0.53  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の 109 倍、母体血液および子宮がそれぞれ 1.55 倍、1.49 倍を示した。母体肺、胎盤および卵巣は母体血漿中放射能濃度とほぼ同程度であり、母体肝、母体心および胎仔腎は母体血漿中放射能濃度の 21~64% であった。その他の組織はいずれも母体血漿中放射能濃度の 13% 以下であった。投与後 24 時間では母体腎および胎仔腎がこの時点で最高濃度を示した。胎仔肝および羊水にはそれぞれ最高濃度の 50%、40% が認められた。胎仔全身、母体肝、胎盤および子宮は最高濃度の 9~29% に減少した。母体血液、胎仔血液、胎仔心および胎仔肺を除く他の組織はいずれも最高濃度の 5% 以下に減少した。なお母体血液、胎仔血液、胎仔心および胎仔肺は検出限界以下であった。

組織内分布率は投与後 30 分では母体腎に 7.13%、母体肝に 1.18%、子宮に 1.10%、胎盤に 0.77% であった。他の組織はいずれも 0.29% 以下であった。投与後 2 時間では母体腎に 14.4%、母体肝に 0.61%、胎盤に 0.39%、子宮に 0.36%、全胎仔に 0.19% であった。他の組織はいずれも 0.09% 以下であった。投与後 24 時

Fig. 3 Milk and blood levels of radioactivity after intramuscular administration of  $^3\text{H}$ -HBK to lactating rats (dose: 2 mg/kg) Each point represents the mean  $\pm$  S. E. of three animals.

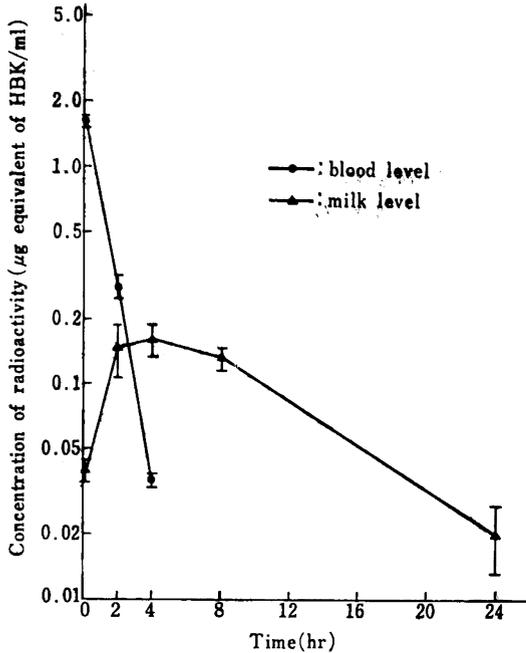
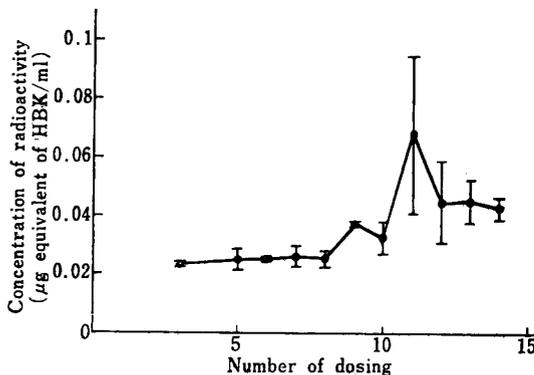


Fig. 4 Blood concentrations of radioactivity 8 hr after daily intramuscular administration of  $^3\text{H}$ -HBK to male rats (dose: 2 mg/kg/day) Each point represents the mean  $\pm$  S. E. of three animals.



間では母体腎に 16.1%, 母体肝に 0.35%, 胎盤に 0.12% であった。他の組織はいずれも 0.08% 以下であった。

## 2. 乳汁中への移行

分娩後 14 日前後の哺育中ラットに  $^3\text{H}$ -HBK を 2 mg/kg 筋肉内投与した時の乳汁中濃度の推移を Fig. 3

に示した。乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間に最高濃度  $0.16 \mu\text{g/ml}$  を示したのち漸減した。投与後 8 時間には最高濃度の 82%, 24 時間には 13% に減少した。

同時に測定した血液中放射能濃度は最初の測定時点である投与後 30 分に最高濃度  $1.61 \mu\text{g/ml}$  を示したのち, 4 時間まで半減期 0.64 時間で消失し, 8 時間以降は検出限界以下であった。

## 3. 反復投与

雄性ラットに  $^3\text{H}$ -HBK を 1 日 1 回, 最高 14 回, 2 mg/kg 筋肉内投与した時の蓄積性について検討した。

### 1) 血液中放射能濃度

毎回投与後 8 時間における血液中放射能濃度を Fig. 4 に示した。1 回, 2 回および 4 回投与後では検出限界以下であったが, 3 回投与後および 5 回投与以降は放射能が検出された。9 回投与後では 3 回投与後の血液中放射能濃度  $0.023 \mu\text{g/ml}$  の 1.6 倍を示したが, 以後投与回数に伴う濃度の顕著な増大は認められなかった。14 回投与後の血液中放射能濃度は投与後 15 分に最高濃度  $2.00 \mu\text{g/ml}$  を示したのち, 4 時間までの半減期 0.72 時間, 6 時間から 120 時間までの半減期 176 時間で消失した (Fig. 5)。

Fig. 5 Blood level of radioactivity after a 14-day period of daily intramuscular administration of  $^3\text{H}$ -HBK to male rats (dose: 2 mg/kg/day) Each point represents the mean  $\pm$  S. E. of three animals.

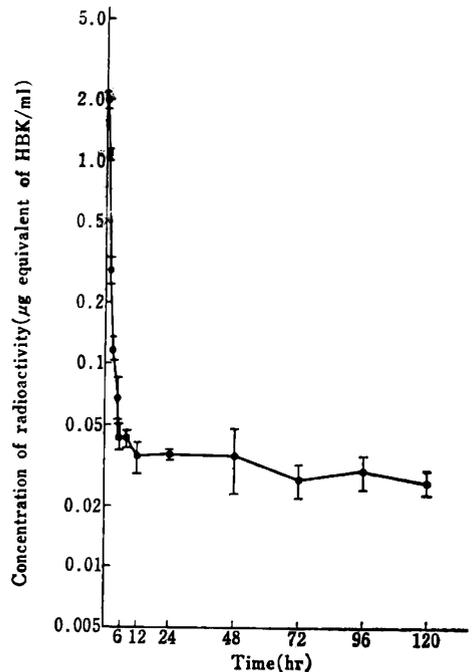
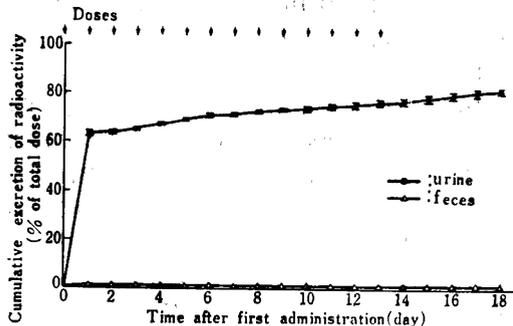


Fig. 6 Cumulative excretions of radioactivity in urine and feces during and after a 14-day period of daily intramuscular administration of  $^3\text{H}$ -HBK to male rats (dose: 2 mg/kg/day) Each point represents the mean  $\pm$  S. E. of three animals. All samples were collected for 24 hr after daily dosing and for every 24 hr after the last dose. Residual amounts in carcass at 120 hr after the last dose was  $11.9 \pm 1.2\%$  of the total dose.



## 2) 尿糞中への排泄

毎回投与後 24 時間までの尿および糞中への累積投与量に対する排泄率を Fig. 6 に示した。14 回投与後 120 時間までの尿中には累積投与量の 81.4%、糞中に 1.2% が排泄され、尿、糞中総排泄率は 82.6% であった。またこの時点の体内には累積投与量の 11.9% が認められた。

## 3) 組織内放射能濃度

7 回または 14 回連続投与後の組織内放射能濃度を 1 回投与後の値<sup>1)</sup>と比較して Table 3 に示した。7 回投与後 24 時間では骨、胸腺、骨髄および肺に単回投与群の 6.0~7.2 倍、ハーダー腺、眼球、顎下腺、心、副睾丸、腎および脾に 4.8~5.7 倍の濃度が認められた。前立腺、肝、大腸、睾丸、皮膚および回腸では単回投与群の 3.0~3.8 倍の濃度を示した。血漿、脾、胃、白色脂肪および筋肉は単回投与群とほぼ同程度の濃度を示した。また大脳、小脳、下垂体および延髄は検出限界以下であった。

14 回投与後 24 時間では骨髄、胸腺、肺および脾に単回投与群の 9.3~14.3 倍、眼球、ハーダー腺、骨、前立腺、顎下腺および心に 6.5~8.0 倍の濃度が認められた。副睾丸、回腸、大腸、皮膚、腎、睾丸および肝には単回投与群の 4.7~5.6 倍の濃度が認められ、脾および胃も単回投与群の 1.9 倍の濃度を示した。血漿、血液および白色脂肪は単回投与群とほぼ同程度の濃度を示し、7 回投与まで検出限界以下であった小脳にも放射能が認められた。大脳、下垂体および延髄は検出限界以下であった。14 回投与後 120 時間では胸腺、骨、心、ハーダ

ー腺、肝、前立腺、回腸および肺に単回投与群の 8.0~13.0 倍の濃度が認められ、ついで顎下腺、脾、眼球、大腸、副睾丸、睾丸および腎に 5.5~7.3 倍の濃度が認められた。皮膚、血漿および胃には単回投与群の 2.6~3.3 倍の濃度が認められ、筋肉、脾、白色脂肪および血液は単回投与群とほぼ同程度の濃度を示した。14 回投与後 10 日では気管、血漿および血液は 14 回投与後 24 時間とほぼ同程度の濃度を示したものの、甲状腺、副腎、大腸、白色脂肪および睾丸は 14 回投与後 24 時間の濃度の 67~74% に、他の組織はいずれも 63% 以下に減少した。14 回投与後 30 日では気管、副腎および睾丸は 14 回投与後 24 時間の濃度の 33~74% に、他の組織はいずれも 28% 以下に減少した。

## III. 考 察

妊娠ラットに  $^3\text{H}$ -HBK を 2 mg/kg で筋肉内投与し、胎盤通過性について検討した。妊娠 18 日目における胎仔の血液中放射能濃度は母体血液のその 7% 以下であり、胎仔への移行性は低いことが認められた。しかしながら、胎仔に移行した放射性物質は同類のアミノ配糖体抗菌物質で報告<sup>8,9)</sup>されているのと同様、他の胎仔組織より高く胎仔腎に分布し、かつ残留する傾向を示した。器管形成期である妊娠 13 日目における胎盤通過性についても全身オートラジオグラフィで検討を加えたところ、胎仔の放射活性は投与後 30 分で母体血液のそれより著しく低く、24 時間では痕跡程度であった。これらのことより、妊娠 13 日目においても妊娠 18 日目と同様、胎仔への移行性は低いものと推察された。

哺育中ラットに  $^3\text{H}$ -HBK を 2 mg/kg 筋肉内投与した際、血液中放射能濃度が最初の測定時点である投与後 30 分に最高濃度を示したのに対して、乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間に最高濃度を示した。この結果より、血液から乳汁への移行速度は比較的遅いものと考えられた。

HBK の蓄積性を検討するため、雄性ラットに  $^3\text{H}$ -HBK を 2 mg/kg で 1 日 1 回、最高 14 回筋肉内投与した。毎回投与後 8 時間における血液中放射能濃度は 9 回投与前後ではほぼ定常状態に達し、14 回投与後でも単回投与後 8 時間の濃度 ( $0.03 \mu\text{g/ml}$ )<sup>1)</sup> の 1.4 倍であった。これらのことから、血液中における放射性物質の蓄積性は少ないものと考えられた。また 14 回投与後の血液中放射能濃度の推移は投与後 8 時間までは単回投与とほぼ同様であり、12 時間以降は消失が緩慢となる傾向を示したものの、120 時間後には最高濃度の 1% に減少した。以上の結果より、血液中放射能濃度におよぼす反復投与の影響は小さいものと推察された。

7 回および 14 回投与後 24 時間における組織内放射能濃度は大部分の組織で単回投与と比較して高かった。

単回投与時において高濃度に分布し、かつ長時間残留した腎組織は14回投与後では単回投与時の約5倍の濃度を示した。14回投与後の消失は大部分の組織が単回投与時と比較して緩慢であり、特に気管、副腎、睾丸、副睾丸および顎下腺などの組織からの消失は緩慢であった。腎組織では14回投与後120時間では投与後24時間よりやや低い濃度を示し、30日後には投与後24時間の濃度の約10%が認められた。

文 献

1) 小宮 泉, 三富奈由, 松元 隆, 西尾元宏, 南保

俊雄, 大槻俊治, 埜 真也, 横田喬枝, 横島徹彦; ラットにおける<sup>3</sup>H-HBKの生体内動態(第1報) 雌性ラットにおける筋肉内単回投与後の吸収, 分布, 代謝および排泄。Chemotherapy

2) 出口隆志, 石井昭男, 遠藤守俊, 清水源昭, 田中正生: KW-1062 標識体のラット, マウスにおける胎仔移行性。Chemotherapy 25: 1888~1891, 1977

3) 井上順信, 奥村修造, 出口隆志, 丸茂博大: KW-1070 標識体のラットにおける胎仔移行性および乳汁中移行性。Chemotherapy 29 (S-2): 189~192, 1981

ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM AND EXCRETION OF <sup>3</sup>H-HBK IN RATS II.

ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM AND EXCRETION AFTER SINGLE INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION IN FEMALE RATS AND AFTER MULTIPLE INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION IN MALE RATS

IZUMI KOMIYA, NAYU MITOMI, TAKASHI MATSUMOTO and MOTOHIRO NISHIO  
Pharmacology & Toxicology Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

YOSHIO ESUMI, MATSUI TAKAICHI, TOHRU WASHINO,  
JUNJI SHIMAZAKI and TETSUYOSHI YOKOSHIMA  
Tokai laboratories, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.

The distribution and placental transfer were studied in pregnant rats after the single intramuscular administration of <sup>3</sup>H-HBK at the dose of 2 mg potency/kg. The absorption, distribution and excretion of <sup>3</sup>H-HBK were also studied in male rats after multiple intramuscular dose (2 mg potency/kg).

1. The radioactive concentration in the fetus was low when <sup>3</sup>H-HBK was administered intramuscularly to 13 th-day and 18 th-day pregnant rats.

2. The maximal milk concentration of radioactivity was 0.16  $\mu$ g equivalent of HBK/ml 4 hr after the intramuscular administration of <sup>3</sup>H-HBK. The milk levels decreased more slowly than the blood levels.

3. The blood level 8 hr after daily dose reached to the steady state around 9 th dose. The blood concentration-time curve until 8 hr after 14 th dose were almost the same as that after first administration.

4. The tissue or organ levels of radioactivity after 14 th dose decreased more slowly than they did after first administration in the most tissues and organs, especially in trachea, adrenal, testis, epididymis and sudmaxillary gland.