

NY-198の体内動態IV

— ^{14}C -NY-198によるラット、イヌにおける吸収、分布、排泄—

永田 治・山田 健久・山口 俊明・桶崎 英一

北陸製薬株式会社 中央研究所

寺崎 哲也・辻 彰

金沢大学 薬学部 製剤学教室

NY-198のラット、イヌにおける体内動態を ^{14}C 標識 NY-198を用いて検討した。 ^{14}C -NY-198の主な吸収部位は小腸であり、絶食条件下では経口投与後急速にほぼ完全に吸収された。

血中濃度は絶食条件下ラット、イヌに20mg/kg経口投与後それぞれ0.5, 1 hで最高濃度 (Cmax) に達した。Cmax はラット、イヌでそれぞれ6.90, 11.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、以後それぞれ4.80, 6.14hの消失半減期で減衰した。また、ラットでは食餌の影響により吸収の低下および吸収の遅延が認められた。雌ラットにおいても雄ラットとほぼ同様の血中濃度推移を示した。

雄ラットの組織内濃度は眼球および中枢神経系を除くほとんどの組織で血中濃度と同程度もしくはそれ以上であり、組織移行性は良好であった。組織内濃度は20mg/kg経口投与後1 hでピークに達し、腎で最高11.13 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、24h後にはいずれの組織も0.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以下に低下し、全身オートラジオグラムからも蓄積性は認められなかった。雌ラットの組織内濃度も雄ラットとほぼ同様に推移し、性差は認められなかった。

血清蛋白結合率はラットで約30%、イヌで約20%であった。

NY-198の主排泄経路は尿中であり、経口投与後168hまでにラット、イヌでそれぞれ75.8, 64.1%が尿中へ排泄され、残りが胆汁を経由して糞中へ排泄された。ラットでは胆汁排泄量の約52%が再吸収され、かなり腸肝循環された。ラットに21日間連続経口投与時の血中濃度、組織内分布、尿糞中排泄はいずれも単回投与時とほぼ同様であり、連投による体内への蓄積性、残留性は認められなかった。

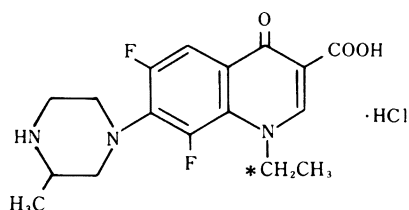
NY-198[(±)-1-ethyl-6, 8-difluoro-1, 4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride]は北陸製薬株式会社で開発された新規合成経口抗菌剤であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示すことが明らかにされている¹⁾。

本研究においては、 ^{14}C 標識 NY-198を用いて NY-198のラットおよびイヌにおける吸収、分布、排泄を詳細に検討したので、その結果を報告する。

I 実験材料および方法

1. 投与検体

^{14}C 標識 NY-198 (以下 ^{14}C -NY-198と略す) は八木ら²⁾の方法により当研究所で合成したものを使用した。その構造をFig. 1に示した。放射化学的純度は、n-プロパノール-濃アンモニア水混液 (7 : 3, v/v) を展開溶

* : ^{14}C -labeled positionFig. 1. Chemical structure of ^{14}C -NY-198

媒として用いたシリカゲル薄層クロマトグラフィー (TLC) において99%以上であり、比放射能は8.4~10.1 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ であった。尚、本実験に際し非標識 NY-198で適宜希釈して使用した。

2. 実験動物

SD 系雄ラットは日本クレアより購入し、胎仔胎盤移行試験では体重 330~450g (13および18週令, 妊娠18日目), 乳汁分泌試験では体重 400~430g (21週令, 分娩後14日目), その他の試験では体重 200~250g (8週令) のものを使用した。尚, 実験環境下 (室温23~25°C, 湿度45~65%) で1週間以上予備飼育し, 体重増加の順調な個体を選び実験に供した。絶食条件下の実験では約20h 絶食し, 薬物投与後4h より食餌を再開した。予備飼育期間および非絶食実験期間中は固型飼料 (MF, オリエンタル酵母工業) を自由に摂取させた。

体重11~13kg (生後2~3年) の雄性ビーグル犬 (三協ラボ) を24h 絶食後使用した。尚, 実験環境下 (室温23~25°C, 湿度45~65%) で約2週間予備飼育し, 健康状態の良好なものを選び実験に供した。食餌は薬物投与後4h に摂取させた。予備飼育期間および非絶食実験期間中は固型飼料 (CD-5, 日本クレア) 約250g を1日1回摂取させた。

また, ラット, イヌ共に水はすべての期間において自由に摂取させた。

雄性ラットの血中濃度, 尿・糞中排泄, 胆汁中排泄試験は絶食および非絶食の両条件下で, ラットにおける吸収部位の検討, 単回投与時の全身オートラジオグラフィ, 血清蛋白結合率およびイヌにおける血中濃度, 尿・糞中排泄試験は絶食条件下で, その他の試験は非絶食条件下で行なった。

3. 投与液の調製, 投与量および投与方法

吸収部位の検討には¹⁴C-NY-198を非標識 NY-198で希釈して調製した生理食塩水溶液 (21μCi/20mg/5ml) を予め作成した消化管ループ内に約0.5ml (20mg/kg) を注入した。

経口投与では¹⁴C-NY-198を非標識 NY-198で適宜希釈し (ラット: 44~190μCi/20mg/5ml, イヌ: 8 μCi/20mg/2ml又は9 μCi/5mg/2ml), 投与量はラットで20mg/kg, イヌにおいては20mg/kg および5mg/kgとし, ゾンデ (ラット) もしくはカテーテル (イヌ) にて胃内へ強制投与した。ラットにおける連続投与は1日1回7, 14, 21日間行なった。尚, イヌの場合は投与直後30mlの水をカテーテルを通して投与した。

静脈内投与では¹⁴C-NY-198を非標識 NY-198で適宜希釈し, 生理食塩水溶液 (ラット 49~54μCi/20mg/2.5ml, イヌ: 3.6μCi/5mg/0.625ml) として使用した。ラットでは20mg/kgを尾静脈より, イヌでは5mg/kgを前肢静脈より投与した。

4. 吸収部位の検討

24h 絶食した雄ラットをウレタン麻酔 (1 g/kg/2.5ml, 生理食塩水溶液, 腹腔内投与) 後, 胃, 十二指腸,

空腸, 回腸および結・直腸部に長さ約5cmのループを作り, 総胆管を結紮後 NY-198水溶液約0.5ml (20mg/kg) をループ内に注入した。注入後10, 30, 60, 120分でループを切り出し, ループ内液およびループ内を生理食塩水で洗浄した洗液を合わせて50mlとしたものをループ内液とし, その一定量をバイアルビンにとり, シンチレーター (Aquasol-2, NEN) を加えて液体シンチレーションカウンター (以下液シンと略す) で測定することにより腸腔残存率 [B] を求めた。

洗浄後のループの全重量とサンプル重量を精秤した。サンプルを自動燃焼装置 (306型, Packard) により燃焼処理後, ¹⁴C濃度を液シンで測定し, 組織貯留量 [C] を求めた。尚, 吸収剤およびシンチレーターとしてそれぞれ Oxisorb™-CO₂ (NEN) および Oxiprep™-2 (NEN) を使用した。

吸収率は次式により算出した。

$$\text{吸収率 (\%)} = \frac{\text{投与量} - [B] - [C]}{\text{投与量}} \times 100$$

5. 血中濃度の測定

ラットでは経口又は静脈内投与後, 経時的に眼窩血管叢より血液 0.1mlを採取し, ろ紙に塗布し血中¹⁴C濃度測定用試料とした。イヌでは経口又は静脈内投与後, 経時的に前肢静脈より血液を採取し, その0.5mlをろ紙に塗布し, 血中¹⁴C濃度測定用試料とした。また, イヌの経口投与時に限り残りの血液を1h 放置後 3000rpmで10分間遠心分離し, 得られた血清のうち0.5mlをろ紙に塗布し, 血清中¹⁴C濃度測定用試料とした。試料中¹⁴C濃度の測定は吸収部位の検討の項に記載した燃焼法により行なった。

6. 血球結合率および血清蛋白結合率

ラットおよびイヌに経口投与後, ラットでは所定時間に頸動脈切断により, イヌでは前肢静脈より血液を採取した。

1) 血球結合率

血中濃度の測定の項に従い, 血中¹⁴C濃度 [B] および血清中¹⁴C濃度 [S] を測定し, 次式より血球結合率を算出した。尚, 式中の H はヘマトクリット値 (%) であり, 既知の値³⁾を用いた。

$$\text{血球結合率 (\%)} = \frac{([B] - [S]) \times 100 + [S] \cdot H}{[B]}$$

2) 血清蛋白結合率

遠心型蛋白結合試験器 (MPS-1型, Amicon) を使用し, 遠心限外ろ過法により測定した。すなわち, 血清1.0mlを試験器にとり, 37°Cで遠心分離 (1000G, 20分間) 得られたろ液0.2もしくは0.4mlをろ紙に塗布し, 以下血中濃度の測定の項に従い血清中¹⁴C濃度 [S] とろ液中¹⁴C濃度 [F] を求め, 次式より血清蛋白結合率を算出

した。

$$\text{血清蛋白結合率 (\%)} = \frac{[S] - [F]}{[S]} \times 100$$

7. 組織内分布

ラットに経口投与後、所定時間に頸動脈切断により放血致死させ各組織を採取した。各組織の全重量とサンプル重量もしくはサンプル重量を精秤し、以下、吸収部位の検討の項に従い、燃焼法により組織中¹⁴C濃度を求めた。

8. 全身オートラジオグラフィー

ラットに経口投与後、所定時間にクロロホルム麻酔死させ、松岡⁹⁾の方法に従い、全身オートラジオグラムを作製した。すなわち、麻酔死させたラットを脱毛、洗浄後5%カルボキシメチルセルロース(CMC)で包埋し、-70℃のアセトンフリーザーにより凍結させた。凍結ブロックをさらにミクロトームステージ上に5%CMCで包埋し、-70℃のドライアイス・アセトンにより凍結後、クライオミクロトーム(450MP型、Palmstiernas Mekaiska Verkstad)に固定し、-25℃前後で約35μmの凍結切片を接着テープ(No.810、住友スリーエム)に貼りつけて削り取った。得られた凍結切片を-25℃前後で3~4日間凍結乾燥し、切片表面を保護膜(4μm、ダイヤホイル)で被い、X線フィルム(トリチウムタイプ、小西六メディカル)と密着させ、4℃で21日間露出した後、X線フィルムを現像し、全身オートラジオグラムを作製した。

尚、凍結ブロックの作製以降は第一化学薬品で行なった。

9. 尿・糞中排泄率の測定

ラット、イヌに経口又は静脈内投与後、自然排泄された尿および糞を経時的に代謝ケージで採取した。尿についてはその一定量をバイアルビンにとり、シンチレーター(Aquasol-2、NEN)を加えて液シンで測定することにより尿中排泄率を求めた。また、糞については50℃で1日乾燥後、さらに室温で1日放置し、全重量を精秤した後粉碎して均一にし、その一部を精秤した。以下吸収部位の検討の項に従い、燃焼法により糞中排泄率を求めた。

10. 胆汁中排泄率および腸肝循環の検討

予めエーテル麻酔下で総胆管へポリエチレン製カニューレを挿入したラットに経口投与後固定し、経時的に胆汁を採取した。腸肝循環を検討した際には経口投与後採取した胆汁(0~8h)を胆管カニューレを施した別ラットの十二指腸内へ1.0ml投与し、胆汁および自然排泄された尿を採取した。採取した胆汁は尿・糞中排泄率の測定の項に従い、尿と同様にして胆汁中排泄率を求めた。

11. 胎盤通過性の検討

妊娠18日目の雌ラットに経口投与後、所定時間に頸動脈切断により放血致死させ、母体の血液、血清、肝、腎並びに羊水、羊膜、胎盤、胎仔を採取した。胎仔は水洗後、胎仔重量と当量の水でホモジナイズし(ポリトロン、Kinematica)、その一部を精秤した。羊水は注射筒にてその0.5mlを採取した。以下吸収部位の検討の項に従い、燃焼法により¹⁴C濃度を求めた。

12. 乳汁分泌の検討

分娩後14日目の雌ラットに経口投与後、経時的にキャピラリーを用いて乳汁20μlを2~3ヶ所の乳頭より、血液100μlを眼窩血管叢より採取し、ろ紙に塗布した。以下吸収部位の検討の項に従い、燃焼法により乳汁および血液中¹⁴C濃度を求めた。尚、乳汁採取2h前より1h乳仔3匹を与えて乳汁分泌を促した。

13. 放射能測定法

放射能(¹⁴C)は液シン(LSC-653型、アロカ)で測定した。尚、放射能のクエンチングの補正は外部線源(¹³⁷Cs)チャンネル比法により行なった。

14. 薬物速度論的解析

¹⁴C-NY-198を20mg/kgラットに非絶食条件下経口投与した際の血中濃度推移をtwo-compartment open modelを用いて解析した。回帰式は $C_p = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$ ($A + B$) $e^{-ka \cdot t}$ であり、式中のパラメータは非線形最小二乗法のプログラムNONLIN⁵⁾を用いて算出した。尚、 ka 、 α 、 β はそれぞれ吸収相、分布相および消失相の速度定数(h^{-1})、 A 、 B は濃度($\mu g/ml$)の係数である。回帰式より連続経口投与時の血中濃度の理論曲線を求めた。

II 実験成績

A. ¹⁴C-NY-198単回投与時の吸収、分布、排泄

1. 吸収

1) 吸収部位

雄ラットの消化管ループ内に¹⁴C-NY-198を20mg/kg投与した時の消化管ループにおけるNY-198の吸収率の推移をTable 1に示した。

十二指腸、空腸部で特に吸収が良好であり、2hまでに投与量の85%以上が吸収されていた。回腸では十二指腸、空腸部にはやや劣るものの比較的吸収は良く、2hまでに62.0%吸収されていた。これに対し、結・直腸部での吸収は劣っており、2hで33.1%、また胃ではほとんど吸収されず2hまでに3.9%であった。

以上のことから、NY-198は小腸全般で吸収が良好であり、特に小腸上部(十二指腸、空腸)での吸収性に優れていることが明らかとなった。

2) ラットにおける血中濃度推移

Table 1. Absorption of radioactivity in rats after an injection of ^{14}C -NY-198 to loops of the gastrointestinal at a dose of 20mg/kg

Site	Absorption (%)			
	Time (min)			
	10	30	60	120
Stomach	0.5 $\pm$ 0.3	3.6 $\pm$ 1.1	4.4 $\pm$ 1.4	3.9 $\pm$ 0.4
Duodenum	18.3 $\pm$ 0.9	44.6 $\pm$ 2.8	65.8 $\pm$ 1.7	85.5 $\pm$ 1.6
Jejunum	15.1 $\pm$ 2.5	55.2 $\pm$ 3.8	67.1 $\pm$ 1.1	90.7 $\pm$ 1.6
Ileum	12.0 $\pm$ 1.8	31.5 $\pm$ 3.7	47.4 $\pm$ 3.3	62.0 $\pm$ 5.9
Colon-rectum	5.5 $\pm$ 1.0	8.5 $\pm$ 1.3	16.1 $\pm$ 2.7	33.1 $\pm$ 2.8

Each value represents the mean $\pm$ S. E. of three rats.

^{14}C -NY-198を雄ラットに20mg/kg, 経口又は静脈内投与した時の血中濃度推移を Fig. 2 に, 雌ラットに 20 mg/kg 経口投与した時の血中濃度推移を雄ラットのものと対比させて Fig. 3 に示した。

絶食条件下経口投与した雄ラットの血中濃度は投与後 0.5h に最高濃度 (Cmax) 6.90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。また, 消失半減期 ($T_{1/2}$) は 4.80h であった。一方, 静脈内投与した雄ラットの血中濃度は急速に減衰し, 投与後 0.5 h では 8.31 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 以降経口投与時とほぼ同様の推移を示し, $T_{1/2}$ は 3.50h であった。

非絶食条件下経口投与した雄ラットの血中濃度は投与後 1.0h に Cmax 2.62 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し, 以後, $T_{1/2}$ 4.71 h で減衰した。

非絶食条件下経口投与した雌ラットの血中濃度は同条件下の雄ラットの推移とほぼ同様であり, Cmax 2.84 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Tmax 0.5h, $T_{1/2}$ 4.94h であった。

3) イヌにおける血中濃度推移

^{14}C -NY-198をイヌに20mg/kg 経口投与した時の血中濃度および血清中濃度推移, 5 mg/kg 経口および静脈内投与した時の血中濃度推移を Fig. 4 に示した。

20mg/kg 経口投与時の血中濃度は投与後 1.0h で Cmax 11.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し, 以降 $T_{1/2}$ 6.14h で減衰した。血清中濃度も血中濃度と同様に推移し, Cmax 10.61 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Tmax 0.5 h, $T_{1/2}$ 6.49h であった。

5 mg/kg 経口投与時の血中濃度は投与後 1.0h で Cmax 2.46 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し, 以降 $T_{1/2}$ 6.18 h で減衰した。

一方, 静脈内投与時の血中濃度は急速に減衰し, 1 h 以降経口投与時とほぼ同様な推移を示し, $T_{1/2}$ 7.21h で減衰した。

2. 組織内分布

1) ^{14}C -NY-198を雄ラットに20mg/kg 経口投与した時の組織内濃度を Table 2 に示した。

組織内濃度は投与後 0.5h で著明に上昇し, 1h 後に大部分の組織で最高濃度に達した。1 h 後における組織内

濃度は腎で最高であり, 次いで肝, 顎下腺, 脾, 膵, 気管, 軟骨, リンパ腺, 骨格筋, 膀胱, 前立腺, 血清, 心, 副腎, 胸腺, 下垂体, 肺, 血液, 甲状腺, 皮膚, 貯精囊, 座骨神経, 睪丸, 脊髄, 脂肪, 脳, 眼球の順に低下した。

組織内濃度の減衰の推移はほとんど組織で血清中濃度推移と類似しており, 投与後 24h では全ての組織で 0.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以下の濃度となり, 蓄積性のある組織は認められなかった。

組織/血清中濃度比は Table 3 に示すように脳, 脊髄などの中枢神経系, 眼球, 脂肪を除くほとんどの組織で 1 に近い値あるいはそれ以上を示し, ^{14}C -NY-198の組織移行性の高いことが推察される。また, 中枢神経系への移行は少なく, 血清の約 1/10 程度であった。

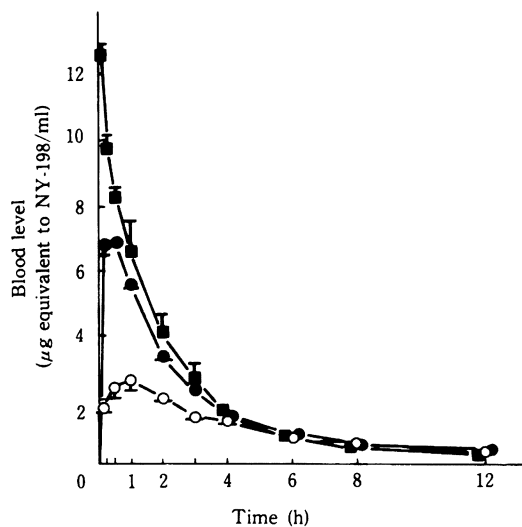
雌ラットにおける組織内濃度を Table 4 に, 組織/血清中濃度比を Table 5 に示した。組織内濃度は投与後 1 h に最高濃度に達し, 雄ラットと同様腎, 肝で高く, 次いで膵, 脾, 膀胱, 軟骨, 顎下腺, 胸腺, リンパ腺, 心, 血清, 骨格筋, 気管, 副腎, 下垂体, 子宮, 肺, 卵巣, 血液, 皮膚, 甲状腺, 座骨神経, 脊髄, 脂肪, 脳, 眼球の順に低下した。組織内濃度の減衰の推移も雄ラットと同様であった。

2) 全身オートラジオグラフィー

^{14}C -NY-198を雄ラットに20mg/kg 経口投与した時の全身オートラジオグラムを Fig. 5 ~ 7 に示す。

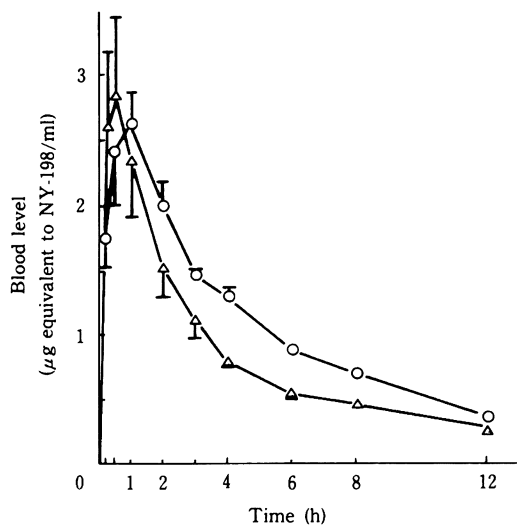
投与後 1 h では腸内容物, 膀胱内貯尿, 腎, 頰骨, 軟骨, および気管が最も高い放射活性を示し, 次いで筋肉, 顎下腺, 皮膚, 精巣上体, 胸腺, 包皮腺, 心, 肝および下垂体に高い放射活性が認められた。他の大部分の組織は血液とほぼ同程度の放射活性であったが, 脳, 脊髄および眼球の放射活性は最も低かった。また, 心臓内の血液に一部高い放射活性が認められた。

投与後 6 h では全体の放射活性は低下したものの, 腸内容物が最も高い放射活性を示し, 次いで頰骨, 軟骨, 気管および舌下線にも比較的高い放射活性が認められた。



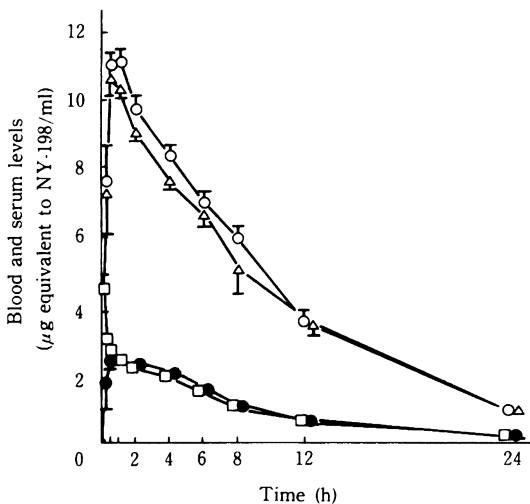
Each point represents the mean $\pm$ S.E. : p.o. (●, fasting, n=6), p.o. (○, non-fasting, n=3) and i.v. (■, n=3).

Fig. 2. Whole blood levels of radioactivity after a single oral or intravenous administration of ^{14}C -NY-198 to male rats at a dose of 20mg/kg



Each point represents the mean $\pm$ S.E. of three rats : male (○, non-fasting) and female (Δ, non-fasting).

Fig. 3. Whole blood levels of radioactivity after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to male or female rats at a dose of 20mg/kg



Each point represents the mean $\pm$ S.E. of three dogs : 20mg/kg (Δ, p.o., serum), 20mg/kg (○, p.o., blood), 5mg/kg (●, p.o., blood) and 5mg/kg (□, i.v., blood).

Fig. 4. Whole blood and/or serum levels of radioactivity after single oral doses of 20mg/kg and 5mg/kg or intravenous dose of 5mg/kg of ^{14}C -NY-198 in dogs

他の大部分の組織には血液よりやや高い放射活性が認められたが、脳、脊髄および眼球の放射活性は最も低かった。

投与後24hでは全体の放射活性はさらに低下したものの、腸内容物には比較的高い放射活性が認められた。また、軟骨には低い放射活性が認められたが、他の大部分の組織はいずれも極めて低い放射活性であった。

以上のように全身オートラジオグラフィーによる分布傾向は組織内濃度のものとはほぼ一致しており、NY-198が眼球および中枢神経系へはほとんど分布せず、これら以外の組織へは広く分布すること、また、蓄積性のある組織は存在しないことが判明した。

3. 血球および血清蛋白結合率

1) 血球結合率

^{14}C -NY-198をラットおよびイヌに 20mg/kg経口投与した時の血球結合率を Table 6 に示す。血球結合率はラットにおいて投与後 0.5~12h で約30~35%、イヌでは投与後0.25~12h で約47~54%であり、イヌの方がやや高い傾向にあった。

2) 血清蛋白結合率

^{14}C -NY-198をラットおよびイヌに20mg/kg 経口投与した時の血清蛋白結合率を Table 7 に示す。血清蛋白結合率はラットにおいて投与後0.25~2 h で約23~37%、イヌにおいて投与後1~8 h で約20~25%と同程度で

Table 2. Tissue levels of radioactivity after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to male rats at a dose of 20mg/kg

Tissue	Tissue levels (μg equivalent to NY-198/g or ml)					
	Time (h)					
	0.5	1	2	6	12	24
Blood	2.80 $\pm$ 0.46	2.69 $\pm$ 0.17	1.56 $\pm$ 0.03	0.55 $\pm$ 0.11	0.28 $\pm$ 0.06	0.03 $\pm$ 0.01
Serum	3.59 $\pm$ 0.50	3.47 $\pm$ 0.30	1.98 $\pm$ 0.02	0.65 $\pm$ 0.11	0.33 $\pm$ 0.06	0.03 $\pm$ 0.00
Brain	0.22 $\pm$ 0.05	0.29 $\pm$ 0.02	0.21 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00
Hypophysis	3.12 $\pm$ 0.48	3.26 $\pm$ 0.30	2.24 $\pm$ 0.11	0.70 $\pm$ 0.11	0.43 $\pm$ 0.07	N. D.
Eyeball	0.26 $\pm$ 0.04	0.23 $\pm$ 0.06	0.26 $\pm$ 0.02	0.19 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.02	N. D.
Lymph node	3.71 $\pm$ 0.73	3.87 $\pm$ 0.16	2.04 $\pm$ 0.06	0.93 $\pm$ 0.05	0.40 $\pm$ 0.04	N. D.
Submaxillary gland	3.88 $\pm$ 0.72	4.67 $\pm$ 0.75	2.86 $\pm$ 0.22	0.90 $\pm$ 0.12	0.59 $\pm$ 0.16	0.02 $\pm$ 0.00
Thymus	2.46 $\pm$ 0.44	3.31 $\pm$ 0.33	2.14 $\pm$ 0.29	0.85 $\pm$ 0.11	0.42 $\pm$ 0.09	0.01 $\pm$ 0.00
Thyroid	2.18 $\pm$ 0.43	2.43 $\pm$ 0.21	1.70 $\pm$ 0.10	0.41 $\pm$ 0.20	0.34 $\pm$ 0.03	N. D.
Trachea	3.60 $\pm$ 0.91	3.96 $\pm$ 0.37	2.50 $\pm$ 0.17	1.06 $\pm$ 0.23	0.57 $\pm$ 0.08	0.05 $\pm$ 0.02
Medulla spinalis	0.43 $\pm$ 0.07	0.51 $\pm$ 0.04	0.43 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.02	N. D.
Heart	3.10 $\pm$ 0.69	3.37 $\pm$ 0.17	2.04 $\pm$ 0.06	0.80 $\pm$ 0.16	0.35 $\pm$ 0.06	0.02 $\pm$ 0.00
Lung	3.01 $\pm$ 0.52	3.00 $\pm$ 0.19	1.80 $\pm$ 0.07	0.67 $\pm$ 0.12	0.32 $\pm$ 0.06	0.02 $\pm$ 0.00
Liver	9.61 $\pm$ 1.71	6.98 $\pm$ 0.26	4.61 $\pm$ 0.15	1.72 $\pm$ 0.32	1.10 $\pm$ 0.15	0.06 $\pm$ 0.01
Spleen	4.01 $\pm$ 0.64	4.64 $\pm$ 0.42	2.73 $\pm$ 0.11	1.08 $\pm$ 0.17	0.53 $\pm$ 0.10	0.03 $\pm$ 0.00
Pancreas	5.07 $\pm$ 1.13	4.24 $\pm$ 0.10	4.43 $\pm$ 1.05	1.11 $\pm$ 0.25	0.58 $\pm$ 0.15	0.02 $\pm$ 0.00
Adrenal	3.03 $\pm$ 0.63	3.32 $\pm$ 0.45	1.98 $\pm$ 0.16	0.72 $\pm$ 0.09	0.38 $\pm$ 0.06	N. D.
Kidney	10.13 $\pm$ 1.66	11.13 $\pm$ 1.36	6.85 $\pm$ 0.77	2.74 $\pm$ 0.51	1.58 $\pm$ 0.25	0.10 $\pm$ 0.01
Urinary bladder	2.69 $\pm$ 0.66	3.73 $\pm$ 0.78	2.04 $\pm$ 0.39	1.29 $\pm$ 0.37	0.58 $\pm$ 0.17	N. D.
Sciatic nerve	1.38 $\pm$ 0.21	1.28 $\pm$ 0.08	1.01 $\pm$ 0.08	0.66 $\pm$ 0.06	0.27 $\pm$ 0.07	N. D.
Seminal vesicle	1.89 $\pm$ 0.40	2.12 $\pm$ 0.11	1.54 $\pm$ 0.13	1.57 $\pm$ 0.34	0.25 $\pm$ 0.04	0.02 $\pm$ 0.01
Prostate	1.85 $\pm$ 0.27	3.50 $\pm$ 0.48	2.16 $\pm$ 0.18	0.85 $\pm$ 0.22	0.42 $\pm$ 0.06	0.03 $\pm$ 0.01
Testis	0.79 $\pm$ 0.13	1.20 $\pm$ 0.09	1.57 $\pm$ 0.17	1.18 $\pm$ 0.04	0.56 $\pm$ 0.10	0.03 $\pm$ 0.00
Bone	3.55 $\pm$ 0.96	3.89 $\pm$ 0.19	2.94 $\pm$ 0.35	1.47 $\pm$ 0.27	0.84 $\pm$ 0.16	N. D.
Muscle	2.97 $\pm$ 0.37	3.83 $\pm$ 0.26	2.71 $\pm$ 0.06	1.06 $\pm$ 0.14	0.44 $\pm$ 0.08	0.01 $\pm$ 0.01
Fat	0.39 $\pm$ 0.11	0.41 $\pm$ 0.07	0.22 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00
Skin	1.83 $\pm$ 0.15	2.26 $\pm$ 0.41	1.76 $\pm$ 0.07	0.59 $\pm$ 0.08	0.28 $\pm$ 0.04	0.04 $\pm$ 0.00

Each value represents the mean $\pm$ S. E. of three rats.

あり、両動物とも経時的変化は認められなかった。

4. 排泄

1) ラットにおける尿・糞中排泄

^{14}C -NY-198を 20mg/kg経口および静脈内投与後の尿・糞中排泄率を Table 8 に示す。

絶食条件下経口投与した雄ラットにおける尿中排泄率は投与後24および 168h でそれぞれ投与量の75.2%および75.8%であり、糞中排泄率は投与後24および 168h でそれぞれ投与量の20.1%および22.5%であった。投与後 168h における総排泄率は98.2%であった。

一方、静脈内投与した雄ラットにおける投与後 168h の尿中および糞中排泄率はそれぞれ76.5%および21.2%、総排泄率は97.7%であり、経口投与時とほぼ同じ値

を示した。

また、非絶食条件下経口投与した雄ラットでは 168h までに尿中へ55.2%、糞中へ41.2%排泄され、絶食条件下と比較すると尿中排泄率が約20%低下しており、非絶食条件下経口投与では吸収が若干低下することが示唆された。非絶食条件下経口投与した雌ラットにおいても同条件下の雄ラットとほぼ同様であり、投与後 168h までに尿中へ57.3%、糞中へ39.2%排泄された。

2) イヌにおける尿・糞中排泄

^{14}C -NY-198を 20mg/kg経口、5 mg/kg 静脈内および経口投与後の尿・糞中累積排泄率を Table 9 に示す。

20mg/kg 経口投与後の尿中排泄率は投与後24および 168h でそれぞれ55.6%および64.1%であり、糞中排泄

Table 3. Tissue/serum ratios of radioactivity concentration after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to male rats at a dose of 20mg/kg

Tissue	Tissue/serum ratio					
	Time (h)					
	0.5	1	2	6	12	24
Brain	0.06±0.01	0.08±0.01	0.11±0.00	0.13±0.01	0.15±0.01	0.43±0.03
Hypophysis	0.87±0.02	0.94±0.02	1.14±0.07	1.06±0.05	1.29±0.04	N. D.
Eye ball	0.07±0.00	0.06±0.01	0.13±0.01	0.30±0.06	0.46±0.05	N. D.
Lymph node	1.02±0.07	1.12±0.05	1.03±0.04	1.48±0.20	1.24±0.10	N. D.
Submaxillary gland	1.07±0.07	1.33±0.10	1.45±0.12	1.39±0.10	1.70±0.18	0.65±0.16
Thymus	0.68±0.07	0.96±0.05	1.08±0.15	1.32±0.12	1.25±0.03	0.46±0.06
Thyroid	0.60±0.09	0.70±0.05	0.86±0.06	0.57±0.30	1.07±0.18	N. D.
Trachea	0.99±0.23	1.14±0.07	1.26±0.07	1.61±0.26	1.75±0.16	1.44±0.73
Medulla spinalis	0.12±0.01	0.15±0.01	0.22±0.02	0.26±0.03	0.25±0.02	N. D.
Heart	0.84±0.08	0.98±0.04	1.03±0.04	1.22±0.16	1.05±0.01	0.66±0.07
Lung	0.83±0.05	0.87±0.03	0.91±0.04	1.01±0.06	0.97±0.01	0.77±0.13
Liver	2.65±0.10	2.04±0.16	2.33±0.10	2.62±0.06	3.38±0.18	1.88±0.21
Spleen	1.11±0.03	1.34±0.06	1.38±0.06	1.65±0.04	1.58±0.01	1.04±0.10
Pancreas	1.38±0.14	1.24±0.10	2.23±0.50	1.68±0.27	1.70±0.18	0.71±0.18
Adrenal	0.83±0.07	0.95±0.06	1.00±0.08	1.13±0.12	1.15±0.05	N. D.
Kidney	2.81±0.07	3.19±0.11	3.47±0.42	4.17±0.42	4.82±0.43	3.29±0.34
Urinary bladder	0.74±0.15	1.06±0.16	1.04±0.20	1.91±0.25	1.72±0.49	N. D.
Sciatic nerve	0.39±0.03	0.37±0.02	0.51±0.05	1.03±0.07	0.81±0.05	N. D.
Seminal vesicle	0.52±0.05	0.62±0.06	0.78±0.06	2.63±0.92	0.77±0.03	0.81±0.18
Prostate	0.52±0.05	1.02±0.18	1.09±0.08	1.26±0.19	1.28±0.05	1.11±0.21
Testis	0.22±0.01	0.35±0.03	0.80±0.09	1.89±0.28	1.68±0.02	0.86±0.09
Bone	1.02±0.28	1.13±0.07	1.49±0.18	2.30±0.42	2.52±0.27	N. D.
Muscle	0.83±0.03	1.11±0.07	1.37±0.02	1.65±0.16	1.33±0.02	0.41±0.23
Fat	0.12±0.05	0.12±0.01	0.11±0.01	0.14±0.02	0.16±0.01	0.76±0.15
Skin	0.52±0.04	0.64±0.06	0.89±0.05	0.92±0.04	0.85±0.03	1.18±0.09

Each value represents the mean $\pm$ S. E. of three rats.

率は投与後24および168hでそれぞれ19.3%および29.2%であった。

5 mg/kg 経口投与後 168h までの尿中および糞中排泄率はそれぞれ65.3%および29.6%であった。

一方、静脈内投与後 168h までの尿中および糞中排泄率はそれぞれ66.3%および31.7%であり、経口投与時とほぼ同じ値を示した。

3) 胆汁中排泄

^{14}C -NY-198をラットに絶食および非絶食条件下20 mg/kg 経口投与した時の胆汁中排泄率を Fig. 8 に示す。

絶食条件下では投与後8 hで投与量の16.5%に達し、48h後には投与量の22.8%に増加した。前述したように、尿・糞中排泄率より絶食時の経口吸収が完全であることから、糞中へ排泄された放射能は未吸収のものではなく胆汁由来のものであることが確認された。

また、非絶食条件下でも48hまでに22.5%排泄され、絶食時とほぼ等しい値を示した。

4) 腸肝循環

^{14}C -NY-198を20mg/kg 経口投与後採取した胆汁を胆管カニューレを施したラットの十二指腸内に投与し、胆汁中の放射能が再吸収されて胆汁および尿中へ排泄されるか否かを検討した。結果を Table 10 に示す。

投与した胆汁中放射能の15.5%が投与後24h以内に胆汁中へ排泄され、腸肝循環することが確認された。また、同時に測定した尿中排泄率は投与後24hまでに投与量の36.7%であり、胆汁と尿を合計すると投与した胆汁中放射能の約52%が再吸収されることが明らかとなった。

5. 胎盤通過性

1) 組織内濃度

Table 4. Tissue levels of radioactivity after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to female rats at a dose of 20mg/kg

Tissue	Tissue levels (μg equivalent to NY-198/g or ml)		
	Time (h)		
	1	6	24
Blood	3.06 $\pm$ 0.14	0.58 $\pm$ 0.03	0.04 $\pm$ 0.01
Serum	3.89 $\pm$ 0.16	0.74 $\pm$ 0.05	0.05 $\pm$ 0.01
Brain	0.31 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00
Hypophysis	3.77 $\pm$ 0.44	0.63 $\pm$ 0.07	N. D.
Eye ball	0.30 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01
Lymph node	4.32 $\pm$ 0.23	0.81 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.00
Submaxillary gland	4.39 $\pm$ 0.27	1.08 $\pm$ 0.07	0.06 $\pm$ 0.01
Thymus	4.38 $\pm$ 0.32	0.84 $\pm$ 0.04	0.04 $\pm$ 0.01
Thyroid	2.35 $\pm$ 0.07	0.62 $\pm$ 0.06	N. D.
Trachea	3.81 $\pm$ 0.27	1.05 $\pm$ 0.09	0.13 $\pm$ 0.02
Medulla spinalis	0.59 $\pm$ 0.01	0.15 $\pm$ 0.02	N. D.
Heart	4.13 $\pm$ 0.22	0.75 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01
Lung	3.33 $\pm$ 0.19	0.69 $\pm$ 0.05	0.04 $\pm$ 0.00
Liver	7.98 $\pm$ 0.99	1.62 $\pm$ 0.04	0.11 $\pm$ 0.01
Spleen	5.77 $\pm$ 0.24	1.11 $\pm$ 0.06	0.09 $\pm$ 0.01
Pancreas	7.00 $\pm$ 0.15	1.20 $\pm$ 0.09	0.09 $\pm$ 0.02
Adrenal	3.79 $\pm$ 0.27	0.74 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.01
Kidney	14.21 $\pm$ 1.27	2.13 $\pm$ 0.11	0.16 $\pm$ 0.03
Urinary bladder	4.93 $\pm$ 1.97	0.70 $\pm$ 0.13	0.04 $\pm$ 0.01
Sciatic nerve	0.99 $\pm$ 0.07	0.42 $\pm$ 0.04	N. D.
Ovary	3.22 $\pm$ 0.36	0.44 $\pm$ 0.05	0.04 $\pm$ 0.00
Uterus	3.42 $\pm$ 0.16	0.75 $\pm$ 0.05	0.06 $\pm$ 0.01
Bone	4.43 $\pm$ 0.29	1.41 $\pm$ 0.12	0.11 $\pm$ 0.05
Muscle	3.84 $\pm$ 0.31	0.95 $\pm$ 0.10	0.04 $\pm$ 0.01
Fat	0.32 $\pm$ 0.06	0.09 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01
Skin	2.81 $\pm$ 0.20	0.78 $\pm$ 0.16	0.16 $\pm$ 0.04

Each value represents the mean $\pm$ S. E. of three rats.

^{14}C -NY-198を妊娠ラットに20mg/kg 経口投与後の母体主要臓器、胎盤、羊水および胎仔濃度を Table 11 に示した。

母体組織では腎が最も高く、肝、血液の順であった。胎盤濃度は母体血液とほぼ同程度であったが、羊膜および胎仔では母体血液に比べやや低濃度であった。胎仔濃度は時間とともに減少し、その消失推移は母体血液とほぼ同様であった。

以上のように、胎仔への放射能の移行が明らかに認められたが、その移行量(投与後1 h)は胎仔一匹当たり投与量の0.05%に過ぎず、薬物の胎仔に及ぼす影響は少ないものと考えられる。

2) 全身オートラジオグラフィー

^{14}C -NY-198を妊娠18日目のラットに 20mg/kg経口投

与した時の全身オートラジオグラムを Fig. 9～11に示す。

投与後1 hでは胎膜、子宮および乳腺に母体血液より高い放射活性が認められ、卵巣および胎盤には母体血液とほぼ同程度の放射活性が認められた。胎仔の放射活性は母体血液とほぼ同程度であったが、胎仔組織のなかでは軟骨が高く、血液、脳および脊髄が低かった。

投与後6 hでは全体の放射活性は低下し、胎仔を除く他の大部分の組織は投与後1 hとほぼ同様の分布パターンを示した。胎仔の放射活性は母体血液よりやや高く、胎仔組織のなかでは軟骨および腸内容物が高く、脳がやや低かった。

投与後24hでは母体脾に比較的高い放射活性が認められたが、その他の組織の放射活性は極めて低かった。

Table 5. Tissue/serum ratios of radioactivity concentration after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to female rats at a dose of 20mg/kg

Tissue	Tissue/serum ratio		
	Time (h)		
	1	6	24
Brain	0.08 $\pm$ 0.00	0.09 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.02
Hypophysis	0.97 $\pm$ 0.09	0.84 $\pm$ 0.05	N. D.
Eye ball	0.08 $\pm$ 0.00	0.17 $\pm$ 0.01	0.56 $\pm$ 0.33
Lymph node	1.11 $\pm$ 0.02	1.10 $\pm$ 0.07	2.12 $\pm$ 0.50
Submaxillary gland	1.13 $\pm$ 0.06	1.45 $\pm$ 0.05	1.25 $\pm$ 0.13
Thymus	1.13 $\pm$ 0.05	1.14 $\pm$ 0.03	0.86 $\pm$ 0.06
Thyroid	0.61 $\pm$ 0.01	0.84 $\pm$ 0.11	N. D.
Trachea	0.98 $\pm$ 0.05	1.42 $\pm$ 0.09	3.11 $\pm$ 0.45
Medulla spinalis	0.15 $\pm$ 0.00	0.20 $\pm$ 0.02	N. D.
Heart	1.06 $\pm$ 0.04	1.02 $\pm$ 0.04	0.89 $\pm$ 0.06
Lung	0.86 $\pm$ 0.02	0.92 $\pm$ 0.01	0.94 $\pm$ 0.10
Liver	2.04 $\pm$ 0.19	2.20 $\pm$ 0.09	2.57 $\pm$ 0.35
Spleen	1.49 $\pm$ 0.04	1.50 $\pm$ 0.07	2.02 $\pm$ 0.25
Pancreas	1.81 $\pm$ 0.06	1.62 $\pm$ 0.01	1.99 $\pm$ 0.35
Adrenal	0.98 $\pm$ 0.08	1.01 $\pm$ 0.04	1.78 $\pm$ 0.51
Kidney	3.69 $\pm$ 0.47	2.87 $\pm$ 0.06	3.51 $\pm$ 0.43
Urinary bladder	1.31 $\pm$ 0.58	0.92 $\pm$ 0.11	1.01 $\pm$ 0.25
Sciatic nerve	0.26 $\pm$ 0.03	0.56 $\pm$ 0.05	N. D.
Ovary	0.84 $\pm$ 0.13	0.60 $\pm$ 0.08	0.97 $\pm$ 0.13
Uterus	0.88 $\pm$ 0.03	1.02 $\pm$ 0.08	1.31 $\pm$ 0.26
Bone	1.14 $\pm$ 0.03	1.90 $\pm$ 0.13	2.69 $\pm$ 1.52
Muscle	0.99 $\pm$ 0.05	1.28 $\pm$ 0.15	1.01 $\pm$ 0.09
Fat	0.08 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.02	0.32 $\pm$ 0.17
Skin	0.72 $\pm$ 0.05	1.04 $\pm$ 0.17	3.41 $\pm$ 0.37

Each value represents the mean $\pm$ S. E. of three rats.

6. 乳汁分泌

^{14}C -NY-198を分娩14日目の雌ラットに20mg/kg 経口投与後の血中濃度および乳汁中濃度の推移を Fig. 12に示す。乳汁中濃度は血中濃度に比べ各時間ともかなり高く、NY-198の乳汁への移行性が高いことが明らかとなった。血中濃度は投与後2 hで最高濃度 2.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した後、T $\frac{1}{2}$ 4.99 hで減衰した。一方乳汁中濃度は投与後2 hで最高濃度10.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した後、T $\frac{1}{2}$ 3.91 hで減衰し、その消失推移は血中濃度推移と同様であった。

B. ^{14}C -NY-198連続投与時の吸収、分布、排泄

1. 吸収

^{14}C -NY-198を20mg/kg ラットに1日1回、21日間連続経口投与した際の血中濃度推移を Fig. 13に示す。

NY-198を1, 4, 7, 11, 14, 18および21回投与後の血中濃度は投与後1 hで最高値を示し、その濃度は2.26~3.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とほぼ一定であった。また、各回投与

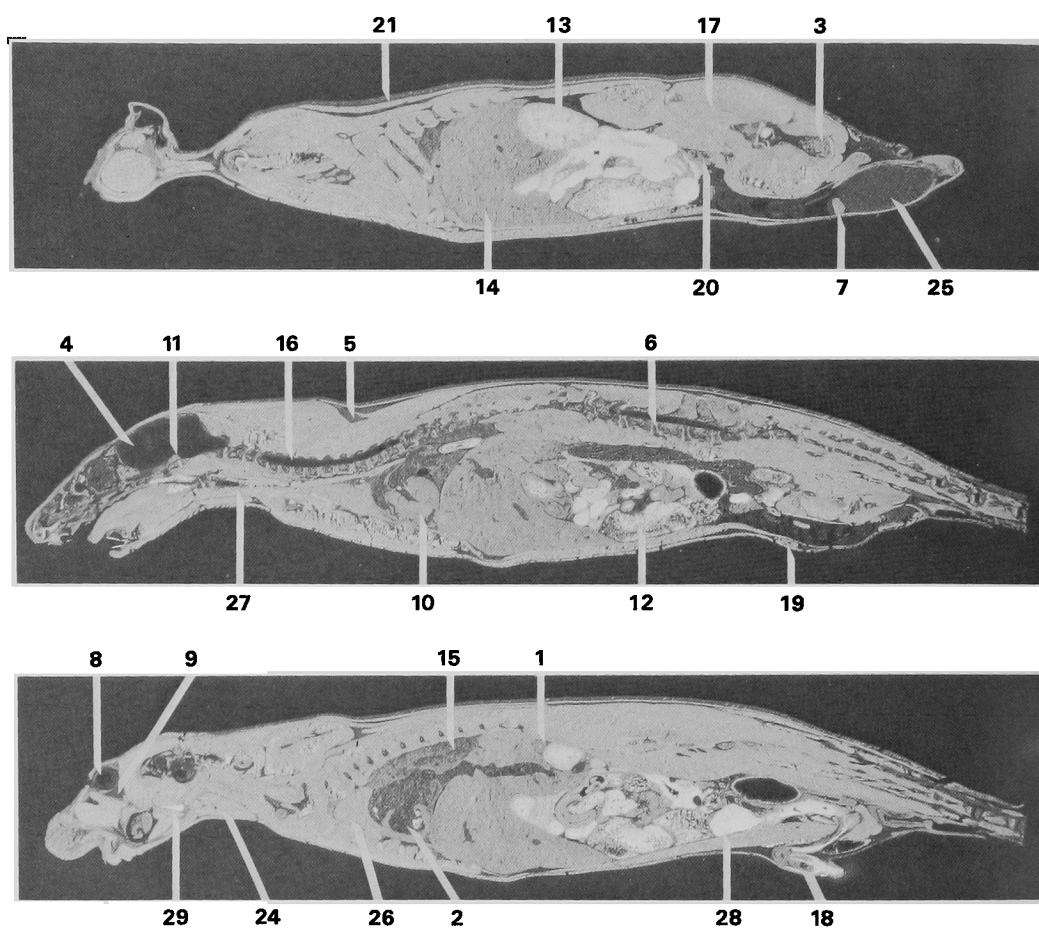
後の血中濃度の実測値は薬物速度論的解析により求めた21回連続投与時のシュミレーション曲線とよく一致した。さらに最終回投与後の血中濃度は、単回投与時とほぼ類似した推移を示し、T $\frac{1}{2}$ 3.87hで消失した。

2. 組織内分布

1) 組織内濃度

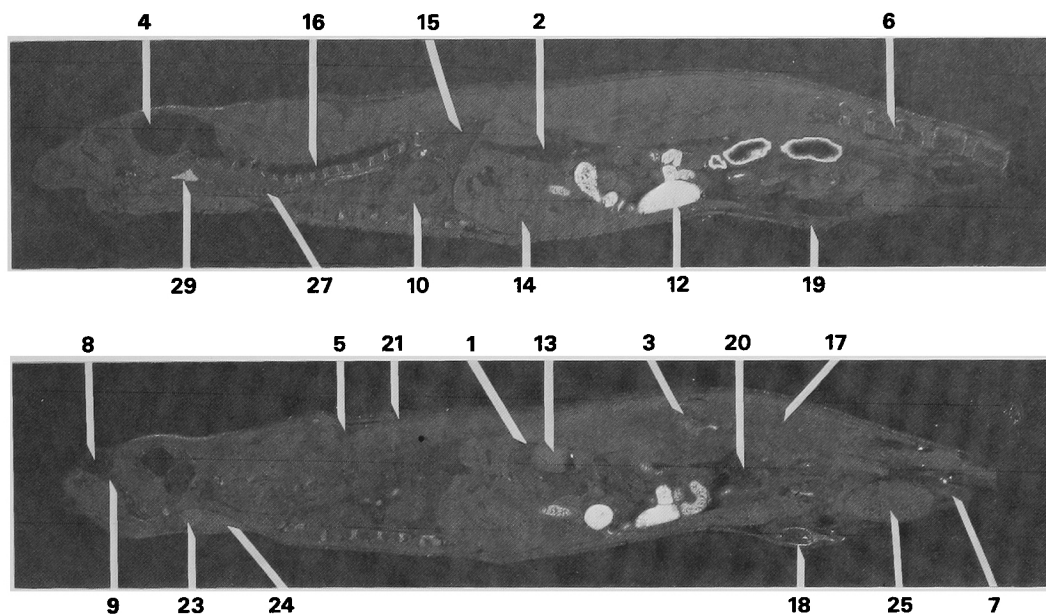
^{14}C -NY-198を20mg/kg ラットに1日1回、7, 14, 21日間連続経口投与後1 hおよび最終回投与後2, 6, 12, 24, 72, 168hの組織内濃度を Table 12に示した。

組織内濃度は投与後1 hの値で比較すると各組織間ではほぼ同じ値を示し、連投により蓄積傾向を示す組織は認められなかった。最終回投与後1 hにおける組織内濃度は腎で最高であり、次いで肝、脾、顎下腺、脾、膀胱、リンパ腺、下垂体、心、胸腺、軟骨、気管、肺、血清、骨格筋、副腎、甲状腺、前立腺、血液、皮膚、貯精囊、睪丸、座骨神経、脊髓、脂肪、眼球、脳の順に低下した。



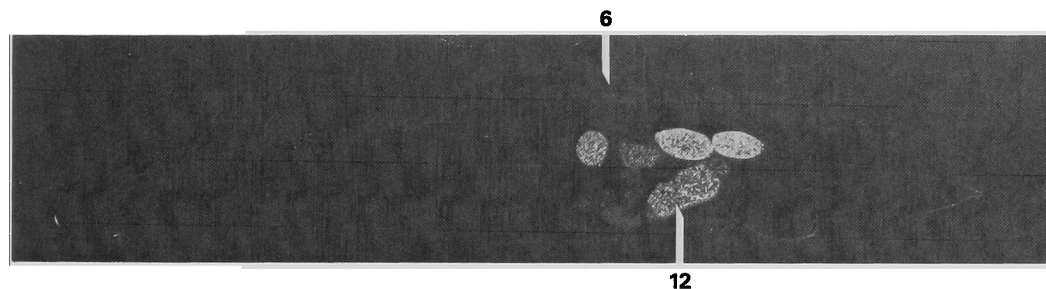
- Legend :
- | | |
|-------------------------|------------------------------|
| 1. Adrenal | 16. Medulla spinalis |
| 2. Blood | 17. Muscle |
| 3. Bone marrow | 18. Penis |
| 4. Brain | 19. Preputial gland |
| 5. Brown fat | 20. Seminal vesicle |
| 6. Cartilage | 21. Skin |
| 7. Epididymis | 22. Spleen |
| 8. Eye ball | 23. Sublingual gland |
| 9. Harderian gland | 24. Submaxillary gland |
| 10. Heart | 25. Testis |
| 11. Hypophysis | 26. Thymus |
| 12. Intestinal contents | 27. Trachea |
| 13. Kidney | 28. Urine in urinary bladder |
| 14. Liver | 29. Zygomatic bone |
| 15. Lung | |

Fig. 5. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity 1h after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to male rats at a dose of 20mg/kg



See legend to Fig. 5 for explanation of numbers.

Fig. 6. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity 6h after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to male rats at a dose of 20mg/kg



See legend to Fig. 5 for explanation of numbers.

Fig. 7. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity 24h after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to male rat at a dose of 20mg/kg

Table 6. Erythrocyte binding of radioactivity after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to rats and dogs at a dose of 20mg/kg

Time (h)	Binding (%)	
	Rat	Dog
0.25	—	48.3 $\pm$ 2.9
0.5	30.3 $\pm$ 1.6	47.8 $\pm$ 0.8
1.0	30.4 $\pm$ 2.1	49.3 $\pm$ 0.6
2.0	31.5 $\pm$ 1.6	49.4 $\pm$ 0.1
4.0	—	50.3 $\pm$ 0.4
6.0	35.1 $\pm$ 2.6	48.9 $\pm$ 0.3
8.0	—	54.0 $\pm$ 5.2
12.0	30.4 $\pm$ 5.3	46.9 $\pm$ 0.3

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of three animals.

Table 7. Serum protein binding of radioactivity after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to rats and dogs at a dose of 20mg/kg

Time (h)	Binding (%)	
	Rat	Dog
0.25	36.6 $\pm$ 1.6	—
0.5	29.3 $\pm$ 2.5	—
1.0	23.2 $\pm$ 3.8	20.5 $\pm$ 1.4
2.0	30.7 $\pm$ 1.6	20.4 $\pm$ 1.0
4.0	—	25.0 $\pm$ 6.2
6.0	—	22.2 $\pm$ 0.4
8.0	—	19.6 $\pm$ 0.4

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of three animals.

Table 8. Cumulative urinary and fecal excretion of radioactivity after a single oral or intravenous administration of ^{14}C -NY-198 to rats at a dose of 20mg/kg

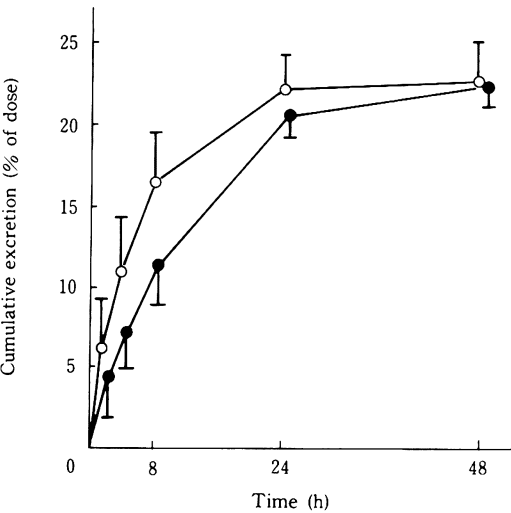
Route and sex	Number of animals	Excrete	Cumulative excretion (% of dose)				
			Time (h)				
			0-12	0-24	0-48	0-72	0-168
p. o. (fasting) male	6	Urine	72.7 $\pm$ 1.3	75.2 $\pm$ 1.2	75.6 $\pm$ 1.2	75.7 $\pm$ 1.2	75.8 $\pm$ 1.2
		Feces	—	20.1 $\pm$ 1.1	22.1 $\pm$ 1.0	22.3 $\pm$ 0.9	22.5 $\pm$ 0.9
		Total	—	95.3 $\pm$ 1.5	97.7 $\pm$ 1.1	98.0 $\pm$ 0.9	98.2 $\pm$ 0.9
i. v. (fasting) male	3	Urine	73.7 $\pm$ 1.2	76.0 $\pm$ 1.3	76.3 $\pm$ 1.3	76.4 $\pm$ 1.3	76.5 $\pm$ 1.3
		Feces	—	20.2 $\pm$ 0.3	21.0 $\pm$ 0.1	21.1 $\pm$ 0.1	21.2 $\pm$ 0.1
		Total	—	96.2 $\pm$ 1.4	97.3 $\pm$ 1.3	97.5 $\pm$ 1.3	97.7 $\pm$ 1.3
p. o. (non-fasting) male	3	Urine	48.4 $\pm$ 1.1	54.2 $\pm$ 1.7	54.9 $\pm$ 2.1	55.0 $\pm$ 2.1	55.2 $\pm$ 2.2
		Feces	—	37.4 $\pm$ 4.4	41.0 $\pm$ 2.5	41.1 $\pm$ 2.4	41.2 $\pm$ 2.4
		Total	—	91.6 $\pm$ 2.7	95.9 $\pm$ 0.5	96.1 $\pm$ 0.4	96.4 $\pm$ 0.3
p. o. (non-fasting) female	3	Urine	46.3 $\pm$ 1.7	55.5 $\pm$ 0.9	56.5 $\pm$ 1.1	57.0 $\pm$ 1.3	57.3 $\pm$ 1.4
		Feces	—	30.8 $\pm$ 3.4	38.0 $\pm$ 1.5	39.1 $\pm$ 0.8	39.2 $\pm$ 0.7
		Total	—	86.3 $\pm$ 2.5	94.5 $\pm$ 1.2	96.1 $\pm$ 1.1	96.5 $\pm$ 1.3

Each value represents the mean $\pm$ S.E.

Table 9. Cumulative urinary and fecal excretion of radioactivity after single oral doses of 20mg/kg and 5mg/kg or intravenous dose of 5mg/kg of ¹⁴C-NY-198 in dogs

Route	Dose	Excrete	Cumulative excretion (% of dose)				
			Time (h)				
			0-12	0-24	0-48	0-72	0-168
p. o.	20mg/kg	Urine	39.1±2.4	55.6±2.3	61.3±1.4	62.8±1.0	64.1±0.8
		Feces	—	19.3±3.3	27.4±1.4	28.4±1.4	29.2±1.6
		Total	—	74.9±5.1	88.7±1.7	91.2±1.2	93.3±1.3
p. o.	5mg/kg	Urine	38.0±2.3	55.6±1.2	62.0±1.7	63.4±1.7	65.3±1.6
		Feces	—	18.2±0.5	27.8±1.1	28.9±1.2	29.6±1.2
		Total	—	73.9±1.1	89.8±1.0	92.4±0.9	94.9±0.7
i. v.	5mg/kg	Urine	23.8±8.2	53.6±4.7	61.7±2.9	64.1±2.4	66.3±1.8
		Feces	—	23.2±2.1	28.8±2.2	30.5±2.4	31.7±2.7
		Total	—	76.8±2.9	90.5±0.7	94.5±0.2	98.0±0.9

Each value represents the mean ± S. E. of three dogs.



Each point represents the mean ± S.E. of three rats : fasting (○) and non-fasting (●).

Fig. 8. Cumulative biliary excretion of radioactivity after a single oral administration of ¹⁴C-NY-198 to bile duct cannulated rats at a dose of 20mg/kg

Table 10. Enterohepatic circulation of radioactivity in rats given an intraduodenal dose of bile containing ¹⁴C-NY-198 and its metabolites

Time (h)	Cumulative excretion (% of dose)		
	Bile	Urine	Total
0- 2	1.0±0.3	—	—
0- 4	2.5±0.4	—	—
0- 8	5.6±0.8	—	—
0-24	15.5±1.0	36.7±2.5	52.2±2.2

Each value represents the mean ± S. E. of five rats.

～17に示す。

21回投与後1 hでは腸内容物および膀胱内貯尿が最も高い放射活性を示し、次いで軟骨、気管および頬骨に高い放射活性が認められた。また、舌下腺、腎、肝、顎下腺、下垂体、筋肉、皮膚、胸腺、心、包皮腺および精巢上体にも比較的高い放射活性が認められた。他の大部分の組織は血液とほぼ同程度の放射活性であったが、脳、脊髓および眼球の放射活性は最も低かった。

21回投与後6 hでは全体の放射活性は低下したものの、腸内容物および膀胱内貯尿には高い放射活性が認められ、次いで軟骨および気管に高い放射活性が認められた。他の大部分の組織はいずれも血液よりやや高い放射活性を示したが、脳、脊髓および眼球の放射活性は血液よりも低かった。

21回投与後24hでは全体の放射活性はさらに低下したものの腸内容物には高い放射活性が認められ、軟骨にも

最終回投与後の推移は単回投与時と比較して若干消失は遅いが、軟骨および気管の軟骨組織および皮膚以外の各組織では最終回投与後168hで0.1μg/g以下の濃度となった。

2) 全身オートラジオグラフィー

¹⁴C-NY-198を20mg/kg ラットに1日1回、21日間連続経口投与した際の全身オートラジオグラムを Fig.14

Table 11. Tissue levels of radioactivity after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to pregnant rats on day 18 at a dose of 20mg/kg

Tissue	Tissue levels (μg equivalent to NY-198/g or ml)		
	Time (h)		
	1	6	24
Maternal blood	4.26 $\pm$ 0.07	1.27 $\pm$ 0.14	0.03 $\pm$ 0.01
serum	5.09 $\pm$ 0.04	1.48 $\pm$ 0.13	0.03 $\pm$ 0.01
liver	11.09 $\pm$ 0.69	3.51 $\pm$ 0.40	0.08 $\pm$ 0.01
kidney	21.54 $\pm$ 1.07	5.09 $\pm$ 0.48	0.14 $\pm$ 0.02
Placenta	3.75 $\pm$ 0.15	1.31 $\pm$ 0.15	0.04 $\pm$ 0.00
Fetus	2.69 $\pm$ 0.07	1.08 $\pm$ 0.15	0.06 $\pm$ 0.00
Amniotic fluid	0.54 $\pm$ 0.03	0.76 $\pm$ 0.12	0.05 $\pm$ 0.01
Amnion	2.01 $\pm$ 0.27	1.26 $\pm$ 0.33	0.13 $\pm$ 0.01

Each value represents the mean $\pm$ S. E. of three rats.

比較的高い放射活性が認められた。他の大部分の組織はいずれも極めて低い放射活性であった。

21回投与後 168h では腸内容物、軟骨および気管に低い放射活性が認められたのみであった。

以上のように全身オートラジオグラフィによる分布傾向は組織内濃度のものとはほぼ一致しており、21回連続投与した際、いずれの組織においても蓄積は認められなかった。

3. 尿・糞中排泄

^{14}C -NY-198を20mg/kg ラットに1日1回、21日間連続経口投与した際の尿・糞中排泄率を Fig. 18に示した。

尿中排泄率は投与期間を通じてほぼ一定であり、最終回投与後168hで累積投与量の54.2%であった。また、糞中排泄率は最終回投与後 168hで累積投与量の42.4%であった。これらの値は単回投与時の尿中および糞中排泄率の値とはほぼ同様であった。21回投与後の排泄は48hまででほぼ完了し、それ以後は尿、糞中とも放射能はほとんど認められなかった。 ^{14}C -NY-198を連続投与した際、尿中および糞中に全投与期間を通じて概略 100%回収され、体内への蓄積性は認められなかった。

III 考 察

吸収部位に関する実験において、NY-198は胃からほとんど吸収されず、小腸全域、特に小腸上部において吸収されることが示唆された。また、経口投与後速やかに吸収され、ラットでは投与後 0.5h、イヌでは1 hで最高濃度に達した。

ラットにおける経口、静脈内投与後の AUC および尿中排泄率の比較並びに経口投与後の尿、胆汁中排泄率より吸収率を算出すると、それぞれ、約92%、約99%、約99%と極めて良好であり、しかも、これらの値はよく一

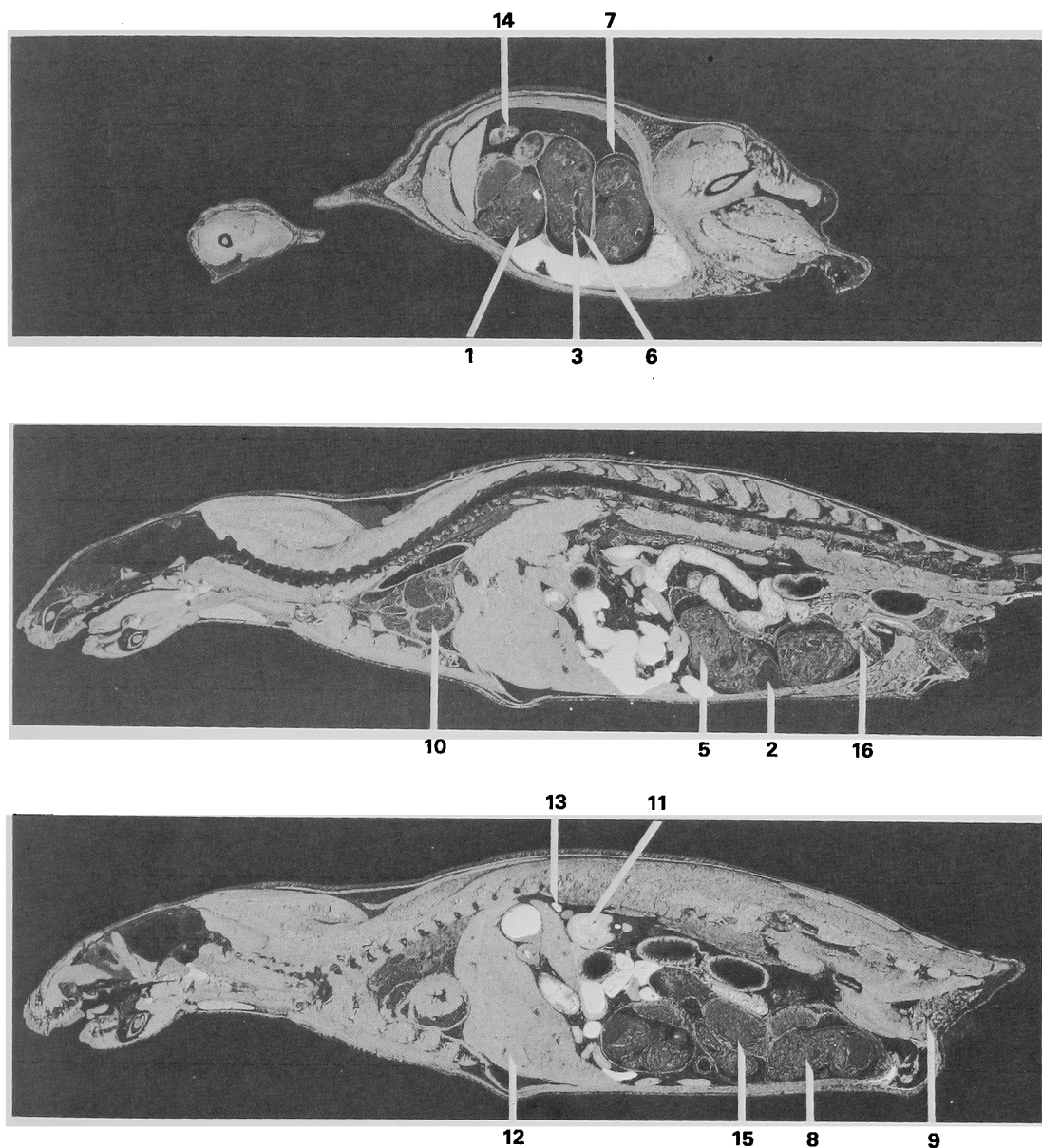
致していた。ピリドンカルボン酸系抗菌剤の中で経口投与後の吸収率が比較的良好と言われる pipemidic acid や enoxacin においてその吸収率は約50%とされており^{6,7)}、NY-198はこれらよりもかなり経口投与後の吸収が優れていることが明らかとなった。同様にイヌにおいても AUC および尿中排泄率から吸収率を算出するとそれぞれ約90%、約98%となり、経口吸収の良好なことが明らかとなった。

さらに、今回絶食および非絶食条件下でラット経口投与後の吸収動態の比較を行なったところ、非絶食条件下では絶食条件下と比較し、AUC が約 $\frac{1}{2}$ 、尿中排泄率も約20%低下することから、非絶食条件下では食餌の影響を受けて吸収率が低下することが示された。同様の現象は norfloxacin (ラット、マウス)⁸⁾でも認められているが、ヒトではその影響が比較的小さいようである⁹⁾。

ほとんどの組織内濃度は血中濃度と同様 1 h 以内で最高濃度に達し、しかも、腎、肝、脾、心、肺等の主要臓器を含む多くの組織、臓器で血中濃度よりも高濃度(約 3 $\mu\text{g/g}$ 以上)に分布していた。NY-198は感受性菌の大部分の菌株を約1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止するが¹⁾、本剤が体内で代謝を受けにくく尿中排泄率の約90%が未変化体として排泄される¹⁰⁾ことと考え合わせると多くの組織で有効濃度に達しており、全身感染症に対して優れた治療効果を発揮することが予想される。

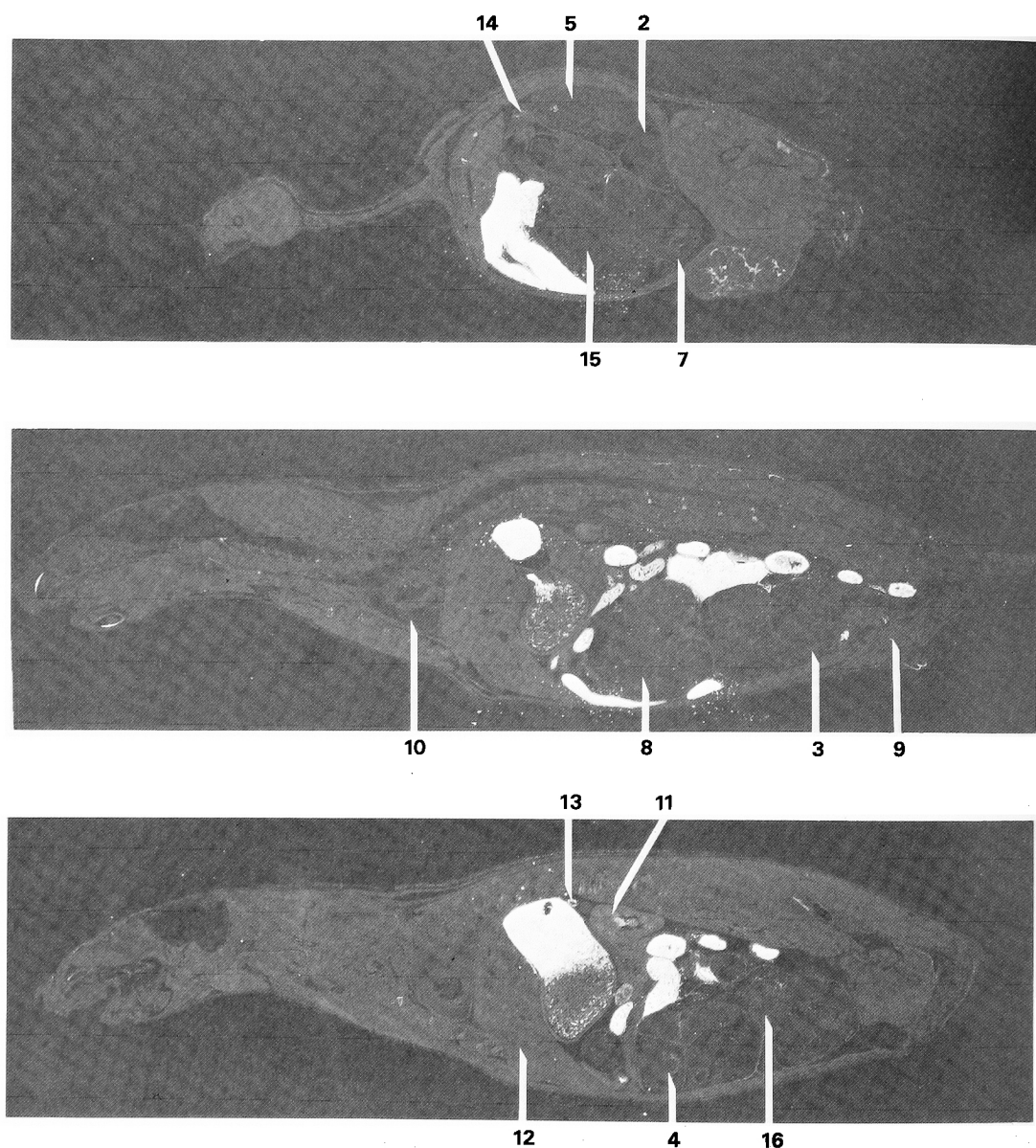
一方、脳、脊髄、眼球等の組織では血中濃度の1/10程度の濃度であり、極めて低かった。ピリドンカルボン酸系抗菌剤の副作用として中枢神経系の症状が指摘されているが、NY-198は中枢神経系への移行が少ないため、そのような副作用を発現する可能性が低いものと考えられる。

NY-198の *in vivo* での血清蛋白結合率はラット、イ



- | | |
|------------------------------|---------------------|
| Legend ; 1. Fetal blood | 9. Mammary gland |
| 2. Fetal brain | 10. Maternal blood |
| 3. Fetal cartilage | 11. Maternal kidney |
| 4. Fetal intestinal contents | 12. Maternal liver |
| 5. Fetal liver | 13. Maternal spleen |
| 6. Fetal medulla spinalis | 14. Ovary |
| 7. Fetal membrane | 15. Placenta |
| 8. Fetus | 16. Uterus |

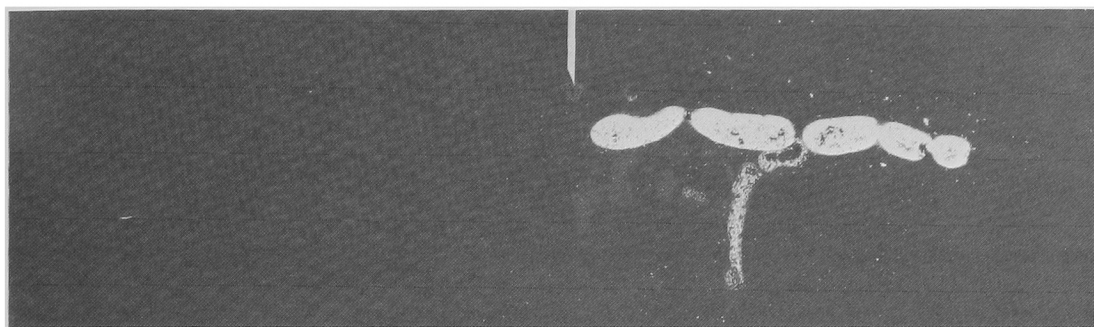
Fig. 9. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity 1h after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to pregnant rats on day 18 at a dose of 20mg/kg



See legend to Fig. 9 for explanation of numbers.

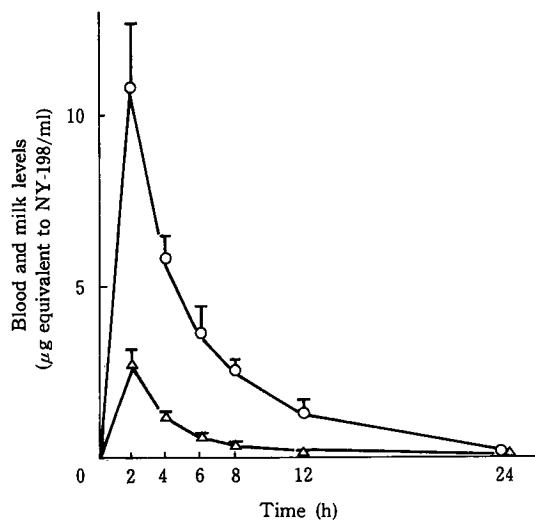
Fig. 10. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity 6h after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to pregnant rats on day 18 at a dose of 20mg/kg

13



See legend to Fig. 9 for explanation of numbers.

Fig. 11. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity 24h after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to pregnant rat on day 18 at a dose of 20mg/kg



Each point represents the mean $\pm$ S.E. of three lactating rats : blood (Δ) and milk ($\circ$).

Fig. 12. Whole blood and milk levels of radioactivity after a single oral administration of ^{14}C -NY-198 to lactating rats at a dose of 20mg/kg

ヌにおいて約20~30%であった。また、*in vitro*では0.1~400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の広い濃度範囲で約20%程度と一定であり、種差(ラット、イヌ、ヒト)も認められていない¹¹⁾。このように *in vitro* と *in vivo* の値がよく一致しているのは、本剤が代謝を受けにくいこと、さらに広い濃度範囲で蛋白結合率の linearity が成立することに起因しているものと考えられる。

最近では、種々のピリドンカルボン酸系抗菌剤の血清蛋白結合率と組織分布性について検討し、血清中の遊離型薬物濃度が高い程、いいかえれば血清蛋白結合率が

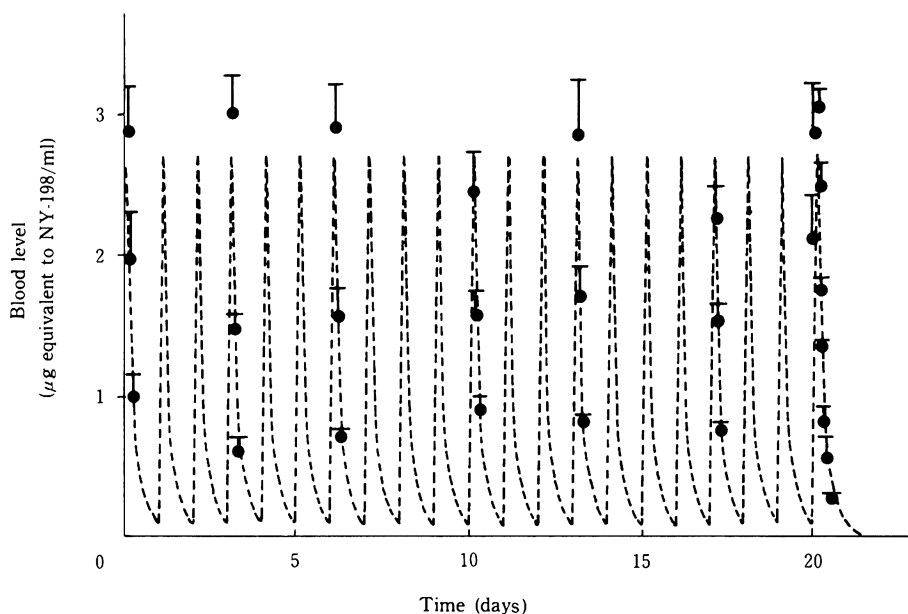
小さい程組織分布容量が大きくなると報告している¹²⁾。実際 nalidixic acid や cinoxacin のような蛋白結合率が約90%と高い薬物では血中濃度と比較し、組織内濃度がそれ程高くない^{12,13)}。以上のことから、NY-198の優れた組織分布性は血清蛋白結合率が低いことに関連があるものと考えられる。

ラットにおいて体内動態の性差の有無を調べる目的で血中濃度、尿・糞中排泄および組織内分布について比較検討したが、いずれの項目に関しても雌雄でほとんど同様な結果が得られ、性差が存在しないことが明らかとなった。このことはNY-198が体内で代謝されにくく、代謝における性差の発現を生じないことと関連しているものと考えられる。

^{14}C -NY-198を用いてラットにおける連続経口投与後の体内動態を検討した結果、最終回投与後の血中濃度推移は、単回投与時の推移と同様であり、連続投与により血中濃度の上昇あるいは血中からの消失の遅延は認められなかった。

連続投与時の組織内濃度は、単回投与時と同様、中枢神経系、眼球および脂肪を除くほとんどの組織で血清と同程度もしくはそれ以上の高い値を示し、組織移行性が良好であった。また、単回投与時の組織内濃度より1~2倍高い値を示したが、最終回投与後の組織内濃度の減衰は速やかであった。軟骨組織は他の組織と比較してその減衰に若干遅延現象が認められたが、この傾向は norfloxacin¹⁴⁾、ofloxacin¹⁵⁾等においても報告されており、ピリドンカルボン酸の化学構造に関連するものと考えられる。しかし、全般的に ^{14}C -NY-198の連続投与により蓄積傾向を示す組織は認められず、蓄積性はほとんどないものと考えられる。

また、連続投与時の尿・糞中排泄率も単回投与時とはほぼ同様であり、連続投与による排泄への影響も認められ



Each point represents the mean $\pm$ S.E. of three rats.
Dotted line represents the theoretical curve (time-course of whole blood levels).

Fig. 13. Whole blood levels of radioactivity during and after oral administration of ^{14}C -NY-198 to rats at multiple doses of 20mg/kg once a day for 21 days

なかった。

以上のように、NY-198を21回連続投与した時、NY-198の体内への蓄積性あるいは残留性はほとんどないものと推察された。このことはNY-198の化学療法剤としての有用性を支持するとともに、連続投与時の安全性を示唆するものであると考えられる。

謝 辞

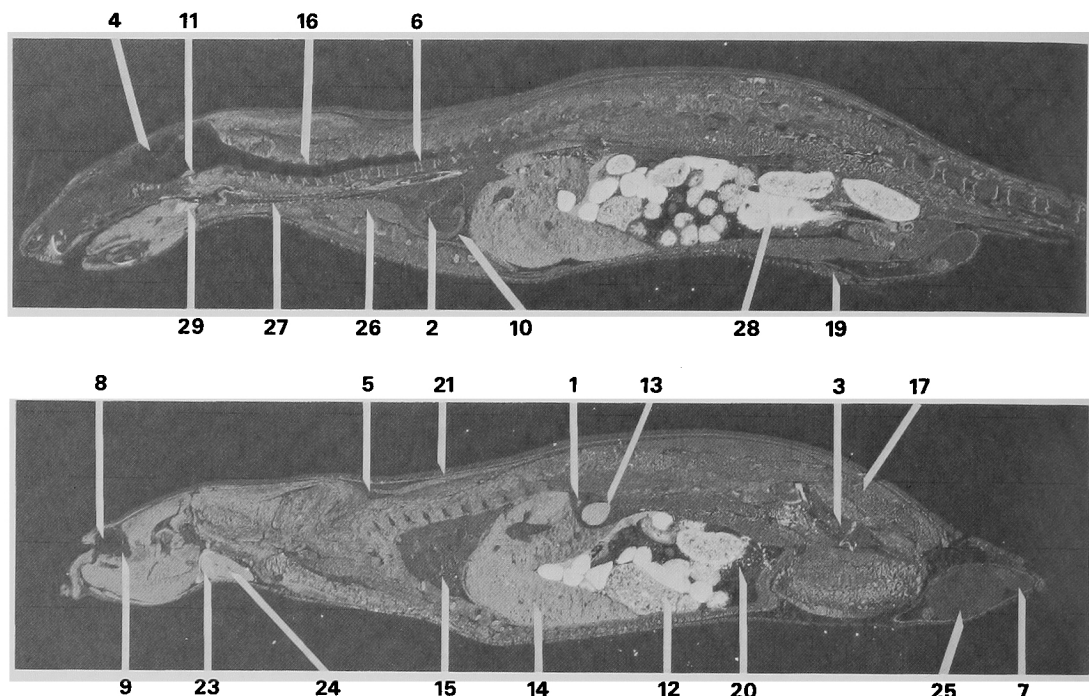
本試験において全身オートラジオグラフィーの作製にご協力をいただいた第一化学薬品株式会社 安全性研究業務部 東海研究所の江角凱夫博士、神 義容氏に深謝いたします。

(試験実施期間：昭和59年8月～昭和60年5月
昭和61年7月～昭和62年3月)

Table 12. Tissue levels of radioactivity during and after oral administration of ¹⁴C-NY-198 to rats at multiple doses of 20mg/kg once a day for 21 days

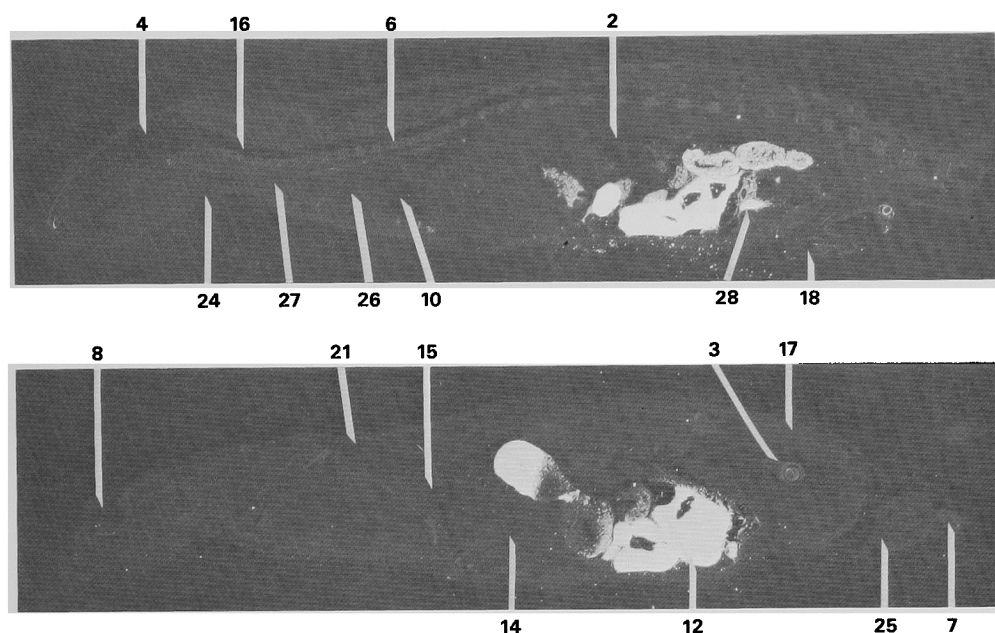
Tissue	Tissue levels (μg equivalent to NY-198/g or ml)										
	7 days		14 days		21 days						
	1 h		1 h		1 h	2 h	6 h	12 h	24 h	72 h	168 h
Blood	3.48 $\pm$ 0.07		3.46 $\pm$ 0.23		3.60 $\pm$ 0.44	3.16 $\pm$ 0.62	0.80 $\pm$ 0.11	0.26 $\pm$ 0.05	0.20 $\pm$ 0.03	0.04 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00
Serum	4.27 $\pm$ 0.20		4.29 $\pm$ 0.30		4.30 $\pm$ 0.21	4.08 $\pm$ 0.88	1.01 $\pm$ 0.15	0.26 $\pm$ 0.05	0.23 $\pm$ 0.06	0.03 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00
Brain	0.38 $\pm$ 0.01		0.40 $\pm$ 0.05		0.37 $\pm$ 0.04	0.35 $\pm$ 0.05	0.11 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
Hypophysis	8.22 $\pm$ 1.31		3.82 $\pm$ 0.46		5.15 $\pm$ 0.44	4.70 $\pm$ 1.36	1.07 $\pm$ 0.11	1.03 $\pm$ 0.32	0.19 $\pm$ 0.06	N. D.	N. D.
Eye ball	0.98 $\pm$ 0.15		0.40 $\pm$ 0.05		0.52 $\pm$ 0.06	0.36 $\pm$ 0.05	0.21 $\pm$ 0.01	0.16 $\pm$ 0.04	0.13 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.01	N. D.
Lymph node	7.15 $\pm$ 1.26		6.03 $\pm$ 0.81		5.39 $\pm$ 0.72	4.33 $\pm$ 0.81	1.68 $\pm$ 0.25	0.59 $\pm$ 0.06	0.37 $\pm$ 0.03	0.30 $\pm$ 0.10	N. D.
Submaxillary gland	6.70 $\pm$ 0.11		6.80 $\pm$ 0.59		7.25 $\pm$ 0.50	5.86 $\pm$ 0.73	1.80 $\pm$ 0.17	0.60 $\pm$ 0.11	0.26 $\pm$ 0.06	0.08 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00
Thymus	4.55 $\pm$ 0.07		4.76 $\pm$ 0.28		4.72 $\pm$ 0.39	4.43 $\pm$ 0.44	1.25 $\pm$ 0.13	0.49 $\pm$ 0.11	0.23 $\pm$ 0.06	0.04 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00
Thyroid	3.25 $\pm$ 0.26		2.83 $\pm$ 0.33		3.79 $\pm$ 0.16	3.39 $\pm$ 1.07	1.13 $\pm$ 0.12	0.50 $\pm$ 0.11	0.30 $\pm$ 0.03	N. D.	N. D.
Trachea	4.55 $\pm$ 0.64		3.24 $\pm$ 1.23		4.52 $\pm$ 0.70	5.30 $\pm$ 1.39	2.05 $\pm$ 0.26	1.28 $\pm$ 0.09	0.94 $\pm$ 0.05	0.81 $\pm$ 0.05	0.47 $\pm$ 0.03
Medulla spinalis	1.02 $\pm$ 0.03		0.69 $\pm$ 0.06		0.92 $\pm$ 0.12	0.50 $\pm$ 0.11	0.22 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	N. D.
Heart	4.71 $\pm$ 0.08		4.45 $\pm$ 0.31		4.82 $\pm$ 0.73	3.94 $\pm$ 0.58	1.23 $\pm$ 0.14	0.34 $\pm$ 0.08	0.21 $\pm$ 0.05	0.07 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.00
Lung	4.10 $\pm$ 0.11		4.02 $\pm$ 0.27		4.38 $\pm$ 0.55	3.56 $\pm$ 0.50	1.10 $\pm$ 0.17	0.30 $\pm$ 0.04	0.20 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.03	0.03 $\pm$ 0.00
Liver	9.40 $\pm$ 0.96		9.00 $\pm$ 0.89		10.22 $\pm$ 0.99	7.81 $\pm$ 1.12	2.90 $\pm$ 0.50	1.00 $\pm$ 0.26	0.53 $\pm$ 0.08	0.13 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.00
Spleen	6.28 $\pm$ 0.15		6.13 $\pm$ 0.44		6.19 $\pm$ 0.66	5.43 $\pm$ 0.81	1.75 $\pm$ 0.21	0.46 $\pm$ 0.12	0.30 $\pm$ 0.05	0.08 $\pm$ 0.00	0.03 $\pm$ 0.00
Pancreas	6.36 $\pm$ 0.54		8.34 $\pm$ 0.63		8.00 $\pm$ 0.66	7.04 $\pm$ 0.62	2.06 $\pm$ 0.21	0.49 $\pm$ 0.06	0.32 $\pm$ 0.06	0.08 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00
Adrenal	4.18 $\pm$ 0.16		3.62 $\pm$ 0.29		4.01 $\pm$ 0.44	3.40 $\pm$ 0.66	1.10 $\pm$ 0.16	0.50 $\pm$ 0.14	0.34 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.02	N. D.
Kidney	14.82 $\pm$ 0.96		14.85 $\pm$ 1.40		16.47 $\pm$ 3.03	14.67 $\pm$ 2.75	3.72 $\pm$ 0.26	1.17 $\pm$ 0.14	0.74 $\pm$ 0.05	0.24 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.00
Urinary bladder	4.47 $\pm$ 0.47		4.61 $\pm$ 0.91		5.45 $\pm$ 0.52	4.31 $\pm$ 0.80	1.96 $\pm$ 0.25	0.64 $\pm$ 0.09	0.25 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01
Sciatic nerve	2.01 $\pm$ 0.32		1.28 $\pm$ 0.11		1.60 $\pm$ 0.17	1.79 $\pm$ 0.27	0.58 $\pm$ 0.06	0.50 $\pm$ 0.09	0.28 $\pm$ 0.03	0.13 $\pm$ 0.07	N. D.
Seminal vesicle	2.72 $\pm$ 0.14		2.60 $\pm$ 0.35		2.36 $\pm$ 0.26	3.35 $\pm$ 0.37	0.78 $\pm$ 0.21	0.19 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00
Prostate	4.04 $\pm$ 0.18		4.59 $\pm$ 0.43		3.61 $\pm$ 0.34	3.75 $\pm$ 0.32	1.55 $\pm$ 0.20	0.33 $\pm$ 0.03	0.19 $\pm$ 0.04	0.07 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01
Testis	1.75 $\pm$ 0.09		1.86 $\pm$ 0.20		1.75 $\pm$ 0.16	2.84 $\pm$ 0.45	1.61 $\pm$ 0.18	0.40 $\pm$ 0.06	0.18 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00
Bone	5.07 $\pm$ 0.35		4.19 $\pm$ 0.51		4.63 $\pm$ 0.60	4.17 $\pm$ 0.32	1.24 $\pm$ 0.07	0.76 $\pm$ 0.07	0.57 $\pm$ 0.09	0.62 $\pm$ 0.19	0.15 $\pm$ 0.08
Muscle	5.01 $\pm$ 0.26		4.92 $\pm$ 0.39		4.05 $\pm$ 1.04	4.42 $\pm$ 0.77	1.43 $\pm$ 0.15	0.34 $\pm$ 0.08	0.16 $\pm$ 0.03	0.04 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00
Fat	1.00 $\pm$ 0.41		0.47 $\pm$ 0.07		0.56 $\pm$ 0.13	0.47 $\pm$ 0.04	0.31 $\pm$ 0.03	0.18 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.01
Skin	3.98 $\pm$ 0.08		3.17 $\pm$ 0.22		3.35 $\pm$ 0.25	2.02 $\pm$ 0.18	0.78 $\pm$ 0.10	0.55 $\pm$ 0.09	0.50 $\pm$ 0.00	1.62 $\pm$ 0.57	0.31 $\pm$ 0.04

Each value represents the mean $\pm$ S. E. of three rats.



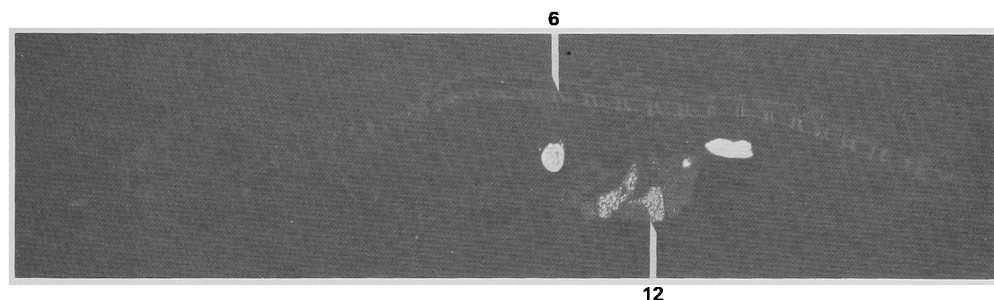
- Legend :
- | | |
|-------------------------|------------------------------|
| 1. Adrenal | 16. Medulla spinalis |
| 2. Blood | 17. Muscle |
| 3. Bone marrow | 18. Penis |
| 4. Brain | 19. Preputial gland |
| 5. Brown fat | 20. Seminal vesicle |
| 6. Cartilage | 21. Skin |
| 7. Epididymis | 22. Spleen |
| 8. Eye ball | 23. Sublingual gland |
| 9. Harderian gland | 24. Submaxillary gland |
| 10. Heart | 25. Testis |
| 11. Hypophysis | 26. Thymus |
| 12. Intestinal contents | 27. Trachea |
| 13. Kidney | 28. Urine in urinary bladder |
| 14. Liver | 29. Zygomatic bone |
| 15. Lung | |

Fig. 14. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity 1h after the last oral administration of ^{14}C -NY-198 to rats at multiple doses of 20mg/kg once a day for 21 days



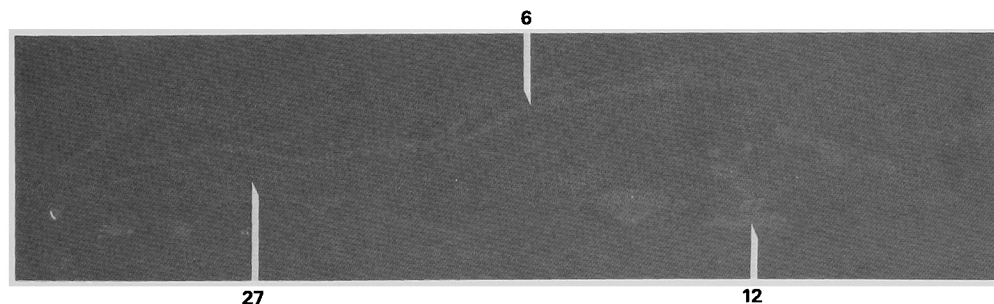
See legend to Fig. 14 for explanation of numbers.

Fig. 15. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity 6h after the last oral administration of ^{14}C -NY-198 to rats at multiple doses of 20mg/kg once a day for 21 days



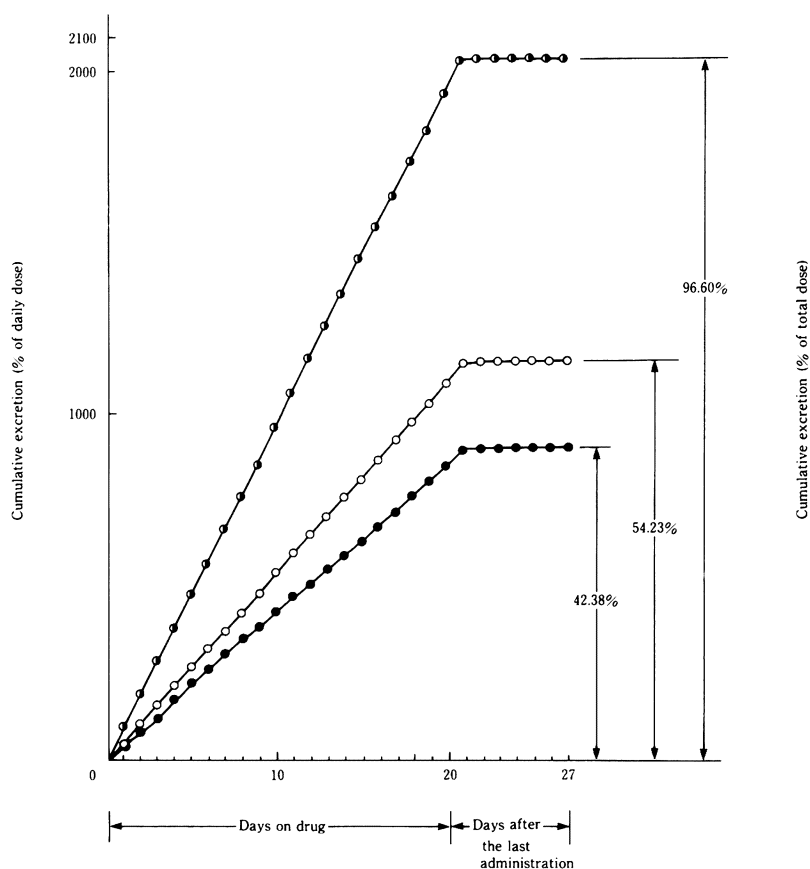
See legend to Fig. 14 for explanation of numbers.

Fig. 16. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity 24h after the last oral administration of ^{14}C -NY-198 to rat at multiple doses of 20mg/kg once a day for 21 days



See legend to Fig. 14 for explanation of numbers.

Fig. 17. Autoradiogram showing the distribution of radioactivity 168h after the last oral administration of ^{14}C -NY-198 to rat at multiple doses of 20mg/kg once a day for 21 days



Each point represents the mean of three rats : total (○), urine (○) and feces (●).

Fig. 18. Cumulative urinary and fecal excretion of radioactivity during and after oral administration of ^{14}C -NY-198 to rats at multiple doses of 20mg/kg once a day for 21 days

文 献

- 1) 桶崎英一, 大道光一, 小池祥二, 高橋慶衛, 牧野栄一 : NY-198の細菌学的評価—in vitro および in vivo 抗菌作用一。Chemotherapy 36 (S-2) : 99~111, 1988
- 2) 八木典幸, 小川信男, 越中栄一 : [Ethy1- ^{14}C] NY-198の合成。北陸製薬株式会社社内資料
- 3) 山川民夫, 他 : 動物の血液成分。日本生化学会編生化学データブック [I] 生体物質の諸性質 生体の組成, 1561~1563頁, 東京化学同人, 1979
- 4) 松岡 理 : 生体試料におけるオートラジオグラフィ (II), マクロオートラジオグラフィ—凍結全身オートラジオグラフィを中心に (1)。Radioisotopes 18 : 75~84, 1969
- 5) METZLER, C. M. : NONLIN, a computer program for parameter estimation in nonlinear situations. A users manual for NONLIN : pp.1~53, Upjohn Company, 1969
- 6) 橋本昌久, 森野直宜, 宮崎 亀, 景本 昭 : ^{14}C 標識 Pipemidic acidのラット, マウスにおける吸収, 分布, 排泄および代謝。Chemotherapy 23 (9) : 2693~2706, 1975
- 7) 藤井敏彦, 古川日出男, 吉田耕治, 宮崎 亀, 橋本昌久 : ^{14}C 標識 AT-2266のラットにおける体内動態, 第1報 1回投与試験。Chemotherapy 32(S-3) : 117~135, 1984
- 8) 村山 哲, 平井敬二, 伊藤 明, 阿部泰夫, 入倉 勉 : 各種動物における AM-715の Bioassay による体内動態に関する研究。Chemotherapy 29 (S-4) : 98

- ~104, 1981
- 9) 熊坂義裕, 中畑 久, 今村憲市, 武部和夫: AM-715 に関する基礎的検討. *Chemotherapy* 29 (S-4): 56~65, 1981
- 10) 永田 治, 山田健久, 山口俊明, 長谷川洋通, 桶崎英一, 寺崎哲也, 辻 彰: NY-198の体内動態V- ^{14}C -NY-198によるラット, イヌにおける代謝-. *Chemotherapy* 36 (S-2): 174~187, 1988
- 11) OKEZAKI, E.; T. TERASAKI, M. NAKAMURA, O. NAGATA, H. KATO & A. TSUJI: Serum protein binding of NY-198, a new antimicrobial agent and related quinolones. *J. Pharm. Sci.* (submitted)
- 12) OKEZAKI, E.; T. TERASAKI, M. NAKAMURA, O. NAGATA, H. KATO & A. TSUJI: Structure-tissue distribution relationship based on physiological pharmacokinetics for NY-198, a new antimicrobial agent, and the related pyridonecarboxylic acids. *Drug Metab. Disp.* (in press)
- 13) 棚野義博, 菅野浩一, 堤内正美, 岡部 博, 乗鞍良, 田中日出男: Cinoxacin の吸収・分布・代謝・排泄 第1報 ラットにおける体内動態. *Chemotherapy* 28 (S-4): 73~89, 1980
- 14) 永津芳雄, 遠藤恭平, 入倉 勉: ^{14}C 標識 AM-715 による体内動態に関する研究. *Chemotherapy* 29 (S-4): 105~118, 1981
- 15) 岡崎 治, 倉田忠司, 橋本浩一, 須藤賢一, 津村光義, 立澤晴男: DL-8280の体内動態, 第2報 ^{14}C -DL-8280の各種動物における吸収, 分布, 排泄. *Chemotherapy* 32 (S-1): 1185~1202, 1984

DISPOSITION AND METABOLISM OF NY-198

IV. ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF ^{14}C -NY-198 IN RATS AND DOGS

OSAMU NAGATA, TAKEHISA YAMADA, TOSHIAKI YAMAGUCHI and EIICHI OKEZAKI

Central Research Laboratory, Hokuriku Seiyaku Co., Ltd., Fukui

TETSUYA TERASAKI and AKIRA TSUJI

Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa

We studied the absorption, distribution and excretion of ^{14}C -NY-198 in rats and dogs. In rats, ^{14}C -NY-198 was absorbed mainly from the small intestine. In both rats and dogs, it was absorbed rapidly and completely after a single oral administration of the drug.

The average whole blood levels of ^{14}C -NY-198 in rats and dogs reached maximum concentration at 0.5 and 1 h, respectively, after an oral dose of 20 mg/kg. Peak concentrations in rats and dogs were 6.90 and 11.12 μg equivalent to NY-198/ml, respectively, and declined at half-lives of 4.80 and 6.14 h. In non-fasting rats, decrease in the fraction absorbed and delay in absorption were noted. The time-course of the whole-blood level in female rats was similar to that in male rats.

Tissue levels of ^{14}C -NY-198 in male rats were high in all tissues except the eyeball and the central nervous system compared to the whole-blood level after oral doses of 20 mg/kg. Tissue levels reached maximum 1 h after oral dosing in almost all tissues. The tissue level was highest in the kidney (11.13 μg equivalent to NY-198 / g tissue). Tissue levels were less than 0.1 μg equivalent to NY-198/g or ml in all tissues 24 h after oral dosing. A tendency to accumulate was not found, judging from whole body radioautograms of rats after oral dosing. The time-course of the tissue concentrations in female rats was similar to that in male rats, showing that no sex difference exists.

Serum protein binding rates were approximately 30 and 20% in rats and dogs, respectively.

^{14}C -NY-198 was mainly excreted in urine after a single oral administration of the drug to rats and dogs. Within 168 h after an oral dose of 20 mg/kg, 75.8 and 64.1% of the dose was excreted in urine, respectively. Residual components were excreted in feces via bile, and ca. 52% of the amount excreted was reabsorbed from the intestine.

After repeated oral doses of 20 mg/kg of ^{14}C -NY-198 once a day for 21 days, whole blood and tissue levels, and urinary and fecal excretion ratios were similar to those in rats after a single oral dose. In our study, no accumulation of the drug in tissue or delay in excretion was found after multiple dosing.