

動物における RU 28965の吸収, 分布, 代謝および排泄に関する研究

江角凱夫・神 義容・塙 真也
 二宮真一・林 一志・横島徹熹
 第一化学薬品株式会社東海研究所

山本照雄・平山正史・斎藤健治・奥井 清
 日本ルセル株式会社研究所

¹⁴C-RU 28965をラットおよびイヌに 5 mg/kg 経口投与し, その吸収, 分布, 代謝および排泄について検討し, 以下の結果を得た。

1. ラットに経口投与した際, 血液中濃度は投与後 4 時間に最高濃度 602 ng/ml (RU 28965換算)を示した後, 12時間まで半減期 6.00 hr, 24時間から 168時間まで半減期 91.1 hr で消失した。またイヌに経口投与した際, 血液中濃度は投与後 3 時間に最高濃度 3.50 μg/ml (RU 28965換算)を示した後, 6 時間から 48時間まで半減期 16.5 hr, 72時間から 168時間まで半減期 83.9 hr で消失した。

2. 肝障害ラットに経口投与した際, 最高血液中濃度は正常ラットの約 1.5 倍であったが, 血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) はほぼ同様であった。

3. ラットに経口投与した際, 尿中には投与後 120 時間までに投与量の 22.0%, 糞中には 67.2%, 呼気中には 9.5% が排泄された。またイヌに経口投与した際, 尿中には投与後 168 時間までに 40.1%, 糞中には 45.2%, 呼気中には投与後 120 時間までに 5.2% が排泄された。

4. 肝障害ラットに経口投与した際, 尿, 糞および呼気中排泄率は正常ラットとほぼ同様であった。

5. ラットに経口投与した際, 胆汁中には投与後 48 時間までに投与量の 21.9%, 尿中には 21.1%, 糞中には 38.5% が排泄された。

6. ラットに経口投与して得た胆汁を別のラットの十二指腸内に注入した際, 胆汁中には注入後 48 時間までに注入量の 6.3%, 尿中には 3.5% が排泄された。

7. ラットに経口投与した際, 全身オートラジオグラムによる組織内分布は消化管内容物, 肝, 消化管壁および包皮腺に高く, 中枢神経系に低かった。

8. ラットに経口投与した際, 大部分の組織は投与後 30 分から 4 時間にかけて最高濃度を示し, 肝, ハーダー腺, 副腎, 脾および肺に高く, 中枢神経および眼球に低かった。

9. 妊娠 13 日目および 18 日目のラットに経口投与した際, 母体各組織は投与後 4 時間に, 胎仔は投与後 24 時間に最高濃度を示した。

10. 哺育中ラットに経口投与した際, 乳汁中濃度は投与後 4 時間に最高濃度を示した後, 48 時間まで半減期 12.1 hr で消失した。

11. ¹⁴C-RU 28965 濃度 0.1 μg/ml, 1 μg/ml および 5 μg/ml での血漿蛋白結合率は, ラットではそれぞれ 83.2%, 77.6% および 67.3%, イヌでは 96.7%, 98.8% および 82.3%, ヒトでは 94.3%, 98.4% および 98.3% であった。

12. ラットに経口投与した際, 投与後 24 時間までに尿および糞中に排泄された未変化体および 3 種の代謝物 RU 39001, RU 44981, RU 45179 の割合は, 尿ではそれぞれ 66.7%, 11.4%, 5.2% および 1.0%, 糞では 22.1%, 17.9%, 20.5% および 7.7% であった。

RU 28965 (9- [O- [(2-Methoxyethoxy) methyl] oxime] erythromycin) はフランス, ルセル・ユクラフ社において開発された 14 員環マクロライド系半合成抗生物質である。本薬剤はエリスロマイシンと同様の抗菌スペクトルを示し, *in vitro* での抗菌力はエリスロマイシンにほぼ

等しい。しかしエリスロマイシンに比較し酸性下で安定であり, 胃内での分解が少ないため血中濃度は著しく高い^{1,2)}。従って感受性菌に対する高い *in vivo* 効果が期待される。

今回, ¹⁴C で標識した RU 28965 をラットおよびイヌ

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965

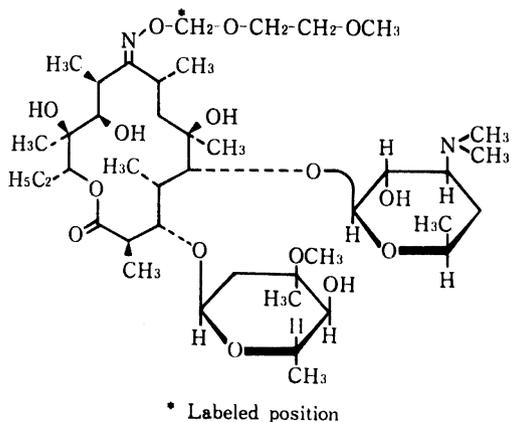
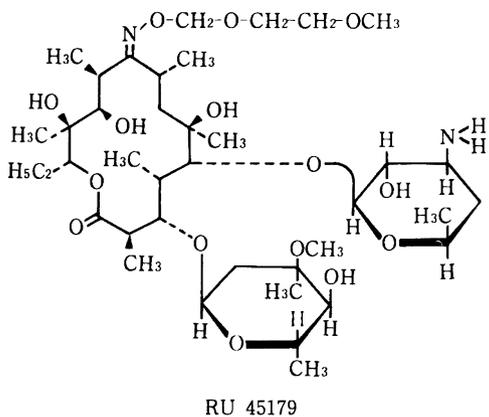
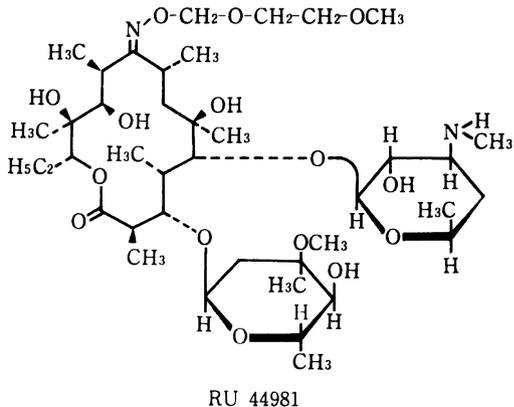
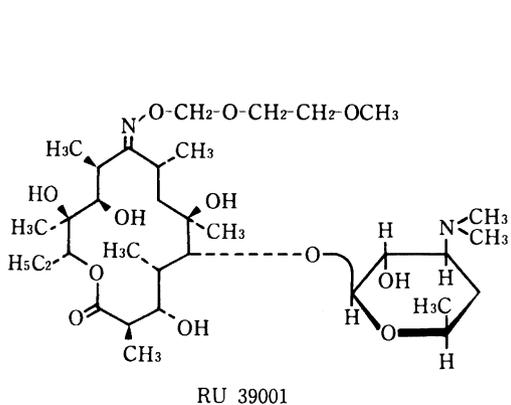


Fig. 2 Chemical structure of RU 39001, RU 44981 and RU 45179



に経口投与し、本薬剤の生体内動態を検討したのでその結果を報告する。

I. 試験方法

1. 標識化合物および標準品

^{14}C -RU 28965はルセル・ユクラフ社で合成されたもので、構造式及び標識位置をFig. 1に示す。 ^{14}C -RU 28965の比放射能は $65.1 \mu\text{Ci}/\text{mg}$ であり、使用時に薄層クロマトグラフィーにより測定した放射化学的純度はいずれも94%以上であった。

また代謝物の分析に用いた標準品 RU 39001, RU 44981およびRU 45179はルセル・ユクラフ社で合成されたもので、構造式をFig. 2に示す。

2. 実験動物

実験動物として、以下のSD系SPFラットおよびビー

グル犬を用いた。動物は室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ の条件下で飼育し、試験に用いた。

雄性ラット：生後7週齢，体重 $200 \sim 250$ g

妊娠13日目ラット：未経産，体重 $200 \sim 249$ g

妊娠18日目ラット：未経産，体重 $228 \sim 298$ g

哺育中ラット：分娩後11日前後，体重 $276 \sim 338$ g

肝障害ラット：雄性，生後8週齢，体重 $242 \sim 250$ g

雄性イヌ：生後8～10ヶ月齢，体重 $10.6 \sim 12.1$ kg

肝障害ラットは四塩化炭素を 50% (v/v)含有するオリブ油を9匹のラットに 1 ml/kg で1日1回，7日間腹腔内投与して作製した。3匹より血清を採取し，血液検査により肝障害の発生を確認し，残り6匹を試験に用いた。

3. 投与方法

^{14}C -RU 28965に非標識RU 28965を加えて所定の比放射能にした後， 0.5% カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁し， 5 mg/2 ml/kg をラットおよびイヌに経口投与した。投与に際しては乳汁中濃度測定試験を除き，動物は投与前夜より絶食させた。投与放射能は約 $20 \sim 190 \mu\text{Ci/kg}$ とした。

4. 血液および血漿中濃度

1) ラット

^{14}C -RU 28965を雄性ラット(1群3匹)および肝障害ラット(1群3匹)に経口投与した後，経時的に尾静脈より採血した。採取した血液は組織溶解剤に溶解し，脱色後シンチレーターを加え，液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

2) イヌ

^{14}C -RU 28965を雄性イヌ(1群3匹)に経口投与した後，経時的に後肢外側伏在静脈よりヘパリン加試験管に採血し，全血および血漿をラットと同様に処理し，放射能を測定した。

5. 尿，糞および呼気中排泄

1) ラット

^{14}C -RU 28965を雄性ラット(1群3匹)および肝障害ラット(1群3匹)に経口投与した後，代謝ケージに収容し，自然排泄尿(氷冷下採取)および糞を採取した。呼気は 20% モノエタノールアミン溶液に吸収させた。尿は蒸留水で希釈し，糞は 50% メタノールを加えホモジナイズした後，シンチレーターを加え放射能を測定した。呼気中排泄は 20% モノエタノールアミン溶液の一定量にシンチレーターを加え，放射能を測定した。

試験終了後ラットを麻酔死させ，屍体を溶解した後その一定量を取り，シンチレーターを加え残存放射能を測定した。

2) イヌ

^{14}C -RU 28965を雄性イヌ(1群3匹)に経口投与した後代謝ケージに収容し，ラットと同様の方法で尿，糞および呼気中放射能を測定した。

試験終了後代謝ケージを水で洗浄し，洗浄水をホモジナイズした後一定量を取り，シンチレーターを加え代謝ケージに付着した放射能を測定した。

6. 胆汁中排泄

雄性ラット(1群3匹)をエーテル麻酔下で総胆管にカニューレを挿入した後， ^{14}C -RU 28965を経口投与し，ボールマンケージに収容した。胆汁，尿および糞を採取し，胆汁は蒸留水で希釈した後シンチレーターを加え，放射能を測定した。尿および糞は5.と同様の方法で処理し，放射能を測定した。

試験終了後ラットを麻酔死させ，消化管内容物を採取し， 50% メタノールを加えホモジナイズした。その一定量を取りシンチレーターを加え放射能を測定した。屍体は5.と同様の方法で処理し，残存放射能を測定した。

7. 腸肝循環

雄性ラット(1群3匹)をエーテル麻酔下で総胆管にカニューレを挿入した後，6.で採取した胆汁を十二指腸に注入し，ボールマンケージに収容した。胆汁，尿および糞を採取し，6.と同様の方法で処理し放射能を測定した。また6.と同様に消化管内容物および屍体中の放射能を測定した。

8. 全身オートラジオグラフィ

^{14}C -RU 28965を雄性ラット(1群1匹)に経口投与し，経時的にエーテル麻酔死させ， -70°C のドライアイス・アセトンで凍結した。

クライオミクロトームで厚さ約 $35 \mu\text{m}$ の凍結切片を作製し，凍結乾燥後X線フィルムに密着させ， 4°C で40日間露出した。X線フィルムを現像し，オートラジオグラムを作製した。

9. 組織内分布

^{14}C -RU 28965を雄性ラット(1群3匹)に経口投与し，経時的にエーテル麻酔下頸動脈切断により放射致死させ，以下の組織を採取した。

血漿，血液，大脳，小脳，下垂体，延髄，脊髄，甲状腺，眼球，顎下腺，ハーダー腺，気管，胸腺，心，肺，肝，腎，脾，睪，副腎，白色脂肪，褐色脂肪，胃，十二指腸，空腸，結腸，膀胱，精巣，精巣上体，筋肉，骨髄，皮膚，大動脈

採取した組織はその湿重量を測定し，組織溶解剤に溶解，必要に応じて脱色した後，シンチレーターを加え放射能を測定した。血漿および血液は4.と同様の方法で処理した。

10. 胎仔移行

^{14}C -RU 28965を妊娠13日目あるいは妊娠18日目のラット(1群3匹)に経口投与した後、組織内濃度を9.と同様の方法で測定した。測定組織は妊娠13日目ラットでは血漿、血液、心、肺、肝、腎、子宮、卵巣、胎盤、羊水および胎仔とした。妊娠18日目ラットでは血漿、血液、心、肺、肝、腎、子宮、卵巣、胎盤、羊水および胎仔とし、胎仔については血液、心、肺、肝および腎を測定した。

11. 乳汁中濃度

^{14}C -RU 28965を分娩後11日前後のラット(1群3匹)に経口投与した後、経時的に乳汁および血液を採取した。採取した乳汁は組織溶解剤に溶解した後、シンチレーターを加え放射能を測定した。血液は4.と同様の方法で処理した。

12. 血漿蛋白結合率

1) *In vivo*

^{14}C -RU 28965を雄性ラットに経口投与し、エーテル麻酔下頸動脈切断により血液を採取し、血漿を分離した。イヌ血漿は4.2)で採取したものをを用いた。測定法は限外濾過法を用いた。

2) *In vitro*

雄性ラット5匹、雄性イヌ3匹および健康成人男子3名より採取した血漿に ^{14}C -RU 28965を $0.1\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $1\ \mu\text{g}/\text{ml}$ および $5\ \mu\text{g}/\text{ml}$ となるように加え、 37°C で20分間インキュベートした後、限外濾過法により蛋白結合率を測定した。

13. 代謝物の分析

1) 分析試料

^{14}C -RU 28965を雄性ラット3匹に経口投与し、投与後24時間までに排泄された尿(水冷下採取)および糞3匹分を合わせ分析試料とした。

2) 分析方法

尿に1/10容の飽和炭酸ナトリウム溶液を加えた後、3倍容の酢酸エチルで3回抽出し、抽出液を1つに合わせた。糞に50%メタノールを加えホモジナイズした後、遠心分離を行い上清を採取した。残渣に再度等容の50%メタノールを加え振とうし、同様の操作を2回繰り返して上清を1つに合わせた。尿および糞の抽出液を 30°C で減圧濃縮後、少量のメタノールに溶解し薄層クロマトグラフィ(TLC)に供した。

TLCにはシリカゲル F₂₅₄ プレート(E. Merck. F₂₅₄, 厚さ $0.25\ \text{mm}$)を用い、クロロホルム・トリエチルアミン(9:1)で $15\ \text{cm}$ 展開した。TLCに際しては標準品 RU 28965, RU 39001, RU 45179およびRU 44981をそれぞれ同時に展開し、その展開位置をリンモリブデン酸発色法により確認した。展開後 TLC プレートを X 線フィル

ムに密着させてオートラジオグラムを作製し、放射性スポットの位置を確認した。各代謝物の割合は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、メタノール $1\ \text{ml}$ を加えた後シンチレーターを加え、放射能を測定して求めた。

II. 試験結果

1. 血液および血漿中濃度

1) ラット

雄性ラットおよび肝障害ラットに ^{14}C -RU 28965を経口投与した際の血液中濃度を Fig. 3 および Table 1 に示す。

雄性ラットでは投与後4時間に最高血中濃度 $602\ \text{ng}/\text{ml}$ (RU 28965換算)を示した後、12時間まで半減期 $6.0\ \text{hr}$ 、24時間から168時間まで半減期 $91.1\ \text{hr}$ で消失した。投与後168時間までの AUC は $19.1\ \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であった。

肝障害ラットでは投与後3時間に最高血中濃度 $913\ \text{ng}/\text{ml}$ を示した後、12時間まで半減期 $4.4\ \text{hr}$ 、24時間から168時間まで半減期 $84.6\ \text{hr}$ で消失した。投与後168時間までの AUC は $21.2\ \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であった。なお血液検査の結果、肝障害ラットおよび無処理ラットの GOT は $914\pm 167\ \text{U}/\text{L}$ (平均値±標準誤差)および $111\pm 8\ \text{U}/\text{L}$ 、GPT は $350\pm 48\ \text{U}/\text{L}$ および $28\pm 3\ \text{U}/\text{L}$ であった。

2) イヌ

雄性イヌに ^{14}C -RU 28965を経口投与した際の血液中濃度および血漿中濃度を Fig. 4, Table 2 に示す。

血液中濃度は投与後3時間に最高濃度 $3.50\ \mu\text{g}/\text{ml}$ (RU 28965換算)を示し、6時間から48時間まで半減期 $16.5\ \text{hr}$ 、72時間から168時間まで半減期 $83.9\ \text{hr}$ で消失した。投与後168時間までの AUC は $104\ \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であった。

血漿中濃度は投与後4時間に最高濃度 $5.92\ \mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、6時間から48時間まで半減期 $15.5\ \text{hr}$ 、72時間から168時間まで半減期 $55.0\ \text{hr}$ で消失した。投与後168時間までの AUC は $169\ \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であった。

2. 尿、糞および呼気中排泄

雄性ラットおよび肝障害ラットに ^{14}C -RU 28965を経口投与した際の尿、糞および呼気中排泄を Table 3 に示す。

雄性ラットでは尿中には投与後6時間までに投与量の 12.7% 、24時間までに 21.1% 、120時間までに 22.0% が排泄された。糞中には投与後24時間までに 57.0% 、120時間までに 67.2% が排泄された。呼気中には投与後2時間までに 1.9% 、24時間までに 8.4% 、120時間までに 9.5% が排泄された。投与後120時間までの尿、糞および呼気中排泄量は投与量の 98.7% であった。また屍体中には 1.2% が認められた。

肝障害ラットでは尿中には投与後6時間までに投与量の13.9%, 24時間までに27.4%, 120時間までに28.6%が排泄された。糞中には投与後24時間までに41.4%, 120時間までに60.3%が排泄された。呼気中には投与後2時間までに2.0%, 24時間までに6.3%, 120時間までに7.2%が排泄された。投与後120時間までの尿, 糞および呼気中排泄は投与量の96.1%であった。また屍体中には1.7%が認められた。

2) イヌ

雄性イヌ ^{14}C -RU 28965を経口投与した際の尿, 糞および呼気中排泄を Table 4に示す。

尿中には投与後6時間までに投与量の20.6%, 24時間までに34.0%, 168時間までに40.1%が排泄された。糞中には投与後24時間までに12.6%, 72時間までに42.9%, 168時間までに45.2%が排泄された。呼気中には投与後4時間までに1.5%, 24時間までに4.2%, 72時間までに5.0%, 120時間までに5.2%が排泄された。投与後168時間までの尿, 糞および呼気中排泄は投与量の90.5%であった。またケージ洗浄液中には1.0%の放射能が認められた。

3. 胆汁中排泄

^{14}C -RU 28965を雄性ラットに経口投与した際の胆汁,

尿および糞中排泄を Table 5に示す。胆汁中には投与後6時間までに投与量の19.0%, 24時間までに21.5%, 48時間までに21.9%が排泄された。同時に採取した尿および糞中には48時間までに投与量の21.1%および38.5%が排泄された。また消化管内容物には投与量の4.1%, 屍体中には3.7%が認められた。

4. 腸肝循環

雄性ラットに ^{14}C -RU 28965を投与し, 投与後6時間までの胆汁を得, この胆汁の一部を他の雄性ラットの十二指腸内に投与した際の胆汁, 尿および糞中排泄を Table 6に示す。

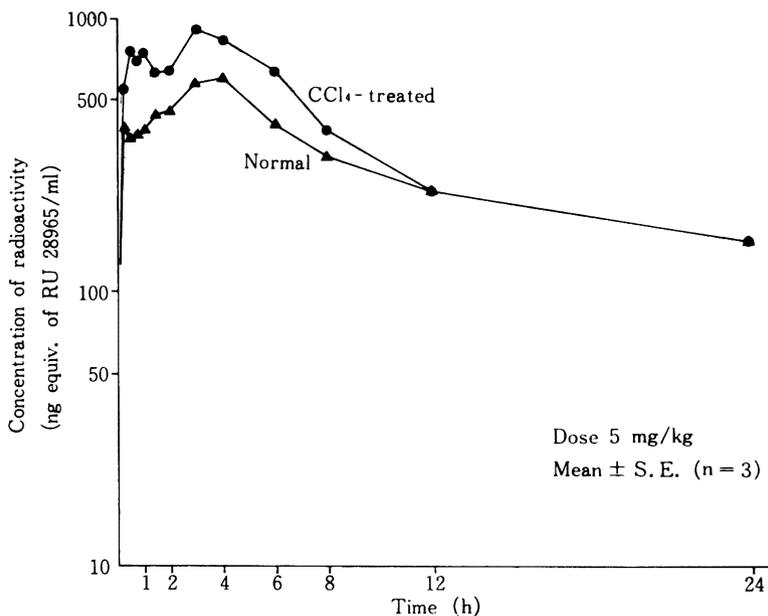
胆汁中には注入後6時間までに注入量の4.1%, 24時間までに6.1%, 48時間までに6.3%が排泄された。同時に採取した尿および糞中には48時間までに注入量の3.5%および82.1%が排泄された。また消化管内容物には注入量の1.8%が認められたが, 屍体中には放射能は認められなかった。

5. 全身オートラジオグラフィー

雄性ラットに ^{14}C -RU 28965を経口投与した際の全身オートラジオグラムを Fig. 5に示す。

投与後4時間では消化管内容物が最も高い放射活性を示し, ついで肝およびハーダー腺に高い放射活性が認め

Fig. 3 Blood concentration of radioactivity after single oral administration of ^{14}C -RU 28965 to fasting male rats



られた。また下垂体、顎下腺、気管、褐色脂肪、骨髄、脾、肺、腎、膵、皮膚、心、包皮腺および胸腺にも比較的高い放射活性が認められた。その他の組織は血液とほぼ同程度の放射活性であったが、中枢神経系および眼球は最も低かった。

投与後24時間では腸内容物およびハーダー腺が最も高い放射活性を示し、中枢神経系および眼球が最も低かった。

投与後168時間では肝、胸腺、貯精のう、脾、消化管壁、精巣および腎では比較的高い放射活性を示したが、他の組織では極めて低かった。

6. 組織内分布

雄性ラットに¹⁴C-RU 28965を経口投与した際の組織内分布を Table 7 に示す。

結腸は投与後8時間に、血漿、血液、大脳、小脳、下垂体、延髄、脊髄、眼球、ハーダー腺、気管、胸腺、肺、精巣、精巣上体、骨髄および皮膚は投与後4時間に、そ

の他の組織は投与後30分に最高濃度を示した。

投与後4時間ではハーダー腺、肝および下垂体に最も高い放射能が認められ、血漿中濃度の6.4~8.0倍を示した。これに対し眼球、大脳、小脳、延髄および脊髄では低く、血漿中濃度の29~47%であった。

投与後72時間では脊髄に最高濃度の31%、延髄、小脳、大脳、精巣、皮膚および胸腺に17~24%、血液、精巣上体、眼球、筋肉、骨髄、白色脂肪、血漿、十二指腸、気管、心、肺および腎に6~13%が認められた。他の組織はいずれも最高濃度の5%以下に減少した。

投与後168時間では脊髄、延髄、小脳、大脳、白色脂肪、筋肉および膵に72時間と同程度の放射能が認められた。眼球、精巣、血液、胸腺、皮膚および精巣上体は最高濃度の8~15%に減少し、他の組織はいずれも4%以下に減少した。

7. 胎仔移行

1) 妊娠13日目

Table 1 Blood concentrations of radioactivity after single oral administration of ¹⁴C-RU 28965 to fasting male rats

Dose : 5mg/kg

| Time (h) (min) | Concentration of radioactivity (ng equiv. of RU 28965/ml) | |
|-------------------|--|---------------------------|
| | Normal | CCl ₄ -treated |
| 5 | 124 ± 32 | 153 ± 87 |
| 15 | 394 ± 24 | 550 ± 101 |
| 30 | 365 ± 34 | 736 ± 159 |
| 45 | 373 ± 19 | 694 ± 138 |
| 1 | 389 ± 15 | 739 ± 133 |
| 1 30 | 438 ± 102 | 632 ± 112 |
| 2 | 455 ± 127 | 633 ± 145 |
| 3 | 574 ± 47 | 913 ± 318 |
| 4 | 602 ± 41 | 842 ± 285 |
| 6 | 404 ± 59 | 642 ± 45 |
| 8 | 311 ± 46 | 389 ± 12 |
| 12 | 231 ± 34 | 235 ± 29 |
| 24 | 156 ± 17 | 160 ± 25 |
| 48 | 113 ± 7 | 117 ± 13 |
| 72 | 94 ± 3 | 98 ± 8 |
| 96 | 75 ± 5 | 73 ± 6 |
| 120 | 63 ± 5 | 57 ± 5 |
| 144 | 54 ± 3 | 56 ± 3 |
| 168 | 53 ± 4 | 50 ± 5 |

Mean ± S.E. (n=3)

Fig. 4 Blood and plasma concentrations of radioactivity after single oral administration of ¹⁴C-RU 28965 to fasting male dogs

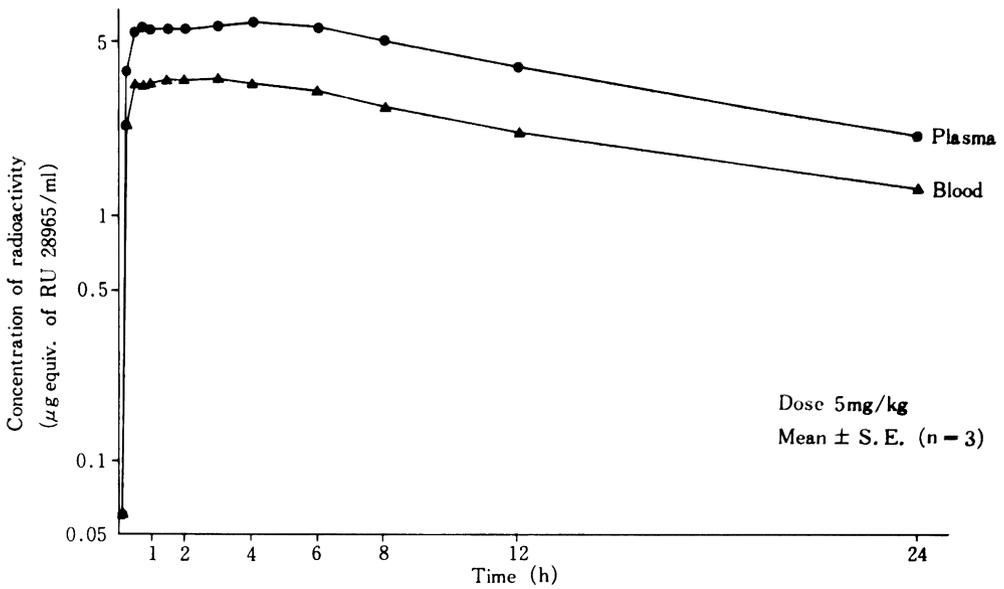


Table 2 Blood and plasma concentrations of radioactivity after single oral administration of ¹⁴C-RU 28965 to fasting male dogs

| Time (h) (min) | Concentration of radioactivity (µg equiv. of RU 28965/ml) | |
|-------------------|--|-------------|
| | Blood | Plasma |
| | 5 | 0.06 ± 0.04 |
| 15 | 2.30 ± 0.71 | 3.81 ± 1.15 |
| 30 | 3.32 ± 0.17 | 5.42 ± 0.64 |
| 45 | 3.27 ± 0.26 | 5.62 ± 0.60 |
| 1 | 3.34 ± 0.31 | 5.49 ± 0.75 |
| 1 30 | 3.47 ± 0.34 | 5.52 ± 0.72 |
| 2 | 3.45 ± 0.31 | 5.48 ± 0.79 |
| 3 | 3.50 ± 0.36 | 5.68 ± 0.79 |
| 4 | 3.36 ± 0.41 | 5.92 ± 0.76 |
| 6 | 3.13 ± 0.40 | 5.63 ± 0.84 |
| 8 | 2.73 ± 0.31 | 5.01 ± 0.70 |
| 12 | 2.16 ± 0.33 | 3.94 ± 0.64 |
| 24 | 1.31 ± 0.22 | 2.11 ± 0.37 |
| 48 | 0.52 ± 0.09 | 0.85 ± 0.17 |
| 72 | 0.28 ± 0.03 | 0.43 ± 0.07 |
| 96 | 0.20 ± 0.01 | 0.24 ± 0.02 |
| 120 | 0.15 ± 0.01 | 0.19 ± 0.01 |
| 144 | 0.15 ± 0.01 | 0.15 ± 0.01 |
| 168 | 0.12 ± 0.02 | 0.12 ± 0.01 |

Mean ± S.E. (n=3)

Table 3 Cumulative excretion of radioactivity in urine, feces and expired air as ^{14}C after single oral administration of ^{14}C -RU 28965 to fasting male rats

Dose : 5 mg/kg

| Time (h) | Excretion of radioactivity (% of dose) | | | | | | | |
|----------|--|------------|-------------|------------|-------------------------|------------|-------------|------------|
| | Normal | | | | CCl_4 -treated | | | |
| | Urine | Feces | Expired air | Total | Urine | Feces | Expired air | Total |
| 0 ~ 1 | — | — | 0.8 ± 0.1 | — | — | — | 1.0 ± 0.1 | — |
| 2 | — | — | 1.9 ± 0.3 | — | — | — | 2.0 ± 0.2 | — |
| 4 | — | — | 4.9 ± 0.6 | — | — | — | 3.5 ± 0.4 | — |
| 6 | 12.7 ± 1.2 | — | 6.7 ± 0.8 | — | 13.9 ± 2.9 | — | 4.8 ± 0.4 | — |
| 8 | — | — | 7.3 ± 0.8 | — | — | — | 5.3 ± 0.4 | — |
| 12 | 19.7 ± 2.5 | 0.0 ± 0.0 | 7.8 ± 0.9 | 27.6 ± 3.4 | 24.8 ± 4.2 | 0.0 ± 0.0 | 5.8 ± 0.4 | 30.6 ± 4.5 |
| 24 | 21.1 ± 2.5 | 57.0 ± 5.3 | 8.4 ± 0.9 | 86.5 ± 2.0 | 27.4 ± 4.6 | 41.4 ± 5.4 | 6.3 ± 0.4 | 75.1 ± 7.8 |
| 48 | 21.6 ± 2.6 | 66.1 ± 4.8 | 8.9 ± 0.9 | 96.6 ± 1.4 | 28.2 ± 4.5 | 58.2 ± 4.2 | 6.7 ± 0.5 | 93.1 ± 1.6 |
| 72 | 21.8 ± 2.7 | 67.0 ± 5.0 | 9.2 ± 0.9 | 98.0 ± 1.5 | 28.4 ± 4.6 | 59.7 ± 3.7 | 6.9 ± 0.5 | 95.0 ± 1.7 |
| 96 | 22.0 ± 2.7 | 67.1 ± 5.0 | 9.4 ± 0.9 | 98.5 ± 1.4 | 28.5 ± 4.6 | 60.2 ± 3.6 | 7.1 ± 0.5 | 95.8 ± 1.7 |
| 120 | 22.0 ± 2.7 | 67.2 ± 5.0 | 9.5 ± 0.9 | 98.7 ± 1.3 | 28.6 ± 4.6 | 60.3 ± 3.6 | 7.2 ± 0.5 | 96.1 ± 1.7 |

Residue in carcass at 120 h 1.2 ± 0.2% of dose in normal rats

1.7 ± 0.2% of dose in CCl_4 -treated rats

Mean ± S.E. (n=3)

— : Not determined

Table 4 Cumulative excretion of radioactivity in urine, feces and expired air as ^{14}C after single oral administration of ^{14}C -RU 28965 to fasting male dogs

Dose : 5 mg/kg

| Time (h) | Excretion of radioactivity (% of dose) | | | |
|----------|--|------------|-------------|------------|
| | Urine | Feces | Expired air | Total |
| 0 ~ 1 | — | — | 0.1 ± 0.0 | — |
| 2 | 8.7 ± 1.8 | — | 0.7 ± 0.1 | — |
| 4 | 14.7 ± 2.2 | — | 1.5 ± 0.2 | — |
| 6 | 20.6 ± 2.3 | — | 2.1 ± 0.3 | — |
| 8 | 24.7 ± 2.1 | — | 2.8 ± 0.3 | — |
| 12 | 28.4 ± 1.8 | 0.0 ± 0.0 | 3.5 ± 0.4 | 31.9 ± 2.1 |
| 24 | 34.0 ± 1.1 | 12.6 ± 6.0 | 4.2 ± 0.5 | 50.9 ± 6.9 |
| 48 | 37.6 ± 0.9 | 37.5 ± 2.2 | 4.7 ± 0.5 | 79.9 ± 3.1 |
| 72 | 38.9 ± 0.9 | 42.9 ± 1.0 | 5.0 ± 0.6 | 86.7 ± 1.9 |
| 96 | 39.6 ± 0.9 | 44.3 ± 0.7 | 5.1 ± 0.6 | 89.0 ± 1.4 |
| 120 | 39.9 ± 0.9 | 44.8 ± 0.6 | 5.2 ± 0.6 | 89.9 ± 1.2 |
| 144 | 40.0 ± 0.9 | 45.0 ± 0.5 | — | 90.3 ± 1.2 |
| 168 | 40.1 ± 0.9 | 45.2 ± 0.5 | — | 90.5 ± 1.1 |

Radioactivity in cage washings at 168 h : 1.0 ± 0.6% of dose

Mean ± S.E. (n=3)

— : Not determined

妊娠13日目のラットに ^{14}C -RU 28965 を経口投与した際の母体組織および胎仔への分布を Table 8 に示す。

投与後4時間では母体組織はいずれも最高濃度を示し、母体肝、母体肺および母体腎に母体血漿中濃度の2.4~6.2倍が認められ、胎盤、卵巣および子宮に1.4~1.5倍が認められた。母体心、母体血液および胎仔は母体血漿中濃度の46~77%であり、羊水は最も低く16%であった。

胎仔は投与後24時間で最高濃度を示し、母体血漿中濃度の1.7倍であり、この時胎盤は3.5倍、羊水は14%であった。

投与後48時間では胎仔は最高濃度の75%、胎盤は50%、羊水は16%であった。

2) 妊娠18日目

妊娠18日目のラットに ^{14}C -RU 28965 を経口投与した

Table 5 Cumulative excretion of radioactivity in bile, urine and feces after single oral administration of ^{14}C -RU 28965 to bile-duct cannulated fasting male rats

Dose : 5 mg/kg

| Time (h) | Excretion of radioactivity (% of dose) | | |
|----------|--|------------|------------|
| | Bile | Urine | Feces |
| 0 ~ 1 | 4.1 ± 0.8 | — | — |
| 2 | 10.9 ± 0.4 | — | — |
| 4 | 16.5 ± 0.7 | — | — |
| 6 | 19.0 ± 0.3 | 3.4 ± 1.5 | — |
| 8 | 20.0 ± 0.5 | — | — |
| 12 | 20.8 ± 0.9 | 13.3 ± 5.2 | 6.3 ± 6.0 |
| 24 | 21.5 ± 1.1 | 20.4 ± 0.5 | 23.8 ± 4.6 |
| 48 | 21.9 ± 1.3 | 21.1 ± 0.5 | 38.5 ± 1.8 |

Amount in gastro-intestinal contents at 48 h : 4.1 ± 1.5% of dose

Residue in carcass at 48 h : 3.7 ± 0.5% of dose

Mean ± S.E. (n=3)

— : Not determined

Table 6 Cumulative excretion of radioactivity in bile, urine and feces from bile-duct cannulated fasting male rats after intraduodenal injection of bile sample (0~6 h) obtained by oral administration of ^{14}C -RU 28965 to fasting male rats

Dose : 5 mg/kg

| Time (h) | Excretion of radioactivity (% of injected radioactivity) | | |
|----------|--|-----------|-------------|
| | Bile | Urine | Feces |
| 0 ~ 1 | 0.5 ± 0.1 | — | — |
| 2 | 1.2 ± 0.1 | — | — |
| 4 | 2.7 ± 0.1 | — | — |
| 6 | 4.1 ± 0.4 | 0.6 ± 0.4 | — |
| 8 | 5.0 ± 0.4 | — | — |
| 12 | 5.5 ± 0.3 | 0.6 ± 0.4 | 0.2 ± 0.2 |
| 24 | 6.1 ± 0.3 | 3.2 ± 0.8 | 56.1 ± 14.4 |
| 48 | 6.3 ± 0.2 | 3.5 ± 0.8 | 82.1 ± 0.3 |

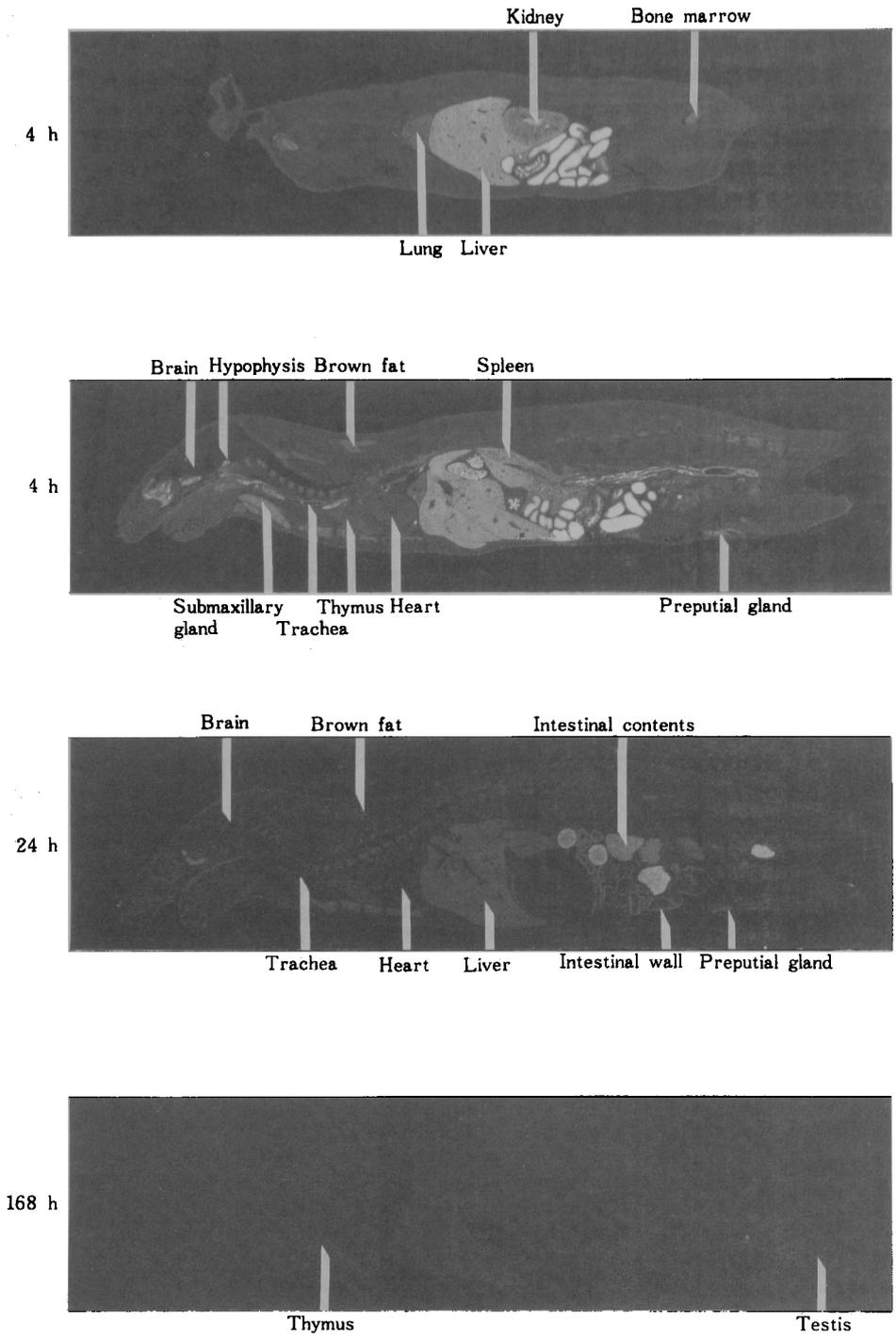
Amount in gastro-intestinal contents at 48 h : 1.8 ± 1.1% of dose

Residue in carcass at 48 h : Not detected

Mean ± S.E. (n=3)

— Not determined

Fig. 5 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity after single oral administration of ^{14}C -RU 28965 to a fasting male rat (Dose 5 mg/kg)



際の母体および胎仔組織への分布を Table 9 に示す。

投与後 4 時間では母体組織はいずれも最高濃度を示したが、胎仔は低く、母体血漿中濃度の 14~58% であり、羊水は最も低く 7% であった。

投与後 24 時間では胎仔および胎仔組織はいずれも最高濃度を示し、胎仔肝、胎仔肺、胎仔腎および胎仔心は母体血漿中濃度の 1.5~3.0 倍を示した。胎仔および胎仔血液は母体血漿中濃度と同程度であった。

投与後 48 時間では胎仔組織は最高濃度の 42~62%、胎盤は 25%、羊水は 18% であった。

8. 乳汁中濃度

分娩後 11 日前後の哺育中ラットに ^{14}C -RU 28965 を経

口投与した際の乳汁中および血液中濃度を Table 10 に示す。

乳汁中濃度は投与後 4 時間で最高濃度 1117 ng/ml (RU 28965 換算) を示した後、半減期 12.1 hr で消失した。同時に測定した血液中濃度と比較すると乳汁中濃度は投与後 15 分~24 時間では高く、1.6~3.2 倍を示したが 48 時間では血液中濃度と同程度であった。

9. 血漿蛋白結合率

1) *In vivo*

雄性ラットに ^{14}C -RU 28965 を経口投与した際、血漿中の放射性物質の蛋白結合率は投与後 30 分では 53.7%、4 時間では 77.5%、8 時間では 94.1% であった。

Table 7 Tissue concentrations of radioactivity after single oral administration of ^{14}C -RU 28965 to fasting male rats

Dose : 5 mg/kg

| Tissue | Concentration of radioactivity (μg equiv. of RU 28965/g or ml) | | | | | |
|--------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 30 min | 4 h | 8 h | 24 h | 72 h | 168 h |
| Plasma | 0.81 \pm 0.09 | 1.00 \pm 0.10 | 0.49 \pm 0.02 | 0.22 \pm 0.04 | 0.08 \pm 0.01 | 0.03 \pm 0.01 |
| Blood | 0.69 \pm 0.08 | 0.83 \pm 0.16 | 0.32 \pm 0.05 | 0.22 \pm 0.03 | 0.11 \pm 0.00 | 0.08 \pm 0.01 |
| Cerebrum | 0.17 \pm 0.01 | 0.35 \pm 0.00 | 0.14 \pm 0.01 | 0.13 \pm 0.03 | 0.08 \pm 0.01 | 0.09 \pm 0.02 |
| Cerebellum | 0.18 \pm 0.01 | 0.34 \pm 0.00 | 0.15 \pm 0.01 | 0.11 \pm 0.01 | 0.08 \pm 0.01 | 0.09 \pm 0.02 |
| Hypophysis | 3.58 \pm 0.29 | 6.36 \pm 2.53 | 1.54 \pm 0.17 | 0.45 \pm 0.08 | N.D. | N.D. |
| Medulla oblongata | 0.16 \pm 0.01 | 0.33 \pm 0.01 | 0.16 \pm 0.01 | 0.12 \pm 0.01 | 0.08 \pm 0.01 | 0.10 \pm 0.03 |
| Medulla spinalis | 0.13 \pm 0.01 | 0.29 \pm 0.00 | 0.16 \pm 0.01 | 0.12 \pm 0.01 | 0.09 \pm 0.01 | 0.12 \pm 0.03 |
| Thyroid | 4.25 \pm 0.40 | 3.53 \pm 0.53 | 0.75 \pm 0.05 | 0.28 \pm 0.05 | 0.21 \pm 0.07 | N.D. |
| Eyeball | 0.37 \pm 0.02 | 0.47 \pm 0.03 | 0.16 \pm 0.01 | 0.07 \pm 0.01 | 0.05 \pm 0.00 | 0.07 \pm 0.01 |
| Submaxillary gland | 4.08 \pm 0.21 | 3.94 \pm 0.52 | 0.81 \pm 0.03 | 0.25 \pm 0.02 | 0.21 \pm 0.03 | 0.11 \pm 0.02 |
| Harderian gland | 2.55 \pm 0.12 | 8.04 \pm 0.22 | 5.52 \pm 0.57 | 2.10 \pm 0.42 | 0.27 \pm 0.04 | 0.13 \pm 0.02 |
| Trachea | 1.53 \pm 0.18 | 2.03 \pm 0.37 | 0.54 \pm 0.03 | 0.27 \pm 0.04 | 0.14 \pm 0.03 | 0.09 \pm 0.02 |
| Thymus | 0.88 \pm 0.07 | 1.78 \pm 0.05 | 0.98 \pm 0.05 | 0.41 \pm 0.03 | 0.30 \pm 0.04 | 0.17 \pm 0.02 |
| Heart | 1.67 \pm 0.15 | 1.10 \pm 0.19 | 0.26 \pm 0.01 | 0.14 \pm 0.02 | 0.11 \pm 0.01 | 0.10 \pm 0.02 |
| Lung | 4.01 \pm 0.23 | 4.42 \pm 0.57 | 1.11 \pm 0.04 | 0.35 \pm 0.06 | 0.28 \pm 0.04 | 0.16 \pm 0.02 |
| Liver | 10.90 \pm 1.08 | 7.07 \pm 0.48 | 2.06 \pm 0.07 | 0.82 \pm 0.09 | 0.44 \pm 0.07 | 0.24 \pm 0.04 |
| Kidney | 4.71 \pm 0.21 | 4.01 \pm 0.68 | 0.93 \pm 0.06 | 0.40 \pm 0.07 | 0.28 \pm 0.03 | 0.14 \pm 0.03 |
| Spleen | 5.28 \pm 0.48 | 4.50 \pm 0.36 | 1.28 \pm 0.04 | 0.44 \pm 0.06 | 0.26 \pm 0.03 | 0.14 \pm 0.02 |
| Pancreas | 3.28 \pm 0.16 | 3.10 \pm 0.32 | 0.59 \pm 0.05 | 0.23 \pm 0.03 | 0.17 \pm 0.02 | 0.17 \pm 0.07 |
| Adrenal | 6.33 \pm 0.27 | 4.73 \pm 0.77 | 1.20 \pm 0.08 | 0.41 \pm 0.08 | 0.30 \pm 0.06 | 0.18 \pm 0.05 |
| Fat | 0.86 \pm 0.06 | 0.64 \pm 0.05 | 0.15 \pm 0.02 | 0.12 \pm 0.01 | 0.07 \pm 0.00 | 0.10 \pm 0.02 |
| Brown fat | 3.14 \pm 0.58 | 2.83 \pm 0.44 | 0.59 \pm 0.02 | 0.26 \pm 0.01 | 0.16 \pm 0.02 | 0.11 \pm 0.01 |
| Testis | 0.20 \pm 0.00 | 0.75 \pm 0.03 | 0.61 \pm 0.01 | 0.27 \pm 0.01 | 0.14 \pm 0.01 | 0.10 \pm 0.02 |
| Epididymis | 0.50 \pm 0.02 | 1.19 \pm 0.05 | 0.63 \pm 0.01 | 0.19 \pm 0.02 | 0.14 \pm 0.01 | 0.10 \pm 0.02 |
| Muscle | 1.15 \pm 0.09 | 0.90 \pm 0.11 | 0.22 \pm 0.02 | 0.13 \pm 0.02 | 0.10 \pm 0.02 | 0.11 \pm 0.02 |
| Bone marrow | 3.19 \pm 0.16 | 3.93 \pm 0.26 | 1.90 \pm 0.17 | 0.90 \pm 0.09 | 0.33 \pm 0.04 | 0.08 \pm 0.02 |
| Skin | 0.95 \pm 0.04 | 1.31 \pm 0.12 | 0.47 \pm 0.07 | 0.30 \pm 0.05 | 0.24 \pm 0.04 | 0.12 \pm 0.02 |
| Aorta | 1.99 \pm 0.26 | 1.80 \pm 0.62 | 0.29 \pm 0.03 | N.D. | 0.06 \pm 0.01 | N.D. |
| Stomach | 4.68 \pm 0.50 | 3.68 \pm 0.56 | 0.96 \pm 0.02 | 0.50 \pm 0.11 | 0.23 \pm 0.02 | 0.15 \pm 0.04 |
| Duodenum | 2.73 \pm 0.42 | 2.37 \pm 0.07 | 1.10 \pm 0.13 | 0.51 \pm 0.04 | 0.20 \pm 0.03 | 0.11 \pm 0.02 |
| Jejunum | 4.52 \pm 0.90 | 2.06 \pm 0.21 | 1.06 \pm 0.15 | 0.37 \pm 0.08 | 0.15 \pm 0.02 | 0.08 \pm 0.01 |
| Colon | 1.44 \pm 0.12 | 2.20 \pm 0.49 | 2.41 \pm 0.61 | 0.26 \pm 0.02 | 0.13 \pm 0.01 | 0.08 \pm 0.02 |
| Urinary bladder | 3.81 \pm 0.27 | 1.84 \pm 0.38 | 0.69 \pm 0.24 | 0.16 \pm 0.05 | 0.15 \pm 0.02 | 0.11 \pm 0.01 |

Mean \pm S.E. (n=3)

N.D. : Not detected

Table 8 Tissue concentrations of radioactivity after single oral administration of ^{14}C -RU 28965 to fasting 13th-day pregnant rats

Dose : 5 mg/kg

| Tissue | Concentration of radioactivity (μg equiv. of RU 28965/g or ml) | | |
|----------------|---|-----------------|-----------------|
| | 4 h | 24 h | 48 h |
| Plasma | 1.18 \pm 0.06 | 0.36 \pm 0.05 | 0.24 \pm 0.04 |
| Blood | 0.85 \pm 0.01 | 0.27 \pm 0.03 | 0.23 \pm 0.04 |
| Heart | 0.91 \pm 0.09 | 0.23 \pm 0.04 | 0.25 \pm 0.04 |
| Lung | 3.28 \pm 0.10 | 0.72 \pm 0.17 | 0.59 \pm 0.09 |
| Liver | 7.28 \pm 0.67 | 1.44 \pm 0.22 | 0.85 \pm 0.19 |
| Kidney | 2.84 \pm 0.28 | 0.58 \pm 0.09 | 0.48 \pm 0.07 |
| Uterus | 1.66 \pm 0.12 | 0.76 \pm 0.15 | 0.62 \pm 0.07 |
| Ovary | 1.68 \pm 0.12 | 0.66 \pm 0.13 | 0.55 \pm 0.08 |
| Placenta | 1.79 \pm 0.42 | 1.25 \pm 0.05 | 0.89 \pm 0.11 |
| Amniotic fluid | 0.19 \pm 0.02 | 0.05 \pm 0.00 | 0.03 \pm 0.00 |
| Fetus | 0.54 \pm 0.07 | 0.61 \pm 0.13 | 0.46 \pm 0.11 |

Mean \pm S.E. (n=3)

Table 9 Tissue concentrations of radioactivity after single oral administration of ^{14}C -RU 28965 to fasting 18th-day pregnant rats

Dose : 5 mg/kg

| Tissue | Concentration of radioactivity (μg equiv. of RU 28965/g or ml) | | | |
|----------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 4 h | 8 h | 24 h | 48 h |
| Plasma | 2.29 \pm 0.11 | 1.27 \pm 0.05 | 0.63 \pm 0.12 | 0.20 \pm 0.02 |
| Blood | 1.87 \pm 0.23 | 0.85 \pm 0.03 | 0.48 \pm 0.05 | 0.17 \pm 0.01 |
| Heart | 1.24 \pm 0.15 | 0.50 \pm 0.04 | 0.27 \pm 0.03 | 0.19 \pm 0.01 |
| Lung | 4.34 \pm 0.20 | 1.98 \pm 0.03 | 1.05 \pm 0.13 | 0.67 \pm 0.04 |
| Liver | 9.81 \pm 0.99 | 3.71 \pm 0.33 | 2.86 \pm 0.23 | 1.57 \pm 0.19 |
| Kidney | 3.75 \pm 0.19 | 1.23 \pm 0.06 | 0.86 \pm 0.12 | 0.51 \pm 0.03 |
| Uterus | 1.97 \pm 0.06 | 1.22 \pm 0.07 | 0.93 \pm 0.13 | 0.42 \pm 0.01 |
| Ovary | 1.65 \pm 0.10 | 0.94 \pm 0.01 | 0.80 \pm 0.10 | 0.49 \pm 0.02 |
| Placenta | 2.02 \pm 0.10 | 1.77 \pm 0.32 | 0.97 \pm 0.16 | 0.50 \pm 0.03 |
| Amniotic fluid | 0.17 \pm 0.01 | 0.13 \pm 0.02 | 0.05 \pm 0.01 | 0.03 \pm 0.00 |
| Fetus | 0.58 \pm 0.03 | 0.52 \pm 0.03 | 0.72 \pm 0.11 | 0.40 \pm 0.02 |
| Fetal blood | 0.31 \pm 0.04 | 0.29 \pm 0.03 | 0.63 \pm 0.12 | 0.39 \pm 0.01 |
| heart | 0.65 \pm 0.03 | 0.62 \pm 0.04 | 0.95 \pm 0.10 | 0.50 \pm 0.04 |
| lung | 0.84 \pm 0.01 | 0.86 \pm 0.05 | 1.24 \pm 0.15 | 0.68 \pm 0.02 |
| liver | 1.32 \pm 0.05 | 1.49 \pm 0.04 | 1.91 \pm 0.27 | 0.80 \pm 0.07 |
| kidney | 0.73 \pm 0.00 | 0.71 \pm 0.06 | 1.09 \pm 0.15 | 0.55 \pm 0.03 |

Mean \pm S.E. (n=3)

雄性イヌに¹⁴C-RU 28965を経口投与した際の血漿蛋白結合率は投与後30分では90.1%, 4時間では93.6%, 8時間では97.9%であった。

2) *In vitro*

¹⁴C-RU 28965濃度0.1 μg/ml, 1 μg/mlおよび5 μg/mlでの血漿蛋白結合率はラットではそれぞれ83.2%, 77.6%および67.3%, イヌでは96.7%, 98.8%および82.3%, ヒトでは94.3%, 98.4%および98.3%であった。

また5 μg/mlの血漿を1/15 M リン酸緩衝液(pH 7.4)で希釈した際,¹⁴C-RU 28965の血漿蛋白結合率はラットでは2倍希釈で78.2%, 4倍希釈で73.3%, 8倍希釈で71.1%, イヌではそれぞれ55.4%, 44.6%, 34.7%, ヒトでは98.2%, 97.5%, 91.0%であった。

10. 代謝物の分析

雄性ラットに¹⁴C-RU 28965を経口投与した際, 投与後24時間までの尿および糞中代謝物の割合をFig. 6およびTable 11, 12に示す。

尿中には未変化体が66.7%, RU 39001が5.2%, RU 44981が5.2%, RU 45179が1.0%, また未知代謝物 U₁ (Rf 値の高い順に命名)が1.4%, U₂が1.0%認められた。

糞中には未変化体, RU 44981およびRU 39001が17.9~22.1%, RU 44571および未知代謝物 F₁, F₂, F₃が3.6~7.7%認められた。

Ⅲ. 考 察

¹⁴C-RU 28965をラットおよびイヌに5 mg/kg 経口投与し, その吸収, 分布, 代謝および排泄について検討し, いくつかの知見を得た。

雄性ラットに経口投与した際の血液中濃度は投与後4時間で最高濃度を示し, また雄性イヌに経口投与した際は投与後30分から5時間にかけて高濃度で推移する事か

ら, 吸収は緩やかなものと思われる。RU 28965は塩基性物質であり, その解離定数は 9.2^{11} である事から, 酸性下では吸収され易い分子型は非常に少なく, 従って胃からはほとんど吸収されないものと考えられる。雄性イヌにおける最高血液中濃度およびAUCはラットの5倍以上であった。ラットの吸収率は後述の通り約60%と考えられ, 排泄も緩やかである事から, 原因が吸収および排泄の差とは考えにくく, 組織移行の差と推測する。

雄性ラットに経口投与した際, 尿中排泄は速く, その大部分が投与後12時間までに終了した。投与後24時間までの尿中代謝物はRU 39001が総放射能の11.4%認められた他は, いずれの代謝物も5%あるいはそれ以下と低かった。呼気中へは投与後120時間までに投与量の9.5%排泄され, この時の屍体中には投与量の1.2%が認められた。従って¹⁴C-RU 28965は投与量の約10%がオキシム部分の加水分解を受けるが, その他はあまり代謝を受けずに尿中へ排泄されるものと思われる。一方, 糞中排泄物には未変化体, RU 39001, RU 44981は20%前後でほぼ同等であった。糞中での代謝物の占める割合は尿に比べ多いが, 糞中排泄量が多いにもかかわらず胆汁排泄量が比較的少ない事から, これら代謝物中には消化管内で分解されたものが相当量含まれるものと思われる。

肝障害ラットに投与した際の血液中濃度は最高濃度は正常ラットの1.5倍であり, 尿中排泄率もやや増加する傾向を示した。しかしその差は大きくなく, 血液中濃度のAUCには差が認められなかった。従って肝障害時RU 28965の排泄パターンは大きく変化しないものと考えられた。

胆管カニューレ処置をした雄性ラットに経口投与した際, 胆汁中に投与量の21.9%, 尿中に21.1%が排泄され, 屍体中には4.1%が認められた。この時点での呼気中排

Table 10 Milk and blood concentrations of radioactivity after single oral administration of ¹⁴C-RU 28965 to non-fasting lactating rats

| Time (h) (min) | Concentration of radioactivity (ng equiv. of RU 28965/ml) | |
|-------------------|--|-----------|
| | Milk | Blood |
| 15 | 286 ± 148 (1.55) | 185 ± 77 |
| 2 | 820 ± 93 (2.36) | 347 ± 91 |
| 4 | 1117 ± 25 (2.05) | 544 ± 181 |
| 8 | 641 ± 81 (3.16) | 203 ± 6 |
| 24 | 354 ± 94 (1.91) | 185 ± 78 |
| 48 | 77 ± 17 (1.04) | 74 ± 7 |

Mean ± S.E. (n=3)

Dose : 5 mg/kg

Fig. 6 Thin-layer chromatograms of RU 28965 and its metabolites in urine and feces after single oral administration of ¹⁴C-RU 28965 to fasting male rat

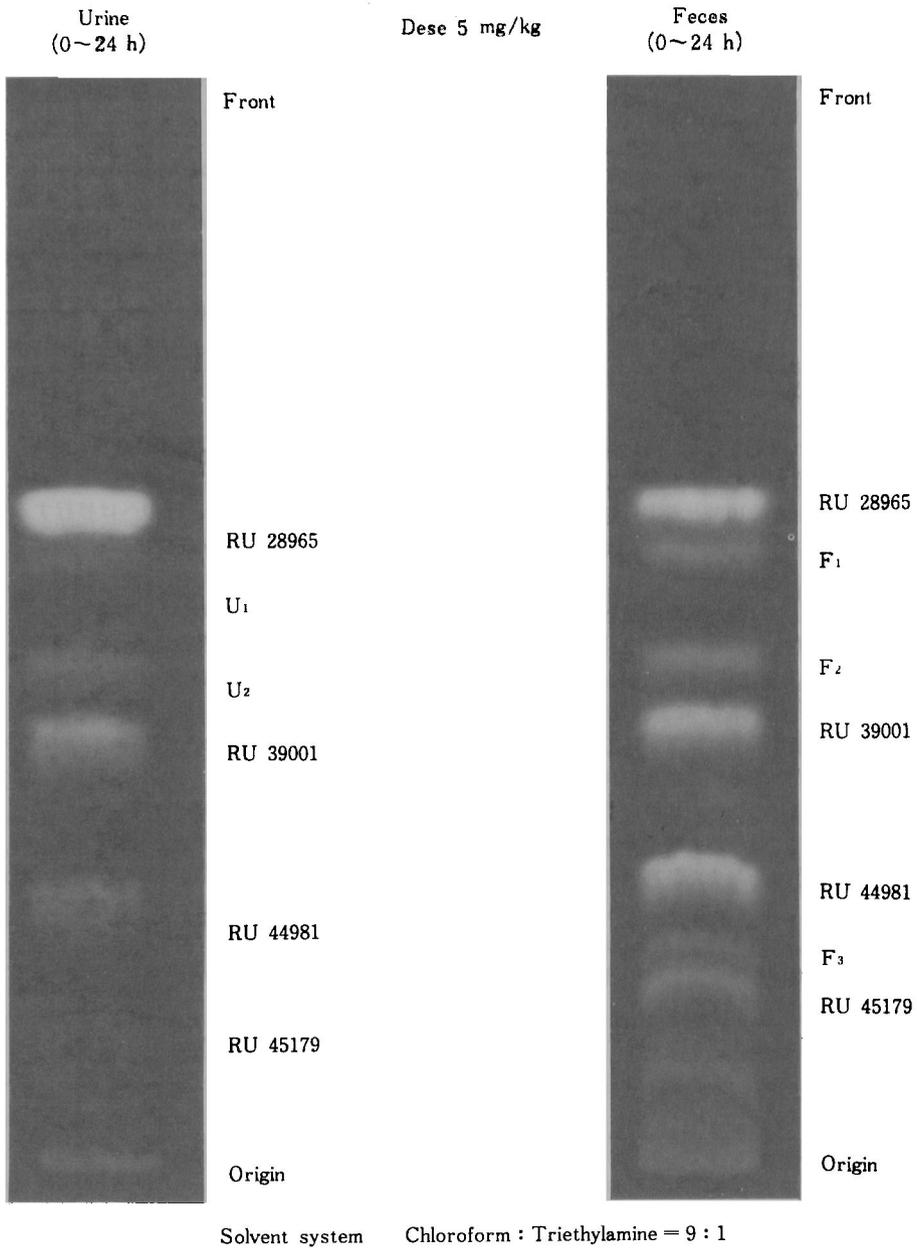


Table 11 Composition of RU 28965 and its metabolites in urine (0~24 h) after single oral administration of ¹⁴C-RU 28965 to fasting male rats

Dose : 5 mg/kg (n=3)

| Extraction ratio (%) | Composition of radioactivity (% of radioactivity in sample) | | | | | | | |
|----------------------|---|----------|----------|----------|----------------|----------------|--------|--------|
| | RU 28965 | RU 39001 | RU 44981 | RU 45179 | U ₁ | U ₂ | Origin | Others |
| 93.8 | 66.7 | 11.4 | 5.2 | 1.0 | 1.4 | 3.5 | 2.6 | 2.0 |

Table 12 Composition of RU 28965 and its metabolites in faces (0~24 h) after single oral administration of ¹⁴C-RU 28965 to fasting male rats

Dose : 5 mg/kg (n=3)

| Extraction ratio (%) | Composition of radioactivity (% of radioactivity in sample) | | | | | | | | |
|----------------------|---|----------|----------|----------|----------------|----------------|----------------|--------|--------|
| | RU 28965 | RU 39001 | RU 44981 | RU 45179 | F ₁ | F ₂ | F ₃ | Origin | Others |
| 95.3 | 22.1 | 17.9 | 20.5 | 7.7 | 4.4 | 5.9 | 3.6 | 2.7 | 10.5 |

泄が自然排泄量と同様と仮定すると、消化管からの吸収率は約60%であると考えられた。また胆汁中排泄物の再吸収は十二指腸内注入量の約10%と考えられる事から、腸肝循環がRU 28965の生体内動態におよぼす影響は小さいものと推察された。

雄性ラットに経口投与した際、組織内濃度は投与後30分または4時間で最高濃度を示し、血漿中濃度の数倍を示す組織が多かった。未変化体の0.1~1 μg/mlにおける蛋白結合率は約80%と高い事から、受動拡散による移行ではこのような高濃度を示すとは考えにくく、能動輸送による移行が行われているものと考えられる³⁾。

妊娠13日目および18日目のラットに経口投与した際、胎仔濃度は投与後4時間では母体血漿中濃度より低く、それぞれ46%、25%であった。また最高濃度を示す時間はともに24時間であり、母体各組織より著しく遅く、RU 28965は胎盤を通過しにくいものと思われる。

哺育中ラットに経口投与した際、乳汁中濃度は4時間

で最高濃度を示し、その濃度は血液中濃度の2倍程度であった。また48時間では血液と同程度の濃度まで低下した事から、RU 28965は乳汁中へは移行するものの、残留する事はないと考えられた。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムIV。RU 28965, 盛岡, 1987
- 2) 小山 優, 立野政雄, 城塚美喜雄, 山本照雄, 平山正史, 斎藤健治, 奥井 清: 健康人におけるRU 28965の吸収, 代謝及び排泄に関する研究。Chemotherapy 投稿中
- 3) 真崎美矢子, 道津安正, 山下京子, 増山泰治, 古賀宏延, 河野 茂, 山口恵三, 広田正毅, 斎藤厚, 原 耕平: マクロライド系抗生物質のヒト好中球内への移行に関する研究。第35回日本化学療法学会総会, 盛岡, 1987

ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM AND EXCRETION OF
RU 28965 IN ANIMALS

YOSHIO ESUMI, YOSHIYASU ZIN, SHINYA BAN, SHINICHI NINOMIYA, KAZUSHI HAYASHI and TETSUYOSHI YOKOSHIMA
Tokai Laboratory, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.

TERUO YAMAMOTO, MASASHI HIRAYAMA, KENJI SAITOH and KIYOSHI OKUI
Nippon Roussel Laboratories

^{14}C -RU 28965 was administered orally at a dose of 5 mg/kg to rats and dogs to study its absorption, distribution, metabolism and excretion. The following results were obtained.

1. When ^{14}C -RU 28965 was administered orally to male rats, the maximum blood concentration of radioactivity was 602 ng/ml (equivalent of RU 28965) at 4h after administration. This declined with a half life of 6.00h to 12h and with a half life of 91.1h from 24~168h.

When ^{14}C -RU 28965 was administered orally to male dogs, the maximum blood concentration of radioactivity was 3.50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (equivalent of RU 28965) at 4h after administration. Then the blood concentration of radioactivity declined with a half life of 16.5h from 6~48h and with a half-life of 83.9h from 72~168h.

2. When ^{14}C -RU 28965 was administered orally to hepatic rats, the maximum blood concentration of radioactivity was 1.5 times higher, but the AUC was similar to that of normal rats.

3. When ^{14}C -RU 28965 was administered orally to male rats, the excretion rates of radioactivity in urine, feces and expired air up to 120h were 22.0%, 67.2% and 9.5% of the dose, respectively.

When ^{14}C -RU 28965 was administered orally to male dogs, the excretion rates of radioactivity in urine and feces up to 168h were 40.1% and 45.2% of the dose, respectively, and in expired air up to 120h, 5.2% of the dose.

4. When ^{14}C -RU 28965 was administered orally to hepatic rats, the excretion rates of radioactivity in urine, feces and expired air were similar to those for normal rats.

5. When ^{14}C -RU 28965 was administered orally to male rats, the excretion rates of radioactivity in bile, urine and feces up to 48h were 21.9%, 21.1% and 38.5% of the dose, respectively.

6. When the bile obtained by oral administration of ^{14}C -RU 28965 to male rats was injected intraduodenally to other rats, the excretion rates of radioactivity in bile and urine within 48h were 6.3% and 3.5% of the injected radioactivity, respectively.

7. In autoradiograms of male rats after oral administration of ^{14}C -RU 28965, high concentrations of radioactivity were observed in the intestinal contents, liver, intestinal wall, and preputial gland, but a low concentration was observed in the central nervous system.

8. When ^{14}C -RU 28965 was administered orally to male rats, radioactivity in most tissues reached the maximum concentration at 0.5~4h after administration. High concentrations of radioactivity were observed in the liver, Harderian gland, adrenal, spleen and lung, but low concentrations in the central nervous system and eyeball.

9. When ^{14}C -RU 28965 was administered orally to female rats on the 13th and 18th days of pregnancy, the concentration of radioactivity reached a maximum at 4h after administration in the mother's tissues and at 24h in the fetus.

10. When ^{14}C -RU 28965 was administered orally to lactating rats, the milk concentration of radioactivity reached a maximum at 4h after administration, then declined with a half life of 12.1h to 48h.

11. The plasma protein binding rates of ^{14}C -RU 28965 at 0.1, 1 and 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, in rats were 83.2%, 77.6% and 67.3%, respectively; in dogs, 96.7%, 98.8% and 82.3%; and 94.3%, 98.4% and 98.3% in humans.

12. When ^{14}C -RU 28965 was administered orally to male rats, percentage concentrations of the unchanged compound, RU 39001, RU 44981 and RU 45179 were 66.7%, 11.4%, 5.2% and 1.0%, respectively, in urine and 22.1%, 17.9%, 20.5% and 7.7% in feces within 24h.