

【原著・基礎】

ラットにおける¹⁴C 標識 micafungin 単回静脈内投与後の分布および排泄

山戸 康弘・金子 勇人・山崎佐知子・藤原 友一

片島 正貴・河村 章生・寺川 雅人・加賀山 彰

藤沢薬品工業株式会社薬物動態研究所*

雄性ラットに¹⁴C 標識 MCFG を 1 mg/kg 単回静脈内投与し、投与後 504 時間 (21 日) までの血中および組織中放射能濃度推移ならびに投与後 240 時間 (10 日) までの放射能排泄について検討した。

1. 血漿中放射能濃度は投与後 5 分に 3396 ng eq./mL を示し、その後の消失推移は 3 相性を示した。投与後 24 時間の血漿中放射能濃度は 5 分値の 12.4% まで減少し、それ以降、半減期 39.3 時間で消失した。全血中放射能濃度は、投与後 5 分から 168 時間まで血漿中放射能濃度の 0.80~1.00 倍の濃度で推移したが、投与後 192 時間から全血/血漿放射能濃度比は 1.00 以上となった。

2. 投与後の放射能は、速やかにほぼ全身に分布した。投与後 5 分では、肺がもっとも高く、その組織/血漿中放射能濃度比は 1.86 であった。次が腎臓の 1.09 であった。脳、眼球、白色脂肪および精巣は血漿中濃度の 8% 以下であり、その他の組織の組織/血漿中放射能濃度比は 0.17~0.86 であった。いずれの組織も投与後 5 分あるいは 6 時間に比べて投与後 24 時間では放射能濃度は減少し、投与後 72 時間以降は白色脂肪を除いていずれの組織も血漿中放射能濃度とほぼ並行した推移で消失した。

3. 投与後 240 時間までの糞および尿中には、それぞれ投与放射能の 83.5% および 14.4% の合計 97.9% が排泄された。屍体および消化管には、それぞれ 2.8% および 0.3% が検出された。呼気中には、放射能が検出されなかった。

4. 投与後 48 時間までの胆汁および尿中には、それぞれ投与放射能の 43.9% および 13.2% が排泄され、糞中には 8.3% が排泄された。消化管および屍体には、それぞれ 4.4% および 32.2% が残存していた。

Key words: micafungin, 分布, 排泄, ラット, 標識体

Micafungin (MCFG) は細胞壁の 1,3-β-D-glucan synthase 阻害を主作用とし、*Candida* 属および *Aspergillus* 属に対して強い抗真菌作用を有する echinocandin 類抗真菌薬である。今回、ラットにおける MCFG の体内動態を明らかにする目的で、¹⁴C 標識 MCFG を雄性ラットに単回静脈内投与した後の 504 時間 (21 日) までの血中放射能濃度推移、放射能の分布および 240 時間 (10 日) までの排泄について検討した。MCFG と同じく抗真菌作用を有する echinocandin である caspofungin (MK-0991) をマウスに腹腔内投与した時の組織内濃度は、肝臓および腎臓では速やかに血漿中濃度より高くなった後 24 時間までの消失は血漿からの消失に比べて遅いこと、また、肺、脾臓、心臓などの組織からの 24 時間までの消失も非常に緩やかであることが報告されている¹⁾。したがって、MCFG についても組織からの緩やかな消失が予想されたので、投与後十分な時間までの血中放射能濃度及び排泄について検討した。

I. 実験材料および方法

1. 標識化合物および試薬

Amersham 社 (Buckinghamshire, UK) で合成された ¹⁴C 標識 MCFG (¹⁴C MCFG, Fig. 1) を試験に用

いた。¹⁴C MCFG の比放射能は 1.39 MBq/mg であり放射化学的純度は 97% 以上であった。その他の試薬および溶媒はいずれも市販品を使用した。

2. 実験動物

7 週齢の Sprague-Dawley 系雄性ラットを日本クレア株式会社より購入した。購入後の動物は、水及び飼料 (MF; オリエンタル酵母工業株式会社) を自由に摂餌さ

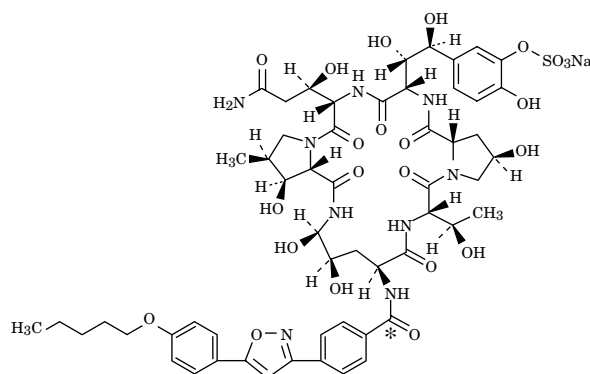


Fig. 1. Chemical structure of [¹⁴C] micafungin.
*labeling position

*大阪府大阪市淀川区加島 2-1-6

せ、恒温恒湿環境下（室温:23±1℃ 以内および湿度:55±5% 以内）で予備飼育を行った後、試験に用いた。

3. 投与液の調製および投与

[¹⁴C]MCFG を生理食塩水で溶解して 1 mg/mL の投与液を調製した。

薬物の投与は、尾静脈あるいは大腿静脈内に 1 mg/kg の割合で急速投与した。

薬物投与後のラットに給水を投与後 4 時間より、給餌を 8 時間より再開した。

4. 血液中濃度

7 週齢の雄性ラットに [¹⁴C]MCFG を 1 mg/kg 静脈内投与後 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 96, 144, 168, 192, 240, 360 および 504 時間目にエーテル麻酔下で、腹大動脈より血液を採取した。血液はただちに氷冷した後、一部は全血用試料として採取し、残りの血液は遠心分離（4℃）後に血漿を採取した。血漿中放射能濃度測定用として一部血漿を採取し、残り血漿には 3 倍希釈リン酸水溶液を容積に対して 100 分の 1 加え、未変化体測定用の試料とした。血漿中未変化体濃度の測定は、ヒト血漿中濃度定量法²⁾に準じて液体クロマトグラフィを用いて行った。

5. 組織中放射能濃度

上記の血中濃度測定試験での投与後 5 分, 6, 24, 72, 240, 360 および 504 時間のラットより脳、脳下垂体、眼球、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、白色脂肪、筋肉、精巣、皮膚、胃、空腸および結腸を採取した。胃、空腸および結腸は、消化管内容物を取り除いた後に組織を洗い、一部を採取した。脳、顎下腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、精巣は湿重量を測定後、適当量の水を加えてポリトロンホモジナイザー（KINEMATICA）でホモジネートし、各組織ホモジネート液を調製して放射能を測定した。その他の組織は全量またはその一部を採取して放射能を測定した。

6. 全身オートラジオグラフィ

Ullberg の方法³⁾に準じて全身オートラジオグラムを作製した。ラットに [¹⁴C]MCFG 静脈内投与後 5 分, 6, 24 および 240 時間に動物をエーテル麻酔死させ、ドライアイス/n-ヘキサン混液に浸して凍結した。凍結後、クライオミクロトーム（PMV 2250 型; LKB）で 60 μm の全身矢状凍結切片を作製し、凍結乾燥した。乾燥切片とイメージングプレート（I.P.; 富士写真フイルム株式会社）を密着し、シールドボックス内で 1 日露出した後、I.P. をバイオイメージングアナライザー（BAS 2000; 富士写真フイルム株式会社）を用いて、オートラジオグラムを作製した。

7. 尿、糞および呼気中排泄

ラットに [¹⁴C]MCFG を 1 mg/kg 静脈内投与後、尿・糞・呼気分離ケージ（メタポリカ CO-2 型; 株式会社

杉山元医理器）内で飼育した。投与後 0~4, 4~8, 8~24 時間、その後 1~2, 2~3, 3~4, 4~6, 6~7, 7~8, 8~9, 9~10 日の尿を、投与後 240 時間まで 24 時間間隔で糞を、投与後 72 時間まで 24 時間間隔で呼気を採取した。糞の湿重量を測定後、適当量の水を加えてポリトロンホモジナイザーで糞ホモジネート試料を調製した。呼気はメタノール/モノエタノールアミン（3:1）約 250 mL に捕集した。投与後 240 時間目にラットをエーテル下で麻酔死させ、消化管（内容物を含む）を摘出し、湿重量を測定後、適当量の水を加えてポリトロンホモジナイザーで消化管ホモジネート液を調製した。残部屍体に 6 mol/L 塩酸を約 500 mL 加えて、約 2 時間還流して溶解後、屍体溶解液の容量を測定した。最後にケージを 50% メタノールで洗浄し、洗浄液の容量を測定してケージ洗液とした。

8. 尿、胆汁および糞中排泄

ラットをエーテル麻酔下で開腹し、総胆管にポリエチレンチューブ（PE-50, INTRAMEDIC）を挿入した後に閉腹した。胆管カニューレを施したラットに [¹⁴C]MCFG を静脈内投与し、ボールマンケージ（株式会社杉山元医理器）内に収めた。投与後 0~4, 4~8, 8~24 および 24~48 時間の尿および胆汁を氷冷下で採取した。胆汁は、1 mol/L 酢酸緩衝液（pH 4.5）を適量添加した容器中に採取した。糞は 0~24 および 24~48 時間に採取した。投与後 48 時間の動物は、エーテル麻酔死させ、消化管（内容物を含む）を摘出した。糞および消化管の湿重量を測定後、適当量の水を加えてポリトロンホモジナイザーで各ホモジネート液を調製した。残部屍体は、尿、糞および呼気中排泄実験と同様に溶解して処理した。

9. 放射能の測定

全血は 100 μL に組織溶解剤 SOLUENE-350（Packard）とイソプロパノールをそれぞれ 0.5 mL 加えて溶解し、30% 過酸化水素水を 0.5 mL 加えて脱色後、液体シンチレーター HIONIC-FLUOR（Packard）10 mL を加えた。血漿、胆汁、各組織及び消化管ホモジネート液は 100 μL に SOLUENE-350 を 1 mL 加えて溶解後、液体シンチレーター ECONOFLUOR（NEN）を 10 mL 加えた。直接バイアルに入れた小臓器および組織は SOLUENE-350 を 1~1.5 mL 加えて加温溶解後、ECONOFLUOR を 10 mL 加えた。尿、ケージ洗液、糞ホモジネート液および屍体溶解液は 100 μL を採取し、SOLUENE-350 を 1 mL 加えて溶解後、HIONIC-FLUOR を 10 mL 加えた。呼気捕集液は 1 mL を採取し、HIONIC-FLUOR を 10 mL 加えた。各試料中の放射能を液体シンチレーションカウンター（LSC-1600 型, Packard）で 5 分間計測した。計数効率の補正は外部線源標準法で行い、バックグラウンドの測定には薬物無投与のラットから得られた試料を用いた。

10. 薬物速度論的パラメータの算出

平均血漿および全血中放射能濃度を基に薬物速度論的パラメータを算出した。消失半減期 ($t_{1/2}$) は、最終相となる投与後 24 時間以降の放射能濃度実測値を対数変換し、最小二乗法の直線回帰より消失速度定数 (k) を求め、 $\ln 2/k$ より算出した。無限時間までの放射能濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は、台形法により求めた最終測定可能時間 (t) までの実測値を用いて台形法により算出して求めた AUC_{0-t} と t 時間における推定放射能濃度を k で除することにより求めた $AUC_{t-\infty}$ の和で求めた。

II. 結 果

1. 血液中濃度

ラットに [^{14}C]MCFG を 1 mg/kg 静脈内投与した後の全血と血漿中放射能濃度および血漿中未変化体濃度を Table 1 および Fig. 2 に示した。

血漿中放射能濃度は投与後 5 分に 3,396 ng eq./mL を示し、その後 3 相性で消失した。投与後 15 分の血漿中放射能濃度は 5 分値の 68.3% であり、24 時間後には 12.4% であった。24 時間以降、血漿中放射能濃度は半減期 39.3 時間で消失し、その濃度は投与後 72 時間で 5 分値の 3.4%、240 時間で 0.3% まで低下した。投与後 360 時間には全例が検出限界未満となった。血漿中放射

Table 1. Plasma concentrations of micafungin and radioactivity and blood concentrations of radioactivity after intravenous dosing of [^{14}C]micafungin with 1mg/kg to rats

Time (h)	Plasma micafungin conc. ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Plasma radioactivity conc. ($\mu\text{g eq.}/\text{mL}$)	Plasma micafungin/radioactivity ratio	Blood radioactivity conc. ($\mu\text{g eq.}/\text{mL}$)	B/P ratio
0.083	3.451 \pm 0.128	3.396 \pm 0.158	1.02	3.193 \pm 0.108	0.93
0.25	2.353 \pm 0.012	2.319 \pm 0.046	1.02	2.328 \pm 0.016	1.00
0.5	2.284 \pm 0.074	2.262 \pm 0.086	1.01	2.078 \pm 0.048	0.91
1	1.989 \pm 0.115	2.028 \pm 0.088	0.98	1.981 \pm 0.074	0.97
2	1.627 \pm 0.014	1.764 \pm 0.018	0.92	1.658 \pm 0.020	0.93
4	1.129 \pm 0.032	1.565 \pm 0.011	0.72	1.370 \pm 0.012	0.87
6	0.917 \pm 0.057	1.439 \pm 0.048	0.64	1.211 \pm 0.027	0.84
8	0.615 \pm 0.019	1.173 \pm 0.032	0.53	0.995 \pm 0.022	0.84
24	0.037 \pm 0.019	0.420 \pm 0.002	0.13	0.341 \pm 0.004	0.80
48	N.D.	0.204 \pm 0.016		0.164 \pm 0.012	0.80
72	N.D.	0.114 \pm 0.000		0.092 \pm 0.001	0.80
96		0.082 \pm 0.003		0.071 \pm 0.003	0.85
144		0.032 \pm 0.001		0.031 \pm 0.001	0.98
168		0.023 \pm 0.002		0.023 \pm 0.001	0.99
192		0.015 \pm 0.002		0.016 \pm 0.001	1.07
240		0.009 \pm 0.001		0.011 \pm 0.001	1.30
360		N.D.		0.005 \pm 0.000	-
504		N.D.		0.001 \pm 0.001	-

N.D.: Not detected, -: not calculated

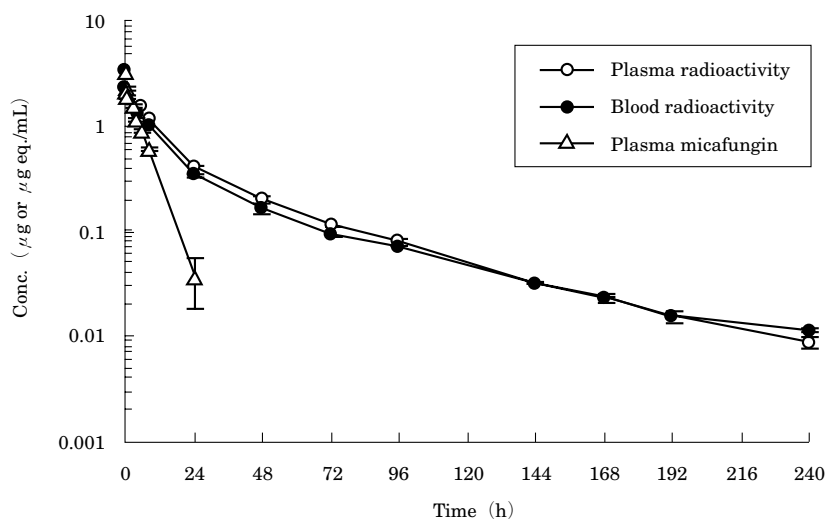


Fig. 2. Plasma concentrations of micafungin and radioactivity and blood concentrations of radioactivity after intravenous dosing of [^{14}C]micafungin with 1 mg/kg to rats. Each point represents the mean \pm S.E. of 3 rats.

Table 2. Tissue concentrations of radioactivity after intravenous dosing of [¹⁴C]micafungin with 1 mg/kg to male rats

Tissue	Radioactivity concentration (ng eq. /mL or g)						
	time						
	5 min	6 h	24 h	72 h	240 h	360 h	504 h
Plasma	3,396±158 (1.00)	1,439±48 (1.00)	420±2 (1.00)	114±0 (1.00)	9±1 (1.00)	N.D.	N.D.
Blood	3,193±108 (0.93)	1,211±27 (0.84)	341±4 (0.80)	92±1 (0.80)	11±1 (1.30)	5±0	1±1
Brain	83±5 (0.02)	56±0 (0.03)	54±2 (0.12)	33±1 (0.28)	15±7 (1.47)	6±6	N.D.
Pituitary gland	1,100±59 (0.32)	632±42 (0.43)	338±45 (0.80)	167±10 (1.46)	32±2 (3.78)	9±5	3±3
Eye ball	278±37 (0.08)	273±7 (0.18)	110±4 (0.25)	36±2 (0.31)	8±1 (0.92)	5±0	3±0
Submaxillary gland	2,905±168 (0.85)	1,583±56 (1.10)	510±15 (1.21)	155±9 (1.36)	25±13 (2.49)	18±9	N.D.
Thyroid gland	1,784±391 (0.51)	953±190 (0.64)	387±24 (0.91)	193±14 (1.69)	48±3 (5.72)	37±1	19±1
Thymus	748±38 (0.21)	1,609±61 (1.12)	617±18 (1.46)	158±16 (1.38)	15±7 (1.94)	8±8	N.D.
Heart	2,072±25 (0.60)	916±44 (0.63)	251±7 (0.59)	68±2 (0.59)	N.D.	N.D.	N.D.
Lung	6,326±119 (1.86)	2,838±85 (1.97)	999±40 (2.37)	332±8 (2.91)	61±3 (7.41)	23±3	4±4
liver	2,271±86 (0.67)	3,415±24 (2.37)	3,203±114 (7.62)	1,529±216 (13.44)	167±22 (19.31)	57±9	N.D.
Kidney	3,730±217 (10.9)	3,547±174 (2.47)	2,112±35 (5.02)	966±64 (8.48)	202±15 (24.28)	89±13	40±5
Adrenal gland	1,602±48 (0.47)	1,031±14 (0.71)	862±42 (2.04)	471±21 (4.13)	105±14 (11.96)	46±4	30±1
Spleen	2,943±75 (0.86)	2,157±70 (1.49)	958±17 (2.27)	295±8 (2.59)	71±5 (8.26)	38±4	30±2
Pancreas	1,717±27 (0.50)	1,016±28 (0.70)	331±9 (0.78)	94±9 (0.82)	6±6 (0.99)	N.D.	N.D.
Fat	234±54 (0.06)	152±2 (0.10)	71±11 (0.16)	70±8 (0.61)	48±7 (6.01)	46±8	28±2
Muscle	787±47 (0.22)	394±56 (0.27)	105±7 (0.24)	40±2 (0.34)	6±1 (0.71)	4±1	1±1
Skin	609±36 (0.17)	739±15 (0.51)	297±22 (0.70)	115±5 (1.00)	32±2 (3.70)	17±2	7±1
Testis	117±8 (0.02)	477±2 (0.33)	292±4 (0.69)	153±2 (1.34)	55±4 (6.45)	24±2	4±4
Stomach	1,728±36 (0.50)	1,073±44 (0.74)	451±30 (1.07)	139±15 (1.21)	29±0 (3.46)	18±2	16±1
Jejunum	1,344±176 (0.39)	2,192±355 (1.53)	764±85 (1.81)	171±26 (1.50)	16±1 (1.93)	7±1	3±1
Colon	1,044±23 (0.30)	1,051±41 (0.72)	362±31 (0.85)	102±11 (0.89)	11±1 (1.27)	5±0	1±1

(): ratio to plasma concentration

N.D.: not detected

Mean±S.E. n = 3 except for 504 h (n = 4)

能濃度の $AUC_{0-\infty}$ は $44.50 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。血漿中未変化体濃度は、投与後2時間目までは血漿中放射能濃度とほぼ等しく、その比は $0.92\sim 1.02$ であったが、その後の消失は放射能濃度に比べて速く、投与後24時間には、比が 0.13 まで低下した。

全血中放射能濃度は、投与後5分に $3,193 \text{ ng eq./mL}$ を示し、投与後5分から168時間まで血漿中放射能濃度の $0.80\sim 1.00$ 倍の濃度推移を示したが、投与後192時間から 1.00 倍を越えて増大する傾向にあった。全血中放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$ は $39.34 \mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。

2. 組織中放射能濃度

ラットに $[^{14}\text{C}]\text{MCFG}$ を 1 mg/kg 静脈内投与した後の組織中放射能濃度を Table 2 に示した。投与後放射能は速やかに全身に分布し、各組織の放射能濃度は、胸腺、肝臓、皮膚、精巣、空腸および結腸を除いて投与後の最初の測定時間である5分値がもっとも高かった。そのなかでも肺がもっとも高く、その組織/血漿中放射能濃度比は 1.86 、次に、腎臓の 1.09 であった。脳、眼球、白色脂肪および精巣は血漿中放射能濃度の 8% 以下であった。その他の組織は血漿中放射能濃度の $17\sim 86\%$ であった。胸腺、肝臓、皮膚、精巣、空腸および結腸の組織中放射能濃度は、投与後6時間に最高値を示した。いずれの組織も投与後5分あるいは6時間に比べて投与後24時間では放射能濃度は減少し、投与後72時間以降は白色脂肪を除いていずれの組織も血漿中放射能濃

度とほぼ並行した推移で消失した。投与後21日には、脳、顎下腺、胸腺、心臓、肝臓および膵臓で放射能は検出されなかった。その他の組織で低い放射能が検出され、それらの濃度は白色脂肪で最高値の 12% 、他の組織ではそれぞれの最高値の 2% 以下であった。

3. 全身オートラジオグラフィ

ラットに $[^{14}\text{C}]\text{MCFG}$ を 1 mg/kg 静脈内投与した後の各組織における全身オートラジオグラムを Figs. 3~5 に示した。

静脈内投与した放射能は速やかにほぼ全身に分布した。投与後5分に肺、顎下腺、胃粘膜、腎臓皮質および髄質内帯にもっとも高い放射能が検出された。次いで、舌、甲状腺、心筋、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓髄質外帯および心臓血にやや高い放射能が検出された。消化管内容物、脳および精巣を除くその他の組織に中程度の放射能が検出され、脳および精巣では非常に低い放射能が検出された。投与後6時間には、顎下腺、肺、肝臓、脾臓および腎臓にやや高い放射能が検出され、消化管内容物と脳を除くその他の組織と心臓血には中程度の放射能が検出された。脳には非常に低い放射能が検出された。消化管内容物には非常に高い放射能が検出された。

投与後24時間目の腸内容物には非常に高い放射能が検出され、肝臓および腎臓に中程度の放射能が検出された。脳を除くその他の組織は、心臓血と同程度のやや低い放射能が検出された。

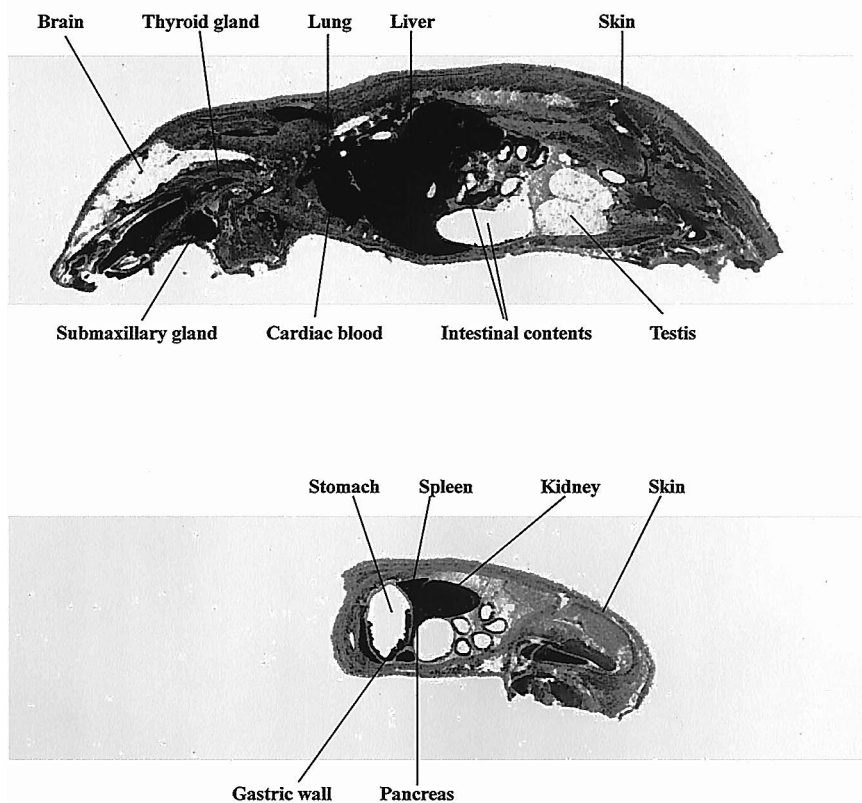


Fig. 3. Whole body autoradiograms at 5 min after intravenous dosing of $[^{14}\text{C}]\text{micafungin}$ with 1 mg/kg to rats.

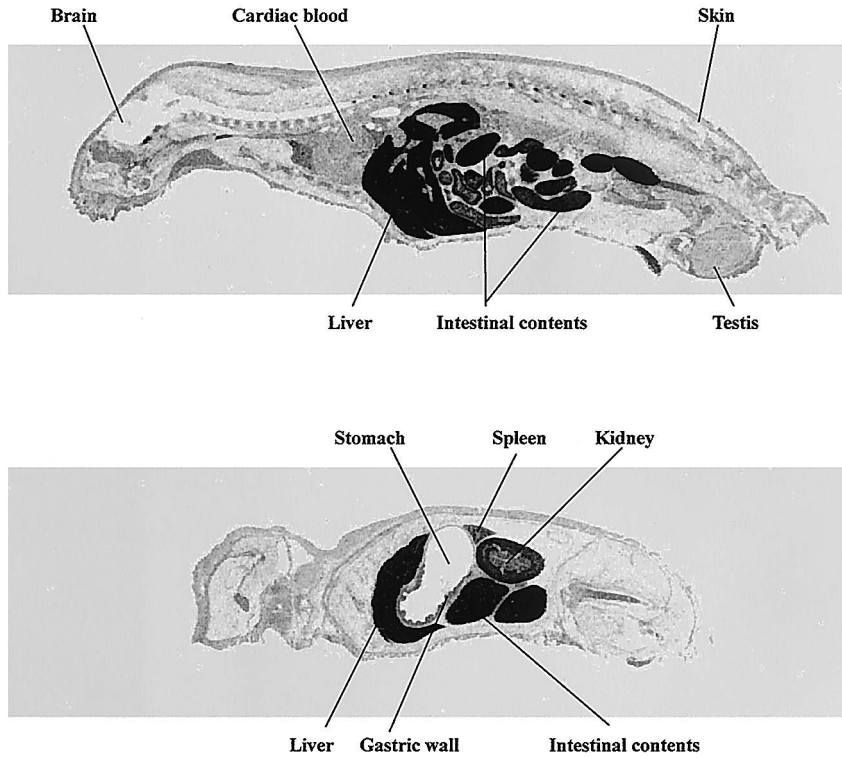


Fig. 4. Whole body autoradiograms at 24 h after intravenous dosing of [¹⁴C]micafungin with 1 mg/kg to rats.

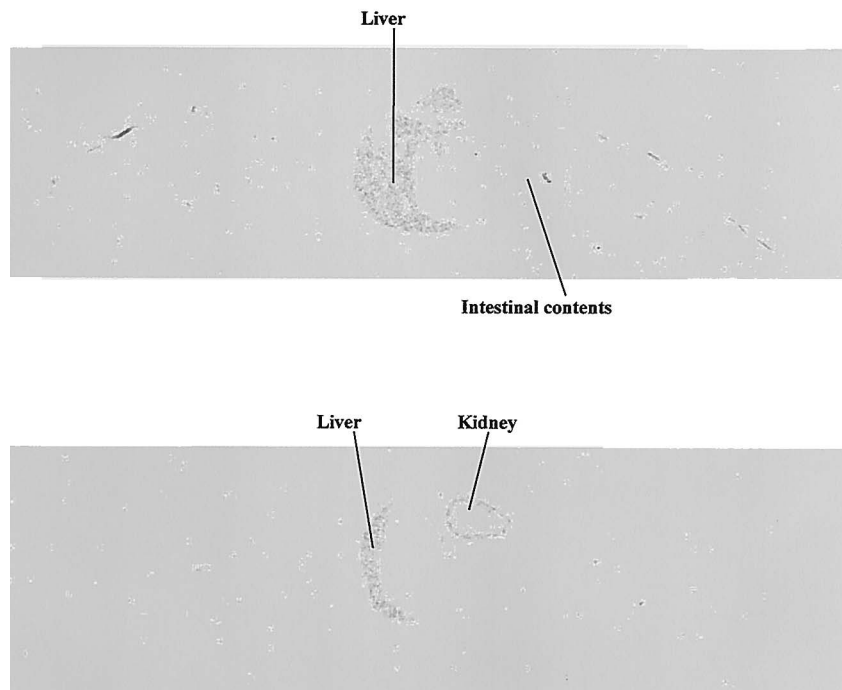


Fig. 5. Whole body autoradiograms at 240 h after intravenous dosing of [¹⁴C]micafungin with 1 mg/kg to rats.

投与後 240 時間目の肝臓及び腎臓皮質にはやや低い放射能が検出され、皮膚および腸内容物で非常に低い放射能が検出された。

一方脳では、投与直後および試験期間中で他の組織よ

りも非常に低い放射能しか検出されなかった。

4. 尿、糞および呼気中排泄率

ラットに [¹⁴C]MCFG を 1 mg/kg 静脈内投与した後の尿・糞および呼気中放射能累積排泄率を Table 3 に示

Table 3. Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces after intravenous dosing of [¹⁴C]micafungin with 1 mg/kg to rats

Time (h)	Cumulative excretion of radioactivity (% of dose)					
	urine	feces	gut*	carcass*	cage wash*	total
0- 4	0.8±0.1					0.8±0.1
0- 8	2.7±0.1					2.7±0.1
0- 24	8.9±0.5	41.0±1.4				49.8±0.9
0- 48	11.1±0.4	61.8±2.2				73.0±2.4
0- 72	12.2±0.5	69.9±3.3				82.1±3.6
0- 96	12.9±0.6	72.9±2.8				85.8±2.9
0-144	13.8±0.7	79.4±2.6				93.2±3.0
0-168	14.0±0.7	81.1±2.6				95.1±2.9
0-192	14.2±0.7	82.1±2.5				96.4±2.9
0-216	14.4±0.7	82.9±2.5				97.3±2.8
0-240	14.4±0.7	83.5±2.4				97.9±2.8
Total	14.4±0.7	83.5±2.4	0.3±0.0**	2.8±0.5	0.0±0.0	101.0±2.2

*Recovery at 240 h after dosing

**Recovery contained gastro-intestinal contents

Mean±S.E. n=3

Table 4. Cumulative excretion of radioactivity in urine, bile and feces after intravenous dosing of [¹⁴C]micafungin with 1 mg/kg to rats

Time (h)	Cumulative excretion of radioactivity (% of dose)					
	bile	urine	feces	gut*	carcass*	total
0- 4	3.6±1.7	0.6±0.1				4.2±1.6
0- 8	8.0±2.2	2.2±0.3				10.2±2.0
0-24	28.1±1.5	9.1±0.2	4.9±0.2			42.0±1.8
0-48	43.9±2.8	13.2±1.0	8.3±1.2			65.4±5.0
Total	43.9±2.8	13.2±1.0	8.3±1.2	4.4±1.0	32.2±4.4	102.0±0.8

*Recovery at 240 h after dosing

**Recovery contained gastro-intestinal contents

Mean±S.E. n=3

した。

尿中には、投与後 24 時間までに投与放射能の 8.9%、72 時間までに 12.2%、240 時間までに 14.4% が排泄された。糞中には、投与後 24 時間までに 41.0%、72 時間までに 69.9%、240 時間までに 83.5% が排泄された。投与後 72 時間までの呼気中に放射能は検出されなかった。また、投与後 240 時間の屍体および消化管にはそれぞれ投与放射能の 2.8% および 0.3% が検出された。総回収率は 101.0% であった。

5. 尿、胆汁および糞中排泄率

ラットに [¹⁴C]MCFG を 1 mg/kg 静脈内投与した後の尿、胆汁および糞中放射能累積排泄率を Table 4 に示した。

胆汁中には、投与後 4 時間までに投与放射能の 3.6%、24 時間までに 28.1%、48 時間までに 43.9% が排泄された。尿中には、投与後 24 時間までに 9.1%、48 時間までに 13.2% が排泄された。糞中に、投与後 48 時間までに 8.3% が排泄されたことから、この排泄は、胃、小腸および大腸などの消化管組織から管腔内への分泌と考えられた。また、投与後 48 時間の屍体および消化管

にはそれぞれ投与放射能の 32.2% および 4.4% が検出された。総回収率は 102.0% であった。

III. 考 察

ラットにおける MCFG の体内動態を明らかにする目的で、¹⁴C 標識 MCFG を雄性ラットに単回静脈内投与した後の血中放射能濃度推移、放射能の分布および排泄について検討した。投与後 2 時間までは放射能の 90% 以上が未変化体であったが、徐々に未変化体の占める割合は減少していった。この時の血液/血漿間濃度比は、約 1 と *in vitro* の報告⁴⁾と一致した。組織内放射能濃度は投与後 5 分に胸腺、肝臓、皮膚、精巣、空腸および結腸を除く組織で最高値を示し、速やかな組織移行性が認められた。したがって、MCFG を投与後、速やかな作用発現が期待されると考えられた。投与後 5 分での血漿に対する濃度比は肺および腎臓でそれぞれ 1.86 および 1.09 と血漿よりやや高く、一方、脳、眼球、白色脂肪および精巣は 0.02~0.08 と低く、これらの組織に放射能は移行し難いと考えられた。

[¹⁴C]MCFG を静脈内投与後の尿、糞および呼気中排泄試験の結果、投与された放射能は 240 時間までに尿

に14.4%、糞に83.5%排泄された。尿、糞および胆汁中排泄試験においても、48時間までに投与された放射能の43.9%は胆汁中に、13.2%は尿中に排泄された。したがって、^[14C]MCFGを静脈内投与後の放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されと考えられた。MCFGを投与後240時間においても、屍体残部に2.8%の放射能が残留していた。組織分布の結果より多くの組織で放射能は検出されたが、そのなかでも比較的重量の大きな組織である皮膚、筋肉、肝臓、腎臓および脂肪などが主な存在部位と考えられた。以上のことより、^[14C]MCFGを静脈内投与後の放射能の消失は緩やかではあるが、投与後240時間には大部分(約98%)の放射能が主に胆汁を介して糞中に排泄されること、組織の放射能濃度推移は、脂肪を除いて投与72時間以降は血漿中放射能濃度とほぼ並行することが明らかとなった。

文 献

1) Hajidu R, Thompson R, Sundelof J G, et al.:

- Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother* 41: 2339~2344, 1997
- 2) 山戸康弘, 金子勇人, 谷本 薫, 他: ヒト血漿中 micafungin およびその代謝物の高速液体クロマトグラフィーによる定量法。日化療会誌 50(S-1): 68~73, 2002
- 3) Ullberg S: Studies on the distribution and fate of 35 S-labelled Benzylpenicillin in the body. *Acta Radiol. Suppl.* 118: 1~100, 1954
- 4) 山戸康弘, 金子勇人, 橋本知子, 他: マウス, ラットおよびイヌにおける micafungin 単回静脈内投与後の体内動態, *in vitro* 血清蛋白結合および血球移行性。日化療会誌 50 (S-1): 30~36, 2002
- 5) 金子勇人, 山戸康弘, 寺村有理子, 他: ラットおよびイヌにおける micafungin の代謝物。日化療会誌 50(S-1): 88~93, 2002

Distribution and excretion after intravenous dosing of ^[14C]micafungin to rats

Yasuhiro Yamato, Hayato Kaneko, Sachiko Yamasaki,
Tomoichi Fujiwara, Masataka Katashima, Akio Kawamura,
Masato Terakawa and Akira Kagayama

Biopharmaceutical and Pharmacokinetic Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,
2-1-6, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514, Japan

In this study, distribution and excretion after intravenous dosing of ^[14C] micafungin (1 mg/kg) to rats and *in vitro* serum protein binding and distribution to blood cells in mouse, rat, dog and human were investigated.

1. The concentration of radioactivity in plasma at 5 min, which was the first observation point, was 3,396 ng eq./mL and decreased triexponentially. At 24 h, the concentration had decreased to approximately 12.4% of that at 5 min, and thereafter it decreased with a half-time of 39.3 h. The blood to plasma radioactivity concentration ratios were in the range of 0.80 to 1.00 for up to 7 day after dosing, and were 1.00 or more thereafter.

2. The radioactivity was widely distributed immediately after dosing. The highest radioactivity concentrations were observed in the lungs at 5 min and were 1.86 times higher than that in plasma, followed by the kidneys (1.09). The relative radioactivity concentrations in brain, eyeball, white fat and testis were less than 0.08 of that in plasma, and those in other tissues were in the range of 0.17 to 0.86. The radioactivity concentrations in all tissues examined at 24 h had decreased compared with those at 5 min or 6 h, and decreased almost in parallel with plasma radioactivity concentrations from 72 h with the exception of concentrations for white fat.

3. Up to 240 h after intravenous dosing, 83.5% and 14.4% of the radioactivity had been excreted in feces and urine, respectively. At 240 h, 2.8% and 0.3% of the radioactivity were detected in carcass and gut, respectively. In the expired air, no radioactivity was detected up to 72 h.

4. Up to 48 h after intravenous dosing, 43.9%, 13.2% and 8.3% of the radioactivity had been excreted in bile, urine and feces, respectively. At 48 h, 32.2% and 4.4% of radioactivity were detected in carcass and gut, respectively.