12S3-03

有機硝酸化合物の立体選択的体内動態と血圧降下作用

○畑中朋美、井原加代子、古寺正明、片山和憲、小泉 保
富山医薬大・薬

STEREOSELECTIVE PHARMACOKINETICS AND VASODILATING
EFFECT OF ORGANIC NITRATES

Tomomi HATANAKA, Kayoko IHARA, Masaaki KODERA,
Kazunori KATAYAMA, and Tamotsu KOIZUMI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical
University, Sugitani 2630, Toyama 930-0194

【目的】 硝酸イソソルビド (ISDN) は古くから虚血性心疾患の予防・治療薬として汎用され、体内動態や血管拡張機構に関する研究は数多い。しかし、長期使用時の耐性発現や活性代謝物の存在のため、血中濃度と薬効の関係は今だ不明である。ISDN には硝酸基の立体配座が異なる二つの薬理的に活性な異性体が存在し、これらの活性代謝物である一硝酸化合物も互いに立体異性である (Fig. 1)。立体異性体間での治療効率の違いを明らかにするためにも、pharmacokinetic (PK) / pharmacodynamic (PD) 相関の確立が望まれる。そこで本研究では、有機硝酸化合物の静脈内急速投与後の体内動態と血圧降下作用を活性代謝物も含めた PK/PD モデルで解析し、薬効強度や持続時間に及ぼす立体構造の影響について検討した。

【方法】 動物実験：8週令の Wistar 系雄性ラットに一もしくは二硝酸化合物を 50、100 もしくは 200 mg/kg 静脈内急速投与した。経時的に採血すると共に、動脈圧を観血的に測定した。血漿中の硝酸化合物は HPLC で定量した。

データ解析：一硝酸化合物投与後の血漿中濃度推移は線形 1-コンパートメントモデルに、二硝酸化合物投与後のデータは一硝酸化合物への代謝のみで消失すると仮定した 2-コンパートメントモデルに、それぞれ非線形最小二乗法によりあてはめた。平均血圧のベースラインとの差 (Δ MAP) を薬効とし、一硝酸化合物の薬効は対数線形モデルで、二硝酸化合物投与後の薬効は活性代謝物との相加反応としてシグモイド Emax モデルで、それぞれ解析した。

	R ₁ (endo)	R ₂ (exo)	R ₃ (endo)	R ₄ (exo)
Isoidide dinitrate (IIDN)	H	ONO ₂	H	ONO ₂
Isomannide dinitrate (IMDN)	ONO ₂	H	ONO ₂	H
Isosorbide dinitrate (ISDN)	ONO ₂	H	H	ONO ₂
Isoidide mononitrate (IIMN)	H	ONO ₂	H	OH
Isomannide mononitrate (IMMN)	OH	H	ONO ₂	H
Isosorbide 2-mononitrate (2-ISMN)	OH	H	H	ONO ₂
Isosorbide 5-mononitrate (5-ISMN)	ONO ₂	H	H	OH

Fig. 1 Chemical structures of stereoisomeric organic nitrates used in this study

Fig. 2 Plasma concentration and mean arterial pressure after 100 mg/kg ISDN i.v. injection to a representative rat

【結果及び考察】 体内動態：全ての一硝酸化合物静注後の血漿中濃度推移は線形1-コンパートメントモデルで解析でき、体液量に匹敵する分布容積が得られた。広範なグルクロン酸抱合を受ける一硝酸イソマンニド (IMMN) を除き¹⁾、硝酸基、水酸基共に *exo* 位にある異性体ほど高い全身クリアランス (CL_{tot}) を示した (Table 1)。二硝酸化合物投与後、その血漿中濃度は急速な二相性の衰退を示すのに対し、一硝酸化合物濃度は急速に増加した後ゆるやかに減少した (Fig. 2)。これらのデータは、先に得られた一硝酸化合物の PK パラメータを用いることにより、二硝酸化合物は活性代謝物を介してのみ消失すると仮定した2-コンパートメントモデルで説明できた。得られた代謝クリアランス (CL_{met}) は 脱硝酸される硝酸基が *exo* 位にある場合ほど高かった (Table 1)。また、CL_{met} の値は対応する CL_{tot} に比べて高く、一硝酸化合物より二硝酸化合物の方が脱硝酸されやすいことが示唆された。

血圧降下作用：一硝酸化合物投与後の血圧降下作用には最大薬効が認められず、 Δ MAP は対数線形モデルにより血漿中濃度と関係づけられた。その傾きは異性体間でほぼ一致したが (約 29 mmHg)、切片は硝酸基と水酸基が *exo* 位にあるものほど高かった。二硝酸化合物投与後の血圧降下作用は、一及び二硝酸化合物の相加的なシグモイド E_{max} モデルで解析できた (Fig. 2)。一硝酸化合物の

PD パラメータを用いて算出された Hill 係数と最大 Δ MAPはそれぞれ約 1 及び 50 mmHg で、化合物に関わらずほぼ一定値を示した。一方、一硝酸化合物の EC₅₀ (EC_{50_{mono}}) は硝酸基、水酸基共に *exo* 位にあるものほど低く、二硝酸化合物の EC₅₀ (EC_{50_{di}}) は *exo* 位にある硝酸基の数が多い異性体ほど低かった (Table 1)。また、EC_{50_{di}} は EC_{50_{mono}} より低く、脱硝酸されやすい化合物ほど強い血圧降下作用を示すことが明らかとなった。

Table 1 Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of stereoisomeric organic nitrates

Parameter	IIMN	IMMN	2-ISMN	5-ISMN
	IIDN	IMDN	ISDN	
CL _{tot}	32.0	12.6	9.03	6.57
(mL min ⁻¹ kg ⁻¹)	± 7.0	± 3.0	± 2.00	± 0.35
CL _{met}	137.	45.0	20.4	88.9
(mL min ⁻¹ kg ⁻¹)	± 7.	± 12.0	± 3.1	± 13.7
EC _{50_{mono}}	77.9	254.	184.	225.
(µg mL ⁻¹)	± 19.6	± 101.	± 75.	± 92.
EC _{50_{di}}	1.39	4.67	1.86	
(µg mL ⁻¹)	± 0.68	± 2.15	± 1.20	

Each value represents the mean ± S.D. of 9 rats

【結論】 有機硝酸化合物の急速静脈内投与後の体内動態と血圧降下作用を活性代謝物も含めた PK/PD モデルで解析した。モデル解析の結果、クリアランスや EC₅₀ の値は立体構造に著しく依存することが明らかとなり、薬効の強度や持続時間が異性体間で異なる原因と考えられた。

【Abstract】 Plasma concentration and vasodilating effect after i.v. bolus injection of stereoisomeric organic nitrates were evaluated. Pharmacokinetics of mononitrates were analyzed with a linear 1-compartment model. The distribution volumes were identical but systemic clearances were different among stereoisomers. The concentration data after dinitrate administration could be described based on a 2-compartment model for dinitrate distribution, with elimination only from central compartment via metabolism to mononitrate, and then mononitrate-dependent metabolic clearance was estimated. In the vasodilation by mononitrate administered intravenously, the maximum effect was not observed. The difference from baseline level of mean arterial pressure (Δ MAP) was related to plasma concentration with a log-linear model, and an identical slope and different intercepts among isomeric mononitrates were obtained. The pharmacological effect following dinitrate dosing were analyzed a sigmoidal E_{max} model assuming additive effect of dinitrate and mononitrate. Although almost the same Hill's constant and maximum effect values were estimated, EC₅₀ values were different among stereoisomers. The clearance and EC₅₀ values of stereoisomers with nitrate group at the *exo* position were generally higher than those at the *endo* position. It suggests that stereostructure of organic nitrates controls the vasodilator potency and duration of action.

【Reference】 1) T.B. Tzeng and H.L. Fung, Pharm. Res., 10: 22-27 (1993).