新規 β 遮断薬 Bisoprolol の生体内動態 (第 2 報) ラットにおける反復経口投与時の蓄積性

山田 泰弘, 中原 美香, 内藤 一秋, 河野 通弘

大塚 峯三, 高市 雄之

田辺製薬株式会社 生物研究所 〒335 埼玉県戸田市川岸2-2-50

Key words : Bisoprolol/ β -Adrenoceptor antagonist/Distribution/Excretion/
Consecutive oral administration/Accumulation characteristics/Rat

Metabolic Fate of the New β -Adrenoceptor Antagonist, Bisoprolol, in Animals (2) : Tissue Accumulation after Consecutive Oral Administration of ^{14}C -Bisoprolol in Rats

Yasuhiro YAMADA, Mika NAKAHARA, Kazuaki NAITO, Michihiro KOHNO,
Minezo OTSUKA and Osasi TAKAITI

Biological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.,
2-2-50, Kawagishi, Toda, Saitama 335, Japan

Summary

Accumulation characteristics of bisoprolol were studied in male rats after the consecutive oral administration (1 mg/kg/day) of ^{14}C -bisoprolol for 14 days.

1. After single oral administration of ^{14}C -bisoprolol to fasted and non-fasted rats, no significant differences were observed in the $C_{\max}$, $t_{1/2}$ and AUC (0-24 hr) values of blood radioactivity levels between two groups.

2. During the consecutive oral administration, the blood radioactivity levels at 1 hr after each dosing reached the steady-state level following the second administered dose.

3. The daily excretion of radioactivity in urine and feces was almost constant throughout the period of consecutive administration. The cumulative excretion of radioactivity in the urine and feces accounted for 72.3% and 29.3% of the total dose, respectively, within 72 hr after the final administration. The excretion pattern was similar to that achieved in the single-dosing group.

4. At 1 hr after the consecutive oral administration (7 and 14 times), levels of radioactivity in the tissues tested were not significantly higher than those after single administration. At 24 hr after the final administration, radioactivity levels in most tissues decreased near the detection limit in either administration group.

5. Thus, there was not any accumulation of the drug and its metabolites in the organs and tissues of rats following the consecutive oral administration of this drug.

緒言

Bisoprolol hemifumarate (以下 bisoprolol) は、西独 E. Merck 社で開発された持続性を有する新しいアドレナリン β_1 受容体遮断薬^{1,2)}である。本薬物は、分子内に1個の不斉炭素を有するが、ラセミ体として開発されている。すでに著者らは、本薬物のラットにおける吸収、分布および排泄について報告した³⁾。

今回、 ^{14}C で標識した bisoprolol をラットに反復経口投与した際の血中放射能濃度の推移、尿・糞中への排泄動態および組織内濃度を単回投与時のそれと比較することにより、蓄積性の有無について検討した。なお、光学異性体間の体内動態における差異の有無については、別報で報告する^{4,5)}。

実験材料および方法

1. 標識化合物

実験に使用した ^{14}C -bisoprolol (lot no. 7) は、E. Merck 社より提供されたものであり、その化学構造および標識位置を Fig. 1 に示す。その比放射能は $145 \mu\text{Ci}/\text{mg}$ であり、薄層クロマトグラフィ（プレート：Kiesel gel 60 F₂₅₄, precoated, Merck; *n*-hexane/ CHCl_3 /MeOH/*i*-PrOH/ Et_3N = 50 : 25 : 10 : 5, v/v) による放射化学的純度は 98% 以上であった。なお、 ^{14}C -bisoprolol は必要に応じ非標識の bisoprolol で希釈したのち、実験に使用した。

2. 実験動物

実験には、6～8週齢の Slc : Wistar 系雄性ラット（体重 130～215 g, 静岡県実験動物農業協同組合）を用いた。これらのうち、絶食時の血中

Fig. 1. Chemical structure and labeled position of ^{14}C -bisoprolol

★ : asymmetric carbon

放射能濃度の測定に用いたラットは、薬物投与前1晩絶食させたが、それ以外のラットは固形飼料(CE-2, 日本クレア)を自由に摂取させた。また、飲水はすべてのラットにおいて自由摂取とした。なお、最終投与時のラットの週齢を8週齢に統一するために、実験開始時の週齢を単回投与群は8週齢、7回投与群は7週齢、14回投与群は6週齢とした。

3. 投与液の調製および投与方法

投与液は ^{14}C -bisoprolol に非標識の bisoprolol を加え希釈したのち、精製水に溶解し $21.4 \mu\text{Ci}/\text{mg}/5 \text{ ml}$ に調整した。この投与液 $1 \text{ mg}/\text{kg}$ を1日1回、所定の時刻に1, 7および14日間反復経口投与した。

4. 摂食および絶食ラットにおける血中放射能濃度の測定

絶食あるいは非絶食（摂食）条件下のラットに ^{14}C -bisoprolol を単回経口投与したのち、0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 24時間に頸静脈よりヘパリン処理した注射筒を用いて血液 $0.1 \sim 0.2 \text{ ml}$ を採取し、その放射能濃度を測定した。血中放射能濃度は、投与液の比放射能から bisoprolol 当量に換算して、 $\text{ng equiv.}/\text{ml}$ として表示した。

5. 反復投与時の血中放射能濃度の測定

非絶食条件下のラットに ^{14}C -bisoprolol を1日1回14日間反復経口投与した。投与第1回～14回までの各投与後1時間（ピーク時点）および次回投与の直前（投与24時間後）に頸静脈より採血し、その放射能濃度を測定した。また、投与1, 7および14回目の各投与後0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 24時間における血中放射能濃度についても測定した。

6. 尿および糞中排泄率の測定

非絶食条件下のラットに ^{14}C -bisoprolol を1日1回14日間反復経口投与した。各投与後直ちに動物を個別の代謝ケージに収め、投与期間中および最終投与3日後まで、24時間毎に自然排泄尿および糞を分別採取した。尿は水を加え希釈したのち、糞は水を加えホモジナイズしたのち、それぞれその一定量について放射能を測定した。

7. 組織内放射能濃度の測定

非絶食条件下のラットに ^{14}C -bisoprolol を1日1回1, 7および14日間反復経口投与したのち、

1, 6, 24時間の時点でエーテル麻酔下に腹部大動脈から採血し致死させた。ついで、所定の臓器・組織を摘出し、その一部あるいは全部について、放射能を測定した。臓器・組織内放射能濃度は、投与液の比放射能から bisoprolol 当量に換算して、 $\mu\text{g equiv./g or ml}$ として表示した。なお、この実験における検出限界は、血液および血漿で $0.004 \mu\text{g/ml}$ 、下垂体で $0.14 \mu\text{g/g}$ 、甲状腺で $0.08 \mu\text{g/g}$ 、副腎で $0.02 \mu\text{g/g}$ 、それ以外の臓器・組織で $0.003 \mu\text{g/g}$ であった。

8. 放射能の測定

液体試料は、その一部を直接 Triton X-100 シンチレーター (DPO 12 g, POPOP 0.3 g, Triton X-100 1 l, toluene 2 l, methanol 300 ml) に溶解後、放射能を測定した。血液については、その $0.1 \sim 0.2 \text{ ml}$ に Soluene 350 (Packard)/isopropanol (1:1, v/v) 混液 1 ml を加え、ついで 0.5 ml の30%過酸化水素水で脱色し、2時間以上放置したのち、Hionic fluor (Packard) 10 ml を加え、それらの放射能を測定した。臓器・組織および糞については、その一部あるいはホモジネートの一部に Soluene 350 を加え溶解後、Hionic fluor を加え放射能を測定した。着色を示した試料については、血液と同様30%過酸化水素水で脱色した。放射能の測定は、すべて液体シンチレーションカウンタ (Packard, 460 CD) を用いて行い、また、計数効率の補正は外部標準線源比法を用いた。

9. 薬物速度論的パラメータの算出

薬物速度論的パラメータは、1-コンパートメントモデルを用いて算出した。血中放射能濃度-時間曲線下面積 (AUC) は台形法により求めた。

10. 統計学的処理

得られたデータについては、平均値と標準偏差で表し、各群間の有意差検定は分散分析により行った。また、 p 値が 0.05 より小さいとき有意差ありとした。

実験結果

1. 血中放射能濃度に及ぼす食餌の影響

反復投与実験においては、摂食 (非絶食) の条件下で薬物投与を行うため、薬物の吸収に及ぼす食餌の影響について検討した。 ^{14}C -bisoprolol を

Fig. 2. Blood levels of radioactivity after single oral administration of ^{14}C -bisoprolol at a dose of 1 mg/kg to fasted ($\circ$) or non-fasted ($\bullet$) male rats

Each point represents the mean and S.D. of three animals.

単回経口投与後の血中放射能濃度の経時的推移を摂食の有無について比較し、Fig. 2 に示す。

一晚絶食したラットでは、投与後 0.8 時間に最高血中放射能濃度 ($C_{\max}$) $291.7 \pm 67.9 \text{ ng equiv./ml}$ を示したのち、 6 時間まで半減期 1.3 ± 0.02 時間で消失した。一方、非絶食条件下のラットでは、投与後 1 時間に $C_{\max}$ $204.4 \pm 49.9 \text{ ng equiv./ml}$ を示したのち、 6 時間まで半減期 2.2 ± 0.3 時間で消失した。投与後 24 時間の時点における濃度は、いずれの条件下のラットにおいても検出限界

Fig. 3. Blood levels of radioactivity at 1 and 24 hr during and after consecutive oral administration of ^{14}C -bisoprolol at a once-daily dose of 1 mg/kg to male rats for 1 to 14 days

Each point represents the mean and S.D. of three animals.

Fig. 4. Blood levels of radioactivity on the 1st (●), 7th (○) and 14th (■) day during consecutive oral administration of ^{14}C -bisoprolol at a once-daily dose of 1 mg/kg to male rats for 1 to 14 days

Each point represents the mean and S.D. of three animals.

付近の濃度であった。また、投与後24時間までの血中放射能濃度—時間曲線下面積 (AUC) を比較したところ、絶食したラットで $1,110 \pm 72$ ng equiv.·hr/ml, 非絶食のラットで 979 ± 100 ng equiv.·hr/ml であり、両者の間に有意差は認められなかった。

2. 反復経口投与時の血中放射能濃度

^{14}C -bisoprolol を1日1回14日間にわたって反

復投与したときの、各回投与1時間後 (非絶食下における単回経口投与時の T_{max}) と次回投与の直前 (投与24時間後) の血中放射能濃度の日間変動を Fig. 3 に示した。

各回投与1時間後における濃度は、投与回数にかかわらずほぼ一定値 (190~230 ng equiv./ml) を示した。投与後24時間の時点における放射能濃度は検出限界付近の値であるが、投与回数が増えるに従い上昇し、11回投与でほぼ定常状態 (約 5 ng equiv./ml) となった。

単回および7回、14回反復投与後の血中放射能濃度の経時的推移を Fig. 4 に示した。7回および14回投与後の血中放射能濃度は、いずれも投与1時間後に最高濃度約 250 ng equiv./ml を示し、その後6時間まで半減期約2時間で消失した。AUC (0~24 hr) は、両者とも約 1,100 ng equiv.·hr/ml であった。これらのパラメータは、単回投与群の値と比較し有意差のないものであった。

3. 尿および糞中排泄率

^{14}C -bisoprolol を14日間にわたって反復投与したときの、反復投与期間中および最終投与後72時間までの尿および糞中への放射能の累積排泄率を Fig. 5 に示した。尿、糞中への累積排泄率は、いずれも投与回数に比例してほぼ直線的に増加した。尿および糞中への放射能の排泄率の日間変動

Fig. 5. Cumulative urinary (■), fecal (▲) and total (●) excretion of radioactivity during and after consecutive oral administration of ^{14}C -bisoprolol at a once-daily dose of 1 mg/kg to male rats for 14 days

Each point represents the mean and S.D. of four animals (All S.D. values were included in symbols).

Table I. Distribution of radioactivity in various organs and tissues at 1 hr after single or multiple (7, 14 times) oral administration of ^{14}C -bisoprolol at a once-daily dose of 1 mg/kg to male rats.

Organs and tissues	Concentration ($\mu\text{g equiv.}/\text{g or ml}$)		
	Times of administration		
	Single	7 times	14 times
Blood	0.217 ± 0.030	0.198 ± 0.019	0.218 ± 0.011
Plasma	0.287 ± 0.025	0.256 ± 0.024	0.353 ± 0.066
Cerebrum	0.018 ± 0.004	0.017 ± 0.000	0.019 ± 0.001
Cerebellum	0.015 ± 0.003	0.016 ± 0.001	0.018 ± 0.001
Hypophysis	0.198 ± 0.032	0.206 ± 0.038	0.277 ± 0.045
Eyeball	0.061 ± 0.019	0.056 ± 0.005	0.063 ± 0.006
Harder's gland	0.211 ± 0.048	0.223 ± 0.031	0.238 ± 0.043
Salivary gland	0.499 ± 0.066	0.388 ± 0.015	0.505 ± 0.101
Thyroid gland	0.183 ± 0.049	0.180 ± 0.038	0.188 ± 0.066
Myocardium	0.161 ± 0.026	0.143 ± 0.019	0.181 ± 0.031
Lung	0.594 ± 0.091	0.462 ± 0.036	0.577 ± 0.080
Liver	5.818 ± 1.682	4.405 ± 0.158	5.361 ± 0.583
Spleen	0.347 ± 0.055	0.285 ± 0.010	0.343 ± 0.033
Pancreas	0.305 ± 0.027	0.288 ± 0.012	0.330 ± 0.042
Kidney	1.104 ± 0.376	0.870 ± 0.177	1.312 ± 0.187
Adrenal gland	0.597 ± 0.071	0.440 ± 0.065	0.574 ± 0.121
Testis	0.058 ± 0.013	0.071 ± 0.003	0.079 ± 0.009
Epididymis	0.123 ± 0.018	0.131 ± 0.009	0.146 ± 0.027
Seminal vesicle	0.223 ± 0.070	0.188 ± 0.009	0.209 ± 0.026
Skeletal muscle	0.096 ± 0.013	0.096 ± 0.010	0.116 ± 0.013
Skin	0.131 ± 0.010	0.136 ± 0.034	0.163 ± 0.035
Adipose tissue	0.023 ± 0.003	0.030 ± 0.006	0.027 ± 0.009

Each value represents the mean and S.D. of three animals.

Each μg is represented by 47,508 dpm.

は非常に小さいものであった。最終投与後72時間までの総投与量に対する排泄率は、尿中に72.3%、糞中に29.3%、総計101.6%であった。

4. 組織内放射能濃度

^{14}C -bisoprolol を1, 7および14日間反復経口投与した後の組織内放射能濃度を Table I~III に示した。

投与後1時間における組織内放射能濃度を、反復投与群と単回投与群で比較すると、いずれの投与回数においても、単回投与に対して有意に高い値を示した組織はなかった (Table I)。投与後6時間においては、反復投与群のいくつかの組織で単回投与群に比し有意に高くなったが、いずれも1.6倍以下であった (Table II)。投与24時間後においては、単回投与群で肝臓、腎臓、精巣に若干

の放射能が見られた以外、他の組織における濃度は検出限界以下に低下していたが、反復投与群では、放射能の検出される組織の数が単回投与群に比し多くなった。この時点では7, 14回投与とも肝臓、腎臓および精巣が、単回投与群に比し有意に高かった (Table III)。しかしながら、それらの組織における濃度は低く、また、投与回数の増加によりその程度が増大することなかった。

考 察

ラットに ^{14}C -bisoprolol を単回経口投与したとき、本化合物は消化管から速やかにかつほぼ完全に吸収され、生体からの消失も比較的速やかであることが報告されている^{3,6)}。今回、ラットに ^{14}C -bisoprolol を反復経口投与し、放射能の臓器・組

Table II. Distribution of radioactivity in various organs and tissues at 6 hr after single or multiple (7, 14 times) oral administration of ^{14}C -bisoprolol at a once-daily dose of 1 mg/kg to male rats.

Organs and tissues	Concentration ($\mu\text{g equiv./g or ml}$)		
	Times of administration		
	Single	7 times	14 times
Blood	0.038 $\pm$ 0.005	0.047 $\pm$ 0.003	0.047 $\pm$ 0.005
Plasma	0.054 $\pm$ 0.009	0.055 $\pm$ 0.008	0.054 $\pm$ 0.004
Cerebrum	N. D.	N. D.	0.001 $\pm$ 0.002
Cerebellum	N. D.	N. D.	N. D.
Hypophysis	N. D.	N. D.	N. D.
Eyeball	0.015 $\pm$ 0.001	0.016 $\pm$ 0.001	0.019 $\pm$ 0.001* [‡]
Harder's gland	0.032 $\pm$ 0.003	0.047 $\pm$ 0.007*	0.050 $\pm$ 0.003*
Salivary gland	0.086 $\pm$ 0.013	0.082 $\pm$ 0.007	0.085 $\pm$ 0.007
Thyroid gland	N. D.	N. D.	N. D.
Myocardium	0.036 $\pm$ 0.005	0.034 $\pm$ 0.001	0.034 $\pm$ 0.005
Lung	0.088 $\pm$ 0.013	0.091 $\pm$ 0.003	0.087 $\pm$ 0.007
Liver	1.374 $\pm$ 0.211	1.356 $\pm$ 0.388	1.377 $\pm$ 0.276
Spleen	0.043 $\pm$ 0.005	0.048 $\pm$ 0.003	0.051 $\pm$ 0.008
Pancreas	0.042 $\pm$ 0.004	0.047 $\pm$ 0.004	0.049 $\pm$ 0.006
Kidney	0.157 $\pm$ 0.013	0.206 $\pm$ 0.049	0.209 $\pm$ 0.014
Adrenal gland	0.071 $\pm$ 0.022	0.070 $\pm$ 0.014	0.087 $\pm$ 0.024
Testis	0.044 $\pm$ 0.003	0.055 $\pm$ 0.005*	0.059 $\pm$ 0.001*
Epididymis	0.049 $\pm$ 0.002	0.053 $\pm$ 0.005	0.056 $\pm$ 0.004
Seminal vesicle	0.053 $\pm$ 0.026	0.047 $\pm$ 0.004	0.055 $\pm$ 0.006
Skeletal muscle	0.030 $\pm$ 0.001	0.032 $\pm$ 0.001	0.035 $\pm$ 0.006
Skin	0.026 $\pm$ 0.003	0.035 $\pm$ 0.003*	0.038 $\pm$ 0.003*
Adipose tissue	N. D.	0.004 $\pm$ 0.003	0.004 $\pm$ 0.006

Each value represents the mean and S.D. of three animals.

Each μg is represented by 47,508 dpm.

* : Significantly different from the single dose ($p < 0.05$).

[‡] : Significantly different from the 7 times dose ($p < 0.05$).

N.D. : Not detected.

織への蓄積性の有無について検討した。

反復投与実験は非絶食（摂食）の条件下で行うため、本薬物の吸収に対する食餌の影響を検討したところ、非絶食の条件下のラットにおける血中放射能濃度は、絶食したラットに比し投与後初期で若干低く、消失半減期も長かった。しかしながら、AUC (0~24 hr) では両者の間に有意な差は認められなかったことから、本薬物の消化管からの吸収に及ぼす食餌の影響は非常に少ないものと考えられた。

^{14}C -bisoprolol を14日間にわたって反復投与したときの、反復投与期間中の各回投与1時間後の血中放射能濃度は投与2回目からほぼ一定であ

り、投与回数に伴い上昇することはなく、日間変動も小さいものであった。24時間後の濃度は検出限界付近の濃度であったが、投与回数の増加に伴い上昇し、投与11回目ではほぼ定常状態となった。また、反復投与7および14日目の血中放射能濃度の推移を単回のそれと比較したところ、最高血中放射能濃度を含めた速度論的パラメータに有意な差は認められなかった。これらのことから、本薬物を反復投与しても、本薬物の吸収や排泄動態が大きく変動することはないものと判断された。

反復投与時の尿および糞中への放射能の排泄量は、累積投与量に比例して直線的に増加するとともに、最終投与後72時間までに総投与量の72.3%

Table III. Distribution of radioactivity in various organs and tissues at 24 hr after single or multiple (7, 14 times) oral administration of ^{14}C -bisoprolol at a once-daily dose of 1 mg/kg to male rats.

Organs and tissues	Concentration ($\mu\text{g equiv./g or ml}$)		
	Single	Times of administration 7 times	14 times
Blood	N. D.	N. D.	0.006 ± 0.002
Plasma	N. D.	N. D.	N. D.
Cerebrum	N. D.	N. D.	N. D.
Cerebellum	N. D.	N. D.	N. D.
Hypophysis	N. D.	N. D.	N. D.
Eyeball	N. D.	N. D.	N. D.
Harder's gland	N. D.	0.010 ± 0.001	0.012 ± 0.001
Salivary gland	N. D.	N. D.	N. D.
Thyroid gland	N. D.	N. D.	N. D.
Myocardium	N. D.	N. D.	N. D.
Lung	N. D.	0.003 ± 0.002	0.002 ± 0.003
Liver	0.927 ± 0.004	$0.075 \pm 0.009^*$	$0.070 \pm 0.006^*$
Spleen	N. D.	N. D.	0.007 ± 0.007
Pancreas	N. D.	N. D.	N. D.
Kidney	0.004 ± 0.001	$0.016 \pm 0.001^*$	$0.017 \pm 0.001^*$
Adrenal gland	N. D.	N. D.	N. D.
Testis	0.010 ± 0.001	$0.013 \pm 0.001^*$	$0.013 \pm 0.001^*$
Epididymis	N. D.	0.003 ± 0.003	N. D.
Seminal vesicle	N. D.	0.005 ± 0.005	0.002 ± 0.003
Skeletal muscle	N. D.	N. D.	N. D.
Skin	N. D.	0.007 ± 0.003	0.003 ± 0.005
Adipose tissue	N. D.	N. D.	N. D.

Each value represents the mean and S.D. of three animals.

Each μg is represented by 47,508 dpm.

*: Significantly different from the single dose ($p < 0.05$).

N.D.: Not detected.

が尿中に、29.3%が糞中に排泄され、総計 101.6 %となった。この排泄パターンは、先に報告した単回投与時³⁾のそれと同様であった。これらのことから、本薬物は反復投与においても尿および糞を介して、速やかにかつほぼ完全に排泄されることが明らかとなった。また、24時間毎に尿および糞中に排泄される放射能の割合がほぼ一定であったこと、反復投与時の血中放射能濃度の推移に大きな差が認められなかったことから、本薬物を反復投与しても、肝臓の薬物代謝酵素活性を誘導あるいは阻害することは非常に少ないものと考えられた。事実、湯浅らは⁷⁾本薬物をラットに反復投与したとき、高投与量(540 mg/kg)でアミノピリンN脱メチル化酵素活性の軽度な上昇が認められ

たが、アニリン水酸化酵素活性については異常はみられなかったと報告している。これらのことから、肝臓の薬物代謝酵素活性の誘導があったとしても著しく軽微なものと考えられる。

7および14回反復投与後1時間における臓器・組織内放射能濃度は、検討したいずれの組織においても、単回投与時のそれと比較し有意差のないものであった。24時間における濃度を単回投与群と比較すると、単回投与群では、肝臓、腎臓および精巣にわずかな放射能が見られた以外、他の組織における濃度は検出限界以下に低下していたが、反復投与群では、検出される組織の数が単回に比し若干多くなった。しかしながら、これらの組織における濃度は、投与後7日目ではほぼ定常状

態に達していたことから、特定の組織に本薬物やその代謝物が蓄積・残留することは非常に少ないものと判断された。

以上のことから、本薬物の反復投与による臓器・組織への蓄積・残留性は極めて小さく、また、肝臓の薬物代謝酵素活性に及ぼす影響もほとんどないものと考えられる。これらの知見は、Bührlingらの所見⁶⁾と大略一致するものであった。

要 約

雄性ラットに ^{14}C -bisoprolol (1 mg/kg/day) を1日1回14日間反復経口投与したときの、臓器・組織中への放射能の蓄積性の有無について検討した。

1. 反復投与期間中の各回投与1時間後の血中放射能濃度は、投与後1日目からほぼ一定の値を示し、日間変動は小さかった。

2. 反復投与7、14日目の血中放射能濃度の経時的推移を単回投与時のそれと比較したところ、最高血中濃度、消失半減期、 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ とも有意

な差は認められなかった。

3. 反復投与期間中、尿および糞中への放射能の排泄はほぼ定量的に行われ、最終投与後72時間までの尿中排泄率は総投与量の72.3%、糞中排泄率は29.3%、総計101.6%であった。尿、糞中への排泄パターンは単回投与時と同様であった。

4. 反復投与群(7回、14回)の最終回投与1時間後の組織内放射能濃度は、単回投与群のそれと比較し有意差のないものであった。また、24時間後のそれは肝臓、腎臓および精巣で有意に高かったが、それらの組織における濃度は、投与7日目ではほぼ定常状態に達していた。

5. 以上のことから、本薬物を反復経口投与しても、特定の組織に蓄積・残留することは非常に少ないものと考えられた。

謝 辞

本研究にあたり、終始御鞭撻いただいた当研究所長、針谷祥一博士に深謝致します。

文 献

- 1) Haeusler, G., Schliep, H.J., Schelling, P., Becker, K.H., Klockow, M., Minck, K.O., Enenkel, H.J., Schulze, E., Bergmann, R., Schmitges, C.J., Seyfried, C. and Harting, J.: High β_1 -selectivity and favourable pharmacokinetics as the outstanding properties of bisoprolol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **8** (Suppl. 11): S2-S15 (1986).
- 2) Schliep, H.J. and Harting, J.: β_1 -Selectivity of bisoprolol, a new β -adrenoceptor antagonist, in anesthetized dogs and guinea pigs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **6**: 1156-1160 (1984).
- 3) 山田泰弘, 中原美香, 内藤一秋, 河野通弘, 大塚峯三, 高市雄之: 新規 β 遮断薬 Bisoprolol の生体内動態 (第1報) —ラットにおける吸収、分布および排泄。薬物動態, **4** (2) 1-16 (1989)。
- 4) 鈴木健彦, 堀切勇児, 溝辺雅一, 野田和夫, 鯨島政義: 新規 β 遮断薬 ビソプロロールの光学異性体のイヌにおける体内動態。薬物動態, 投稿原稿作成中 (1989)。
- 5) 鈴木健彦, 堀切勇児, 溝辺雅一, 野田和夫, 鯨島政義: 新規 β 遮断薬 ビソプロロールのヒトにおける体内動態, 薬物動態, 投稿原稿作成中 (1989)。
- 6) Bührling, K.U., Sailer, H., Faro, H.P., Leopold, G., Pabst, J. and Garbe, A.: Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol- ^{14}C in three animal species and in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **8** (Suppl. 11): S21-S28 (1986).
- 7) 湯浅啓史, 川合是彰, 堀 正樹, 野口祐三, 山手丈至, 信田 敏, 丸山喜弘, 工藤 悟, 竹原孝一: フマル酸 ビソプロロールのラットを用いた経口投与法による3カ月間亜急性毒性試験。基礎と臨床, **23** (8): 投稿中 (1989)。